

EFEITOS TOXICOLÓGICOS DE FUNGICIDAS INIBIDORES DA C14-DESMETILASE: UMA REVISÃO NARRATIVA

Julia Wenzel Braga¹

Ana Laura Lourenço V. Manzan¹

Antônio Sérgio Nakao de Aguiar¹

Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA¹

RESUMO

Fungicidas de diferentes classes químicas, além de sua ação agrícola, têm despertado interesse pela atividade farmacológica e pelos potenciais riscos toxicológicos associados. Este trabalho teve por objetivo revisar evidências científicas sobre os efeitos benéficos e adversos de fungicidas das classes piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazóis e triazolinionas, com foco na saúde humana. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa em bases indexadas (Google Acadêmico, PubMed e SciELO) com descritores específicos em português e inglês, abrangendo publicações entre 2010 e 2021. Foram incluídos estudos originais, revisões e teses que abordassem efeitos farmacológicos e tóxicos em humanos ou modelos animais. Os resultados mostraram que as classes analisadas apresentaram tanto potenciais aplicações terapêuticas — como atividades antifúngica, anticancerígena, antiparasitária e antidiabética — quanto efeitos adversos relevantes, incluindo hepatotoxicidade, disfunção endócrina, estresse oxidativo e citotoxicidade celular. Esses achados reforçam a dualidade entre benefícios farmacológicos e riscos toxicológicos dos fungicidas, destacando a importância de estudos mais aprofundados que investiguem sua segurança e potencial terapêutico.

Palavras-chave: Fungicidas; Toxicologia Humana; Imidazóis; Anticarcinogênicos.

INTRODUÇÃO

Os fungicidas desempenham papel fundamental na agricultura moderna, garantindo o controle de patógenos que comprometem a produtividade agrícola. Entretanto, sua ampla utilização acarreta riscos de exposição ocupacional e ambiental, levantando preocupações quanto à saúde humana e aos ecossistemas⁵.

Grande parte dos fungicidas estudados atua como inibidor da enzima C14-desmetilase, interferindo na biossíntese de esteróis essenciais para a integridade da membrana celular fúngica, mecanismo que explica sua eficácia, mas também fundamenta possíveis efeitos adversos em organismos não alvo¹.

Diversas classes químicas, como piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazóis e triazolinionas, apresentam mecanismos de ação distintos e interagem de maneira diferenciada com os sistemas biológicos. Alguns desses compostos demonstram potencial terapêutico, incluindo propriedades antidiabéticas, antiparasitárias e

anticancerígenas; por outro lado, outros estão relacionados a efeitos adversos, como disfunções endócrinas e hepáticas^{3,4,5,6}.

A análise comparativa dessas classes é essencial para equilibrar os benefícios e os riscos de seu uso, contribuindo para uma aplicação mais segura e estratégica. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo reunir informações sobre os efeitos toxicológicos decorrentes do uso inadequado dos fungicidas inibidores da C14-demetilase, dos grupos das piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazóis e triazolintionas. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura, visando obter informações sobre os efeitos toxicológicos dos compostos fungicidas inibidores da C14-desmetilase.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão baseada em artigos científicos obtidos nas bases Google Acadêmico, PubMed e SciELO. A busca foi realizada utilizando palavras-chave em inglês e português, entre elas: “piperazine fungicide”, “triforine human toxicity”, “pyridine fungicide”, “pyrifeno health effects”, “pyrimidine fungicide”, “fenarimol endocrine disruption”, “imidazole antifungal toxicity” e “prothioconazole hepatotoxicity”. Para refinar os resultados, foram aplicados operadores booleanos: AND (para combinar o nome do composto e o efeito investigado, ex.: “imidazole AND cancer”), OR (para agrupar compostos da mesma classe, ex.: “pyrifeno OR pyrisoxazole”), além do uso de aspas (“ ”) para garantir a busca exata de termos específicos (ex.: “prothioconazole”).

Foram adotados como critérios de inclusão: (i) estudos que investigassem os efeitos de fungicidas pertencentes às classes piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazóis e triazolintionas no organismo humano ou em modelos animais com relevância para a saúde humana; (ii) trabalhos que abordassem tanto efeitos tóxicos (citotoxicidade, hepatotoxicidade, disfunção endócrina) quanto potenciais efeitos benéficos (ação antifúngica, anticarcinogênica, antiparasitária ou antidiabética); e (iii) pesquisas originais publicadas entre 2010 e 2021.

RESULTADOS

- **Piperazinas**

O único representante comercial deste grupo é o triforine. Estudos relatam potencial farmacológico, porém ainda existem poucas evidências consolidadas quanto à sua toxicidade em humanos⁶.

- **Piridinas**

Os principais representantes deste grupo são o pyrifenox e o pyrisoxazole. Ambos apresentam atividade antifúngica e atuam como inibidores da biossíntese de ergosterol. Alguns derivados, como as piridina-ureias, demonstraram efeito antiproliferativo em células de câncer de mama. Além disso, outros compostos dessa classe têm sido descritos como potenciais agentes antidiabéticos, atuando na inibição da enzima DPP-4^{3,4}.

- **Pirimidinas**

Os fungicidas nuarimol e fenarimol destacam-se por seus efeitos adversos no sistema endócrino. Ambos atuam como disruptores hormonais, podendo comprometer a reprodução e a homeostase metabólica⁶.

- **Imidazóis**

Este grupo inclui compostos amplamente empregados tanto na agricultura quanto na medicina, como imazalil, triflumizole, pefurazoate, oxpoconazole e prochloraz. Além da reconhecida ação antifúngica, apresentam outros efeitos de relevância biomédica. Derivados como o econazol e o cetoconazol demonstraram atividade anticancerígena, atuando na inibição da glicólise tumoral, do fluxo de cálcio e de enzimas do citocromo P450, o que resulta na indução de apoptose. Adicionalmente, compostos imidazólicos revelaram eficácia contra *Trypanosoma cruzi*, sugerindo potencial terapêutico para a Doença de Chagas. No entanto, esses fungicidas também podem apresentar toxicidade, uma vez que estudos apontam sua capacidade de induzir estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e citotoxicidade celular^{1,2,5}.

- **Triazolintionas**

O principal representante é o prothioconazole, associado a efeitos tóxicos significativos. Estudos em modelos animais indicaram hepatotoxicidade, mediada por alterações na microbiota e comprometimento da barreira intestinal⁶. Além disso, foram relatados efeitos endócrinos e indução de estresse oxidativo⁶.

CONCLUSÃO

A revisão evidenciou que fungicidas das classes piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazóis e triazolintionas apresentam não apenas efeitos antifúngicos relevantes, mas também potenciais aplicações farmacológicas e riscos toxicológicos significativos. Enquanto alguns compostos demonstram atividades promissoras, como ação anticancerígena, antiparasitária e antidiabética, outros revelam efeitos adversos preocupantes, incluindo hepatotoxicidade, disfunção endócrina e estresse oxidativo. Esses achados reforçam a necessidade de estudos mais aprofundados que avaliem a segurança e o potencial terapêutico desses agentes, visando equilibrar benefícios farmacológicos e riscos à saúde humana.

REFERÊNCIAS

¹ADEYEMI, O. S. et al. New imidazoles cause cellular toxicity by impairing redox balance, mitochondrial membrane potential, and modulation of HIF-1 α expression. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 529, p. 23-27, 2020.

²ARAÚJO, J. S. et al. Imidazole derivatives as promising agents for the treatment of Chagas disease. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 4, p. e02156-18, 2019.

³EL-NAGGAR, M. et al. Pyridine-ureas as potential anticancer agents: synthesis and in vitro biological evaluation. **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1459, 2018.

⁴KACZANOWSKA, K. Substituted pyridines for the development of novel therapeutics—antifungals and antidiabetics. Tese (Doutorado em Ciências Naturais) — Eberhard Karls Universität Tübingen, 2010.

⁵KAVAKCIOĞLU, B. Imidazole antifungals: a review of their action mechanisms on cancerous cells. **International Journal of Secondary Metabolite**, v. 7, n. 3, p. 139-159, 2020.

⁶MENG, Z. et al. A typical fungicide and its main metabolite promote liver damage in mice through impacting gut microbiota and intestinal barrier function. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, p. 13436-13447, 2021.