

COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA

VARIAÇÃO DA TOXICIDADE DO DIAZINON DEVIDO
A PRODUTOS DE SUA DEGRADAÇÃOR. Hirata¹, A.R. Rosa, F.R. Puga, V.L.T. Savoy

¹Centro de Proteção Ambiental, Instituto Biológico, Av. Cons. Rodrigues Alves, 1252, CEP 04014-002, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Foram analisadas amostras de dois lotes do inseticida diazinon 60 CE: um que causou intoxicação e morte de bovinos e outro que não apresentou efeitos prejudiciais. Para a amostra problema foram encontrados: teor de diazinon de 9,7%; DL_{50} de 10,9 mg/kg e nível de inibição da acetilcolinesterase *in vitro* de 77%. Para a outra amostra os valores desses parâmetros foram, respectivamente, 56,4%; 96,3 mg/kg e 5%. Subprodutos altamente tóxicos do diazinon foram encontrados na amostra que causou intoxicação e morte dos animais.

PALAVRAS-CHAVE: Diazinon, degradação, toxicidade, monotiono-tep, sulfotep.

ABSTRACT

ALTERATIONS OF DIAZINON TOXICITY INDUCED BY ITS DEGRADATION PRODUCTS. Two samples of organophosphorus diazinon 60 EC, one which caused intoxication and death of bovines and another that had no harmful effects, were analyzed. The level of diazinon in the sample that caused intoxication and death was 9.7%, the DL_{50} was 10.9 mg/kg and the level of acetylcholinesterase (AChE) inhibited *in vitro* was 77%. The values of these parameters in the other sample were, respectively, 56.4%, 96.3 mg/kg and 5%. Highly toxic side products were detected in the sample that caused intoxication and death.

KEY WORDS: Diazinon, degradation, toxicity, monothiono-tep, sulfotep.

O inseticida organofosforado diazinon é largamente empregado na agropecuária e em saúde pública como domissanitário. Embora a toxicidade do diazinon puro seja relativamente baixa para mamíferos, aquela dos produtos técnicos pode variar consideravelmente com o lote, devido, provavelmente à impurezas (ETO, 1976). Existe, portanto, a possibilidade de sua utilização provocar acidentes de intoxicação, tanto para o homem (ZWIENER & GINSBURG, 1988) como para os animais (ROE, 1969) e, ainda, acarretar problemas de contaminação ambiental (BURKHARD & JENSON, 1993).

Em uma propriedade do interior do Estado de São Paulo, a aplicação de um carrapaticida à base de diazinon, em um lote de 40 bovinos, causou a morte de 26 animais, produzindo, ainda, intoxicação em 3

aplicadores do produto. Estudos realizados por MELLO *et al.* (1972), mostraram, na época, que a mudança de embalagem para acondicionar o produto foi a causa do aumento de toxicidade, devido à transformação do diazinon em subprodutos muito mais tóxicos.

Em 1996 o Instituto Biológico recebeu amostras de dois lotes do inseticida diazinon 60 CE para análise toxicológica. Tal solicitação se deveu ao fato da ocorrência de mortalidade de bovinos (280 animais) em municípios da região de Presidente Prudente, SP, após a aplicação desse produto no combate à *Haematobia irritans*. Neste caso, não houve transferência do inseticida para outra embalagem: um lote fabricado em janeiro de 1995 (A) causou a intoxicação enquanto outro, de abril do mesmo ano (B), não apresentou efeitos prejudiciais.

O presente trabalho foi conduzido com a finalidade de esclarecerem-se as causas das intoxicações. Para tanto, amostras dos dois lotes foram submetidas aos seguintes tratamentos:

- análise por cromatografia a gás;
- testes *in vitro* com acetilcolinesterase (EC 3.1.1.7);
- determinação da dose letal mediana (DL_{50}) aguda oral, em ratos da linhagem Wistar;
- hidrólise (somente da amostra A) para testar a presença de subprodutos tóxicos do diazinon.

A cromatografia, com finalidade de confirmar o teor de diazinon declarado, indicou valores de 31 e 9,7% e, 59,6 e 56,4%, respectivamente, para as amostras A e B, num intervalo de 60 dias. Esses resultados são indicativos de diferenças significativas na velocidade de degradação do inseticida nos dois lotes, levando a formação de subprodutos que, no caso, foram extremamente tóxicos para bovinos.

O nível de inibição da acetilcolinesterase por organofosforados guarda estreita relação com processos de intoxicação e serve como parâmetro para uma avaliação clínica de sua extensão (KENDALL *et al.*, 1993; PEREZ *et al.*, 1989). Os testes *in vitro* de inibição da acetilcolinesterase conduzidos com as amostras A ($10^{-4}M$) e B ($10^{-2}M$) mostraram que, mesmo em concentração 100 vezes menor, a atividade anticolinesterásica de A (77%) foi cerca de 15 vezes maior que a de B (5%). Este resultado confirma, também, a maior extensão de degradação do diazinon no lote comercial A, pois, este inseticida não apresenta atividade inibitória da enzima nas condições do ensaio.

A ocorrência de degradação do diazinon na amostra problema fica, mais uma vez, evidente, quando se compara sua DL_{50} de 10,9 com a de 96,3 mg/kg da amostra B: essa diferença de 9 vezes na toxicidade só pode ser explicada pela presença de subprodutos muito tóxicos em sua composição.

MARGOT & GYSIN (1957) mostraram que sob certas condições o diazinon pode transformar-se no tetraetil monotionopirofosfato (monotiono-tep), $(C_2H_5O)_2(O)POP(S)(OC_2H_5)_2$, que é um produto altamente tóxico para mamíferos (DL_{50} aguda oral, para ratos, de 1,0 mg/kg) e, um forte inibidor da acetilcolinesterase. Análise por cromatografia a gás realizada por VASQUES *et al.* (1987) em 20 amostras formuladas de diazinon 60% apresentou cerca de 40% delas com níveis de tetraetil ditionopirofosfato (sulfotep), $(C_2H_5O)_2(S)P-O-P(S)(OC_2H_5)_2$, da ordem

de 0,3 a 0,4%, valores muito elevados para serem considerados como simples impurezas. Como o monotiono-tep, o sulfotep é um subproduto do diazinon altamente tóxico para mamíferos (DL_{50} aguda oral, para ratos, de 5,0 mg/kg), porém, diferentemente daquele, não apresenta atividade anticolinesterásica *in vitro*.

Baseando-se nessas informações procurou-se testar a possível presença desses dois subprodutos do diazinon na amostra que causou o acidente. Assim, a hidrólise conduzida com essa amostra (pH 4,0), por 24 horas, teve como finalidade degradar o monotiono-tep, possivelmente, presente. O sulfotep que é altamente resistente à esta reação (ETO, 1976), se, também, presente, não seria afetado nas condições experimentais. Análise da fase aquosa apresentou pH 1,5, resultado coerente com a presença de ácidos orgânicos formados pela hidrólise do monotiono-tep. A fase orgânica não mostrou atividade anticolinesterásica *in vitro*, entretanto, sua administração oral a ratos apresentou uma elevada toxicidade, semelhante àquela da amostra A original. Essas observações são indicativas da presença do sulfotep na composição da amostra problema. A alta toxicidade apresentada *in vivo* pela fase orgânica deve-se a uma desulfuração oxidativa de uma ligação P=S para P=O na molécula do sulfotep, passando esta a ter, então, a estrutura do monotiono-tep (CHAMBERS & CHAMBERS, 1990).

Os resultados obtidos neste trabalho permitem concluir que o monotiono-tep é o composto responsável pela inibição da acetilcolinesterase *in vitro* e, juntamente com o sulfotep, os subprodutos responsáveis pela morte das animais.

Considerando-se a data de fabricação do produto do lote A e o prazo de validade de 3 anos declarado, pode-se dizer que o aumento de sua toxicidade, devido a falta de estabilidade química da solução inseticida, esteja, provavelmente, relacionado com problemas surgidos durante a sua formulação e, referentes ao agente químico estabilizante.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a João Ferreira Uchôa e Rocky Alan Lamers, da EDA de Presidente Prudente, pelas informações sobre o acidente de intoxicação e a mortalidade de bovinos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURKHARD, L.P. & JENSON, J. J. Identification of ammonia, chlorine, and diazinon as toxicants in a municipal effluent. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, v.25, n.4, 506-515, 1993.
- CHAMBERS, J. E. & CHAMBERS, H. W. Time course of acetylcholinesterase and aliesterases following parathion and paraoxon exposures in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.103, n.3, 420-429, 1990.
- ETO, M. Organophosphorus pesticides: organic and biological chemistry. Cleveland, Ohio, CRC Press, 1976. 387p.
- KENDALL, R.J.; BREWER, L.W.; HITCHCOCK, R.R. Response of Canada geese to a turf application of diazinon AG500. *J. Wildl. Dis.*, v.29, n.3, 458-464, 1993.
- MARGOT, A. & GYSIN, H. Diazinon seine Zersetzungsprodukte und ihre Eigenschaften. *Helv. Chim. Acta*, v.40, p. 1562-1573, 1957.
- MELLO, D.; PUGA, F.R.; BENINTENDI, R. Intoxicações provocadas por produtos resultantes da degradação do diazinon, em seu uso como carrapaticida. *Biológico*, São Paulo, v.38, n.5, p.136-139, 1972.
- PEREZ, O.A. de; BREM, J.J.; ROUX, J.P.; De PEREZ, O.A. Biochemical and clinical evaluation of cattle given therapeutic applications of a diazinon preparation. *Veterinaria*, v.4, n.37, p.629-630, 1987.
- ROE, R.T. The toxicity to cattle of some acaricides in use in plung dips in New South Wales. *Aust. Vet. J.*, v.45, p.332-333, 1969.
- VASQUES, R.M.P.; MATSUNAGA, A.K.; YONEDA, H. Níveis de sulfotepp do inseticida diazinon. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v.54, n.1/4, p.31-35, 1987.
- ZWIENER, R.J. & GINSBURG, C.M. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics*, v.81, n.1, p.121-126, 1988.

Recebido para publicação em 9/10/98