

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS
LABORATORIAIS EM SAÚDE

Caio Amaral Torres de Araujo

Os organofosforados: da Segunda Guerra Mundial à agricultura

**Rio de Janeiro,
2013**

Caio Amaral Torres de Araujo

Os organofosforados: da Segunda Guerra Mundial à agricultura

Trabalho de conclusão de curso apresentada a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para a aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Tânia de Oliveira Camel

Co-orientador: Emanuele Amorim Alves

Rio de Janeiro

2013

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Histórico da utilização de armas químicas durante a Primeira Guerra Mundial.....	7
Figura 2	Ataques com Cloro.....	8
Figura 3	Descontaminação de soldado em treinamento.....	13
Figura 4	Roupage especial para evitar contaminação por armas químicas....	15
Figura 5	Descarte de substâncias utilizadas como armas químicas.....	16
Figura 6	Ação de íons nos receptores neuronais.....	20
Figura 7	Estrutura molecular básica dos organofosforados.....	22
Figura 8	Fórmula geral e variações moleculares das substâncias Organofosforadas.....	23
Figura 9	Esquema um: hidrólise da acetilcolina.....	26
Figura 10	Esquema dois: inibição da hidrólise acetilcolina.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais ações dos gases neurotóxicos no organismo humano.....	24
Tabela 2	Classificação quanto a DL50.....	35
Tabela 3	Relação da cor com o nível de risco.....	36

SUMÁRIO

RESUMO

INTRODUÇÃO	1
1 BREVE CONTEXTO HISTÓRICO DO USO DE SUBSTÂNCIAS COMO ARMAS QUÍMICAS	2
1.1 NOVAS ARMAS QUÍMICAS E O ÁPICE DA SUA UTILIZAÇÃO.....	3
1.2 ORGANOFOSFORADOS: A ARMA QUÍMICA QUE ASSOMBROU A SEGUNDA GUERRA MUNDIAL.....	11
1.3 AGENTES NEUROTÓXICOS EM OUTROS CAMPOS DE BATALHA.....	18
2 OS ORGANOFOSFORADOS E SUA AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO E SUAS MOLÉCULAS	19
2.1 A ACETILCOLINA E OS RECEPTORES COLINÉRGICOS.....	19
2.2 OS ORGANOFOSFORADOS NA INIBIÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE.....	21
3 PRAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS	28
3.1 CLASSIFICAÇÃO DOS AGROTÓXICOS.....	32
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

RESUMO

Esse trabalho apresenta o contexto histórico de criação e uso inicial dos organofosforados em guerras químicas e a sua posterior aplicação. O termo *guerra química* é empregado para designar guerras que utilizam armas com efeitos químicos e poder de destruição, como gases tóxicos, ácidos, substâncias irritantes, etc (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009). Destaca-se que os organofosforados continuam presentes, atualmente, através da sua aplicação na agricultura. Essa forma mais recente de uso tem sido objeto de pesquisas e controle dos órgãos mundiais de saúde pública, já que pode trazer malefícios aos trabalhadores rurais e aos consumidores. O Brasil é um dos líderes de produção de alimentos e utiliza os organofosforados na defesa contra pragas ou para acelerar o crescimento das plantas.

Palavras Chave: organofosforados, armas químicas, agrotóxicos, praguicidas, gás dos nervos.

INTRODUÇÃO

As substâncias químicas estão muito presentes no cotidiano. Algumas, devido aos seus efeitos letais ou profiláticos foram aplicadas frequentemente em guerras. Nos períodos entre guerras, alguns países investem grande parte dos seus recursos em pesquisas para o desenvolvimento de produtos que possam ser utilizados militarmente. Esses produtos apresentam geralmente grande poder bélico e durante os períodos de guerra uma quantidade significativa de novas substâncias é colocada em uso, para serem testadas quanto ao seu poder destrutivo (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009).

Os historiadores e cientistas utilizam o termo *guerra química* para designar guerras que empregam armas com efeitos químicos e poder de destruição, como: gases tóxicos, ácidos, substâncias irritantes, entre outras (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009). Dentre as substâncias usadas para esse fim destacam-se os organofosforados. Essas substâncias que foram sintetizadas no período da Segunda Guerra Mundial, obtendo um destaque maior que as substâncias cloro, cianeto, fosgênio, gás mostarda e organoclorados, devido a sua alta difusão no ar, a baixa bioacumulação, a rápida hidrólise no organismo, os altos índices de letalidade (via aérea, dérmica e por ingestão), dentre outros efeitos que serão abordados no trabalho.

Atualmente, um novo emprego foi dado a essa classe de substâncias. Além da aplicação bélica, os organofosforados continuam presentes através da sua aplicação na agricultura, sendo esta última, objeto de pesquisas e controle de órgãos mundiais de saúde pública, já que sua utilização pode causar dano aos trabalhadores rurais. O Brasil é um dos líderes da produção de alimentos e utiliza organofosforados na defesa contra pragas, ou para acelerar o crescimento das plantas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) está muito envolvida na fiscalização desses produtos químicos, assim como a Agência de Proteção ao Ambiente (EPA) dos Estados Unidos (VOMMARO et. al., 2010).

O fato de uma classe de substâncias que teve, por mais de uma vez, seu emprego associado à destruição humana, pois afeta diretamente o sistema nervoso central, estar sendo utilizado atualmente como agrotóxico chamou a minha atenção e constitui motivação suficiente para o desenvolvimento dessa pesquisa. Expor as circunstâncias do seu uso inicial e confrontá-las com as de seu uso na atualidade, bem como apresentar seus efeitos toxicológicos, tornou-se uma necessidade que pretendo contribuir com esse trabalho.

O presente trabalho apresenta o emprego das substâncias organofosforadas como armas químicas nas guerras, e o seu uso no período atual na agricultura. Constitui-se de três partes fundamentais: o estudo histórico do surgimento e o emprego dos organofosforados como armas químicas durante a guerra, e outros conflitos; a apresentação da farmacodinâmica, farmacocinética e toxicologia das substâncias organofosforadas no organismo humano; a investigação da aplicação dos organofosforados nos dias atuais, mais precisamente na agricultura. Para alcançar tal objetivo, recorreu-se à revisão bibliográfica de artigos, livros, dissertações e documentos.

1 BREVE CONTEXTO HISTÓRICO DO USO DE SUBSTÂNCIAS COMO ARMAS QUÍMICAS

Existem dados históricos de milhares de anos acerca de substâncias químicas, utilizadas como artifício bélico. Desde os períodos da China antiga, com o uso de gás de arsênico, e até mesmo antes quando espartanos utilizaram gases nocivos e gás carbônico produzido pelo fogo para intoxicar a população e os guerrilheiros. O império romano fez uso de substâncias químicas de variados gêneros, - contra o império dos Carakitanos espanhóis, e países como a Turquia - como sedativos, tais substâncias usadas causavam choques pulmonares e cegueira. O próprio Leonardo da Vinci esteve envolvido na busca por compostos que poderiam ser tóxicos. Ele desenvolveu uma arma de sulfeto de arsênio e “*verdigris*” (pigmento verde obtido a partir do acetato de cobre) no século XV (COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Na Guerra da Criméia, entre 1853 e 1856, os Aliados (Reino Unido, França e Piemonte-Sardenha), investiram contra o Império Russo, no cerco de Sevastopol. Alguns cientistas propuseram o uso de cianeto na água a ser utilizada pelos inimigos, porém o Departamento de Artilharia Britânico considerou ser “Ruim uma guerra onde ocorria o envenenamento de poços d’água utilizado pelos inimigos” (COLASSO e AZEVEDO, 2011; p140). O cientista que planejou esse ataque, Lyon Playfair, refere-se de forma desumana acerca desse assunto:

Não há sentido em tal objeção. Considera-se um modo legítimo de guerra contaminar reservatórios com metal fundido, que se espalha entre os inimigos e produz um dos modos mais terríveis de morte. Porque vapores venenosos que matam os homens sem sofrimento é considerado modo ilegítimo de guerra, isso é incompreensível. A guerra é destruição, e quanto mais destrutiva possa ser com o

mínimo de sofrimento, mais cedo serão encerrados aqueles métodos bárbaros de proteção dos direitos nacionais. Sem dúvida, com o tempo a química será utilizada para minimizar o sofrimento dos combatentes e até mesmo usada em criminosos condenados à morte (SMART, 1997 apud COLASSO e AZEVEDO, 2011; p141).

Durante a Guerra Civil dos E.U.A., John Doughty professor de uma escola situada em New York, propôs a primeira ideia americana de guerra química, incentivando o Departamento de Guerra dos Estados Unidos, a utilizar o gás cloro como uma de suas armas químicas, lançando torpedos carregados com esse gás, que literalmente ‘cairia’ sobre a cabeça dos inimigos, causando um grande alvoroço nas linhas de frente. Doughty acrescentou:

Se o reservatório explodir sobre as cabeças dos inimigos,
o gás, por sua ótima gravidade específica, iria
rapidamente cair no chão: os homens não poderiam evitá-lo,
e a primeira indicação da sua presença seria por
sua inalação, o que iria efetivamente desqualificar
todos os homens para o serviço que estava dentro do círculo
de sua influência; tornando o desarmamento e capturação
deles tão certo como se ambas as suas pernas
fossem quebradas. 11 (p27) (SMART, 1997; p11)

Apesar desses casos isolados, as armas químicas como o gás cloro, o gás mostarda e o fosgênio foram aplicadas mais intensamente na *Primeira Guerra Mundial*, tendo efeitos desastrosos para os guerrilheiros, e para a própria população. Já na *Segunda Guerra Mundial*, os alemães produziram as substâncias organofosforadas com a intenção de empregá-las como armas químicas. Os organofosforados são uma classe de substâncias com características neurotóxicas e que são extremamente danosas ao organismo (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009).

1.1 NOVAS ARMAS QUÍMICAS E O ÁPICE DA SUA UTILIZAÇÃO

Historiadores em muitos casos viam a Primeira Guerra Mundial como um fato isolado, e que num dado momento histórico eclodiu causando devastação para a população mundial. Todavia isso é uma contradição, já que nenhuma guerra deve ser vista de um modo simplista. Uma guerra deve ser encarada como um processo, que envolve questões políticas, econômicas, sociais e até culturais.

Eric Hobsbawm em seu livro “A Era dos Impérios” (1994), faz uma análise dos fatos que geraram a Primeira Guerra Mundial. Segundo ele, já estava ocorrendo no continente europeu divergências políticas entre alguns países como a Grã-Bretanha e a Alemanha. Essas divergências estavam se apresentando de forma mais acalorada, sendo uma das fagulhas que deram início a guerra. As disputas geravam uma política armamentista mais proeminente, o que acarretou no grande investimento na indústria de armas nos dois países, com investimentos de 44 milhões de libras pela Inglaterra e 90 a 400 milhões de marcos por parte da Alemanha. As poderosas indústrias de armas deviam devolver em produção e tecnologias, as grandes somas de investidas pelo Estado. Como é possível perceber a partir dos dados relativos aos gastos de cada país. A indústria naval britânica investiu cerca de 44 milhões de libras nos períodos de 1913-1914, e a alemã investiu 90 milhões de marcos por ano em meados de 1890 chegando à quantia absurda de 400 milhões de marcos nos períodos próximos à guerra¹ (HOBSBAWN, 2003).

Os investimentos realizados demonstram o grande interesse no desenvolvimento de pesquisas e produções armamentistas nesses dois países. Nos anos de 1880 os Estados buscavam acordos com as indústrias (Krupp²) e com os grandes monopólios privados (Bayer, BASF e Hoechst), assinando contratos para o fornecimento de insumos e para pesquisas científicas para as forças armadas, sendo grandes financiadores da guerra (COUTEUR e BURRESON, 2006).

A Alemanha e a França estavam em crise, devido às disputas territoriais que envolviam a região da Alsácia-Lorena, que foi tomada da França pela Alemanha. Nesse período próximo ao início da guerra estavam em jogo às disputas político-territoriais e também as disputas político-econômicas, pois o regime imperialista regia aquela sociedade. Os Estados buscavam mercados, juntamente com os grandes monopólios privados, para conseguirem não apenas mais lucro, como aumentar a obtenção de matéria-prima, o que acarretou a disputa pela conquista dos países do Oriente Médio, da América Latina e da África. Os do Oriente Médio concentravam grandes poços de petróleo, enquanto os demais concentravam variados tipos de matérias-primas. Essa expansão econômica está atrelada ao desenvolvimento militar, logo quem liderava essa ‘corrida’ territorial e econômica, também liderava a corrida armamentista e tecnológica (HOBSBAWN, 2003). As disputas imperialistas dominavam o cerne dos debates político-econômicos, sendo a conquista dos

¹ Um milhão de marcos corresponde a 1.649.130 de reais e 1.000.000 de libras esterlinas corresponde a 3.888.780 de reais;

² Empresa de metalurgia que ajudou a produzir canhões e ferrovias, e tinha como fundador Alfred Krupp.

países da África e do Oriente Médio o objetivo. Além disso, o domínio de colônias contribuiria com insumos para a corrida armamentista, na qual os grandes países mergulharam. Os gastos com armamentos e desenvolvimento de novas tecnologias se mantinham elevados, e mesmo essa contribuição advinda das conquistas não era suficiente (HOBSBAWN, 2003). Esses custos elevados para a produção de armas de guerra geraram consequências para a população, pois o governo tomou medidas como inflacionar os empréstimos e aumentar os impostos. Assim a sombra da crise econômica começou a rondar os países da Europa e da América do Norte, que provocaram revoluções sociais em diversas regiões (HOBSBAWN, 2003).

A Primeira Guerra Mundial teve como um dos centros tecnológicos e armamentistas a Alemanha do século XX, país muito desenvolvido cientificamente, principalmente na ciência Química. O restante da Europa e os Estados Unidos estavam inseridos no contexto da Revolução Industrial, e foram muito influentes nas produções tecnológicas daquele período, resultando, por exemplo, na criação da telegrafia sem fio e das estradas de ferro, e do motor a vapor, tornando possível a criação de automóveis, e mais tarde de aviões, de tanques de guerra e do submarino. O poder bélico da Alemanha e da França contava com armas como a metralhadora automática Hotchkiss e o lança-chamas, que substituíram às obsoletas armas movidas a manivela (MAGNOLI, 2006).

O desenvolvimento da Alemanha na Química se relaciona ao seu domínio do mercado mundial no campo de corantes e fármacos, com indústrias de ponta no que diz respeito à pesquisa e a produção de síntese. Empresas como a Bayer, o grupo BASF e a Hoechst, foram determinantes, pois contavam com grandes pesquisadores, como Carl Graebe e Carl Liebermann que se destacaram pela síntese da alizarina, um corante extremamente lucrativo à BASF. Já a Hoechst desenvolveu o corante magenta (vermelho e brilhante), conhecido como fucsina, produziu o índigo sintético, além de patentear a alizarina. A Bayer and Company foi outra grande indústria na produção de corantes (anilina), mas se destacou mais nas produções farmacêuticas, devido à produção da Aspirina. No início do século XX essas indústrias se tornaram líderes do mercado mundial de corantes, fármacos e também fertilizantes, além de outros produtos necessários à manutenção da guerra (BURRESON e COUTEUR, 2006).

A necessidade de soberania na guerra propiciou diversas descobertas, como a descoberta da fixação do azoto atmosférico sob a forma de amoníaco por Fritz Haber, o que tornou possível a criação de adubos químicos, importante segundo o pesquisador para a diminuição da fome, pois possibilitaria o aumento da produção agrícola. Essa descoberta foi

rapidamente incorporada pela guerra, para a produção de nitratos, principal constituinte da pólvora (AGUIAR, 1990).

O uso do gás cloro, descoberto pelo sueco *Carl Scheele*³ entre 1774 e 1782, como arma química foi marcante naquele período. Essa substância foi uma das principais produzidas em larga escala pelos alemães e foi muito utilizada nos ataques em Ypres e Flandres contra a França, durante a Primeira Guerra Mundial (COLASSO e AZEVEDO, 2011). Esse gás pertence ao grupo dos gases sufocantes, que irritam e ressecam as vias respiratórias. Para aliviar a irritação, o organismo segrega líquido nos pulmões, provocando um edema. Seu emprego como arma química provocou inclusive, a morte dos próprios soldados alemães, devido à falta de medidas de precaução, uma vez que o vento fez com que o gás retornasse contra as tropas alemãs em um de seus bombardeios contra as tropas francesas, nas trincheiras de Ypres, na Bélgica.

Os alemães se utilizaram bastante desse artifício bélico, em Ypres, em 22 de Abril de 1915, em 24 de Abril de 1915 e, em outras ocasiões em maio do mesmo ano.

Relato de um soldado britânico após ataques em Ypres:

Ninguém parece ter percebido o grande perigo
que os ameaçava, ninguém se sentiu desconfortável,
os efeitos terríveis do gás vieram até nós
como uma grande surpresa
(COLASSO e AZEVEDO, 2011, p.144).

Diversas tentativas de acordo foram feitas para tentar impedir o uso de substâncias que pudessem ser contaminantes, como ocorreu na Conferência Internacional da Paz, em Haia, de 1899. Esse acordo, contudo, não foi mantido, pelo contrário, os países começaram a desenvolver aceleradamente substâncias desse gênero (COLASSO; AZEVEDO, 2011).

Os acordos estabelecidos com esse fim não foram respeitados. O Professor Walther Nernst⁴, por exemplo, para disfarçar os ataques com substâncias químicas, utilizou projéteis que explodiam, mas que causavam um efeito mais retardado do mecanismo de ação da substância. Ele conseguiu, dessa forma, disfarçar o uso da substância nessas armas, contribuindo para que os alemães lançassem, em 27 de Outubro de 1914, 3.000 bombas carregadas com essas substâncias sobre *Neuve-Chapelle*, norte da França (COLASSO e

³ *Carl Scheele* foi um químico sueco, que descobriu o cloro em 1774, e em 1782 também determinou as propriedades e a composição do cianeto de hidrogênio.

⁴ Walther Nernst (1864-1941) foi um químico renomado, conhecido pela equação de Nernst no campo da eletroquímica, que contribuiu para estabelecer a moderna físico-química.

AZEVEDO, 2011). Um resumo cronológico do uso de substâncias químicas durante a Primeira Guerra pode ser visualizado na figura 1, a seguir.

Figura 1: Histórico da utilização de armas químicas durante a Primeira Guerra Mundial

Classe do Agente	Nome do Agente	Data de introdução do agente
Agentes esternutatórios, irritantes respiratórios, eméticos	Clorosulfonado de dianisidine	27 Outubro, 1914 - Alemanha
	Difenil cloroarsina	10 Julho, 1917 - Alemanha
	Difenil cianoarsina	Maior, 1918 - Alemanha
	Etilcarbazol	Julho, 1918 - Alemanha
	Difenilaminacloroarsina	Não utilizado em campo de batalha
	Fenildicloroarsina	Setembro, 1917 - Alemanha
	Etildicloroarsina	Março, 1918 - Alemanha
	Etildibromoarsina	Setembro, 1918 - Alemanha
	Metildicloroarsina	Não utilizado em campo de batalha
Agentes lacrimogêneos	Etilbromoacetato	Agosto, 1914 - França
	Xilil brometo	Janeiro, 1915 - Alemanha
	Benzil brometo	Março, 1915 - Alemanha
	Bromometiltilcetona	Julho, 1915 - Alemanha
	Etiliodoacetato	Setembro, 1915 - Grã-Bretanha
	Benzil iodeto	Novembro, 1915 - França
	Bromobenzilcianeto	Julho, 1918 - França
	Cloroacetofenona	Pós-guerra- Estados Unidos
	Cloroacetona	Novembro, 1914 - França
	Bromoacetona	Julho, 1915 - Alemanha
	Iodoacetona	Agosto, 1915 - França
	Acroleína	Janeiro, 1916 - França
	Cloropicrina	Julho, 1916 - Alemanha/ Agosto, 1916 - Rússia
Cloro de fenilcarbamilamina	Maior, 1917 - Alemanha	
Agentes pulmonares - irritantes e gases asfixiantes	Cloro	22 Abril, 1915 - Alemanha
	Cloro de metilsulfurila	Junho, 1915 - Alemanha
	Cloro de etilsulfurila	Junho, 1915 - França
	Clorometilcloroformiato	18 Junho, 1915 - Alemanha
	Dimetil sulfato	Agosto, 1915 - Alemanha
	Perclorometilmercaptopan	Setembro, 1915 - França
	Fosgênio	19 Dezembro, 1915 - Alemanha
	Difosgênio	Maior, 1916 - Alemanha
	Cloropicrina	Julho, 1916 - Alemanha e Aliados
	Diclorodimetil éter e Dibromodimetil éter	- Agosto, 1916 - Rússia
	Janeiro, 1918	
Fenildicloroarsina	Setembro, 1917 - Alemanha	
Etildicloroarsina	Março, 1918 - Alemanha	
Fenildibromoarsina	Setembro, 1918 - Alemanha	
Agentes vesicantes/bolhosos	Dicloroetilsulfeto - mostarda de enxofre	12 Julho, 1917 - Alemanha
	Etildicloroarsina	Março, 1918 - Alemanha
	Clorvinildicloroarsina - Levisita	Não utilizado em campo de batalha
	Metildicloroarsina	Não utilizado em campo de batalha
	Dibromoetilsulfeto	Não utilizado em campo de batalha
Agentes sanguíneos ou agentes sistêmicos	Cianeto de Hidrogênio	01 Julho, 1916 - França
	Brometo de Cianogênio	Setembro, 1916 - Austria
	Cloro de Cianogênio	Outubro, 1916 - França
	Cloro de fenilcarbamilamina	Maior, 1917 - Alemanha

Fonte: SMART, 1997

Fig. - 1 Tabela que relaciona o uso das substâncias químicas com o ano e o local de ataque (SMART, 1997 apud COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Posteriormente, ocorreram bombardeios em Flandres em 1915, como mostra a figura 2, onde foram utilizadas grandes quantidades de gás cloro, pelos britânicos e franceses contra os alemães. (COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Figura 2: Ataques com cloro.



Fig.- 2: Ataque contra os alemães nas trincheiras de Flandres, em 1915 havendo uma influência clara do vento (FITZGERALD, 2008 apud COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Os Estados Unidos, ainda espectadores da guerra na Europa, perceberam o uso das armas químicas, e passaram a investir em estudos militares, criando o Conselho Nacional de Pesquisa, do inglês *National Research Center* - (NRC) para fins militares. O presidente americano fez um pedido a essa organização para que construíssem um relatório de guerra, a respeito das pesquisas do uso de gases nocivos e seus respectivos antídotos, para uma possível investida na guerra. Em torno de cinco de abril de 1917, três dias após o pedido do presidente, o E.U.A. declarou guerra à Alemanha. Em resposta a essa declaração, as forças de guerra alemães reagiram com cilindros de fósforo, - na região de *Bois de Remières*, causando a morte de um terço do pelotão americano. Esse ataque deixou claras as intenções de destruição e o poderio bélico alemão (SMART, 1997 apud COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Os americanos criaram o Departamento de Guerra Química (CWS – *Chemical Warfare Service*), que possuía funções relativas aos agentes químicos como: fabricação de máscaras eficientes a armas químicas, síntese de agentes químicos, desenvolvimento de

antídotos e medidas profiláticas, produção de gás mostarda, isto é, em 1918 o Estado americano, conseguiu criar uma instituição competente, para a sua participação na Primeira Guerra Mundial.

Posteriormente, houve tentativas de banir as armas químicas do cenário mundial das guerras, gerando congressos e assembleias para defender a importância da não utilização dessas armas. Contudo, em 1932 o chefe do Exército escreveu ao Secretário de Estado, dizendo:

Em matéria de guerra química, o Departamento de Guerra se opõe a qualquer restrição imposta aos EUA, nenhuma disposição que exija eliminação, destruição de qualquer instalação de guerra química, ou descarte dos estoques deve ser incorporada em um acordo. Além disso, a existência de um departamento específico de guerra envolvido na experimentação, desenvolvimento e produção de agentes químicos de guerra, e na formação para contingências imprevistas, é considerada essencial para a defesa nacional (HILMAS, et. al. 2008; PITA, 2008 apud COLOSSA; AZEVEDO, 2011, p.149) .

Depois não aconteceram mais casos de tentativas de banimento desse agente químicos, na década de 1930, pelo menos com grande repercussão (COLOSSA; AZEVEDO, 2011).

O cloro acabou saindo das trincheiras da guerra, dando lugar, em dezembro de 1915, a outro gás, dezoito vezes mais tóxico (causando intoxicações com uma concentração de 50ppm/5M, enquanto o cloro 2530mg/m³/30M (U.S.A. GOV. U.S. National Library of Medicine) que ficou conhecido como fosgênio (cloreto de carbonilo COCl₂), que fora sintetizado pelo britânico *Humphry Davy*, em 1812 (AGUIAR, 1990). Esse composto é completamente incolor, inodoro e também produzia um efeito mais lento do que o gás cloro, o que torna sua percepção mais complexa, ocorrendo um ou dois dias após a contaminação.

Em julho de 1917 a Alemanha utilizou uma nova substância, o dicloroetilsulfeto - o gás de mostarda - (ClCH₂CH₂)₂S (AGUIAR, 1990), sintetizado em 1822 e identificado em 1886, por *Victor Meyer*. Essa substância é muito mais tóxica que os outros gases utilizados. Trata-se de um líquido marrom com odor de mostarda. Essa substância, de um efeito peculiar, porém não menos devastador, age lentamente no organismo, o que torna sua percepção mais difícil. Irritações nos olhos, e dores de garganta, são seus efeitos iniciais. Essa lentidão na percepção dos sintomas fazia com que os soldados não se preocupassem em colocar as máscaras anti-gás, agravando a situação. O efeito do gás se tornava mais visível após um ou dois dias, causando cegueira, vesículas na pele e dores insuportáveis, e em torno de três dias a morte (AGUIAR, 1990).

A sociedade do continente europeu nesse período conturbado aprendeu a viver com esse risco iminente, tentando se adaptar aos possíveis ataques com gás mostarda, ou fogsênio, ou cloro, ou ainda um novo 'super gás'. É interessante ressaltar que os gases tóxicos causavam mais horror do que as explosões, sobretudo pela sua invisibilidade e seu mecanismo de ação, que não deixavam muitas opções à defesa.

Alguns chefes de guerra alemães e de outros países envolvidos na Primeira Guerra começaram a repensar a humanidade e efetividade presente no uso de substâncias desse gênero. Foram realizadas palestras, convenções e assembleias que tinham como principal objetivo a discussão dos valores morais, éticos, ambientais e sociais que estavam envolvidos no uso de tais substâncias. Foi repensado o aprimoramento de máscaras químicas, de roupas especiais, de métodos de proteção contra substâncias altamente voláteis, ou seja, métodos de biossegurança em geral (PAXMAN, 1982). Por esses motivos, especialistas propuseram a ideia de tropas fortemente equipadas contra esse tipo de ataque, tanto contra gases, contra líquidos, e outros meio de contaminação.

Após a Primeira Guerra Mundial houve outros incidentes relacionados ao uso de armas químicas, como a guerra entre a Itália e a Etiópia, e países que estavam ligados politicamente a ela como a Eritréia e Somalilândia. A Itália sob o comando de Benito Mussolini decidiu, atacar com armas químicas, e embora ela tivesse assinado o tratado de Genebra⁵ que previa a não utilização de armas químicas, utilizou o gás mostarda em pó, e suspeita-se também do uso de fogsênio. A Etiópia estava completamente despreparada para esse tipo de ataque, sem equipamentos adequados e métodos de descontaminação adequados, o que acarretou a sua devastação. Esse ataque contaminou rios, florestas, animais, pessoas, matando-as em sua maioria, e causando um desequilíbrio ambiental. Contudo a Itália perdeu esse território, quando a Inglaterra e a França atacaram juntas dominando essa região.

Outro incidente refere-se ao conflito entre a China e o Japão, no qual houve a utilização de armas químicas contra os soldados chineses. Foram despejadas nas regiões chinesas substâncias como: fogsênio, difenilcianoarsina, cloroacetofenona, e levisita (nome que homenageia o Capitão W. Lee Lewis, membro da CWS). Em alguns relatos o Japão

⁵ O Protocolo de Genebra, que incluía restrições ao uso de armas químicas fora assinado em 1925 e ainda se encontra em vigência. O protocolo prescreve o uso para fins militares de gases asfixiantes, venenosos e outros, bem como de agentes bacteriológicos, impede que se inicie qualquer conflito com armas químicas, porém, não proíbe a pesquisa e armazenamento destas armas e dá o direito de represália, permitindo ao país atacado por armas químicas o revidar com o mesmo material. Portanto o tratado admite um caráter defensivo para armas químicas (ALCANTARA e VANIN, 1992).

utilizou o fumo, e os Chineses temendo o uso de substâncias tóxicas fugiram da região, facilitando a invasão japonesa (COLASSO e AZEVEDO, 2012).

1.2 ORGANOFOSFORADOS: A ARMA QUÍMICA QUE ASSOMBROU A SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

Os países europeus tanto ocidentais, quanto os orientais se encontravam fortemente prejudicados pela Primeira Guerra Mundial (1914-1918), e em curto período iniciou-se a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), que destruiu a economia e dizimou populações.

A Alemanha estava sofrendo mudança em sua política, com o partido nacional socialista dos trabalhadores alemães liderado por Adolf Hitler, influenciando grande parte da sociedade e provocando o surgimento do Nazismo⁶. Diante dos novos rumos, o país começou a desenvolver armas novamente, se preparando para uma nova possível guerra (MAGNOLI, 2006).

Ainda era possível identificar grandes disputas políticas e econômicas entre os países da Europa, principalmente Grã-Bretanha e França que se opunham a Alemanha. Nesse cenário de disputas surgiram os aliados, formando blocos de poder que levaram à eclosão da Segunda Guerra Mundial. Os americanos surgem novamente como aliados das forças britânicas e francesas, e os japoneses uniram-se às forças alemãs. Estes dois países deram outros rumos à guerra, além das colônias dos impérios econômicos, que incluíam países da América Latina e do Oriente Médio (HOBSBAWN, 1994). Outra potência que se aliou a Grã-Bretanha e a França foi a União Soviética, que era comunista. As questões político-ideológicas são de fundamental importância na Segunda Guerra Mundial, pois nela houve grandes disputas por mobilização da opinião pública, através de valores nacionais que implicavam no desenvolvimento da guerra e no aumento da tensão que havia entre os países da Europa e os EUA. (HOBSBAWN, 1994). Por esse motivo a União Soviética não se aliou à Alemanha devido às posições ideológicas opostas, onde a Alemanha sob influência nazista buscava exterminar o regime comunista e os não puritanos, ou seja, aqueles que não eram de “raça pura” (MAGNOLI, 2006).

O que tornou a guerra mais devastadora foi o fato dos países envolvidos desejarem a rendição por completo dos inimigos, uma busca sem limites. As desavenças geopolíticas levaram ao desenvolvimento das tecnologias de guerra para atingir o inimigo da forma mais eficaz e destrutiva. Houve então fortes influências dos aviões de guerra e principalmente dos

⁶ Movimento ideológico liderado por Adolf Hitler, do Partido nacional dos trabalhadores alemães. Este foi responsável por assassinatos em massa, devido a posição racista adotada pelo movimento.

submarinos, pois facilitaram o ataque a navios que transportavam mantimentos e insumos bélicos para os países aliados (HOBSBAWN, 1994). Os submarinos então tiveram um papel fundamental nas disputas, sendo uma questão estratégica para os países que souberam utilizá-los.

Na *Segunda Guerra Mundial* a produção de armas químicas não diminuiu, ao contrário intensificou-se. A Alemanha já estava preparada com armas químicas, que poderiam provocar uma destruição em massa em qualquer país. Ela estocou junto com o Japão cerca de 86.000 toneladas de armas químicas, tais como: gás mostarda, fosgênio, mostarda de nitrogênio, além de capturar diversas armas químicas de países como União Soviética, Polônia e França.

A Alemanha encontrava-se enfraquecida economicamente e na indústria química após a Primeira Guerra Mundial. Empresas como a Bayer, a BASF e a Hoechst se viram em dificuldades e para conseguir sair dessa crise, as empresas criaram um conglomerado de corantes e fármacos, chamado Interessengemeinschaft Farbenindustrie (Sindicato da Corporação da Indústria de Matérias Corantes) – IG Farben. Surgiu então o cartel químico mais importante daquele período, desenvolvendo tecnologias. O Partido Nazista se apropriou dessa grande indústria, para avançar estrategicamente na ocupação territorial. Com a entrada da Alemanha em outros territórios, a IG Farben, conseguia construir novas fábricas, como aconteceu em Auwschwitz, na Polônia, onde criaram uma fábrica de óleo e borracha, utilizando como mão-de-obra os prisioneiros do campo de concentração, fixado neste mesmo lugar (BURRESON e COUTEUR, 2006).

A IG Farben possuía grandes pesquisadores, entre eles o pesquisador alemão Gerhard Schrader que na tentativa de produzir um inseticida com base em substâncias orgânicas e fósforo em sua composição, desenvolveu acidentalmente as substâncias organofosforadas. Essas substâncias possuem uma alta letalidade, podendo ser fatal mesmo em pequenas quantidades e por esse motivo foram usadas como arma química (COLASSO e AZEVEDO, 2011). Percebeu-se que o tabun (ácido fosforoamidocianídrico dimetil, éster etílico), gás tóxico, causava sérios danos ao sistema nervoso central, ficando por esse motivo conhecido como gás dos nervos. Para fins bélicos, o tabun, ou GA, é quatro vezes mais eficiente do que o gás mostarda como gás de guerra. Por ser muito mais tóxico do que o fosgênio e somente ligeiramente perceptível aos sentidos humanos, seu potencial militar foi rapidamente reconhecido. Tanto o cloro quanto o fosgênio foram abandonados como armas químicas

devido à sua baixa toxicidade e por seu odor característico, que alerta as vítimas sobre sua presença (ALCANTARA e VANIN, 1992).

Em testes com animais era comprovada uma dilatação das pupilas, espasmos dos membros, diarreia, convulsões e em torno de dez a quinze minutos, morte. Era necessária, portanto, muita cautela para manusear tais substâncias. As medidas de biossegurança eram indispensáveis nesse caso e qualquer falha poderia causar acidentes. Pode-se observar na figura 3, a descontaminação de um soldado nos treinos com essas substâncias (PAXMAN, 1982).

Figura 3: Descontaminação de soldado em treinamento



Fig.-3. Uma descontaminação casual durante os exercícios Britânicos na Alemanha (HARRIS e PAXMAN e HARRIS, 1982).

O mecanismo de ação dessas substâncias foi descoberta mais tarde. Os organofosforados afetam principalmente as enzimas acetilcolinesterase, que estão relacionadas, principalmente com as contrações musculares (GILMAN; 1991). A inibição da enzima acetilcolinesterase, interrompe a hidrólise da acetilcolina, composto que permite a transmissão dos impulsos nervosos entre as células nervosas e nas junções neuromusculares

de alguns tipos de neurônios. Após estudos foram descobertas substâncias com efeitos e estruturas semelhantes, pertencentes ao grupo dos organofosforados, e assim incluíram-se outras duas substâncias protagonistas desse grupo: *soman*, (Ácido fosfonofluorídrico, metil-, éster 1-metil-etil) em 1938 e *sarin*, 1944 (Ácido fosfonofluorídrico, metil-, éster de 1,2,2-trimetilpropilo) (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009). Já no final da Segunda Guerra os alemães possuíam duas plantas com capacidade de produção de 600 ton/mês de sarin (ALCANTARA e VANIN, 1992).

A Alemanha produziu os organofosforados em grandes quantidades. Dentre eles os mais empregados na guerra foram: *tabun*, *soman* e *sarin*.⁷ Esse grupo de substâncias foi uma das grandes descobertas daquele período de guerra.

Esses gases são muito tóxicos, e depois de uma avaliação minuciosa da sua estrutura e de sua toxicidade, houve uma melhora quanto à biossegurança, no que diz respeito ao manuseio dessas substâncias. Os técnicos que as manuseavam tomavam esse cuidado, trabalhando com elas em locais com um revestimento duplo de vidro, despressurizado. Além disso, todo o equipamento utilizado era descontaminado com vapor e amônia e os trabalhadores usavam máscaras respiratórias e roupas especiais com camadas de borracha (HARRIS e PAXMAN, 1982). Havendo suspeitas de contaminação eles rasgavam a roupa imediatamente, e tomavam longos banhos com uma solução de bicarbonato de sódio. Mesmo com todos os tipos de precaução, houve relatos de acidentes (HARRIS e PAXMAN, 1982).

Hitler ao perceber os danos que os organofosforados causavam em pessoas que trabalhavam na fábrica, mesmo estando precavidas com roupas e equipamentos especiais, imaginou que seria desastroso ser associado publicamente ao uso dessas armas químicas. Contudo sua posição em relação ao uso dessas armas não se deveu a questões éticas e humanitárias, afinal ele não se preocupava com a população não puritana, e sim por receio da opinião que se formaria a seu respeito nos outros países, o que poderia gerar represálias com armas químicas. Ele temia o uso dessas substâncias por dois motivos: já sofrera com o uso de gás cloro na Primeira Guerra Mundial, e também porque receava uma represália dos outros países com substâncias neurotóxicas, uma vez que acreditava que os países inimigos também sintetizavam esse tipo de substância. O que se soube mais tarde e que ratifica esse temor foi que a Grã Bretanha, por exemplo, naquele período tinha conseguido desenvolver um inalante letal, o diisopropil fluorfosfato (DFP). O Governo alemão comunicou a França e a Grã-

⁷ Atualmente, já foram catalogadas nessa classe de substâncias outras, como: Paration (*ETILON*, *FOLIDOL*, *NIRAN*), Malation (*CHEMATHION*, *MALA-SPRAY*) (GOODMAN, 1991).

Bretanha que manteria o acordo selado no Protocolo de Genebra⁸ reprovando todas as formas de uso de substâncias químicas ou biológicas, que pudessem gerar danos à população ou ao meio ambiente do país que sofresse o ataque. Todavia os britânicos, temendo o seu descumprimento, resolveram investir em métodos preventivos contra esses ataques, comprando e produzindo máscaras e produtos para a descontaminação. O governo inglês inclusive transmitiu pela BBC (emissora de TV britânica) instruções de precaução à população, como por exemplo: tratando-se de ataques com gás mostarda “vá para casa, descarte suas roupas, tome um banho e coloque uma roupa nova” (HARRIS e PAXMAN, 1982; p. 108). Pode-se observar na figura 4 um soldado utilizando roupas especiais, prevenindo-se contra um possível ataque com substâncias químicas.

Figura 4: Roupagem especial para evitar contaminação por armas químicas



Fig.-4. Soldados soviéticos da Segunda Guerra Mundial, em treinamento contra ataques químicos e biológicos (HARRIS e PAXMAN, 1982).

Ao final da Guerra foram descobertas as produções e estoques de substâncias químicas, como os gases neurotóxicos e mostarda. Os americanos e britânicos inclusive

obtiveram informações sigilosas sobre esses gases registradas em documentos secretos e através da tortura dos cientistas.

Essa Guerra não ficou marcada pelo uso de armas químicas, mas, sobretudo pelo holocausto a que foram submetidos milhões de judeus, e outros como deficientes, ciganos, comunistas, negros. Os alemães não consideravam esse grupo de pessoas, principalmente os judeus, dignos dos mesmos direitos do povo alemão, e utilizaram inclusive explicações científicas para justificar tal pensamento. Empregava-se Zyklon B (HCN), que eram liberados por chuveiros em câmaras completamente fechadas para o extermínio dos judeus (COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Após o desmantelamento das indústrias de produção de armas químicas da Alemanha, os americanos e britânicos despejaram essas substâncias em locais de descarte utilizando substâncias para neutralizar os efeitos das armas, que possuem efeitos tóxicos ao meio ambiente, como pode ser visto na figura 5b.

Figura 5: Descarte de substâncias utilizadas como armas químicas



Fig.- 5 Descarte de agentes químicos neurotóxicos após a Segunda Guerra Mundial. A sequência ilustra uma bomba contendo tabun prestes a ser disparado, que foi drenada e descontaminada. Em maio de 1946, **(a)** O reservatório que irá conter o tabun foi totalmente descontaminado e drenado; **(b)** membros da equipe despejam uma mistura de hidróxido de sódio e hipoclorito de sódio em um poço (HILMAS et al. 2008 apud COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Mesmo depois dessa experiência, diversos países continuaram a utilizar armas químicas, como foi o caso da Guerra da Coreia em que os E.U.A. lançaram mão do uso de substâncias como levisita, gás mostarda e fosgênio, como forma de ameaçar a Coreia a continuar se submetendo as leis americanas, porque o sul do país era colônia dos americanos, e o norte do Japão (COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Outro fato histórico envolvendo o uso de armas químicas e não muito distante do período atual, foi a Guerra Irã-Iraque entre 1980-88⁹. Nesse contexto os E.U.A. monitoravam a União Soviética e o seu regime comunista, que os afegãos tentavam derrubar, conseguindo ao implantar o regime mulçumano. Nesse ínterim, os Estados Unidos tentavam assinar um acordo com os soviéticos para suprimir a utilização de armas químicas, mas o que fez esse cenário mudar foi a Guerra Irã-Iraque, onde os E.U.A. invadiram o Iraque por suspeitas de produção de armas químicas. Em 1980 houve o primeiro relato do uso de armas químicas pelos iraquianos. Eles utilizaram gás mostarda, tabun e sarin, o que causou grande destruição e mortalidade, devido ao despreparo iraniano. Em 28 de Junho de 1987, os iraquianos fizeram uso de 250 Kg de gás mostarda de enxofre, em uma área densamente povoada do Irã, afetando cerca de 8.000 pessoas, de um total de 12.000 moradores daquela região. Mesmo com tamanha devastação das duas regiões, tanto do Irã, quanto do Iraque, não houve mudanças territoriais, e após um pedido da ONU de cessar fogo os países interromperam a guerra, que causou mais mudanças populacionais do que territoriais (COLASSO e AZEVEDO, 2011).

Nessa mesma década foi desenvolvida uma forma moderna de aplicação, que é constituída pelas chamadas armas binárias. As duas substâncias, não tóxicas, precursoras do produto final, são colocadas em um obus, separadas por um disco de ruptura. Quando acontece o impacto com o solo, o disco se rompe e as duas substâncias entram em contato, reagem e formam o composto tóxico. Uma das espécies pode já estar carregada no obus, enquanto a outra é adicionada na hora do lançamento. Este procedimento facilita grandemente o transporte e a segurança no manuseio e armazenamento. Os sistemas binários permitem também a manufatura de componentes não letais em plantas químicas civis, as quais não são

⁹ Outro cenário importante no uso de substâncias tóxicas foi o Vietnã, onde foram empregados agentes desfolhantes, porém com intuito estratégico. Esse agente foi o agente laranja, muito utilizado atualmente como agrotóxico.

necessariamente equipadas com as medidas de segurança exigidas para a produção de munições com agentes neurotóxicos. O sarin e o soman se prestam para a utilização em armas binárias porque sua formação é imediata a partir da mistura de dois precursores (ALCANTARA e VANIN, 1992). Esse avanço tecnológico proporcionou o aumento da produção dessas armas com a diminuição dos acidentes, que em muitos casos levavam a morte do trabalhador.

Para que se tenha ideia da dificuldade em extinguir o uso, quando se trata de armas químicas, embora em 1972 tenha sido assinado um Tratado de Interdição de Armas Biológicas, medida semelhante quanto ao armamento químico só surgiu muito tempo depois. Após conversações exaustivas que alternaram avanços e recuos, finalmente em 1989, foi assinado um tratado voltado para o banimento das armas químicas (ALCANTARA e VANIN, 1992).

1.3 AGENTES NEUROTÓXICOS EM OUTROS CAMPOS DE BATALHA

Embora se soubesse dos riscos do uso de armas químicas, vários países continuavam expondo a população de seu próprio território a esses riscos, pois mesmo após as guerras civis e mundiais, houve incidentes envolvendo armas químicas, tanto devido ao seu descarte inadequado quanto ao teste dessas armas.

Ocorreu um incidente em Dugway, Utah, nos Estados Unidos, por ocasião dos testes com armas químicas pelo governo americano. O gás neurotóxico VX (etil S-2-diisopropilaminoetilmetilfosfonotiolato), foi liberado sobre essa região. As condições de vento favoreceram a difusão da substância por uma vasta região, afetando agricultores daquela área, atingindo-os a uma distância de 40 km do local onde realmente o produto fora despejado.

Outro incidente ocorreu na província japonesa de Okinawa, onde, segundo o exército americano, 23 soldados foram afetados quando limpavam munições que continham sarin. Embora nenhum deles viesse a morrer, o Departamento de Defesa Americano, apelou judicialmente pela retirada dessas substâncias de regiões residenciais, ou de suas proximidades. Em 22 de julho de 1969 deu-se início a remoção desses ativos químicos da região provinciana de Okinawa.

Em 1967 o programa de desarmamento CHASE, que lançava ao mar munições e outros produtos bélicos, deu início ao descarte de armas químicas, em outro momento do projeto conhecido como CHASE 8, sendo o primeiro programa de destruição de armas químicas. Seguindo essa mesma onda de eliminação de agentes químicos, iniciou-se o

CHASE 11, em que foram descartados o sarin e a substância VX, posteriormente o CHASE 12 eliminava o agente mostarda. A grande falha no projeto foi à despreocupação com a vida marinha e com o meio ambiente em geral, pois na maioria das vezes o descarte dessas substâncias não foi feito de forma adequada (GOLISZEK, 2004; SMART, J.M.A. 1997 apud COLASSO e AZEVEDO, 2011).

2 OS ORGANOFOSFORADOS E SUA AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO E SUAS MOLÉCULAS

2.1 A ACETILCOLINA E OS RECEPTORES COLINÉRGICOS

O estudo basal do sistema nervoso é importante para a compreensão da ação farmacológica e toxicológica das substâncias organofosforadas, que tem como principal alvo a reação entre a acetilcolina e a acetilcolinesterase. Há uma grande maquinaria celular envolvida nessa resposta, mas a principal célula envolvida é aquela responsável pela transmissão de informações ao longo do organismo: os neurônios. Estes são constituintes de um sistema complexo de rede de informações, que possui estruturas como o encéfalo, a medula espinhal e os neurônios. Para organizar essas estruturas a neurociência fez uma divisão em dois grupos: *Sistema Nervoso Central (SNC)* – encéfalo e medula espinhal – e *Sistema Nervoso Periférico (SNP)* – neurônios aferentes e eferentes (SILVERTHORN et al.; 2010).

A principal função realizada por essas células são as sinapses, uma forma de comunicação celular, que podem ocorrer de duas maneiras distintas, as elétricas e as químicas (SILVERTHORN et al.; 2010).

A acetilcolina realiza sua função através de um tipo de sinapse química, na qual impulsos elétricos se transformam em sinais químicos. Os neurotransmissores podem produzir uma resposta rápida, quando há indução de sinais elétricos nas células pós-sinápticas, ou uma resposta lenta quando induz segundo mensageiros. Esses neurotransmissores são moléculas que podem ser sintetizadas no corpo da célula, ou no terminal axônico (SILVERTHORN et al.; 2010).

Os neurotransmissores são liberados por exocitose, o que é influenciado por diferenciais de concentração de Ca^{2+} , devido aos canais de Ca^{2+} , que se abrem por despolarização causada por voltagem. As variações nas concentrações desses íons na sinapse interferem na polarização da fenda sináptica, acarretando sua abertura, logo na liberação de neurotransmissores, o que iniciará uma resposta na célula pós-sináptica (SILVERTHORN et

al.; 2010, p. 274), como se pode observar no esquema da ação dos íons Ca^{2+} representado na figura 6.

Figura 6: Ação de íons nos receptores neuronais.

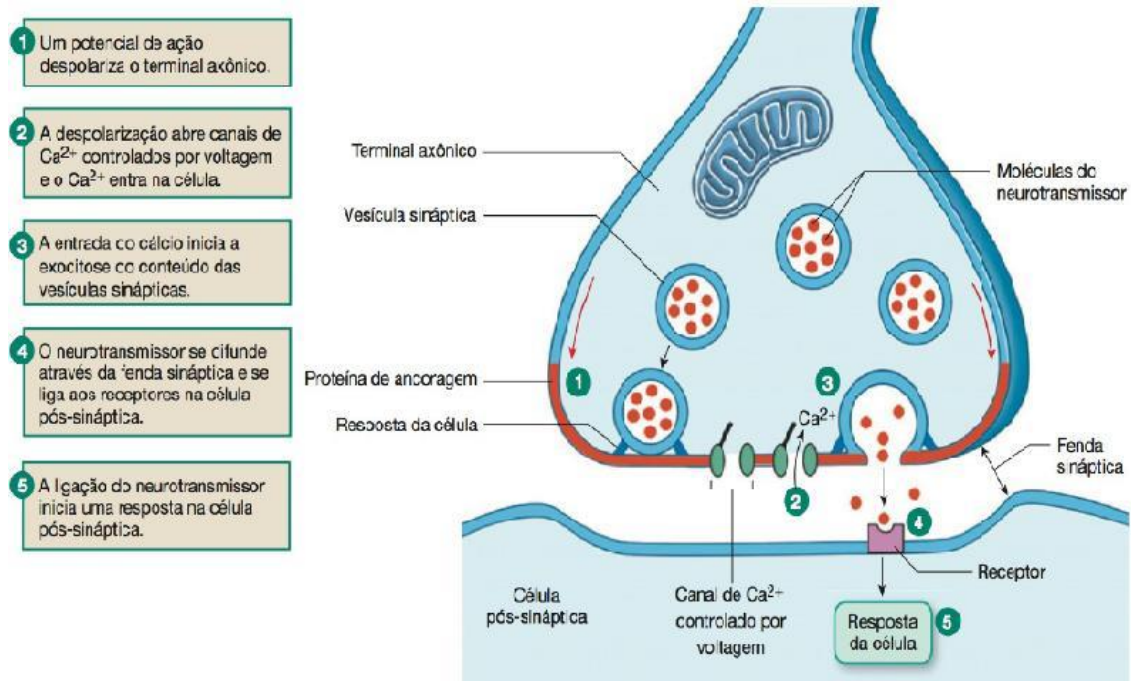


Fig. – 6 Esquema da ação de íons Ca^{2+} para a liberação dos neurotransmissores (SILVERTHORN et al.; 2010, p. 275).

A acetilcolina (ACh) está dentro de um grupo de substâncias conhecidas como neurócrinas, que realizam a função neurotransmissora, e junto com elas há as aminas, as purinas, os gases, os peptídeos e os lipídeos (SILVERTHORN, 2010).

O grupo da acetilcolina é o mais importante para os estudos, pois está associado a diversas funções biológicas, como as ações nos sistemas cardiovascular, gastrointestinal e urinário, atuando na contração muscular e na ação glandular (GILMAN, 1991).

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor presente no sistema nervoso parassimpático colinérgico, responsável pela ativação dos receptores colinérgicos, que por sua vez podem ser de natureza *muscarínica* ou *nicotínica*. Esses receptores estão presentes no músculo esquelético, nos nervos autônomos pré-ganglionares e nos nervos parassimpáticos pós-ganglionares. A acetilcolina tem sua concentração no plasma limitada pela butirilcolinesterase e tem sua ação reduzida pela hidrólise, através da enzima acetilcolinesterase (AChE) (GILMAN, 1991).

Os receptores colinérgicos em sua maioria são ativados pela Ach. Estes receptores podem agir na vasodilatação, na diminuição da frequência cardíaca, na redução da velocidade de condução nos tecidos especializados dos nódulos sinoatrial e atrioventricular, na diminuição da força cardíaca, além de interferirem nas funções pulmonares e urinárias (RANG e DALE, 2003).

Os receptores colinérgicos nicotínicos são conhecidos como ionotrópicos, pois quando ativados se abrem permitindo a passagem dos íons de K^+ ou Na^+ . Eles são constituídos por cinco subunidades proteicas, e podem ficar localizados no cérebro ou nos músculos, uma dessas subunidades tem afinidade por moléculas de nicotina. Os receptores muscarínicos estão mais associados às funções do sistema cardiovascular e pulmonar, e possuem a característica de atuarem associados à proteína G^{10} (RANG e DALE, 2003)

A acetilcolina está associada ao receptor do músculo esquelético, que é constituído por cinco polipeptídios transmembranas. Estes receptores são ativados por esses neurotransmissores, que ao se ligarem abrem o receptor, permitindo a passagem de íons de Na^+ e K^+ . Essa seletividade é devido a um gradiente de concentração, favorecendo a passagem de íons catiônicos. Ocorre uma despolarização da membrana, fazendo o músculo se contrair, a concentração de íons favorece a excitação das células.

Os receptores se fecham quando as moléculas de acetilcolina são hidrolisadas, e para que ocorra a hidrólise é necessária à ação da enzima acetilcolinesterase, que degrada esse neurotransmissor e faz o canal iônico se fechar.

2.2 OS ORGANOFOSFORADOS NA INIBIÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE

As substâncias organofosforadas possuem estrutura molecular básica, e grupos que variam de acordo com o composto, no caso os grupos substituintes: R_1 , R_2 e X que estão ligados a um átomo de fósforo (P) que por sua vez está ligado fixamente, por uma ligação dupla, a um átomo de oxigênio (O), formando fosfatos e fosforotioatos, pois em alguns casos o oxigênio (O) pode ser substituído por um átomo de enxofre (S). Os grupos R_1 e R_2 (alquil, alquoxi, arilox) podem variar formando diversos tipos de moléculas. O grupo X é um grupo muito importante, pois é o grupo que nas reações é retirado, podendo ser um halogênio, cianeto, fenoxi, ou carboxilato (GILMAN, 1991). O grupo X é liberado quando ocorre a hidrólise da molécula de organofosforados, pela enzima fosfotiesterase (PTE), ou pela interação com o sítio da proteína Aceticolinesterase (AChE) (dos SANTOS et al. 2006).

⁸ Proteína responsável pela resposta celular, presente nos neurônios ópticos, por exemplo

A estrutura genérica e algumas de suas variações podem ser observadas na figura 7. Estas variações implicam na ação da molécula em seu sítio de ação, podendo interferir na rapidez da hidrólise, no grau de “reversibilidade”, no grau de antagonismo (inibição do efeito agonista de outras moléculas), ou seja, estão associados à farmacodinâmica e à farmacocinética dessas substâncias.

Figura 7: Estrutura molecular básica dos organofosforados.

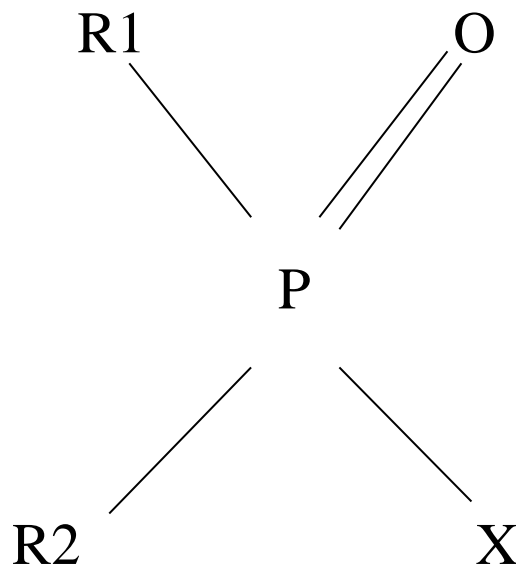


Fig.-7: Estrutura molecular básica de todos os organofosforados, a qual varia seus radicais (R1, R2 e X) formando novas moléculas com características distintas.

Figura 8: Fórmula geral e variações moleculares das substâncias Organofosforadas.

Fórmula general (Schrader, 1952)

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{P} \\ / \quad \backslash \\ \text{F}_2 \quad \text{X} \end{array}$$

Grupo A, X = ha ógeno, cianuro o tiocianato; grupo B, X = alquiltio, ariltio, alcóxilo o arilóxico; grupo C, compuestos tiofosfonados o tiofosfonados; grupo D, pirofosfatos y compuestos similares; grupo E, compuestos del amorio cuaternario.

Grupo	Fórmula estructural	Nombres comunes, químicos y de otros tipos	Comentarios
A		DFP; isoflurofato (véanse marcas registradas en el texto); cisopropilfluorofosfato	Inactivador potente irreversible
		Tabán Etil N-dimetilfosforamidocianidato	"Gas nervioso" de alta toxicidad
		Sarin (Inglaterra) Isopropilmetilfosfonofluoridato	"Gas nervioso" de alta toxicidad
		Somán Finaco (dimetilfosfonofluoridato)	"Gas nervioso" de alta toxicidad
		Paraoxón (MINTACCL), E 600 O,O-Dietil O-(4-nitrofenil)-fosfato	Metabolito activo del paratión
C		Paratión (véanse marcas registradas en el texto) O,O-Dietil O-(4-nitrofenil)-fosforotionato	Insecticida agrícola, causante de gran número de casos de intoxicación accidental
		Fentión O,O-Dimetil O-(4-metilio-n-tolil)fosforotionato)	Insecticida muy liposoluble, de uso agrícola
		Dimpiato, diaz non O,O-Dietil 2-isopropil-6-metil-4-piridinil fosforotionato	Insecticida de uso común en jardinería y agricultura
		Malatión O,O-Dimetil S-(1,2-dicarboxietil)fosforditionato	Insecticida muy utilizado, menos peligroso que el paratión u otros agentes, por su rápida supresión de efectos tóxicos en organismos superiores
	D		TEPP Tetraetilpirofosfato
E			Ecclioato (PHOSPHOLINE ODIDE), MI-217 Yoduro de dietoxifosfinitiocolina

Fig.-8: Tabela com a fórmula genérica dos organofosforadas e as diferentes moléculas formadas a partir dela (GILMAN, 1991).

Os organofosforados são ésteres de amido ou tiol-derivados dos ácidos fosfóricos, fosfônico, fosforotióico e fosfonotióico. Eles têm como principais características a alta lipossolubilidade, a rápida hidrólise em meios biológicos e no meio ambiente. São voláteis, o que dinamiza a toxicocinética desses compostos, pois ao penetrar no organismo conseguem se

difundir rapidamente pelos meios lipídicos das membranas alveolares. A facilidade de hidrólise acelera o processo de sintomatologia conseguindo atingir os seus órgãos e tecidos alvos (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008). As suas principais ações podem ser encontradas na tabela 1, a seguir.

Tabela 1: Principais ações dos gases neurotóxicos no organismo humano

Órgão ou sistema de ação	Efeitos
Olhos	Miose ¹¹ (unilateral ou bilateral); hiperemia ¹² da conjuntiva; dor ou ardor; visão escura ou turva.
Nariz	Rinorréia.
Boca	Salivação.
Trato Pulmonar	Broncoconstrição e secreção, tosse, queixas de aperto no peito, falta de ar, sibilos, estertores.
Trato Gastrointestinal	Náusea, vômito, diarreia, aumento de secreções e motilidade; câimbras abdominais e dor.
Pele e glândulas sudoríparas	Sudorese.
Muscular	Fasciculações ¹³ locais ou generalizadas; espasmos musculares; fraqueza muscular.
Cardiovascular	Diminuição ou aumento da frequência cardíaca; normalmente aumento da pressão arterial.
Sistema nervoso central	Efeitos agudos da exposição severa: perda de consciência, convulsão, depressão do centro respiratório; Efeitos agudos da exposição leve ou moderada ou efeitos prolongados de qualquer exposição: esquecimento, irritabilidade, dificuldade de raciocínio, tensão ou mal-estar; depressão, insônia, dificuldade de expressão, compreensão diminuída.

(SINDELL et al, 2008 apud COLASSO e AZEVEDO, 2012)

Ao penetrar e se difundir pelo organismo, as moléculas de organofosforados, agem na inibição da enzima acetilcolinesterase, através da hidrólise dessas substâncias no seu sítio ativo. Ele sofre fosforilação formando um complexo fósforo-enzima, que impede a ligação da enzima com seu substrato, perdendo sua principal função, a hidrólise de acetilcolina (KATZUNG, 2010). A reação é complexa, e ocorre da seguinte forma:

¹¹ Contração da pupila, que pode ser fisiológica, patológica ou terapêutica.

¹² Abundância de sangue em qualquer parte do corpo.

¹³ Contração da musculatura.

1 - A acetilcolina adiciona um resíduo de Serina (O-H), ao grupo carbonila (C=O) da acetilcolina, desfazendo temporariamente a dupla ligação. Isso facilita a degradação da acetilcolina pela água, pois a ligação entre o carbono e o oxigênio fica enfraquecida. Com a inserção da água na reação, ocorre à liberação da Serina, e a formação de Ácido acético e Colina, como pode ser observado no esquema 1.

2 - Os organofosforados interferem nessa reação, eles se ligam ao grupo Serina. Forma-se um complexo Serina, acetilcolinesterase e organofosforados, que se ligam irreversivelmente, não estando em equilíbrio, a reação em suma pode ser observada no esquema 2.

A reação com a água ocorre de maneira lenta, isso permite a desalquilação do grupo alcoxi ligado ao fósforo ('envelhecimento'). Por isso a enzima acetilcolinesterase (AChE), não consegue degradar as moléculas de acetilcolina, após reagir com substâncias organofosforadas (dos SANTOS, 2006).

Figura 9: Esquema de hidrólise da acetilcolina.

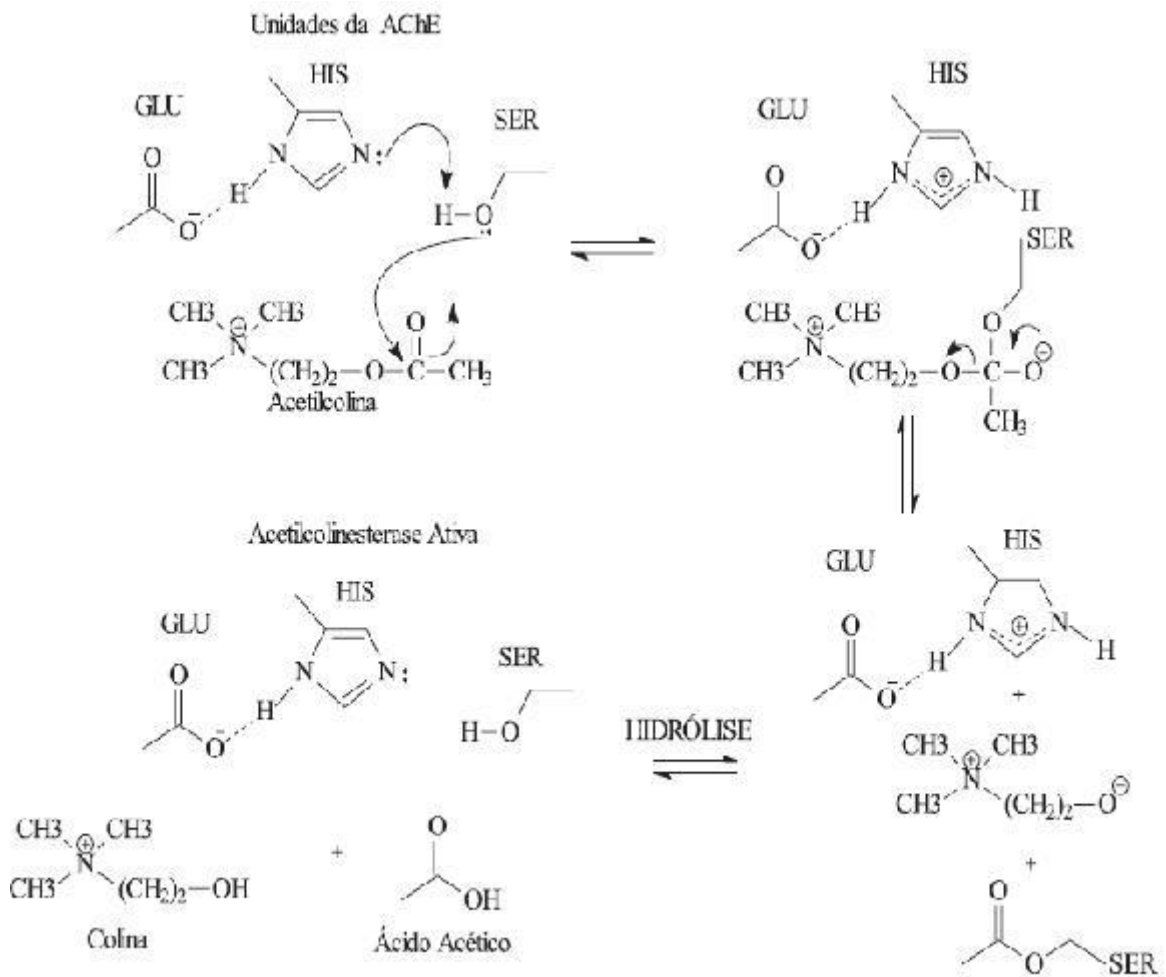


Fig.-9: Esquema 1: hidrólise da acetilcolina, pela acetilcolinesterase (dos SANTOS et al. 2006)

Figura 10: Esquema da inibição da hidrólise da acetilcolina.

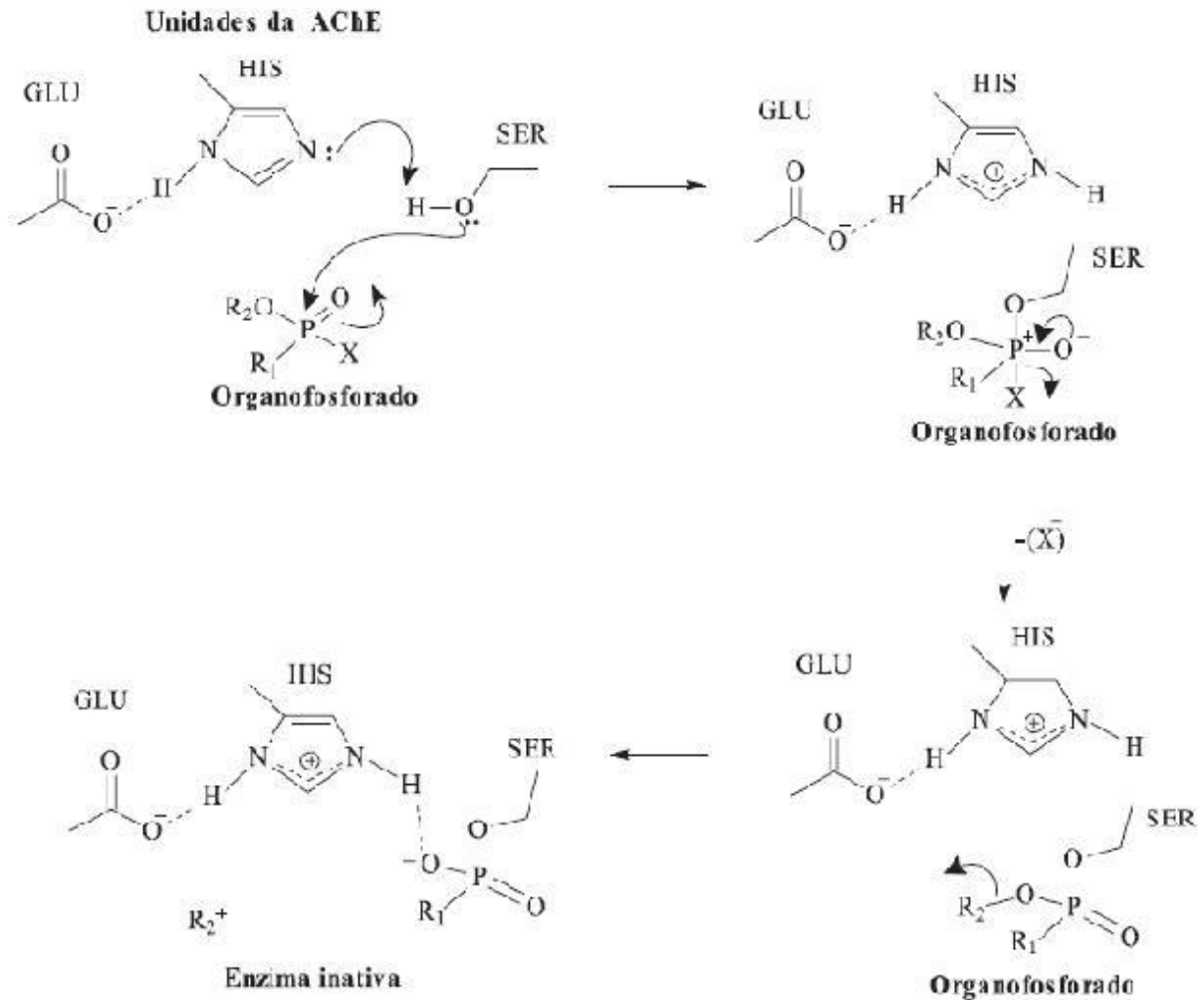


Fig.-10: Esquema 2: inibição da hidrólise acetilcolina, pelos organofosforados (dos SANTOS, 2006).

A inibição da hidrólise favorece a permanência da acetilcolina no sítio ativo do receptor, o que promove distúrbios, causando contrações incessantes aos músculos esqueléticos, além de danos aos sistemas gastrointestinal, respiratório, cardiovascular e ao trato urinário, locais onde a acetilcolina atua. A acetilcolina atua mais especificamente sobre a placa motora do músculo esquelético, portanto com a permanência da acetilcolina no receptor, pode haver uma propagação de sinais ao longo de outros receptores, provocando uma despolarização da placa motora e causando uma diminuição do potencial da placa. Isso faz

com que haja uma dessincronização das placas, além da fibrilação das fibras musculares (GILMAN, 1991).

A forma de apresentação dos organofosforados é geralmente na forma de líquido e aerossóis, quando são utilizados como inseticidas, herbicidas, bactericidas e fungicidas. Essas formas de apresentação facilitam a posterior hidrólise no organismo, após penetrarem e serem absorvidos no organismo. Os inibidores anti-AchE organofosforados são hidrolisados rapidamente para serem excretados pelo organismo. Esse grupo de substâncias é degradado por enzimas conhecidas como A-esterases ou paroxonase e pelo sistema do citocromo P₄₅₀, presentes principalmente no fígado e que degradam as ligações de éster ou dos anidridos P – F, P – CN (GILMAN, 1991).

Para detectar as contaminações por substâncias organofosforadas, primeiramente, é necessário detectar a presença dessas substâncias no organismo, e os sintomas agudos, como a concentração de AchE nos eritrócitos e no plasma, inibição dos receptores muscarínicos, bradicardia, ações ganglionares periféricas e centrais, contrações exacerbadas, tornam o diagnóstico mais fácil (GILMAN, 1991).

Após o diagnóstico é necessário iniciar o tratamento de pralidoxina, essa substância deve ser utilizada precocemente para garantir que a oxima alcance a AchE fosforilada, e assim seja reativada. Além disso, são necessárias medidas emergenciais, tais como: evitar a exposição ao organofosforado, administrar oxigênio e empregar lavagem gástrica ou das vias aéreas de acordo com a necessidade.

3 PRAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS

A fome foi um das grandes questões do século XX, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, acarretando mudanças drásticas na agricultura com vistas a tratar essa problemática. Essa mudança ficou conhecida como Revolução Verde, que corresponde ao auge da busca pelo desenvolvimento agrícola no século XX e ocorreu entre as décadas de 50 e 70. Considerou-se que era necessário empregar tecnologias para a consequente diminuição da fome. Visando aumentar a produção agrícola, os seguintes recursos foram somados à agricultura: fertilizantes, adubos químicos, transgenia, agrotóxicos (inseticidas, fungicidas, bactericidas, virocidas, etc.), entre outros. Como é possível perceber, os recursos tecnológicos são em sua maioria sintéticos e químicos (LUCCHESI, 2005 e MAGALHÃES, 2010).

As indústrias químicas viram nessa nova agricultura um mercado promissor e assumiram o fornecimento de substâncias para aumentar a produção agrícola. Isso estimulou o

agronegócio e o uso de substâncias em sua maioria poluentes, como por exemplo, o DDT (Dicloro Difetil Tricloroetano).

A Revolução Verde se estendeu aos países da América Latina, dentre eles o Brasil. Para a produção em larga escala começou-se a importar esses insumos químicos, de indústrias como a Bayer e a Monsanto (PEROSSO e VICENTE, 2007).

Esse uso indiscriminado de substâncias tóxicas vem causando sérios danos ao meio ambiente. Rachel Carson em seu livro *Primavera Silenciosa*, 1962 já alertava sobre as consequências dessa prática “*nós permitimos que esses produtos químicos fossem utilizados com pouca ou nenhuma pesquisa prévia sobre seu efeito no solo, na água, animais selvagens e sobre o próprio homem*” (CARSON, 1962).

Ainda no livro *Primavera Silenciosa*, a autora Rachel Carson faz relatos sobre o uso de DDT na região de Long Island, E.U.A. realizado pelo Departamento de Agricultura e de Mercados, do Estado de Nova York, no período de 1957 para controlar o avanço da mariposa cigana, que estava destruindo as plantações. Foram utilizados aviões para pulverizar o DDT diluído em óleo diesel, sobre as regiões afetadas por essa praga. Porém essa substância é altamente tóxica, e contaminou os rios, a atmosfera e o solo, matando peixes, aves, animais terrestres e humanos. Além disso, houve contaminação das próprias plantações e da pecuária, prejudicando a safra de leite e seus derivados, e outros insumos agrícolas, que é agravado pela bioacumulação dessa substância (CARSON, 1962).

O uso do DDT foi diminuído, devido aos danos que causava. As substâncias que começaram a ser empregadas foram o dieldrin e o heptacloro, agrotóxicos que já estão proibidos atualmente, mas na década de 50 foram aplicados em larga escala nos E.U.A. Rachel Carson chama atenção, para a tentativa das indústrias e dos mercados em banalizar os efeitos altamente letais de tais substâncias. Nos mercados, por exemplo, essas substâncias se encontravam disponíveis em prateleiras a altura das crianças, o que poderia causar sérios acidentes envolvendo às mesmas. Além disso, essas substâncias eram vendidas sem nenhuma prescrição do Governo, ou seja, qualquer pessoa poderia comprá-las, para matar insetos “domésticos” e outras pragas e sem perceber estaria se intoxicando (CARSON, 1962).

O Brasil se tornou um grande produtor agrícola empregando essas substâncias tóxicas. Esse uso se intensificou a partir da década de 60, quando o governo passou a incentivar a produção agrícola em larga escala (monoculturas na região Sul, de soja, trigo e arroz), com o Plano Nacional de Desenvolvimento (PEROSSO e VICENTE, 2007 e LUCCHESI, 2005).

Além disso, houve incentivo às produções familiares, nas quais se observaram casos fatais, devido à precariedade dos equipamentos de biossegurança (MAGALHÃES, 2010).

Para controlar, ou amenizar o uso dessas substâncias o Estado brasileiro regulamentou a Lei nº 7.802/1989, que consiste em suma na seguinte definição:

Agrotóxicos e afins – produtos e agentes de processo físico, químico ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantações, de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, afim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (BRASIL, 1989).

Acrescenta-se que a ANVISA proibiu definitivamente, o uso de algumas classes de substâncias, como: DDT; Parathion; Aldrin, Eldrin e Dieldrin; 2, 4, 3T (agente laranja), EDB e DBCP; Paraquat; fungicidas a base de mercúrio; Heptacloro; Clordane e Lindane; Azodrin e Nuvacron; Aldicarb (LUCCHESI, 2005). Por meio de adendos legais, é possível regulamentar ou proibir mais substâncias, isto é o que o Ministério da Saúde e o da Agricultura têm feito, através de diretrizes e projetos de lei.

Todavia o Brasil no período do governo de Fernando Henrique Cardoso enfrentou uma crise cambial, o que levou um investimento em diversos setores da indústria e principalmente no setor agrário para expandir as commodities e assim aumentar a exportação. Para alcançar tal objetivo, o Estado passou a investir no agronegócio¹⁴, o que acarretou o aumento da especulação fundiária e o crédito no Sistema Nacional de Crédito Fundiário, provocando assim um maior uso de agrotóxicos (DELGADO, 2012).

Estudos tem mostrado que o Brasil continua utilizando substâncias tóxicas, e gasta anualmente cerca de US\$ 2,5 bilhões na compra de agrotóxicos. O consumo no país supera em sete vezes a média mundial de 0,5 Kg/habitante, chegamos aos anos 80 a 3,8 Kg/habitante. Isso revela uma grande defasagem da Lei nº 7.802/89, pois existem produtos que são proibidos em outros países, mas ainda são considerados legais no Brasil. Não obstante há a grande falha da fiscalização da entrada, muitas vezes ilegal, desses produtos no país, como os produtos a base de paraquat. O Brasil estabeleceu um acordo com a Mercosul (Argentina, Paraguai e Uruguai), para tentar diminuir a vinda ilegal de agrotóxicos, já que a legislação destes países é muito mais defasada do que a brasileira (LUCCHESI, 2005).

¹⁴ Estrutura agrária que se baseia em latifúndios, maquinarias (grande responsável pela migração dos camponeses), exportações de commodities, obtenção de lucro para as grandes empresas e bancos, além da exploração do trabalhador rural.

O avanço das tecnologias e o crescimento das agroindústrias, que por sua vez estão englobados no agronegócio, podem ser considerados os grandes culpados pelo aumento do consumo de agrotóxicos. As regiões de plantação do mundo inteiro estão sendo dominadas pelas maquinarias e pelos artificios da ciência (agrotóxicos, transgênicos, etc.), que juntos contribuem para o aumento da produção, mas ao mesmo tempo devastam o bioma e são um risco para a população. O Movimento dos Sem Terra (MST) é um grande aliado, atuante no Brasil, contra o agronegócio e as novas tecnologias empregadas no meio rural. O MST desenvolve medidas educativas e de alerta à população, denuncia ao governo o descaso e as irregularidades no âmbito dos agrotóxicos por empresas e latifundiários, publica artigos a respeito do uso de agrotóxicos e também expõe dados acerca do emprego desses (www.mst.org.br).

As questões sobre os prejuízos ao ambiente e a vida, causados pelos agrotóxicos continuaram a ser levantadas. Com isso a Lei nº 7.802/89 foi substituída pela Lei nº 9.974/00, na qual estão mais bem estipuladas as questões de armazenamento, biossegurança, fatores de risco, dados de embalagem, modo de descarte e acondicionamento, entre outras mudanças importantes, diminuindo os acidentes no campo, porém não os impedindo completamente (LUCCHESI, 2005).

Os organoclorados foram substituídos por outras classes de substâncias, pois as pragas já estavam resistentes a essas substâncias. Foram implementadas novas substâncias, ou substâncias velhas conhecidas, como é o caso dos organofosforados, que após serem utilizados como armas químicas, passaram a ser empregados atualmente como agrotóxicos no meio rural e no controle de doenças endêmicas (malária, dengue, febre amarela, chagas, etc.) (MAGALHÃES, 2010).

Essas substâncias são empregadas de forma indiscriminada pelos agricultores, para conseguirem estabelecer a produção de alimentos em larga escala. Por outro lado, agricultores têm sofrido pressão por parte das indústrias químicas, do agronegócio, dos bancos e dos meios de comunicação para continuarem utilizando essas substâncias, pois elas representam uma das maiores fontes de lucro dessas empresas e movimentam a economia mundial, como é o caso das compras casadas (sementes + agrotóxicos). Os meios de comunicação têm sido um grande aliado nesse processo, pois fornecem credibilidade ao agronegócio e a ciência, como se estes fossem a garantia de progresso, mas o que de fato fazem é uma mobilização de opinião pública. Trazem novos clientes e trabalhadores para as empresas agrárias e contribuem para a devastação das pragas e do meio ambiente. Então, o que se pode perceber é um processo político, ideológico e econômico desses serviços de comunicação, partindo de

interesses próprios na tentativa de criar uma imagem superior e acrítica da ciência e do agronegócio (www.mst.org.br).

Os produtos derivados dos organofosforados estão causando danos à população e ao meio ambiente. Eles têm sido alvo de críticas de biólogos, e outros especialistas de instituições de proteção ambiental (ANVISA e EPA)¹⁵, que lutam contra as agroindústrias e os banqueiros e os meios de comunicação que visam apenas os lucros. A ANVISA e a EPA criticam o Estado por não tomarem medidas efetivas contra as indústrias, que são as mesmas citadas na produção de armas químicas, como a Bayer, a Hoerschst, ou a Monsanto entre outras que estão surgindo na atualidade.

Apesar dos organofosforados exibirem propriedades químicas causadoras de danos irreversíveis, eles continuam sendo muito utilizados, atualmente, na agricultura. São empregados, como herbicidas, inseticidas, reguladores do crescimento vegetal, fungicidas, bactericidas. (BENEDICO, 2002). Eles possuem diversas vias de contaminação humana, como por exemplo: pelos olhos, pela pele, pelo nariz e através da ingestão, sendo a última, principalmente, relacionada ao consumo de alimentos contaminados com essas substâncias (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008). Isso eleva o interesse de pesquisadores na busca por substâncias que neutralizem ou diminuam o efeito farmacológico desses compostos (DELFINO; RIBEIRO; FIGUEROA-VILLAR, 2009).

3.1 CLASSIFICAÇÃO DOS AGROTÓXICOS

Os agrotóxicos foram classificados de acordo com as suas propriedades e com a sua origem. Os organofosforados estão na classe dos inseticidas, como mostra a listagem a seguir (MAGALHÃES, 2010):

A) Inseticidas: possuem ação de combate a insetos, larvas e formigas. É constituído por quatro grupos químicos distintos:

a) organofosforados: são compostos orgânicos derivados do ácido fosfórico, do ácido tiofosfórico ou do ácido ditofosfórico. Ex.: Folidol, Azodrin, Malation, Diazinon, Nuvacron, Tantaran, Rhodiatox; como já foi dito e explicado causam em uma intoxicação aguda: cólicas abdominais, vômito, fraqueza, espasmos e convulsões. A longo prazo provocam efeitos neurotóxicos retardados, alterações cromossomiais, dermatites de contato (PERES MOREIRA, DUBOIS; 2003).

¹⁵ Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Environmental Protection Agency.

b) carbamatos: são derivados do ácido carbâmico. Ex.: Carbaril, Tentfk, Zeclram, Furadan; causam em uma intoxicação aguda: cólicas abdominais, vômito, fraqueza, espasmos e convulsões. A longo prazo provocam efeitos neurotóxicos retardados, alterações cromossomiais, dermatites de contato (PERES MOREIRA, DUBOIS; 2003).

c) organoclorados: são compostos à base de carbono, com radicais de cloro. São derivados do clorobenzeno, do ciclo-hexano ou do ciclodieno. Foram muito utilizados na agricultura, como inseticidas, porém seu emprego tem sido progressivamente restringido ou mesmo proibido. Ex.: Aldrin, Endrin, MtIC, DUr, Endossulfan, Heptacloro, Lindane, Mirex; causam em uma intoxicação aguda: náuseas, vômito e contrações involuntárias. A longo prazo provocam lesões hepáticas, arritmias, lesões renais, neuropatias periféricas, alergias, asma brônquica, irritações nas mucosas, hipersensibilidade, alergias respiratórias, dermatites, doença de Parkinson e cânceres (PERES MOREIRA, DUBOIS; 2003).

d) piretróides: são compostos sintéticos que apresentam estruturas semelhantes à piretrina, substância existente nas flores do *Chrysanthmum (pyrethrum) cinenariaefolium*. Alguns desses compostos são: aletrina, resmetrina, decametrina, cipermetrina; causam em uma intoxicação aguda: irritações conjuntivas, espirros, excitação, tonteiras, convulsões, tremores musculares e vômito. A longo prazo provocam alergias respiratórias, dermatites, doença de Parkinson e cânceres (PERES MOREIRA, DUBOIS; 2003).

B) Fungicidas: combatem fungos. De modo geral essas substâncias podem causar desde tremores musculares, dor de cabeça, dificuldade respiratória, hipertermia, convulsões, a efeitos crônicos, como teratogênese e cânceres (PERES MOREIRA, DUBOIS; 2003). Os principais grupos químicos que se incluem nessa categoria são:

a) etileno-bis-ditiocarbonatos: Maneb, Mancozeb, Dithane, Zineb, Tiram

b) trifenil estânico: Duter e Brestan

c) captan: Ortocide a Merpan

d) hexaclorobenzeno.

e) **dinitrofenóis**: Dinoseb a DNOC.

C) **Herbicidas**: combatem ervas daninhas. Nas últimas duas décadas, este grupo tem tido uma utilização crescente na agricultura. Essas substâncias de maneira geral provocam desde enjoos, fasciculação muscular, sangramento nasal, vômito, fraqueza a efeitos crônicos, como a indução de produção de enzimas hepáticas, cânceres, fibrose pulmonar, teratogênese¹⁶ (PERES MOREIRA, DUBOIS; 2003). Seus principais representantes são:

a) **paraquat**: comercializado com o nome de Gramoxone

b) **glifosato**: Round-up

c) **pentacloofenol**

d) **derivados do ácido fenoxiacético**: 2,4 diclorofenoxiacético (2,4 D) a 2,4,5 triclorofenoxiacético (2,4,5 T). A mistura de 2,4 D com 2,4,5 T representa o principal componente do agente laranja, utilizado como desfolhante na Guerra do Vietnã. O nome comercial dessa mistura é Tordon.

Outros grupos importantes compreendem:

a) **raticidas (dicumarínicos)**: utilizados no combate a roedores

b) **acaricidas**: ação de combate a ácaros diversos

c) **nematicidas**: ação de combate a nematóides

d) **molusquicidas**: ação de combate a moluscos, basicamente contra o caramujo da esquistossomose.

¹⁶ Malformação congênita.

e) **fundgantes**: ação de combate a insetos, bactérias: fosfetos metálicos (fosfina) brometo de metila.

Os agrotóxicos podem ser divididos quanto a sua toxicidade, e para fazê-lo emprega-se um padrão conhecido como DL50, que é a Dose Letal média. Esse padrão é feito a partir de experimentos, onde se avalia qual é a quantidade mínima em uma dose única necessária para provocar a morte de uma população em 50%. Porém esse mesmo experimento causou polêmica, devido o número elevado de animais utilizados e mortos nos processos (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONE, 2004). No Brasil essa classificação fica a cargo do Ministério da Saúde (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 1996 apud MAGALHÃES, 2010).

A classificação dos agrotóxicos por meio da DL50 pode ser observada na tabela 2:
Tabela 2 - Classificação quanto a DL50.

GRUPOS	DESCRIÇÃO	DOSE CAPAZ DE MATAR UM ADULTO
Extremamente tóxicos	(DL ₅₀ < 50 mg/kg de peso vivo)	≤ 5 mg/kg – algumas gotas
Muito tóxicos	(DL ₅₀ – 50 a 500 mg/kg de peso vivo)	1 colher de chá
Moderadamente tóxicos	(DL ₅₀ – 500 a 5000 mg/kg de peso vivo)	1 colher de sopa
Pouco tóxicos	(DL ₅₀ > 5000 mg/kg de peso vivo)	2 colheres de sopa

PEROSSO e VICENTE, 2007

Ainda de acordo com as normas técnicas, todas as embalagens devem conter os dados de periculosidade, que são indicados pela cor, como mostra a próxima tabela:

Tabela 3 - Relação da cor com o nível de risco.

CLASSES TOXICOLÓGICAS	DESCRIÇÃO
I	Extremamente tóxicos ($DL_{50} < 50$ mg/kg de peso vivo)
II	Muito tóxicos ($DL_{50} - 50$ a 500 mg/kg de peso vivo)
III	Muito tóxicos ($DL_{50} - 50$ a 500 mg/kg de peso vivo)
IV	Pouco tóxicos ($DL_{50} > 5000$ mg/kg de peso vivo)

PEROSSO e VICENTE, 2007

Por meio dessas informações, a classe das substâncias organofosforadas pode ser classificada como extremamente tóxica. Sua contaminação ocorre através de diversas vias, por isso sua DL_{50} pode ser variável também. Apesar dessa variação, essa classe sempre é classificada dentro da faixa dos extremamente tóxicos ($DL_{50} < 50$ mg/Kg de peso vivo), e sua embalagem deve conter a cor vermelha, devido ao seu nível de periculosidade.

CONCLUSÃO

É possível perceber que após anos da síntese das substâncias organofosforadas e seu uso como armas químicas, elas continuam sendo utilizadas atualmente. Elas tornaram-se um grande problema de saúde pública, pois continuam a ser empregadas como armas químicas e na agricultura.

Houve informações do uso de substâncias desse gênero, em guerras que estão ocorrendo no Oriente Médio, envolvendo a Síria. A Organização das Nações Unidas (ONU) e a Organização de Proibição de Armas Químicas (OPAQ) produziram relatórios acerca desses conflitos, e da suspeita do uso de gás sarin em bombardeios à capital Damasco, na Síria e o presidente da Síria, Bashar Al-Assad foi acusado pelos ataques. Então a ação dessas instituições governamentais e não governamentais, na intervenção do uso dessas substâncias, faz-se necessária. A OPAQ inclusive por sua atuação nesse e em outros casos, ganhou o prêmio Nobel da Paz, o que ajudou a dar mais importância a esses casos sérios de emprego de substâncias tóxicas em campos de batalha.

Esta claro que essas substâncias ainda estão muito presentes na atualidade. Para solucionar esse problema, seria necessária uma intervenção efetiva do Estado, com o legislativo, judiciário e executivo atuando em conjunto, além da ação de órgãos de vigilância sanitária. Iniciativas populares também são necessárias, para uma mudança nessa estatística de risco na qual o Brasil se enquadra, devido ao consumo exacerbado de agrotóxicos.

O MST apresentou dados que constataram que o consumo de agrotóxicos em 2009, alcançou 5 litros/habitante e o uso dessas substâncias tóxicas no campo cresceu exacerbadamente. Com isso o ecossistema está sendo abalado devido a poluição dos lençóis freáticos e dos rios, a degradação do solo, tornando-os inférteis, provocando efeitos desfolhantes nas árvores, matando animais e seres humanos, resultante do consumo e da aplicação dos produtos. Então o MST assumiu um compromisso social, produzindo material educativo que enuncia os riscos causados pelos agrotóxicos e também sintomas que ajudam a identificar os efeitos dessas substâncias (www.mst.org.br).

Não se trata somente das implicações ambientais e com a saúde pública, mas os agrotóxicos estão muito envolvidos com os interesses capitalistas dos banqueiros, dos latifundiários, dos grandes meios de comunicação e das grandes indústrias (nacionais e internacionais), nas quais se incluem as químicas. Desenvolve-se uma relação lucrativa em torno dessas questões agrárias, o agronegócio fixa-se cada vez mais nas terras brasileiras. Por esse motivo a luta do MST e de órgãos públicos ou não é travada contra essas forças ideológicas e políticas, ou seja, a luta ganha mais destaque no campo político do que no campo agrário (DELGADO, 2012).

O agronegócio gera grandes expectativas quanto às atitudes exploratórias e aos prejuízos que pode causar ao meio ambiente. Essa organização econômica vem ganhando importância cada vez maior, recrutando pesquisadores e autoridades da ciência para dar relevância aos seus argumentos, se apropriando de um arcabouço teórico que o fortalece. Essa sustentação científica preocupa os ambientalistas e outros estudiosos, pois torna difícil a sua desarticulação.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A.P.; A Química e a Guerra. **Química e Sociedade**. V.1, Escolar Editora e Sociedade Portuguesa de Química, 1990.

ALONZO, Herling Gregório Aguilar; CORREA, Cristiana Leslie; Cap. 5.3 Praguicidas; In: OGA, Seizi, et. al.; *Diagramação: Know-How Editorial; Fundamentos de Toxicologia*; 3. ed.; São Paulo: Editora Atheneu, 2008.

BENEDICO, E. Carod. Hablemos de...Insecticidas organofosforados: “De la guerra química al riesgo laboral y doméstico”. **Medifam**. Madrid, v. 12, n. 5, p. 1-12, mai. 2002.

CARSON, Rachel; Primavera Silenciosa; Trad. Raul de Polillo. 2ª ed. São Paulo, SP: Edições Melhoramentos, 1962.

CAZARIN, Karen Cristine Ceroni; CORRÊA, Cristiana Leslie; ZAMBRONE, Flávio Ailton Duque. **Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual**; Revista brasileira de ciências farmacêuticas, v. 40, n. 3, 2004.

COLASSO, Camilla; AZEVEDO, Fausto Antônio de; Riscos da utilização de Armas Químicas. Parte I - Histórico. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 137- 172, 2011.

COUTER, P., BURRESON, J.; Os Botões de Napoleão. Rio de Janeiro: Zahar, 2006.

DELFINO, Reinaldo T.; RIBEIRO, Tatiana S.; FIGUEROA-VILLAR, José D. Compostos Organofosforados como agentes químicos de guerra: uma revisão. **Revista da sociedade brasileira de química**. São Paulo, v. 20. n. 3, p. 1-32, out. 2009.

DELGADO, Guilherme C. **Do capital financeiro na agricultura à economia do agronegócio: Mudanças cíclicas em meio século (1965 – 2012)**. Porto Alegre: Editora UFRGS, 2012 (Cap. 5)

GILMAN, Alfred Goodman et. al. (ed.). **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

HARRIS Robert; PAXMAN, Jeremy; A higher form of killing: The secret story of chemical and biological warfare, New York, NY: Hill and Wang; 1982.

HOBSBAWM, Eric; A Era dos Extremos: o breve século XX 1914 – 1991, 2ªed. São Paulo, SP: Companhia das Letras; 1995.

_____. A Era dos Impérios: 1875 – 1914. 8ª ed. São Paulo: Paz e Terra, 2003. [Publicado originalmente em 1987].

LUCCHESI, Geraldo; **Agrotóxicos: Construção da legislação**. Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados. Brasília, DF. p. 1-11, set. 2005.

MAGALHÃES, Maria Auxiliadora de Sá; **Exposição a agrotóxicos na atividade agrícola: Um estudo de percepção de risco à saúde de trabalhadores rurais no distrito de Pau ferro – Salgueiro, PE**. 144 f. Dissertação de Mestrado Profissional em Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Ageu Magalhães, 2010.

MAGNOLI, Demétrio, organizador; História das guerras, 3 ed. São Paulo: Editora Contexto, 2006.

Movimento dos Sem Terra. Disponível em: <<http://www.mst.org.br>> Acesso em: jan. 2014

PAPPANO, Achilles J.; Cap. 7 Drogas ativadoras dos receptores colinérgicos & inibidores da colinesterase; In: Bertram G. Katzung; Farmacologia básica e clínica; 10 ed.; Rio de Janeiro: Editora Mcgraw-hil Interamericana.

PERES, Frederico, MOREIRA, Josino Costa, DUBOIS, Gaetan Serge. **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema**; Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003.

PEROSSO, Bruno Giovani; VICENTE, Gabriel Prado. **Destinação Final de embalagens de agrotóxicos e seus possíveis impactos ambientais**; Barretos: Fundação Educacional de Barretos, Faculdades Unificadas da FEB, Curso de Engenharia Civil, 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Rang & Dale farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

dos SANTOS, Viviane Martins Rebellos dos et al. **Compostos organofosforados pentavalentes: Histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais**. Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 159-170, nov. 2006.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

VANIN, J.A.; ALCANTARA, M.R.; Armas Químicas. **Química Nova**. São Paulo, v. 15, n.1, p. 62-72, 1992.

VOMMARO, Alanna et. al. Praguicidas organofosforados e sua toxicidade. Universidade do Vale do Rio Doce, Faculdade de Ciências da saúde farmácia generalista, 2010.

U.S.A. GOV. U.S. National Library of Medicine. **ChemIDplus Lite**. Disponível em: <<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>>. Acesso em: out. 2013.