

Exposição a praguicidas organofosforados e obesidade

Melissa Moreira Zanquetta

Bióloga pela UMESp. Mestre e Doutora em Ciências, área de concentração: Fisiologia Humana pelo ICB/USP. Pós-doutora pela Baylor College of Medicine, Houston, Texas e pela Faculdade de Medicina da USP. Experiência em pesquisa científica com animais e humanos, neurobiologia, endocrinologia, cronobiologia, genética de populações, biologia molecular. Professora convidada para ministrar aulas e palestras em universidades, congressos e cursos de pós-graduação, como UNESP, UnicSul, UMESp. E-mail: m.zanquetta@intertox.com.br

Resumo

Há suspeitas de que exposições a substâncias químicas presentes no meio ambiente, como os organofosforados, praguicidas utilizados mundialmente, possam exercer um importante papel no aumento da incidência de distúrbios de neurodesenvolvimento. Uma estratégia para tentar abrandar as desordens de neurodesenvolvimento é a manipulação de dietas, nas quais a maioria das calorias é proveniente de lipídeos, pois a exposição a substâncias neurotóxicas durante o desenvolvimento pode predispor o indivíduo a consumir alimentos pouco saudáveis. Portanto, a presença de organofosforados na fase de desenvolvimento pode estar contribuindo para o aumento da incidência de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes.

Palavra-Chave: Obesidade. Praguicidas Organofosforados. Desordens de neurodesenvolvimento. Dieta lipídica.

Abstract

There are suspicions that exposure to chemicals in the environment, such as organophosphate pesticides used worldwide, may play an important role in the incidence of neurodevelopmental disorders. The manipulation of diets in which most of the calories comes from fat is a strategy to try to reduce neurodevelopmental disorders, because exposure to neurotoxic substances during development may predispose individuals to consume unhealthy food. Therefore, the presence of organophosphates in the developmental stage may be contributing to the increased incidence of metabolic disorders like obesity and diabetes.

Keywords: Obesity. Organophosphate pesticides. Neurodevelopmental disorders. Lipid Diet.

A maioria dos compostos organofosforados utilizados são amplamente tóxicos e de fácil acesso, principalmente nos países em desenvolvimento. Dados relatam que o envenenamento por praguicidas é um fato comum nesses países (PETER *et al.*, 2008; RANJABAR *et al.*, 2005; SATOH, 2006). Os compostos organofosforados e carbamatos são as classes mais utilizadas como inseticidas mundialmente (SCHMIDT; GODINHO, 2006; SOARES *et al.*, 2003; SOTH; HOSOKAWA, 2000). Esses compostos têm sido detalhadamente estudados por serem capazes de induzir neurotoxicidade no desenvolvimento (BURRUEL *et al.*, 2000; CASTRO *et al.*, 2000; EIGENBERG *et al.*, 1998; SLOTKIN *et al.*, 2006; SLOTKIN *et al.*, 2008).

Atualmente, a incidência de desordens de neurodesenvolvimento vem aumentando consideravelmente no mundo, envolvendo aproximadamente 20% das crianças em idade escolar. As alterações incluem transtornos do déficit de atenção/hiperatividade, de aprendizagem e autismo. Suspeita-se que exposições a

ZANQUETTA, Melissa Moreira. Exposição a praguicidas organofosforados e obesidade. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 2, p. 144-151, jun. 2011.

substâncias químicas presentes no meio ambiente, como os organofosforados, possam exercer um importante papel no aumento dessa incidência (ESKENAZI *et al.*, 2007; GRANDJEAN *et al.*, 2006; YOUNG *et al.*, 2005) .

Não há evidências de que as exposições aos agentes tóxicos irão reduzir com o passar do tempo, já que milhões de novas substâncias químicas são criadas e introduzidas no mundo a cada ano (MUMTAZ *et al.*, 2011). As pesquisas toxicológicas muitas vezes são destinadas à identificação de produtos tóxicos específicos e seus mecanismos de ação, mas também é relevante examinar se intervenções subseqüentes podem melhorar ou até eliminar as conseqüências da exposição. Grupos de pesquisa estão se dedicando a esses tipos de análises de intervenções há alguns anos. Por exemplo, já foi demonstrado que a função deficiente de transmissões sinápticas colinérgicas (que possuem a acetilcolina como neurotransmissor), induzida por praguicidas organofosforados, pode ser restaurada por um transplante de células progenitoras neurais em uma área específica cerebral (hipocampo) ou por uma reversão farmacológica dos sintomas, utilizando-se agonistas de receptores colinérgicos (ANTONIJEVIC; STOJILJKOVIC, 2007; BILLAUER-HAIMOVITCH *et al.*, 2009; EDDLESTON *et al.*, 2008; HUSAIN *et al.*, 2010; TURGEMAN *et al.*, 2011).

A manipulação de dietas, nas quais a maioria das calorias é proveniente de lipídeos, é outra estratégia para tentar abrandar as desordens de neurodesenvolvimento (BOUGH; RHO, 2007; PAPANDREOU *et al.*, 2006). Esse método foi testado com algum sucesso em:

- epilepsias infantis resistentes a drogas (KOSSOFF, 2004; NEAL; CROSS, 2010), apesar do mecanismo de ação ainda não ser conhecido;
- no tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (CHALON, 2009; QUINTERO *et al.*, 2009); e

- em estudos pilotos de autismo (MANTIS *et al.*, 2009; MASINO *et al.*, 2009).

Porém, deve-se considerar que esses testes obviamente não podem ser cegos, pois o indivíduo sabe que a dieta foi alterada. Em animais submetidos a dieta rica em lipídeos, a função neural apresenta-se modificada, devido a evidências de redução generalizada da excitabilidade e da atividade motora (MURPHY *et al.*, 2005; ZIEGLER *et al.*, 2005).

A capacidade de manipulações na dieta promoverem alterações na função do neurotransmissor provavelmente se deve às mudanças na composição lipídica da membrana plasmática, nas quais estão localizados os receptores e as moléculas de sinalização celular (PONSARD *et al.*, 1999; REBHOLZ *et al.*, 2011). Portanto, os efeitos podem atingir várias regiões cerebrais e diferentes sistemas de neurotransmissão. De fato, as modificações induzidas pela dieta nos lipídeos das membranas plasmáticas dos neurônios alteram tanto a captação e a liberação de neurotransmissores, como a função dos receptores e suas respectivas vias de sinalização.

Estudos que submeteram ratos recém-nascidos a baixas doses de paration, um praguicida organofosforado, e quando adultos receberam dieta rica em calorias, demonstraram que a alimentação alterada reverteu os efeitos no neurodesenvolvimento causados pela intoxicação (SLOTKIN *et al.*, 2009), apesar de contribuir para o aparecimento da obesidade.

A prevalência de obesidade está crescendo rapidamente, afetando todas as idades e classes sociais, apesar dos esforços científicos em esclarecer suas causas. O excesso de peso corporal se tornou um dos maiores problemas de saúde pública nos dias atuais, principalmente devido ao aumento da disponibilidade de alimentos, à dietas altamente calóricas e ao estilo de vida sedentário (ZANQUETTA *et al.*, 2010; ZANQUETTA *et al.*, 2011). Nesse contexto, outro

ZANQUETTA, Melissa Moreira. Exposição a praguicidas organofosforados e obesidade. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 2, p. 144-151, jun. 2011.

ponto a ser considerado é a possibilidade de que transtornos de neurodesenvolvimento podem aparentemente influenciar a escolha de estilos de vida. Portanto, exposições a substâncias neurotóxicas durante o desenvolvimento poderiam contribuir para uma subsequente preferência por dietas ricas em lipídeos, como uma maneira de melhorar os efeitos da intoxicação, possibilitando o aparecimento de uma força indireta, mas potente, direcionada ao consumo de alimentos pouco saudáveis. Se isso for verdade, a exposição a substâncias neurotóxicas pode estar contribuindo para o aumento da incidência de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2006; SLOTKIN *et al.*, 2009).

REFERÊNCIAS

1. ANTONIJEVIC, B.; STOJILJKOVIC, M.P. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. **Clinical Medicine & Research**, v. 5, n. 1, p. 71-82, 2007.
2. BILLAUER-HAIMOVITCH, H.; SLOTKIN, T.A.; DOTAN, S.; LANGFORD, R.; PINKAS, A.; YANAI, J. Reversal of chlorpyrifos neurobehavioral teratogenicity in mice by nicotine administration and neural stem cell transplantation. **Behaviour Brain Research**, v. 205, n. 2, p. 499-504, 2009.
3. BOUGH, K.J.; RHO, J.M. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 48, n. 1, p. 43-58, 2007.
4. BURRUEL, V. R. et al. Paternal effects from methamidophos administration in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 165, p. 148-157, 2000.
5. CASTRO, V.L.; CHIORATO, S.H.; PINTO, N.F. Relevance of developmental testing of exposure to methamidophos during gestation to its toxicology evaluation. **Toxicology Letters**, v. 118, p. 93-102, 2000.

6. CHALON, S. The role of fatty acids in the treatment of ADHD. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 7-8, p. 636-639, 2009.
7. EDDLESTON, M. et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. **The Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 597-607, 2008.
8. EIGENBERG, D. A.; PAZDERNIK, T.L.; DOULL J. Hemoperfusion and pharmacokinetic studies with methamidophos in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, v. 3, n. 6, p. 496-501, 1983.
9. ESKENAZI, B. et al. Pesticide toxicity and the developing brain. **Basic Clinical Pharmacology Toxicology**, v. 102, n. 2, p. 228-236, 2008.
10. GRANDJEAN, P. et al. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. **Pediatrics**, v. 117, n. 3, p. e546-556, 2006.
11. GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. **Lancet**, v. 368, p. 2167-2178, 2006.
12. HUSAIN, K.; ANSARI, R.A.; FERDER, L. Pharmacological agents in the prophylaxis/treatment of organophosphorous pesticide intoxication. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 48, n. 7, p. 642-50, 2010.
13. KOSSOFF, E.H. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. **Lancet Neurol**, v. 3, n. 7, p. 415-420, 2004.
14. MANTIS, J.G. et al. Improvement in motor and exploratory behavior in Rett syndrome mice with restricted ketogenic and standard diets. **Epilepsy Behav**, v. 15, n. 2, p. 133-141, 2009.
15. MASINO, S.A. et al. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. **Curr Neuropharmacol**, v. 7, n. 3, p. 257-268, 2009.

16. MUMTAZ, M.M.; HANSEN, H.; POHL, H.R. Mixtures and their risk assessment in toxicology. **Met Ions Life Sci**, v. 8, p. 61-80, 2011.
17. MURPHY, P. et al. Effect of the ketogenic diet on the activity level of Wistar rats. **Pediatric Research**, v. 57, n. 3, p. 353-357, 2005.
18. NEAL, E.G.; CROSS, J.H. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. **J Hum Nutr Diet.**, v. 23, n. 2, p. 113-119, 2010.
19. PAPANDREOU, D. et al. The ketogenic diet in children with epilepsy. **Br J Nutr**, v. 95, n. 1, p. 5-13, 2006.
20. PETER, J.V.; PRABHAKAR, A.T.; PICHAMUTHU, K. Delayed-onset encephalopathy and coma in acute organophosphate poisoning in humans. **NeuroToxicology**, v. 29, p. 335-342, 2008.
21. PONSARD, B. et al. Cross-influence of membrane polyunsaturated fatty acids and hypoxia-reoxygenation on alpha- and beta-adrenergic function of rat cardiomyocytes. **Lipids**, v. 34, n. 5, p. 457-466, 1999.
22. QUINTERO, J. et al. Nutritional aspects of attention-deficit/hyperactive disorder. **Rev Neurol**, v. 49, n. 6, p. 307-312, 2009. [Article in Spanish]
23. RANJBAR, A. et al. Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides: a case control study. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 20, p. 88-91, 2005.
24. REBHOLZ, S.L. et al. Dietary fat impacts fetal growth and metabolism: uptake of chylomicron remnant core lipids by the placenta. **American Journal Physiology Endocrinology Metabolism**. 2011. [*Epub ahead of print*]
25. SATOH, T. In: GUPTA, R.C. **Toxicology of Organophosphate and Carbamate compounds**, section I. California: Elsevier Academic Press, 2006. cap. 8.

26. SCHMIDT, M.L.G.; GODINHO, P.H. Um breve estudo acerca do cotidiano do trabalho de produtores rurais: intoxicações por agrotóxicos e subnotificação. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 31, n. 113, p. 27-40, 2006.
27. SLOTKIN, T.A.; LEVIN, E.D.; SEIDLER, F.J. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: effects on brain development are separable from systemic toxicity. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 5, p. 746-751, 2006.
28. SLOTKIN, T. A. et al. Neonatal exposure to low doses of diazinon: long-term effects on neural cell development and acetylcholine systems. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 3, p. 340-348, 2008.
29. SLOTKIN, T.A. et al. Consumption of a high-fat diet in adulthood ameliorates the effects of neonatal parathion exposure on acetylcholine systems in rat brain regions. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 6, p. 916-922, 2009.
30. SOARES, W.; ALMEIDA, R. M. V. R.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, p. 1117-1127, 2003.
31. SOTH, T.; HOSOKAWA, M. Organophosphate and their impacts on the global environment. **Neurotoxicology**, v. 21, p. 1-4, 2000.
32. TURGEMAN, G. et al. Reversal of chlorpyrifos neurobehavioral teratogenicity in mice by allographic transplantation of adult subventricular zone-derived neural stem cells. **Journal of Neuroscience Research**, 2011. [*Epub ahead of print*]
33. YOUNG, J.G. et al. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. **Neurotoxicology**, v. 26, n. 2, p. 199-209, 2005.
34. ZANQUETTA, M.M. et al. Body weight, metabolism and clock genes. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 2, p. 53, 2010.
35. ZANQUETTA, M. M. et al. Influence in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues Clock Gene Expression Depends on Gender. In: **93rd Annual Meeting &**
ZANQUETTA, Melissa Moreira. Exposição a praguicidas organofosforados e obesidade. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 2, p. 144-151, jun. 2011.

Expo of The Endocrine Society, 2011, Boston. Endocrine Reviews. Chevy Chase, MD: The Endocrine Reviews, 2011. v. 32. p. 03_MeetingAbstr-P2-458.

36. ZIEGLER, D.R. et al. Nociception and locomotor activity are increased in ketogenic diet fed rats. **Physiol Behav**, v. 84, n. 3, p. 421-427, 2005.