

TOXICIDADE DE FUNGICIDAS PIRIDÍNICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Isadora Bastos Colle¹
Maria Isabele Barros Garcia¹
Mell Diniz Oliveira Ribeiro¹
Antônio Sérgio Nakao de Aguiar¹
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA¹

RESUMO

Introdução: A investigação *in silico* de fungicidas piridínicos constitui uma abordagem estratégica para compreender potenciais alvos biológicos e riscos associados ao seu uso. Esses compostos atuam principalmente como inibidores da enzima C14-desmetilase, bloqueando a biossíntese do ergosterol, fundamental para a integridade da membrana celular fúngica. **Objetivo:** Analisar evidências disponíveis na literatura sobre fungicidas piridínicos, com ênfase em análises *in silico* e dados de toxicidade em organismos alvo e não alvo. **Método:** Realizou-se revisão bibliográfica contemplando estudos experimentais em modelos animais, ensaios com organismos aquáticos e pesquisas envolvendo bioacumulação e metabolismo, integrando resultados preditivos *in silico* com achados laboratoriais. **Resultados:** O pyrifeno demonstrou ação antifúngica dependente da composição da membrana celular, sugerindo seletividade variável entre espécies fúngicas. O fluopyram induziu estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose em fígado e sistema nervoso de zebrafish, indicando risco para vertebrados não alvo. O boscalid mostrou toxicidade em roedores, com alterações no peso corporal, aumento do fígado, indução enzimática hepática e efeitos tireoidianos, como hipertrofia, hiperplasia folicular e adenomas em camundongos. Triazóis piridínicos impactaram fígado e vias endócrinas em mamíferos e peixes, enquanto o pyrisoxazole apresentou bioacumulação estereosseletiva e toxicidade de metabólitos em organismos do solo e aquáticos. **Conclusões:** Os fungicidas piridínicos demonstram eficácia antifúngica relevante, mas associados a efeitos adversos em diferentes organismos. As análises *in silico* representam ferramentas valiosas para prever toxicidade, orientar experimentação e subsidiar estratégias de mitigação de riscos, contribuindo para o uso mais seguro e sustentável desses compostos na agricultura.

Palavras-chave: fungicidas piridínicos; *in silico*; C14-desmetilase; toxicidade

INTRODUÇÃO

Os fungicidas são compostos químicos amplamente utilizados na agricultura com o objetivo de prevenir ou controlar doenças fúngicas, contribuindo para o aumento da produtividade e a garantia da segurança alimentar¹. Uma das formas de classificação dos fungicidas, segundo o *Fungicide Resistance Action Committee* (FRAC), é baseada em seu mecanismo de ação¹.

Neste trabalho, foram priorizados os inibidores da enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51), em especial os compostos do grupo das piridinas. Dentro desse grupo, destacam-se substâncias como a pyrisoxazole, pyrifeno, fluopyram, boscalid e triazóis piridínicos que apresentam um núcleo piridínico associado a um anel heteroaromático, o que confere elevada seletividade e eficácia biológica². Esses

compostos possuem expressiva relevância econômica, pois são empregados no controle de patógenos que afetam culturas agrícolas de alto valor comercial, como soja, batata e uva³.

O principal mecanismo de ação dos fungicidas piridínicos consiste na inibição da enzima C14-desmetilase, essencial para a biossíntese do ergosterol – um componente fundamental da membrana celular dos fungos. A interrupção desse processo compromete a integridade celular e a viabilidade do microrganismo, levando à sua morte⁴. Contudo, além da eficácia, torna-se indispensável compreender os potenciais riscos de toxicidade desses agentes para seres humanos, animais e o meio ambiente^{6,7}.

Diante desse cenário, o presente trabalho realizou uma revisão de literatura com o intuito de identificar e discutir os principais problemas (à saúde e ao meio ambiente) relatados a respeito do uso inadequado dos fungicidas piridínicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido por meio de levantamento bibliográfico em bases indexadas, como PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. Foram selecionados os fungicidas piridínicos: pyrisoxazole, pyrifenox, fluopyram, boscalid e triazóis piridínicos. Estes foram escolhidos por sua relevância agrícola, seu mecanismo de ação e pela disponibilidade de dados estruturais. com a utilização de descritores em inglês combinados entre si por operadores booleanos, tais como “pyridine fungicides”, “pyridinic compounds”, “C14-demethylase inhibitors”, “toxicity” e “in silico analysis”. Foram incluídos no estudo os artigos que investigaram fungicidas piridínicos ou derivados contendo o anel de piridina em sua estrutura, que descrevessem seu mecanismo de ação, em especial a inibição da enzima C14-desmetilase, e que apresentassem dados relacionados à toxicidade em humanos, animais ou no ambiente. Foram aceitos trabalhos publicados em inglês, português ou espanhol, no período compreendido entre 1980 e 2025, a fim de abranger desde os primeiros relatos de neurotoxicidade até os estudos mais recentes de toxicologia de derivados piridínicos.

RESULTADOS

Os fungicidas piridínicos apresentam um perfil toxicológico heterogêneo, influenciado por suas variações estruturais e pelo organismo exposto^{1,8-14}. O pirifenox, inibidor da biossíntese de ergosterol, apresentou efeito diferencial sobre espécies fúngicas (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*), indicando que sua ação antifúngica depende da composição da membrana celular⁸. Apesar da ausência de dados extensivos em mamíferos, estudos sugerem que compostos dessa classe podem afetar células com alta dependência de lipídios, destacando a necessidade de monitoramento toxicológico⁸.

Além disso, o fluopyram, pertencente à classe SDHI, induziu estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose em fígado e células do sistema nervoso de zebrafish (*Danio rerio*), evidenciando risco potencial de hepatotoxicidade e neurotoxicidade em vertebrados⁹. Esses resultados reforçam que, apesar da seletividade antifúngica, o fluopyram pode interferir em processos mitocondriais conservados em animais não-alvo⁹.

Por sua vez, o boscalid, amplamente usado contra fungos em culturas agrícolas, mostrou toxicidade em modelos animais e de organismos aquáticos: em roedores, causou alterações no peso corporal, aumento de peso do fígado, alterações enzimáticas hepáticas, bem como efeitos na tireoide com hipertrofia, hiperplasia folicular e adenomas em camundongos do sexo masculino em doses elevadas¹⁰.

Da mesma forma, os triazóis piridínicos (tebuconazol, epoxiconazol e fluquinconazol) apresentaram efeitos adversos em modelos de mamíferos e peixes. Em camundongos, o tebuconazol induziu estresse oxidativo e apoptose hepática, enquanto o epoxiconazol afetou o desenvolvimento embrionário e vias endócrinas em zebrafish, demonstrando impacto hepático e endócrino multissistêmico^{11,12}. Por fim, o pyrisoxazole apresentou bioacumulação estereosseletiva em minhocas e toxicidade de metabólitos em organismos aquáticos, afetando homeostase celular e metabolismo energético^{12,13}.

CONCLUSÃO

Os fungicidas piridínicos são compostos de grande relevância agrícola e econômica, atuando predominantemente pela inibição da enzima C14-desmetilase e

comprometendo a biossíntese do ergosterol nas membranas fúngicas. Tal mecanismo garante elevada eficácia contra patógenos de culturas de importância comercial, contribuindo para o aumento da produtividade agrícola. No entanto, os resultados reunidos neste trabalho demonstram que a aplicação desses compostos não está isenta de riscos toxicológicos. Observou-se que o pirifenox apresenta seletividade variável entre espécies fúngicas, enquanto o fluopyram, o boscalid e os triazóis piridínicos exibem efeitos adversos mais amplos sobre órgãos e sistemas vitais.

O boscalid, em particular, evidenciou toxicidade em modelos animais, associada a alterações hepáticas e distúrbios endócrinos na tireoide, apontando a necessidade de maior vigilância em relação a seus efeitos de longo prazo. Já o fluopyram mostrou potencial de induzir estresse oxidativo e apoptose em vertebrados não alvo, e os triazóis piridínicos foram associados a impactos hepáticos e endócrinos tanto em mamíferos quanto em organismos aquáticos. Além disso, a bioacumulação e a toxicidade de metabólitos, observadas no caso do pyrisoxazole, reforçam a importância de avaliar não apenas os compostos parentais, mas também seus produtos de degradação e interações ambientais.

Diante desse panorama, a integração de estudos *in silico* com dados toxicológicos experimentais e avaliações ecotoxicológicas são fundamentais para compreender melhor o risco associado ao uso desses fungicidas. Tal abordagem pode subsidiar estratégias regulatórias mais consistentes, orientar o manejo sustentável e impulsionar o desenvolvimento de fungicidas piridínicos seguros, conciliando a proteção de culturas agrícolas com a preservação da saúde humana e do meio ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹CORRÊA, J. C. R.; SALGADO, H. R. N. Atividade inseticida das plantas e aplicações: revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu**, v. 13, n. 5, p. 500-506, 2011.

²ISLAM, M. B. et al. Recent advances in pyridine scaffold: focus on chemistry, synthesis, and antibacterial activities. **BioMed Research International**, 2023.

³WANG, Y. et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 4-chloropyrazole-based pyridines as potent fungicide candidates. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 30, p. 9327–9336, 2022.

⁴JIANG, W. et al. Synthesis and antifungal activity evaluation of novel pyridine derivatives as potential succinate dehydrogenase inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, v. 1270, p. 133901, dez. 2022.

⁵KUCK, K.-H.; GISI, U. FRAC mode of action classification and resistance risk of fungicides. In: **MODERN crop protection compounds**. [S. l.: s. n.], 2008. p. 301–320.

⁶NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). Toxicological profile for pyridines. Atlanta: **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**, 2016.

⁷CHEN, S. et al. Novel pyridyl–oxazole carboxamides: toxicity assay determination in fungi and zebrafish embryos. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3883, 2021.

⁸SILVA, V. K. A.; MAY, R. C.; RODRIGUES, M. L. Pyrifeno, an ergosterol inhibitor, differentially affects *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. **Medical Mycology**, v. 58, n. 7, p. 928-937, 2020.

⁹ZHOU, L. et al. Toxicity, bioaccumulation and metabolism of fluopyram in zebrafish (*Danio rerio*). **Aquatic Toxicology**, v. 285, 107420, ago. 2025.

¹⁰WIEMANN, C. et al. Boscalid shows increased thyroxin-glucuronidation in rat but not in human hepatocytes in vitro. **Journal of Applied Toxicology**, v. 43, n. 6, p. 828-844, jun. 2023.

¹¹LI, S. et al. Tebuconazole induced oxidative stress related hepatotoxicity in adult and larval zebrafish (*Danio rerio*). **Chemosphere**, v. 241, 125129, fev. 2020.

¹²JIAO, B. et al. Identification and ecotoxicity prediction of pyrisoxazole transformation products formed in soil and water using an effective HRMS workflow. **Journal of Hazardous Materials**, v. 424, n. A, p. 127223, 2022.

¹³CANG, T. et al. Stereoselective bioaccumulation and dissipation of pyrisoxazole in earthworm-soil microcosm. **Science of The Total Environment**, v. 852, p. 158472, 2022.