

Níveis de colinesterase como marcador de risco de distúrbios neurológicos em agentes de endemias

Cholinesterase levels as a risk marker of neurological disorders in endemic diseases agents

Estelita Pereira Lima¹, Arthur Rafael Amorim Alves Esmeraldo¹, Clarice Estácio Trummer Leandro Costa¹, Renata Rocha Virgulino¹, Rafael Janoca Franca¹, Antonia Máximo de Lima²

1. Universidade Federal do Cariri (UFCA). 2. Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN)

Resumo

Introdução: Alguns inseticidas utilizados em saúde pública inibem as colinesterases, levando ao acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas, provocando alterações no sistema nervoso central. **Objetivos:** Avaliar o padrão de normalidade dos níveis de colinesterase de agentes de endemias de duas Microrregionais de Saúde do Ceará. **Métodos:** Levantamento de dados em duas unidades do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), referentes a dosagens de colinesterase de 81 agentes de endemias das 20^a e 21^a Microrregionais de Saúde, medidas entre os anos de 2014 e 2015. Os agentes eram procedentes de seis municípios, nomeados em A e B (21^a Microrregional); C, D, E e F (20^a Microrregional). **Resultados:** Os agentes de A encontravam-se com um nível de colinesterase médio de 7.460,8 U/L ($\pm 1.232,2$ U/L), e os de B, 6.941,6 ($\pm 1.122,3$ U/L). Os níveis colinérgicos dos agentes da 20^a Microrregional variavam de 3.406 U/L a 12.108 U/L, com média de 8.318 U/L (± 2.334 U/L). Nove homens apresentavam alteração nos níveis colinérgicos, sendo cinco com valores abaixo do limite inferior de normalidade (4.620 U/L), quatro, acima do limite superior (11.500 U/L) e $\frac{1}{4}$ deles apresentava um nível de 4.470 U/L, uma diferença de apenas 150 unidades para a taxa mínima de normalidade. **Conclusões:** Constataram-se alterações nos níveis de colinesterase de 11,1% dos agentes, e aproximação do valor limítrofe inferior de normalidade em 25% dos casos, indicando a necessidade de monitoramento desses níveis e conhecimento do estado de saúde desses trabalhadores.

Palavras-chave: Colinesterase. Exposição ocupacional. Exposição a praguicidas. Agentes comunitários de saúde.

Abstract

Introduction: Some insecticides that have been used in public health inhibit cholinesterase, leading to the accumulation of acetylcholine in the nerve endings, causing changes in the central nervous system. To assess the normal range of cholinesterase levels of endemic diseases, agents from two of Ceará's Health Micro Regional centers. **Objectives:** To evaluate the normal range of the cholinesterase levels of endemic diseases agents from two Ceará Health Micro Regional centers. **Methods:** Data collection was carried out in two units of the Central Public Health Laboratory (LACEN), referring to cholinesterase dosages of 81 endemic diseases agents of the 20th and 21st Health micro regional measures between the years 2014 and 2015. The agents were from six municipalities nominated at A and B (21st Micro regional); C, D, E and F (20th Micro-regional). **Results:** The agents of A were found with a medium level of cholinesterase 7460.8 U/L (± 1232.2 U/L) and B (6941.6 ± 1122.3 U/L). Cholinergic agents levels of the 20th micro regional ranged from 3,406 U/L to 12 108 U/L, with an average of 8,318 U/L ($\pm 2,334$ U/L). Nine men had changes in their cholinergic levels; five, presented values below the lower limit of normal (4,620 U/L), four above the upper limit (11,500 U/L) and $\frac{1}{4}$ of them had a level of 4470 U/L, a difference of only 150 units to the minimum rate of normalcy. **Conclusions:** Changes in cholinesterase levels of 11.1% of the agents, and approach the lower threshold value of normal in 25% of cases, were found, indicating the need to monitor these levels and the knowledge of the health conditions of these workers.

Keywords: Cholinesterase. Occupational exposure. Exposure to pesticides. Community health workers.

INTRODUÇÃO

As colinesterases são enzimas que catalisam a hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (Ach) em colina e ácido acético, um processo necessário para que o neurônio colinérgico retorne a seu estado de repouso, após ser ativado¹, configurando-se na transmissão do impulso nervoso às células eferentes e colinérgicas, sinápticas e junções neuromusculares².

Essas enzimas se encontram em áreas do sistema nervoso central e em órgãos e glândulas que são controladas pela divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo. Sua inibição leva ao acúmulo de (Ach) nas terminações nervosas, provocando alterações no sistema nervoso central³.

Algumas substâncias são inibidoras da colinesterase; entre elas,

os inseticidas organofosforados e carbamatos, amplamente utilizados em saúde pública para o controle de vetores⁴.

Trabalhadores expostos a esses inseticidas podem absorver esses produtos pelas vias dérmica e aérea, principalmente entre aqueles que realizam nebulização. Fatores como a falta de equipamento de proteção individual (EPI) e de conhecimento da forma correta de manipulação de cada produto aumentam os riscos de intoxicação.

Segundo a revisão de Barth e Biazon (2010)⁵, os organofosforados podem provocar vários efeitos no sistema nervoso, como diminuição dos reflexos, concentração diminuída, déficit cognitivo mental, perda de memória, depressão, dificuldades

Correspondência: Estelita Pereira Lima. Pós-Doutora em Ciências da Saúde e professora da Faculdade de Medicina da UFCA. Rua Divino Salvador, 284. CEP: 63180000. Barbalha-CE, Brasil. Telefone: (88) 33125000. E-mail: estelitaplima@hotmail.com

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 10 Junr 2015; Revisado em: 25 Jun 2015; Aceito em: 25 Jun 2015.

de fala, ansiedade, irritabilidade e polineuropatia periférica.

Quanto aos carbamatos, os efeitos clínicos subsequentes à exposição aos mesmos dependem da dose, da via de exposição, do tipo de produto, do uso de EPI e das morbidades da vítima. A ingestão e a inalação desses inseticidas promovem mais rapidamente manifestações clínicas, se comparadas com a exposição pela pele. Diferente da intoxicação por organofosforados, as manifestações clínicas do envenenamento por carbamato podem ser controladas em algumas horas e desaparecer dentro de 24 horas, geralmente, sem qualquer seqüela permanente. Possivelmente, isso ocorre porque eles não atravessam a barreira hematoencefálica tão facilmente, como os organofosforados, contribuindo para que os efeitos cerebrais ocorram com menor frequência e gravidade^{6,7}.

Os efeitos na saúde de trabalhadores expostos a inseticidas têm sido observados em diversos estudos, prioritariamente, entre trabalhadores rurais, dentre eles os de Sena, Vargas e Oliveira (2013)⁸; Freire e Koifman (2013)⁹; Oliveira et al., 2014¹⁰. Entretanto, pouco se conhece sobre esta condição entre os agentes de endemias, que manipulam inseticidas na rotina do controle de vetores^{11, 12, 13, 14}. Portanto, é necessário que se gere conhecimento sobre a saúde ocupacional dessa categoria para a prevenção de danos e promoção da saúde dessa classe trabalhadora. Assim, realizou-se o levantamento e a análise dos níveis de colinesterase sanguínea de agentes de endemias de duas Microrregionais de Saúde do Ceará, para determinar o estado desses níveis quanto a seu padrão de normalidade.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo realizado com dados secundários, provenientes do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) dos municípios de Crato e Juazeiro do Norte-CE, que prestam serviço aos municípios que compõem as 20ª e 21ª Microrregionais de Saúde do Ceará. Foram acessados todos os resultados de dosagens de colinesterase dos agentes de endemias, encaminhados ao referido serviço entre os anos de 2014 e 2015. Das fichas examinadas, 65 pertenciam à 20ª Microrregional, e 16 à 21ª Microrregional, totalizando 81 unidades de análise. Os municípios foram identificados pelas letras (A, B, C, D, E e F).

Foram selecionadas nas fichas somente os campos preenchidos, consistindo nas variáveis: dosagem de colinesterase, sexo, idade, tempo de serviço como agente e data de realização da dosagem (se antes ou depois da exposição aos inseticidas). Esse último dado só foi possível obter dos municípios da 21ª Microrregional (A e B).

Os dados foram submetidos à análise estatística por meio do programa Bio Estat 7, que permitiu a consolidação das dosagens de colinesterase, análise gráfica e comparação das dosagens médias pelo teste T, com nível de significância de 0,05.

Foram classificados como normais os níveis de colinesterase

plasmática contidos no intervalo de referência considerado pelo LACEN (4.620 U/L a 11.500 U/L) em homens e 3.930 a 10.800 U/L em mulheres.

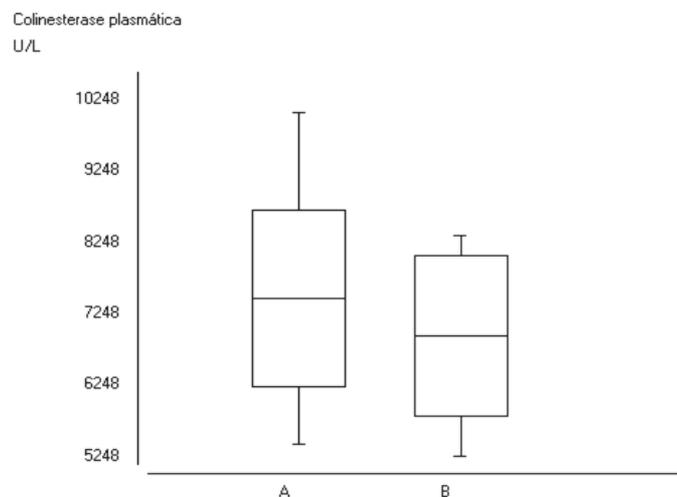
Este estudo é parte de um projeto mais amplo, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal do Cariri.

RESULTADOS

Os 16 agentes de endemias da 21ª Microrregional de Saúde eram todos do sexo masculino, com idade média de 39 anos ($\pm 9,6$), variando de 24 a 59 anos, com tempo médio de 14 anos de trabalho.

A Figura 1 apresenta as taxas médias da colinesterase plasmática dos agentes, divididos em dois grupos, município A e B. Os agentes do município A, encontravam-se com uma taxa de 7.460,8 U/L $\pm 1.232,2$ U/L e os do município B, com um nível mais baixo (6.941,6 U/L $\pm 1.122,3$ U/L). O primeiro grupo realizou o exame antes da exposição aos inseticidas, e o segundo, 15 dias após (Figura 1).

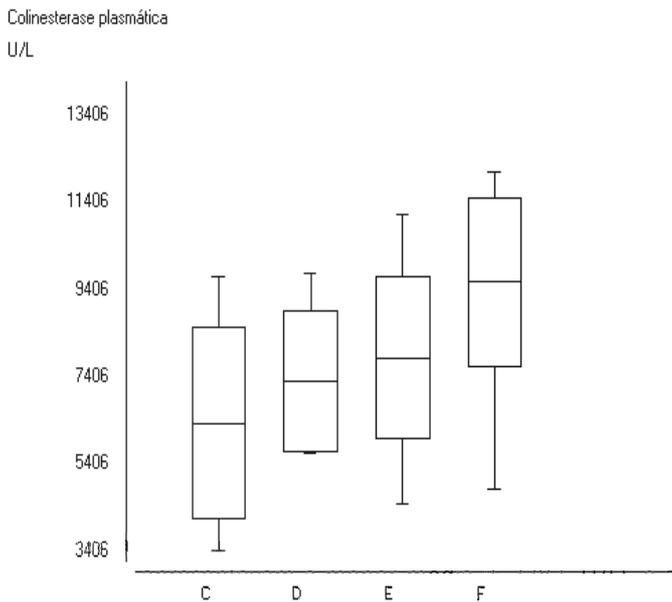
Figura 1. Taxas médias da colinesterase plasmática dos agentes de endemias da 21ª Microrregional de Saúde do Ceará, 2014.



Os 65 agentes de endemias da 20ª Microrregional de Saúde eram provenientes de quatro municípios. Apenas sete mulheres compunham o grupo, e a idade de todos variava de 21 a 63 anos (média=34,7 $\pm 8,9$ anos). Cinco pessoas estavam trabalhando há apenas um mês, e o tempo de serviço dos outros variava de 3 a 15 anos.

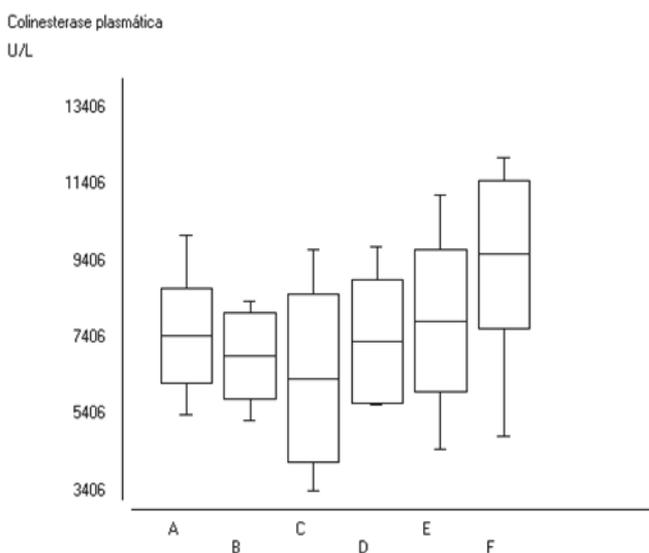
A taxa de colinesterase desses agentes variava de 3.406 U/L a 12.108 U/L, com média de 8.318 U/L ± 2.334 U/L. Nove homens apresentavam alteração nos níveis colinérgicos, sendo cinco, com valores abaixo do limite inferior de normalidade (4.620 U/L), e quatro, acima do limite superior (11.500 U/L) (Figura 2). 1/4 dos agentes apresentava uma taxa colinérgica de 4.470 U/L, uma diferença de apenas 150 unidades para a taxa mínima de normalidade.

Figura 2. Taxas médias da colinesterase plasmática dos agentes de endemias da 20ª Microrregional de Saúde do Ceará, 2014-2015.



havia informação sobre o período de realização dos exames desses agentes.

Figura 3. Taxas médias da colinesterase plasmática dos agentes de endemias da 20ª e 21ª Microrregional de Saúde do Ceará, 2014-2015.



Comparando as taxas médias de colinesterase dos agentes por município, constatou-se uma diferença significativa entre elas ($p < 0,01$). Especificamente, essas variações ocorriam entre a maior taxa média observada (município F) e as menores A, B, C e D ($p < 0,05$). As diferenças observadas entre as outras eram somente casuais (Tabela 1).

Tabela 1. Diferenças significantes entre as taxas médias da colinesterase plasmática dos agentes de endemias da 20ª e 21ª Microrregional de Saúde do Ceará, 2014-2015.

Município	Taxas de colinesterase plasmática	Valor p
A	7.460,8	A e F <0.05
B	6.641,6	B e F <0.05
C	6.338,5	C e F <0.01
D	7.295,8	D e F <0.05
E	7.841,0	
F	9.576,2	
Valor p		0,00003

DISCUSSÃO

Os inseticidas empregados no controle de vetores em saúde pública são considerados de baixa e média toxicidade, mas a manipulação indevida destas substâncias pode provocar danos à saúde do trabalhador. Em reconhecimento a esse risco e à importância da avaliação dos níveis colinérgicos em servidores expostos aos inseticidas inibidores de colinesterases, o Ministério da Saúde recomenda que a enzima seja dosada rotineiramente, para que as alterações possam ser detectadas o mais precocemente possível⁴.

O tempo de exposição aos inseticidas, e suas condições de aplicação, são determinantes para a ocorrência de eventos adversos à saúde, agudos e crônicos. Esse risco pode ser minimizado pelo uso adequado de EPIs pois, de modo contrário, muitas vezes, potencializa os riscos de intoxicação. Além de mascarar uma condição de perigo para o trabalhador, ainda o expõe a resíduos acumulados nesses equipamentos.

Estudos indicam que a exposição crônica a organofosforados pode levar ao desenvolvimento de sintomas de depressão, um fator importante no processo suicida¹⁵. Em registros de intoxicação em Maringá-Paraná, quase metade das tentativas de suicídio foram provocados por inseticidas anticolinérgicos, organofosforados ou carbamatos¹⁶.

Agentes de endemias de Mato Grosso do Sul, expostos a inseticidas anticolinérgicos apresentaram, principalmente, cansaço nas pernas, cefaleia, irritação nos olhos, pele e nariz. Também apresentaram um nível de colinesterase mais baixo do que o grupo controle (taxa de inibição de 17,5%), mas não foi observada associação entre a presença dos sintomas e a redução no nível da enzima¹⁷.

Em Goiânia, alguns agentes expostos ao organofosforado malation se queixaram do aparecimento de sintomas, como: salivação excessiva, tosse, náusea, vômito, diarreias, sensação de formigamento nos membros inferiores e superiores, bradicardia, cefaleia e lacrimejamento¹⁸.

No presente estudo, não há informações sobre os efeitos da exposição a esses inseticidas na saúde dos agentes, mas as taxas de colinesterase de alguns se encontravam alteradas e, 25% deles apresentavam níveis muito próximos ao limite inferior de normalidade (4.620 U/L a 11.500 U/L, em homens). Apesar de a maioria dos níveis estarem dentro do padrão normal, o grupo B, que havia realizado o exame cerca de 15 dias após iniciarem as aplicações de carbamatos, apresentava uma redução média de colinesterase de 7%, comparado ao nível daqueles que ainda não haviam iniciado as atividades (A).

A colinesterase pode sofrer alteração, não apenas devido à exposição a inseticidas, mas também em infecções agudas e outras patologias, como hepatite viral, doença amebiana, cirrose, carcinomas, congestão hepática por insuficiência cardíaca, desnutrição, anemias, infarto do miocárdio, dermatomiosite e alcoolismo⁴.

Em se tratando de pessoas, ocupacionalmente expostas a anticolinérgicos, as alterações da colinesterase sinalizam estado de alerta, e necessidade de intervenções para a proteção da saúde do trabalhador. Por outro lado, há indícios

de que, somente a avaliação dos níveis normais da enzima em trabalhadores expostos a anticolinérgicos não representa mais um indicador seguro. Salvi et al. (2003)¹⁹ registraram sintomas neuropsiquiátricos em fumicultores com níveis normais de atividade enzimática. Seus achados alertam para a necessidade de avaliar outros parâmetros nos trabalhadores, além da dosagem de colinesterase para monitorar as consequências da exposição crônica a baixas concentrações de organofosforados.

Concluindo, a avaliação dos níveis de colinesterase da maioria dos agentes de endemias se encontrava normal. Porém, considerando o pequeno grupo com alteração da enzima, e que não se dispunha da informação sobre a precedência do exame à exposição a anticolinérgicos, vê-se a necessidade de monitoramento desses níveis e conhecimento do estado de saúde dos trabalhadores.

AGRADECIMENTOS

À FUNCAP e à CAPES pelas bolsas de estudo concedidas para o desenvolvimento da pesquisa. Ao LACEN pelo apoio na coleta de dados.

REFERÊNCIAS

- Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2013 May [acesso 2015 abril 3]; 11(3):315-35. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648782/>. doi: 10.2174/1570159X11311030006. PubMed Central PMCID PMC3648782.
- Fukuto TR. Mechanism of Action of Organophosphorus and Carbamate Insecticides. *Environ Health Perspect*. 1990 July; 87:245-254. PubMed Central PMCID PMC1567830.
- Oga S. Fundamentos de Toxicologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle de vetores: procedimentos de segurança. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.208 p.
- Barth VG, Biazon ACB. Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. *Sabios: Rev Saude e Biol*. 2010; 5(2):27-33.
- Lima JS, Reis CA. Poisoning due to illegal use of carbamates as a rodenticide in Rio de Janeiro. *J Clin Toxicol*. 1995; 33(6):687-90. PubMed PMID 8523493.
- Saadeh AM, al-Ali MK, Farsakh NA, Ghani MA. Clinical and sociodemographic features of acute carbamate and organophosphate poisoning: a study of 70 adult patients in north Jordan. *J Clin Toxicol*. 1996; 34(1):45-51. PubMed PMID 8632512.
- Sena TRR, Vargas MM, Oliveira CCC. Saúde auditiva e qualidade de vida em trabalhadores expostos a agrotóxicos. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2013 Jun [acesso 2015 Maio 18]; 18(6):1753-1761. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000600026&lng=pt. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000600026>.
- Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: A systematic review of the epidemiological evidence. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 July; 216(4):445-460. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.12.003. PubMed PMID 23422404
- Oliveira NP, Moi GP, Atanaka-Santos M, Silva AMC, Pignati WA. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2014 Oct [acesso 2015 May 19]; 19(10):4123-4130. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014001004123&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320141910.08512014>.
- Teixeira CF, Augusto LGS, Morata TC. Saúde auditiva de trabalhadores expostos a ruído e inseticidas. *Rev Saude Publica*. 2003 Ago; 37(4):417-423. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000400005>.
- Pereira MIR, Rodrigues IRW, Sant'Ana G. Risco ocupacional para trabalhadores expostos ao temefós no programa de controle do vetor da dengue no Distrito Federal. *Brasília Med*. 2009 Dez; 46(4):332-338.
- Lima EP, Lopes SMB, Amorim MIM, Araújo LHS, Neves KRT, Maia ER. Exposição a pesticidas e repercussão na saúde de agentes sanitários no Estado do Ceará, Brasil. *Cien Saude Colet*. 2009 Dez; 14(6):2105-2112. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232009000600031>.
- Barata-Silva C, Santos TP, Golvêa AV, Larentis AL, Moreira JC, Sarcinelli PN. Exposição ocupacional ao difluobenzuron: avaliação de metemoglobina após a jornada de trabalho dos guardas de endemias atuantes na região do grande Rio de Janeiro. *Cad saude colet*. 2014; 22(2):142-9.
- Rocha Júnior DS, Botelho JOB, Del Fiol FS, Oshima-Franco Y. Síndromes Neurológicas Induzidas por Praguicidas Organofosforados e a Relação com o Suicídio. *Saúde Rev*. 2004; 6(14):53-60.
- Oliveira MLF, Buriola AA. Gravidade das intoxicações por inseticidas inibidores das colinesterases no noroeste do estado do Paraná, Brasil. *Rev Gaucha Enferm*. 2009 Out-Dez; 30(4):648-55. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472009000400010>
- Câmara SAV. Avaliação da exposição aos inseticidas anticolinesterásicos nos agentes de controle de endemias no estado de Mato Grosso do Sul [tese]. Mato Grosso do Sul: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2014.
- Vale MAAB. Avaliação dos aspectos biológicos e ambientais da exposição a pesticidas por agentes de saúde do controle de endemias da central de UBV de Goiânia, Goiás [dissertação]. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2013.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Lima EP, Esmeraldo ARAA, Costa CETL, Virgulino RR, Franca RJ, Lima AM. Níveis de colinesterase como marcador de risco de distúrbios neurológicos em agentes de endemias. *J Health Biol Sci*. 2015 Abr-Jun; 3(2):73-76.