

## LESÕES VISCERAIS EM DOIS CASOS FATAIS CONSEQUENTES AO MANUSEIO DE AGROTÓXICOS \*

Evandro Pimenta de CAMPOS \*\*  
Leonel COSTACURTA \*\*\*  
Ruggero Bernardo Guidugli FELICE \*\*\*\*  
Roberto A. Pinto PAES \*  
Conceição Gonçalves Caldeira CURY \*\*\*\*\*

RIALA6/534

CAMPOS, E.P.; COSTACURTA, L.; FELICE, R.B.G.; PAES, R.A.P. & CURY, C.G.C. — Lesões viscerais em casos fatais consequentes ao manuseio de agrotóxicos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):115-120, 1981.

**RESUMO:** São apresentados dois casos de pacientes com lesões viscerais do fígado e rins consequentes ao manuseio inadequado de um agrotóxico, o dicloreto de paraquat 1,1'-dimetil-4,4'-dipiridílio dicloreto (Gramoxone) e chamam a atenção para um tipo especial de hepatite tóxica; descrevem o tipo de lesão hepática e sua topografia intralobular, assim como lesões graves nos túbulos renais, com formação de sais de cálcio. São feitas considerações sobre as vias de absorção do tóxico e das áreas de predileção de atuação dentro do lóbulo hepático, assim como sobre o diagnóstico diferencial com outros tipos de hepatite tóxica.

**DESCRIPTORIOS:** hepatite tóxica; envenenamento por herbicida; dicloreto de paraquat (Gramoxone); nefrose.

### INTRODUÇÃO

O problema de pragas e doenças na agricultura tem sido discutido desde as mais remotas épocas, passando por fases diversas o seu combate, atingindo a atualidade, na qual são intensamente usados os produtos químicos sintéticos, catalogados como agrotóxicos. Devemos enfatizar que esses agrotóxicos necessários ao aumento da produção de alimentos são, no entanto, responsáveis importantes pelo desequilíbrio ecológico, por provocarem a poluição da água, do solo e dos alimentos, causando a morte de milhares de peixes, anfíbios, aves, mamíferos e do próprio homem. Este é atingido não só por

intoxicações pequenas, mas também pelas sucessivas e acumulativas intoxicações cujos danos raramente são detectados; através de intoxicações maciças, agudas portanto, o indivíduo é conduzido à morte rapidamente, como nos dois casos apresentados.

O Brasil adotou franca e abusivamente os agrotóxicos<sup>1</sup>. O uso de defensivos agrícolas — herbicidas, fungicidas e inseticidas — por hectare de terra cultivada alcança uma porcentagem mais alta que a observada em outros países que se dedicam à agricultura. Basta citar que a importação destes produtos, em 1980, ultrapassou a cifra de 330 milhões de dólares, segundo informação da

\* Realizado na Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP. Apresentado no 15.º Congresso Brasileiro de Patologia, Belo Horizonte, 1981.

\*\* Do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

\*\*\* Do Departamento de Anatomia da Universidade de São Paulo, S. Paulo, SP.

\*\*\*\* Do Hospital do Vale do Ribeira de Pariquera-Açu, Pariquera-Açu, SP.

\*\*\*\*\* Estagiária da Seção de Anatomia Patológica do Instituto Adolfo Lutz.

ANDEF\*. Não é, pois, de se admirar que o nosso homem do campo, menos avisado ou não instruído sobre os agrotóxicos, use e abuse inconscientemente desses defensivos. Sem uma orientação adequada, esses venenos provocaram a morte de indivíduos, várias vezes anunciada pela imprensa de nosso país.

Além de lesões crônicas progressivas provocadas por esses venenos, devem ser esperadas alterações genéticas. Experimentalmente tem sido demonstrada a ação danosa de agrotóxicos\*\*, derivados fosforados e clorados que, agindo com certa cronicidade e em mínimas doses, provocam quebras cromossômicas e causam mutações gênicas.

Há, portanto, necessidade de se educar urgentemente sobre o uso de defensivos agrícolas nas escolas rurais e nas unidades da área da Agricultura, que são os órgãos adequados para isso. O papel da Saúde Pública é o de intensificar a educação sanitária, juntamente com os setores da Secretaria da Agricultura, responsáveis pela orientação no uso de produtos agrotóxicos, junto ao agricultor.

#### MATERIAL E MÉTODO

O material de nosso trabalho é constituído por fragmentos de vísceras de indivíduos que faleceram em regiões agrícolas do litoral do Estado de São Paulo, os quais haviam manipulado em suas lavouras um agrotóxico à base de dicloreto de paraquat 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridílio (Gramoxone). Dos dois casos recebemos fragmentos de fígado e, de um deles, fragmentos de rins. Não nos foram enviados fragmentos de outras vísceras. As amostras dessas vísceras foram fixadas em solução de formol a 10% e tratadas pelas técnicas usuais em histopatologia.

#### RESULTADOS

*Lesões do fígado* — São representadas no caso 1 pela intensa necrose de células hepáticas, com escassa ou nula presença de células inflamatórias, junto à vênula centrolobular, e pela colestase intensa (fig. 1a); essa necrose vai diminuindo de intensidade à medida em que se aproxima dos espaços porta, onde se nota infiltrado inflamatório crônico e alguns eosinófilos (fig. 1b). Há necroses focais de grupos de hepatócitos em todo o parênquima hepático. Observa-se também pigmento biliar em grande número de células citologicamente conservadas. Onde a lesão é mais intensa, a vênula centrolobular perde a sua estrutura, desaparecendo as células endoteliais e permanecendo um tecido eosinófilo levemente granuloso. Trombos biliares são vistos nos colangiolos; nas áreas de necrose,

há raros neutrófilos esparsos e dilatação acentuada dos capilares.

*Lesões renais* — As preparações histológicas mostram intenso e difuso processo degenerativo tubular (fig. 1c) com precipitação de sais de cálcio (fig. 1d) e conservação da maioria dos glomérulos.

No caso 2 as alterações hepáticas são menos acentuadas, porém com as características do caso 1: nota-se discreta necrose centrolobular (fig. 1e), necroses focais difusas (fig. 1f) e necrose eosinófila de hepatócitos (fig. 1g). Podem ser notados ainda trombos biliares e pigmento biliar intracelular. Há discreta colangite crônica (fig. 1h). A dilatação capilar também é intensa, como no caso 1.

#### DISCUSSÃO

Os achados histológicos das lesões viscerais permitem-nos discutir o mecanismo de ação dessas substâncias<sup>7</sup> de alta toxicidade, que são manuseadas pelo homem do campo; elas penetram em seu organismo e vão lesar órgãos vitais através dos seguintes meios: a) pela absorção, em contato com a pele; b) pela respiração, inaladas com a aspersão; c) pela ingestão de alimentos contaminados.

Absorvido através da pele (fig. 2), o tóxico alcança o coração direito pelas cavas superior e inferior; através dos pulmões, chega ao coração esquerdo pelas veias pulmonares. Através dos intestinos, ele chega ao fígado pelo sistema porta, e retorna ao coração direito pelas veias hepáticas e cava inferior. Através da circulação arterial, o tóxico atinge os rins e demais vísceras. Através dos vasos porta direito e porta esquerdo segmentares, interlobulares e seus ramos, os sangues, venoso e arterial, se misturam nos capilares sinusóides hepáticos; estes sangues arterial e venoso fluem da periferia para o centro do lóbulo hepático, levando não só nutrientes, mas também a substância tóxica; esta passa para os espaços de Disse, através das fenestraçãoes existentes entre as junções das células endoteliais de Kupffer. A superfície do hepatócito que olha para o espaço de Disse apresenta numerosos microvilos<sup>8,9</sup>, que preenchem quase que totalmente o referido espaço; seria através destas formações que a substância tóxica penetraria no citoplasma celular. Desta forma, o paraquat pode concentrar-se e provocar lesões hepáticas centrolobulares, e em outras áreas do lóbulo hepático<sup>8,9</sup>.

Tal peculiaridade é evidente em patologia; com freqüência as alterações do fígado ocorrem de preferência na região central ou nas áreas mais periféricas do lóbulo hepático. As necroses focais seriam devidas à ação local

\* Associação Nacional de Defensivos Agrícolas, São Paulo, SP.

\*\* Informação pessoal de A. Beçak, do Instituto Butantã, São Paulo, Brasil, 1981.

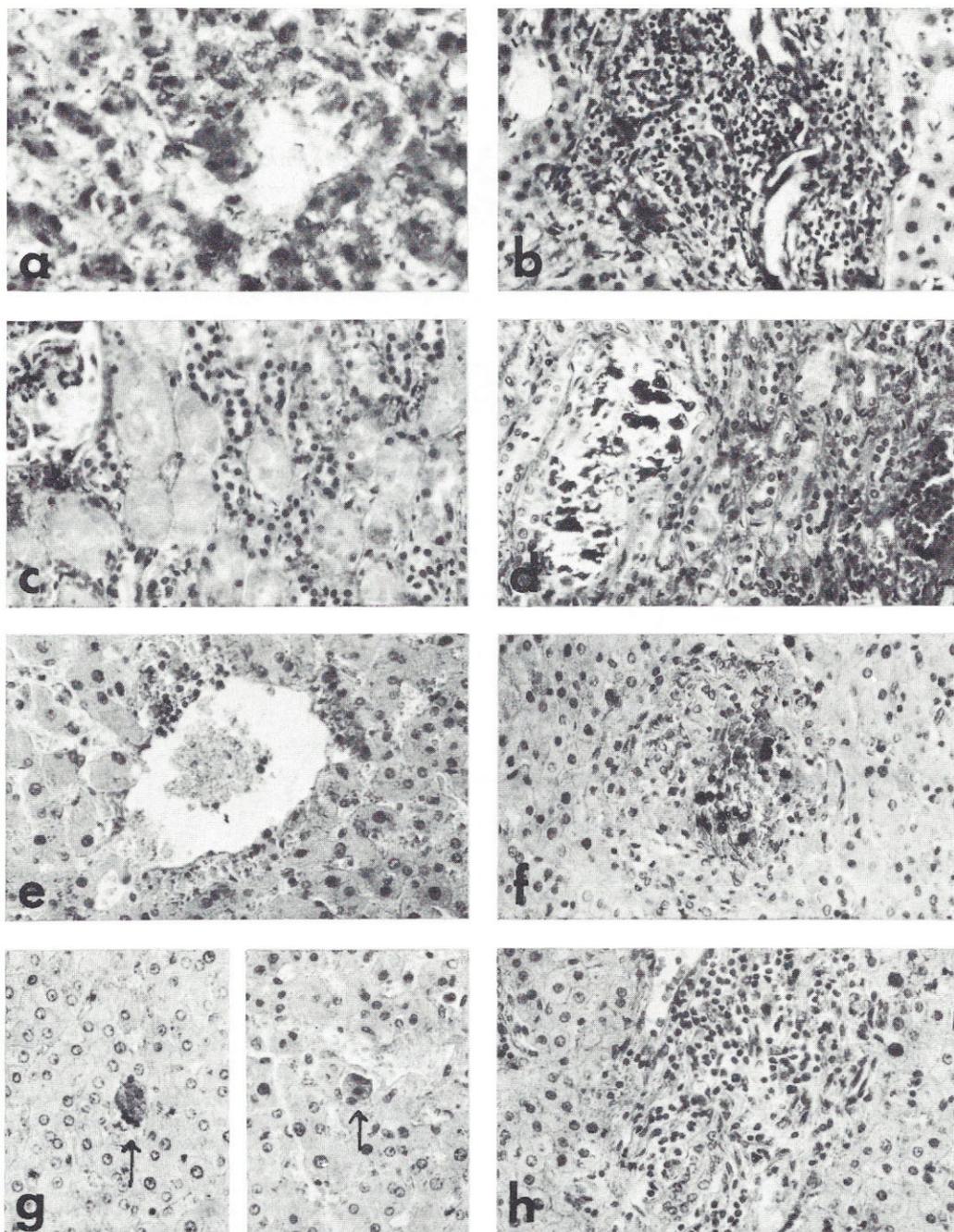


FIGURA 1 — Cortes histológicas das lesões viscerais: a) necrose centrolobular do fígado; b) colangite intensa; c) necrose tubular da camada medular do rim; d) formação de sais de cálcio no rim; e) necrose centrolobular discreta do fígado; f) necrose focal do fígado; g) necrose eosinofílica de hepatócitos; h) colangite discreta. 160 x.

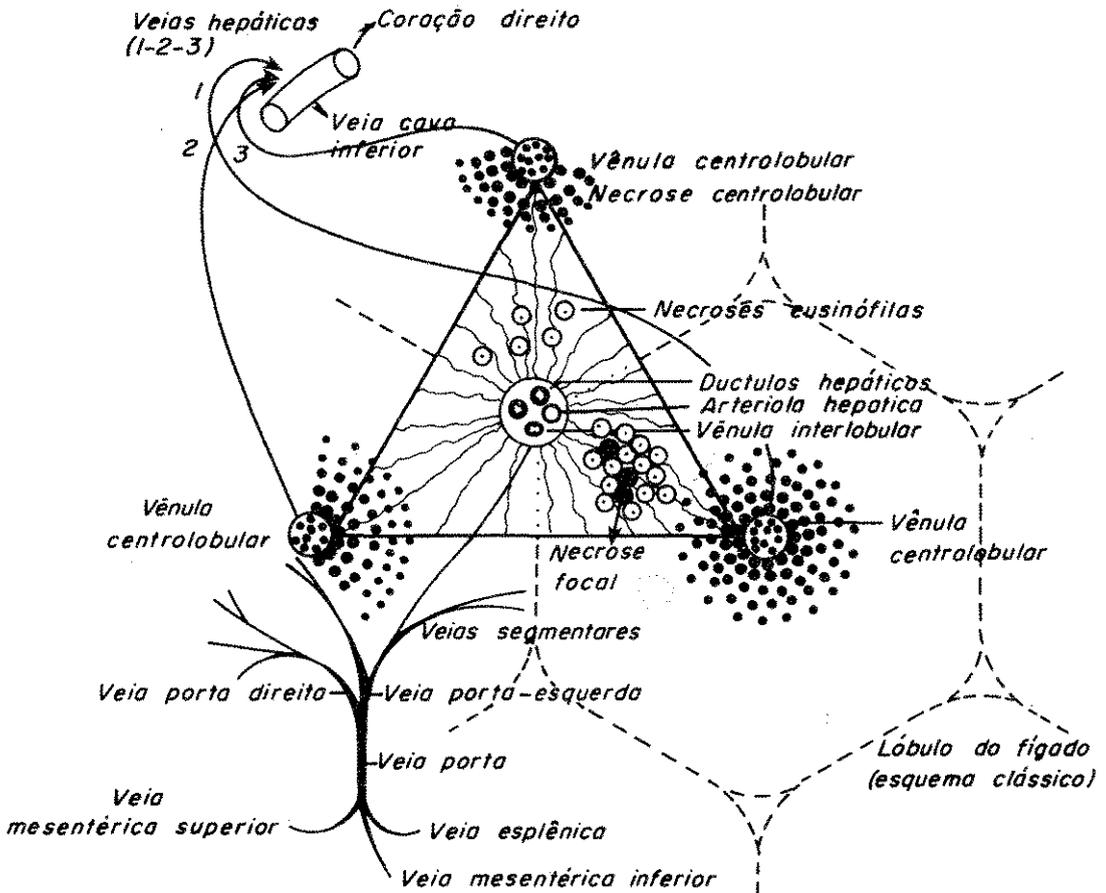


FIGURA 2 — Prováveis vias de absorção e áreas de localização do dicloreto de paraquat. Diagrama baseado no conceito de RAPPAPORT<sup>7</sup> (1958), referente ao lóbulo porta.

do tóxico em baixa concentração; assim, agindo sobre uma célula, teríamos a necrose eosinófila; o pigmento aparece nas células pouco lesadas, enquanto que os grânulos de pigmento são libertados das células destruídas e se localizam como trombos biliares nos colangiólos.

Se admitirmos que cada tipo de tóxico tem uma área predileta de atuação dentro do lóbulo hepático<sup>2, 4, 5, 8, 9</sup>, como notamos no envenenamento pelo tetracloreto de carbono, pelo fósforo, pelo antimônio etc., poderíamos sugerir que há grupos de hepatócitos mais sensíveis a determinados tóxicos, assim como haveria também grupos especiais para a loca-

lização de certos vírus como o da febre amarela, que tem preferência pela área mediozonal do lóbulo hepático.

Os agrotóxicos são substâncias empregadas na agricultura, de composição química diversa, o que lhes confere diversos graus de toxicidade, em alguns, tão elevada, que a prática condena seu uso. Seu mecanismo de ação e local de atuação variam também conforme a sua composição química. Nos nossos casos foi usado um produto comercial à base de paraquat, herbicida extremamente perigoso se absorvido pelo organismo humano. Há vários produtos comerciais deste herbicida, sob diferentes nomes de fantasia, alguns mistura-

dos com outros herbicidas, na proporção de 25 g por cento. Em virtude de sua grande solubilidade na água, este herbicida<sup>10</sup> pode facilmente penetrar no organismo humano pelas vias já analisadas. Sua toxicidade<sup>1</sup>, DL/50 mg (dose letal 50%) via oral, é de 150 mg por kg de peso corpóreo para cachorros, 70 mg/kg para carneiros, 262 mg/kg para galinhas e de 104 mg/kg para camundongos. Em virtude de casos fatais conhecidos, a dose letal para o homem foi estimada em 4 mg/kg de peso. Diante de tão alta toxicidade, o uso do paraquat deve ser abolido.

Alguns dos efeitos tóxicos para o homem são lesões das unhas, irritação da pele e olhos; quando inalado, há sangramento nasal e dispnéia, provocando lesões pulmonares graves, com fibrose irreversível e morte<sup>4</sup>. Ao apresentarmos este nosso trabalho no Congresso por nós citado em rodapé, os patologistas da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas confirmaram casos fatais com fibrose pulmonar. O prof. Leo Lencioni, de Rosário, Argentina, referiu também vários casos fatais de agricultores que manusearam agrotóxicos.

Em nossos 2 casos observamos hepatite tóxica e nefrose. Pelos exames histopatológicos das amostras recebidas, constatamos que o paraquat age diretamente sobre as células hepáticas e sobre o epitélio dos túbulos renais, necrosando-os. O tipo de necrose hepática difere daquele encontrado em outros casos de envenenamento, como no de tetracloreto de carbono, onde há necrose centrolobular acompanhada de degeneração gordurosa microgoticular, como no caso do fósforo, em que há necroses focais disseminadas na periferia do lóbulo hepático, como no envene-

namento pelo antimônio, que atinge extensa área do lóbulo hepático, dando aspecto de carta geográfica; no envenenamento pelo arsênico, em que há esteatose hepática difusa e discretíssimo infiltrado inflamatório; no envenenamento pelo chumbo, em que as lesões só são conhecidas quando evoluem para a cirrose do tipo micronodular, lembrando a cirrose de Laennec. Quanto ao paraquat, produz necrose centrolobular, necroses focais, necrose eosinofílica e colangite crônica, variando essas lesões de intensidade, conforme a concentração do tóxico no sangue.

### CONCLUSÃO

O uso indiscriminado de agrotóxicos na agricultura, além de provocar o desequilíbrio ecológico, vem ocasionando a morte do homem do campo, que não recebe o necessário ensinamento para seu manuseio. Certos produtos, como os compostos dipiridílicos, entre eles o paraquat, têm alto poder tóxico, desaconselhando-se o seu uso, como foi feito em alguns países. Os casos de morte são conseqüentes às lesões viscerais graves, como as que constatamos em nossos casos, para o lado do fígado e rins, além daquelas já referidas na literatura, para o lado dos pulmões, cérebro, miocárdio e supra-renais<sup>1</sup>. Este fato nos obriga a chamar a atenção dos responsáveis, nas áreas dos produtos tóxicos, comercializados para agricultura, no sentido de ser restringido seu uso e ministrados ensinamentos adequados ao homem do campo quanto à sua aplicação. A coleta e análise de fragmentos de todas as vísceras, em casos fatais, devem ser práticas correntes para avaliação histopatológica.

RIALA6/534

CAMPOS, E.P.; COSTACURTA, L.; FELICE, R.B.G.; PAES, R.A.P. & CURY, C.G.C. — Visceral lesions in two fatal cases occurring in farm workers handling pesticides. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):115-120, 1981.

**ABSTRACT:** Two workers who handled an agrototoxic product, the paraquat dichloride 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride (Gramoxone) died. Pathological examination disclosed severe lesions of kidney tubules with calcium deposits as well as a toxic hepatitis whose necrotic lesions were mainly intralobular; Considerations are made on the possible areas of absorption of the toxic, its affinity for the liver lobules and on the differential histologic diagnosis with other types of toxic hepatitis.

**DESCRIPTORS:** hepatitis, toxic; herbicide poisoning; paraquat dichloride (Gramoxone); nephrosis;

CAMPOS, E.P.; COSTACURTA, L.; FELICE, R.B.G.; PAES, R.A.P. & CURY, C.G.C. — Lesões viscerais em dois casos fatais conseqüentes ao manuseio de agrotóxicos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41 (2):115-120, 1981.

---

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Divisão de Defesa Sanitária Vegetal — *Prevenção de acidentes no uso de defensivos*. [Brasília, s.d.] 74 p.
2. CAMPOS, E.P. — Hepatite epidêmica. Estudo histopatológico — Diagnóstico diferencial com as outras hepatites. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 16:14-36, 1956.
3. COSTACURTA, L. — *Histologia*. São Paulo, Artes Médicas, 1969. p. 253-6.
4. DREISBACH, R.T. — *Manual de envenenamentos: diagnóstico, tratamento*. Traduzido e adaptado por Saneel Schwartzman. São Paulo, Atheneu/Ed. USP, 1975. p. 131-2.
5. ELIAS, H. — A re-examination of the structure of the mammalian liver. II. The hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary system. *Am. J. Anat.*, 85:379-456, 1949.
6. MONGIER, C. — *Précis des maladies du foie*. Paris, Octave Doin, 1905. p. 21-37.
7. RAPPAPORT, A.M. — The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *Anat. Rec.*, 130:673-689, 1958.
8. RHODIN, J.A.G. — *An atlas of ultrastructure*. Philadelphia, Saunders, 1963. p. 72-73.
9. STEINER, J.W.; PHILLIPS, M.Y. & MIYAL, K. — Ultrastructural and subcelular pathology of the liver. *Int. Rev. exper. Pathol.*, 13:65-72, 1964.
10. WORTHING, C.R., ed. — *The pesticide manual. A world compendium*. 6th ed. Croydon, British Crop Protection Council, 1979. p. 399-400.

Recebido para publicação em 17 de janeiro de 1981.