

Endpoint: respiratório (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017; 2019).

- MRL (oral agudo -curta duração) = 1 mg Sb/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração aguda (< 14 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 100; *Endpoint*: lesões hepáticas (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017;2019).

- MRL (oral - duração intermediária) = 0,0006 mg Sb/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15 a 365 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 100; *Endpoint*: metabolismo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017; 2019).

3.1.2.6.1 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

ANTIMÔNIO INORGÂNICO E ANTIMÔNIO TRIÓXIDO

Para toxicidade crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0004 mg/kg/dia, com um fator de incerteza de 100. A exposição foi feita via oral, empregando como organismo teste ratos. Houve intenção de se observar alterações bioquímicas e mortalidade. A dose (LOAEL) foi de 0,35 mg/kg/dia.

O valor de referência crônico foi adotado como valor de referência subcrônico, que é de 0,0002 mg/m³, que foi obtido após um experimento em ratos, que avaliou, durante 1 ano, toxicidade pulmonar e inflamação intersticial crônica. A dose (LOAEL) foi de 0,87 mg/m³ (HEAST, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

ANTIMÔNIO

Para toxicidade crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0004 mg/kg/dia, com um fator de incerteza de 1000. A exposição foi feita via oral, empregando ratos como organismo teste. Houve intenção de se observar a longevidade e alterações na glicemia e nos níveis de colesterol. A dose (LOAEL) foi de 0,35 mg/kg/dia.

Deve-se levar em consideração que foi atribuído um baixo grau de confiança nesta dose de referência, em função da falta de um estudo adequado para avaliar exposição oral, visto que este estudo foi conduzido com uma única dose, e não foi estabelecido um nível de dose sem aparecimento de efeito adverso (NOAEL).

Uma concentração de referência crônica através da via inalatória, não foi estabelecida pela IRIS, como não foi realizada a avaliação de carcinogenicidade, relativa ao antimônio (CAS 7440-36-0) (U.S. EPA, 1987)

ANTIMÔNIO TRIÓXIDO

Para toxicidade crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0002 mg/m³, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via inalatória, por um período de 1 ano, empregando ratos como organismo teste. Houve intenção de se observar a toxicidade pulmonar com inflamação crônica intersticial. A dose (LOAEL) foi de 0,06 mg/kg/dia.

Foi atribuído um grau médio de confiança nesta concentração de referência, em função dos dados utilizados.

Não foi estabelecida uma dose de referência crônica, via oral (INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM, 1995).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 6,00E-05 mg/Kg/dia

- RfDo = 4,00E-04 mg/Kg/dia

3.1.3 ARSÊNIO

O arsênio é um metaloide (possui propriedades metálicas e não metálicas) prateado, presente e distribuído na crosta terrestre numa concentração média de 3 a 4 ppm. Quando ligado aos outros elementos, é denominado arsênio inorgânico e quando ligado ao carbono ou hidrogênio é referido como arsênio orgânico. O tipo inorgânico ocorre naturalmente sob a forma de minerais ou no tratamento de minérios de cobre, chumbo, cobalto e ouro (ATSDR, 2007).

O arsênio é utilizado majoritariamente como conservante de madeiras, num composto com cobre cromado, denominado CCA. Outros usos são associados a ligas não metálicas e derivados para fabricação de diversos produtos como semicondutores e células solares.

3.1.3.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O arsênio e seus compostos são onipresentes na natureza e exibem propriedades metálicas e não metálicas. Os estados de oxidação mais comuns são a forma trivalente e a forma pentavalente. Do ponto de vista biológico e toxicológico, os compostos de arsênio podem ser classificados em três grandes grupos: compostos inorgânicos de arsênio, compostos orgânicos de arsênio e gás arsina.

ARSÊNIO ORGÂNICO

Não há estudos referentes ao arsênio orgânico em humanos. Entretanto, em estudo em ratos com instilação de dimetilarsínico (DMA) nos pulmões, a absorção ocorreu muito rapidamente, com meia-vida de 2,2 minutos, e quase totalmente (pelo menos 92%), indicando rápida e extensiva absorção pela via inalatória (ATSDR, 2007). Compostos orgânicos de arsênio em frutos do mar também são facilmente absorvidos (75 a 85%) (WHO/EUROPE, 2000).

Com base em estudos de excreção urinária em voluntários humanos, tanto o íon monometilarsênico (MMA) como o DMA mostraram-se bem absorvidos através do trato gastrointestinal (pelo menos 75-85%). Em animais pelo menos 75% do DMA foi absorvido pelo trato gastrointestinal. Em camundongos, a biodisponibilidade de MMA ocorreu de forma dose-dependente, com 81% absorvido após dose única de 0,4 mg de MMA/kg p.c./dia em comparação com 60% após a administração de 4 mg de MMA/kg p.c./dia (ATSDR, 2007).

Após administração de DMA a ratos pela via intratraqueal, este foi distribuído por todo o corpo, sugerindo que a inalação de arsênios orgânicos também levaria a uma ampla distribuição (ATSDR, 2007). Diversos estudos de toxicidade aguda oral em animais encontraram o arsênio orgânico metilado distribuído por todo o corpo. Em camundongos, o MMA teve maiores picos de concentração na bexiga, rins e pulmões, maiores que no sangue, com os maiores níveis ocorrendo na bexiga. Em ratos expostos a DMA na dieta por 72 horas, altos níveis de arsênio foram encontrados no sangue, principalmente nos

eritrócitos onde a concentração do metal é 150 vezes maior que no plasma (ATSDR, 2007).

Estudos em humanos indicam que MMA e DMA ingeridos são excretados principalmente pela urina, de 75 a 85%. Em camundongos e hamsters, o DMA e MMA ingeridos foram depurados rapidamente. Em camundongos, 85% do arsênio administrado pela via oral foi eliminado com uma meia-vida de 2,5 horas. Já em ratos, 45% de DMA foi eliminado com meia-vida de 13 horas, e a porção restante foi eliminada com meia-vida de 50 dias (ATSDR, 2007).

ARSÊNIO INORGÂNICO

A absorção pelos pulmões depende de fatores como sua forma química, tamanho das partículas e solubilidade. Partículas com mais de 10 µm de diâmetro aerodinâmico são predominantemente depositadas nas vias aéreas superiores (nasofaringe); partículas entre 5 e 10 µm são depositadas nas vias aéreas devido à depuração mucociliar; e partículas com diâmetros inferiores a 2 µm penetram significativamente nos alvéolos pulmonares. Tem-se a estimativa de absorção total de cerca de 30 a 35%. Nos trabalhadores expostos a poeiras de trióxido de arsênio nas fundições, a quantidade de arsênio excretada na urina era de cerca de 40 a 60% da dose inalada estimada (WHO/EUROPE, 2000).

Pelo trato gastrointestinal, estudos indicam que mais de 90% da dose ingerida de arsênio trivalente ou pentavalente inorgânico dissolvido é absorvido em humanos e animais. A absorção de formas menos solúveis é menor, como o trióxido de arsênio. A biodisponibilidade do arsênio em solo contaminado por atividades de fundição, após administração oral em coelhos, é de cerca de 25% (WHO/EUROPE, 2000).

Com base em estudos, a absorção pela via dérmica é baixa cerca de 2,8%, e dados sugerem que a exposição dérmica leva, inicialmente, à ligação do arsênio à pele, e que o arsênio ligado pode ser lentamente absorvido pelo sangue (mesmo após o término da exposição) (ATSDR, 2007).

Após absorvido, o arsênio é transportado através do sangue para todo o corpo, com depuração sanguínea relativamente rápida (ATSDR, 2007; WHO/EUROPE, 2000). Em humanos, as maiores quantidades absolutas de arsênio estão nos músculos, ossos, rins e pulmões. Entretanto, a pele e os órgãos de excreção e armazenamento, como unhas e cabelos, têm as maiores concentrações deste metal, podendo ocorrer transferência transplacentária de arsênio em humanos, sendo que os níveis sanguíneos de arsênio nos cordões de neonatos se aproximam dos níveis de suas mães (WHO/EUROPE, 2000).



Em estudos conduzidos em animais, o arsênio inorgânico atravessou a barreira placentária e se acumulou seletivamente no neuroepitélio do embrião em desenvolvimento. Após a exposição materna ao arsenito ou arseniato durante toda a gestação e lactação, arsênio inorgânico e DMA foram detectados nos cérebros dos camundongos recém-nascidos. Os níveis de arsênio inorgânico no cérebro eram semelhantes aos níveis encontrados no fígado dos recém-nascidos; no entanto, os níveis de DMA no cérebro foram cerca de duas vezes maiores que no fígado (ATSDR, 2007).

O arsênio inorgânico trivalente é oxidado *in vivo* em animais e humanos expostos a arsenito. A reação oposta, a redução do arseniato ao arsenito, também foi demonstrada em ratos e coelhos. Tanto o arsenito como o arseniato, após a redução ao arsenito, são metilados no fígado. Ambas as espécies metiladas, íon monometilarsônico (MMA) e íon dimetilarsínico (DMA), são consideradas menos tóxicas ligando-se menos aos tecidos, sendo eliminadas mais rapidamente que a forma não metilada. A excreção urinária dos diferentes metabólitos de arsênio varia grandemente. A baixa excreção urinária de metabólitos de arsênio metilado no rato não é uma indicação de baixa capacidade de metilação, mas é devido à retenção específica de DMA nos eritrócitos.

Humanos excretam quantidades significativas de MMA após a exposição ao arsênio inorgânico, sendo que o coelho parece ser a espécie mais semelhante aos seres humanos em relação à metilação do arsênio. Em voluntários humanos que ingeriram dose oral única de 500 µg arsênio como arsenito de sódio, MMA ou DMA, a taxa de excreção aumentou na ordem: arsênio inorgânico < MMA < DMA. Considerando que a metilação seja o mecanismo de desintoxicação do arsênio inorgânico, foi sugerido que, quando a absorção excede certo valor, o mecanismo de metilação fica saturado e sua eficiência diminui à medida que a exposição aumenta. Contudo, a análise da excreção de arsênio inorgânico, MMA e a presença de DMA na urina de diferentes grupos de pessoas (não expostas, ocupacionalmente expostas e voluntários), não sustentou essa hipótese do limiar de metilação. Em média, 20-25% do arsênio inorgânico permanece não-metilado, independentemente do nível de exposição. A exposição ocupacional a concentrações de até 300 µg/m³ não inibe a metilação do arsênio (WHO/EUROPE, 2000).

Em humanos, após ingestão, 66% do arsênio pentavalente radiomarcado foi excretado com intervalo de 1 a 2 dias, 30% com intervalo de 9,5 dias e 3,7% com intervalo de 38 dias. Em outro experimento em seres humanos, após uma dose de arsênio de 3 mg na forma de arsenito de sódio, 48% da dose foi excretada no prazo de cinco dias, com uma meia-vida de 30 horas (WHO/EUROPE, 2000).



3.1.3.2 TOXICOCINÉTICA

A população está exposta, principalmente, por meio da ingestão de água e alimentos contaminados. Após a ingestão o Arsênio vai se distribuindo por todo o corpo do organismo, tendo seus valores variando entre 0,05 ppm a 0,15 ppm (em diferentes órgãos), sendo estimada concentrações em torno de 14 a 20 mg na somatória de todo o corpo (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.519).

Dados sobre os efeitos da valência e do nível de exposição na distribuição tecidual de arsênio indicam que os níveis nos rins, fígado, bile, cérebro, esqueleto, pele e sangue são de 2 a 25 vezes maiores para a forma trivalente do que para a pentavalente e são grandemente aumentados em doses altas. Dados de autópsia de trabalhadores aposentados de fundição de metal, obtidos vários anos após a cessação da exposição ocupacional, mostraram que os níveis de arsênio no pulmão eram oito vezes maiores do que em um grupo controle (WHO/EUROPE, 2000).

Sua biotransformação depende de diversos fatores, como a baixa ingestão de metionina e proteínas relacionadas com a eficiência no processo de metilação do arsênio. As quantidades que vão ser eliminadas também dependem das características químicas do produto, o tempo e via de exposição e a dose. No homem é estimado que o material excretado na urina seja composto de 40-75% de ácido cacodílico e 20-25% de ácido monometilarsônico. A excreção pode ocorrer de 1 a 3 dias após a absorção gastrointestinal, sendo que de 75 a 85% da excreção é pela urina (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.520).

3.1.3.3 BIOACUMULAÇÃO

O arsênio é uma substância de grande preocupação devido a sua abundância e toxicidade. É descrito como um potente desregulador endócrino e também é responsável por alterações no processo de sinalização celular (Bhattacharya *et al.* 2012).

Em um trabalho onde foi avaliada a presença dessa substância no arroz, e em outras plantas comestíveis, foi observado que a contaminação se deu por águas e solos. Infelizmente não ficou claro se a presença dele nesses alimentos ficaria biodisponível

para o restante da cadeia alimentar, mas a preocupação de que isso ocorra deve existir (Bhattacharya *et al.* 2012).

Solos contaminados já foram descritos, assim como organismos presentes nesse ambiente também apresentaram concentrações de arsênio, que mesmo não estando em sua melhor forma de absorção, foi encontrado em níveis significativos (Gal *et al.* 2007). Também houve indicações de bioacumulação em ambientes aquáticos, tendo uma água contaminada e diversos organismos presentes nesse meio (WILLIANS *et al.*, 2006 *apud* ATSDR, 2007). Acredita-se que para haver um aumento na concentração plasmática de arsênio, seja necessária uma ingestão diária de 200 µg (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.520).

Não é totalmente claro o comportamento de biomagnificação da substância, apenas uma possibilidade de não haver aumento significativa entre os níveis tróficos, necessitando de mais trabalhos para esclarecer sua ação na cadeia (WILLIANS *et al.*, 2006 *apud* ATSDR, 2007).

3.1.3.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A ingestão de altas doses de arsênio inorgânico podem ser fatal (70-180 mg). Os sintomas de intoxicação agudam incluem febre, anorexia, hepatomegalia, melnose, arritmia cardíaca e, em casos fatais, insuficiência cardíaca. A ingestão aguda de arsênio pode danificar as membranas mucosas do trato gastrointestinal, causando irritação, formação de vesículas e até descamação (Liu *et al.*, 2008).

Em animais, têm-se os seguintes valores:

DL50 (ratos): 763 mg/kg p.c. (HSDB, 2005).

DL50 (camundongos): 145 mg/kg p.c. (HSDB, 2005).

GENOTOXICIDADE

Há muitos estudos *in vitro* e *in vivo* sobre os efeitos genotóxicos de arsênio inorgânico. Em geral, estudos *in vitro* em organismos procarióticos têm sido negativos para mutações genéticas. Estudos em fibroblastos humanos, linfócitos e leucócitos, células de linfoma de camundongo, células de ovário de hamster chinês e células embrionárias de hamster sírio demonstram que a exposição *in vitro* de arsênio pode induzir aberrações cromossômicas e troca de cromátides irmãs. Os estudos *in vitro* em

células humanas, de camundongos e de hamster também foram positivos para danos no DNA e reparação e melhoramento ou inibição da síntese de DNA (ATSDR, 2007).

Estudos em humanos detectaram uma incidência maior que a média de aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos, tanto após a exposição por inalação quanto por exposição oral. Esses estudos devem ser interpretados com cautela, uma vez que, na maioria dos casos, havia apenas um pequeno número de sujeitos e várias outras exposições químicas eram possíveis. Dados em humanos e animais estão disponíveis indicando que o arsênio inorgânico inalado é clastogênico. Os trabalhadores expostos a concentrações não especificadas de trióxido de arsênio na fundição de cobre (Suécia) mostraram ter um aumento significativo na frequência de aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos. Este resultado é apoiado por um estudo em animais que encontrou aumento das aberrações cromossômicas no fígado de camundongos prenhes expostos a 22 mg As/m³, mas não 2,2 ou 0,20 mg As/m³ como trióxido de arsênio nos dias 9-12 da gestação. Trabalhadores na indústria de fabricação de vidro à base de arsênio no sul da Índia tiveram uma frequência significativamente aumentada de micronúcleos nas células bucais e aumentaram o dano ao DNA nos leucócitos em comparação com um grupo controle. Os níveis de exposição não estavam disponíveis, mas a concentração de arsênio no sangue dos trabalhadores foi aproximadamente 5 vezes maior do que no grupo de referência (ATSDR, 2007).

Investigações de efeitos genotóxicos do arsênio ingerido produziram resultados contraditórios, possivelmente devido aos diferentes tipos de células examinadas e aos diferentes níveis de exposição experimentados pelas populações estudadas. Um trabalho de mutações do gene p53 em câncer da pele relacionados com arsênio, de pacientes em Taiwan expostos a arsênio da água potável, encontrou uma elevada taxa de mutações no gene p53 e diferentes tipos de mutações do p53 em comparação com os observados em câncer da pele induzidos por UV. Resultados semelhantes foram encontrados em camundongos. Em um estudo com humanos expostos à solução de Fowler (geralmente na dose de 0,3 mg As/kg/dia como arsenito de potássio), foi reportado aumento de trocas de cromátides-irmãs, mas sem aumento de aberrações cromossômicas, enquanto o inverso foi relatado em outro estudo (aumento de aberrações, mas nenhum aumento na troca de cromátides irmãs) (ATSDR, 2007).

Em uma população masculina no norte do Chile, cronicamente exposta a altos e baixos níveis de arsênio na água potável (concentrações médias, 600 e 15 µg As/L, respectivamente), foi observado um aumento dependente da exposição na ocorrência de



células micronucleadas em células epiteliais da bexiga. Também foi observado que a quebra do cromossomo foi a principal causa da formação do micronúcleo. Pessoas no norte do Chile expostas a até 0,75 mg de As/L na água potável mostraram resultados semelhantes, ou seja, formação de micronúcleos em linfócitos periféricos. Em contraste, não foi encontrado aumento significativo de micronúcleos em células bucais de indivíduos da mesma área em relação a um grupo de baixa exposição. Também não foram encontradas diferenças significativas na frequência de aberrações cromossômicas ou troca de cromátides irmãs entre duas populações em Nevada com diferentes níveis de arsênio na água potável (concentrações médias de 5 e 109 µg/L) (ATSDR, 2007).

Em estudos realizados em ratos, foi detectada uma incidência aumentada de anomalias cromossômicas em indivíduos que receberam doses orais de arseniato de sódio (4 mg As/kg/dia) durante 2-3 semanas, mas nenhum aumento consistente nas aberrações cromossômicas foi detectado em células da medula óssea ou espermatogônia de camundongos que receberam arsenito de sódio (cerca de 50 mg As/kg/dia) por até 8 semanas. Esses trabalhos sugerem que o arsênio ingerido pode causar efeitos cromossômicos, mas esses dados não são conclusivos (ATSDR, 2007).

Em relação aos compostos orgânicos de arsênios, a genotoxicidade foi investigada em diversos estudos. Vários testes indicam que DMA e roxarsona podem ser capazes de causar aberrações cromossômicas, mutações e rupturas na fita do ácido desoxirribonucleico (DNA); estudos in vitro com MMA não encontraram aumentos significativos na ocorrência de aberrações cromossômicas, mutações diretas ou reversas, síntese de DNA não programada. Foi detectado um aumento no número de quebras de cadeias de DNA nos pulmões e em outros tecidos de camundongos e ratos que receberam doses orais de 1500 mg/kg de DMA. Esse efeito parece estar relacionado à formação de algumas espécies ativas de oxigênio. Essas quebras foram reparadas em grande parte dentro de 24 horas, por isso, a relevância em relação ao risco para a saúde é incerta (ATSDR, 2007).

DESENVOLVIMENTO

Estudos realizados em animais sugerem que o arsênico inorgânico ingerido pode produzir efeitos para o desenvolvimento em altas doses que também produzem toxicidade materna. Ratos tratados com uma dose única de 23 mg As/kg como trióxido de arsênio, no dia 9 de gestação, tiveram um aumento significativo na perda pós-implantação e uma diminuição nos fetos viáveis por ninhada, enquanto aqueles tratados com 15 mg As/kg



não apresentaram efeitos. Ratos tratados por gavagem diariamente com 8 mg As/kg p.c./dia, começando 14 dias antes do acasalamento e continuando através da gestação reduziram significativamente os pesos corporais fetais e aumentaram significativamente a incidência de diversas variações esqueléticas que os pesquisadores consideraram serem em decorrência de um atraso de crescimento no desenvolvimento. Nenhum efeito para o desenvolvimento foi encontrado em 4 mg/kg p.c./dia neste estudo (ATSDR, 2007).

A exposição de ratos a 2,93-4,20 mg de As/kg/dia durante toda a gestação e por 4 meses pós-natal resultou em alterações nos parâmetros neurocomportamentais da prole, incluindo aumento da atividade locomotora espontânea e número de erros em uma tarefa de alternância tardia; o comportamento materno não foi afetado. Estudos em camundongos encontraram aumento da mortalidade fetal, diminuição do peso corporal fetal, baixa incidência de malformações (principalmente exencefalia) e aumento de malformações esqueléticas em camundongos que receberam doses únicas por gavagem de 23-48 mg As/kg durante a gestação, sem efeitos a 11 mg As/kg (ATSDR, 2007).

Similarmente, em camundongos tratados com 24 mg de As/kg p.c./dia como ácido arsênico nos dias 6 a 15 de gestação, houve um aumento significativo no número de reabsorções por ninhada (42% vs 4% nos controles) e reduções significativas o número de filhotes vivos por ninhada (6,6 vs. 12,3 nos controles) e do peso fetal médio (1,0 g vs 1,3 g nos controles), enquanto nenhum efeito para o desenvolvimento foi encontrado em 12 mg/kg/dia (ATSDR, 2007).

Hamsters tratados com uma dose única de 14 mg As/kg durante a gestação também aumentaram a mortalidade fetal e diminuíram o peso do corpo fetal, sem efeito em 11 mg As/kg. No entanto, a espécie mais sensível foi o coelho, que aumentou as reabsorções e diminuiu fetos viáveis por ninhada em 1,5 mg As/kg/dia e NOAEL para o desenvolvimento de 0,4 mg As/kg/dia, após administração repetida por gavagem com ácido arsênico durante a gestação. Exceto pelo estudo em camundongos, a toxicidade materna, incluindo a morte em alguns casos, foi encontrada nas mesmas doses ou em doses menores que os efeitos para o desenvolvimento (ATSDR, 2007).

O efeito no estudo de reprodução de 3 gerações em camundongos (dose 1 mg As/kg/dia), que foi a diminuição de filhotes por ninhada (todas as gerações), é consistente com os achados de muitos desses estudos de curto prazo. Em um estudo de dois anos, essa dose de 1 mg As/kg/dia produziu efeitos como diminuição do ganho de peso corporal e aumento da mortalidade (ATSDR, 2007).



Uma série de estudos apresentou evidências de que o arsênio inorgânico pode ser um carcinógeno transplacentário em animais. Ratos expostos a arsenito de sódio na água de beber desde o dia de gestação 8 até 18 tiveram sua prole observada durante 90 semanas após o nascimento. As estimativas de doses diárias foram de 9,55 e 19,3 mg As/kg/dia. Foi notificado um aumento relacionado com a dose na incidência de carcinomas hepatocelulares e tumores suprarrenais nos descendentes masculinos de ambos os níveis de tratamento, enquanto os descendentes masculinos de animais com altas doses mostraram um aumento no número total de tumores. Na prole feminina, um aumento na hiperplasia uterina foi observado na prole de ambos os grupos tratados, enquanto a prole de animais de alta dose apresentou maior incidência de carcinomas pulmonares. Para ambos os grupos expostos, independentemente do sexo, os descendentes apresentaram um aumento significativo no número de tumores malignos.

Estudos mais recentes sugerem que a sinalização estrogênica aberrante, potencialmente através do receptor inadequado de estrogênio α (ER- α), pode desempenhar um papel em tumores de fígado induzidos por arsênio em descendentes do sexo masculino e no carcinoma uterino e da bexiga induzido por arsênio na prole feminina. Este último foi baseado na observação da sobre-expressão de ER- α e pS2, um gene regulado por estrogênio, nos respectivos tecidos (ATSDR, 2007). Esses estudos indicam que o feto pode ser afetado pelo arsênico ingerido (ATSDR, 2007).

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Com base em informações ocupacionais, a exposição ao arsênio na forma de pó pode causar irritação das membranas mucosas, podendo resultar em laringite, bronquite ou rinite e, em concentrações muito altas, pode levar à perfuração do septo nasal (ATSDR, 2007). Após inalação, ratos e camundongos expostos a arsênio na forma orgânica apresentaram dificuldade respiratória (ATSDR, 2007).

EFEITOS NEUROLÓGICOS

A exposição aguda a uma dose única e alta pode produzir encefalopatia, com sinais e sintomas de dor de cabeça, letargia, confusão mental, alucinações, convulsões e até coma (Liu *et al.*, 2008). Após ingestão de arsênio, a perda sensorial no sistema nervoso periférico é o efeito neurológico mais comum, aparecendo em 1 a 2 semanas após altas doses. Isto ocorre devido à degeneração walleriana de axônios, uma condição que é reversível se a exposição for interrompida (Liu *et al.*, 2008).



A exposição repetida a baixos níveis de arsênio inorgânico pode produzir neuropatia periférica que, geralmente, começa com alterações sensoriais, como dormência nas mãos e nos pés, mas depois pode evoluir para uma sensação dolorosa de “alfinetes e agulhas”. Tanto os nervos sensoriais como os nervos motores podem ser afetados e, frequentemente, desenvolve-se a sensibilidade muscular seguida de fraqueza, progredindo de grupos musculares proximais para grupos distais. Um exame histológico revelou uma axonopatia tardia com desmielinização, com os efeitos relacionados à dose (ATSDR, 2007; Liu *et al.*, 2008).

Muitos estudos epidemiológicos e relatos de casos indicam que a ingestão de arsênio inorgânico pode causar danos ao sistema nervoso. Exposições agudas a altas doses (2 mg de As/kg/dia ou mais) geralmente levam à encefalopatia, com sinais e sintomas como dor de cabeça, letargia, confusão mental, alucinações, convulsões e coma. Exposições repetidas a níveis mais baixos de arsênio (0,03-0,1 mg As/kg/dia) são tipicamente caracterizadas por uma neuropatia periférica simétrica. Geralmente, esta neuropatia começa como dormência nas mãos e nos pés, mas depois pode evoluir para uma sensação dolorosa de "alfinetes e agulhas". Os nervos sensoriais e motores são afetados, e a fraqueza muscular geralmente se desenvolve, podendo levar à paralisia do nervo radial (punho caído) ou fraqueza na dorsiflexão e eversão do pé (pé caído). Diminuição da sensibilidade a estímulo e reflexos patelares anormais também foram relatados. O exame histológico de nervos de indivíduos afetados revelou uma axonopatia distal (*dying-back*). Pode haver alguma recuperação após a cessação da exposição, mas este é um processo lento e a recuperação é geralmente incompleta. Algumas vezes, a neuropatia periférica também é vista após exposições agudas altas, com ou sem a encefalopatia descrita anteriormente (ATSDR, 2007).

Com base em estudos epidemiológicos, sugere-se que a ingestão de arsênio através da água potável pode estar associada a déficits intelectuais em crianças. Também, em estudo com adolescentes expostos a níveis de arsênio inorgânico na água de beber apresentaram desempenho reduzido em parâmetros de testes cognitivos em relação aos controles não expostos (ATSDR, 2007).

Efeitos neurológicos também foram observados em estudos em animais. Um estudo avaliou alterações neurocomportamentais em ratos machos expostos a arsenito de sódio, por gavagem, durante 2 ou 4 semanas. Neste estudo, nos animais expostos às doses mais altas foram observados efeitos significativos na atividade locomotora espontânea e

no teste de manipulação de “pellets” de alimento, enquanto nenhum efeito foi observado em ratos expostos a baixa e média concentrações (ATSDR, 2007).

Pela via inalatória, há evidências, a partir de estudos epidemiológicos, de que o arsênio inorgânico pode produzir efeitos neurológicos. Na literatura também contém vários estudos de caso de trabalhadores com intoxicação por arsênio inorgânico por inalação que desenvolveram sintomas neurológicos. Embora esses estudos não forneçam informações confiáveis sobre os níveis de exposição ou evidências conclusivas de que os efeitos observados estejam relacionados ao arsênio, tais achados são sugestivos. Nesses casos, os sintomas incluíam não apenas indicadores de neuropatia periférica (dormência, perda de reflexos, fraqueza muscular e tremores), mas também encefalopatia (alucinações, agitação, labilidade emocional, perda de memória). Tanto a neuropatia periférica quanto a encefalopatia estão associadas à exposição oral ao arsênio inorgânico (ATSDR, 2007).

Um estudo relatou que crianças de aproximadamente 10 anos de idade (n = 56) que viviam perto de uma usina de carvão com alto teor de arsênio inorgânico apresentaram perdas auditivas significativas em comparação a um grupo controle de crianças (n = 51) vivendo fora a área poluída. O local preciso afetado dentro da via auditiva não foi determinado e poderia ter sido na periferia, localizado centralmente ou em ambos. Outro estudo em crianças relatou uma correlação negativa significativa entre testes de QI verbal e arsênio urinário em crianças (n = 41) vivendo em uma área urbana próxima a um complexo de fundição. As concentrações de arsênio ao qual houve exposição não estavam disponíveis em nenhum dos estudos (ATSDR, 2007).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Vários estudos em humanos indicaram que a ingestão de arsênio pode levar a sérios efeitos no sistema cardiovascular. Tanto por exposição aguda quanto por exposição a longo prazo, os efeitos característicos no coração incluíram despolarização miocárdica alterada e arritmias cardíacas. Exposições a baixos níveis de arsênio em longo prazo também podem levar a danos ao sistema vascular (ATSDR, 2007).

Uma associação foi demonstrada entre a ingestão de arsênio inorgânico na água potável e doença cardiovascular. A doença vascular periférica foi observada em pessoas com exposição crônica ao arsênio inorgânico na água potável em Taiwan. Ela se manifesta por acrocianose, e fenômeno de Raynaud, podendo progredir para endarterite e gangrena das extremidades inferiores (LIU *et al.*, 2008).

PELE

A pele é um órgão-alvo importante na exposição crônica ao arsênio inorgânico. Em humanos, a exposição crônica ao arsênio induz uma série de mudanças características no epitélio da pele. A hiperpigmentação difusa ou manchada e, alternativamente, a hipopigmentação, pode aparecer pela primeira vez entre 6 meses a 3 anos de exposição crônica ao arsênio inorgânico. A hiperqueratose palmo-plantar geralmente segue a aparência inicial das mudanças de pigmentação induzidas por arsênio em um período de anos. O câncer de pele é comum com prolongada exposição a altos níveis de arsênio (Liu *et al.*, 2008).

Não há estudos em humanos relacionados aos efeitos cutâneos após ingestão de arsênio. Em animais, nenhuma alteração macroscópica ou histológica da pele foi observada em ratos ou camundongos após exposição de duração intermediária ou crônica ao MMA, DMA e roxarsone (ATSDR, 2007).

OLHOS

Em pessoas que beberam água contaminada em uma dose aproximada de 0,2 mg/kg por 1 semana, foi relatado inchaço periorbital (ATSDR, 2007).

Em um episódio de contaminação por arsênio em molho de soja no Japão, em dose estimada de 0,05 mg/kg/dia que durou de 2 a 3 semanas, a característica proeminente de envenenamento por arsênio, em 220 casos associados, foi edema facial, geralmente envolvendo as pálpebras (ATSDR, 2007).

Em trabalhadores expostos ao pó de arsênio no ar, foi relatado conjuntivite química, caracterizada por vermelhidão, inchaço e dor. Isto provavelmente foi causado por irritação direta do contato ocular com a poeira (ATSDR, 2007).

FÍGADO

A lesão hepática, característica da exposição a longo prazo, ou crônica, ao arsênio, manifesta-se, inicialmente, como icterícia, dor abdominal e hepatomegalia. A lesão hepática pode evoluir para cirrose e ascite, até mesmo para carcinoma hepatocelular (Liu *et al.*, 2008).

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

Alguns efeitos imunotóxicos foram sugeridos após exposição ao arsênio. As consequências hematológicas da exposição crônica ao arsênio podem incluir interferência com a síntese da heme, com um aumento na excreção urinária de porfirina, o qual tem sido proposto como um biomarcador para a exposição ao arsênio. A anemia e a leucopenia, particularmente a granulocitopenia, ocorrem alguns dias após a exposição a altas doses de arsênio e são reversíveis (Liu *et al.*, 2008).

A infusão intravenosa de arsênio em doses clínicas no tratamento da leucemia promielocítica aguda pode ser significativamente ou mesmo fatalmente tóxica em pacientes suscetíveis, e pelo menos três mortes súbitas foram relatadas (Liu *et al.*, 2008).

Em relação a efeitos endócrinos do arsênio, muito pouco consta na literatura. A exposição de ratos a 2,3 mg de As/kg/dia como trióxido de arsênio, por 30 dias, resultou em reduções no número de ilhotas no pâncreas, bem como reduções significativas nos níveis das enzimas superóxido dismutase pancreática (SOD) e catalase e aumento na produção de óxido nítrico e malondialdeído (ATSDR, 2007). Após necropsias de cinco crianças que morreram no Chile, após exposição crônica ao arsênico na água de beber, notou-se espessamento arterial no pâncreas. Além disso, uma associação entre a exposição ao arsênio na água potável e um aumento na incidência de diabetes mellitus foi demonstrada por pesquisadores, embora as relações dose-resposta não estejam disponíveis (ATSDR, 2007).

CARCINOGENICIDADE

HÁ EVIDÊNCIAS SUFICIENTES EM UM GRANDE NÚMERO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE QUE A EXPOSIÇÃO POR INALAÇÃO DE ARSÊNIO INORGÂNICO AUMENTA O RISCO DE CÂNCER DE PULMÃO. A MAIORIA DOS ESTUDOS ENVOLVEU TRABALHADORES EXPOSTOS PRINCIPALMENTE AO PÓ DE TRIÓXIDO DE ARSÊNIO NO AR EM FUNDIÇÕES DE COBRE E MINAS. O AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO TAMBÉM TEM SIDO OBSERVADO EM FÁBRICAS DE PRODUTOS QUÍMICOS, ONDE A EXPOSIÇÃO FOI PRINCIPALMENTE AO ARSENATO. ALÉM DISSO, VÁRIOS ESTUDOS SUGEREM QUE OS MORADORES QUE VIVEM PERTO DE FUNDIÇÕES OU FÁBRICAS DE PRODUTOS QUÍMICOS QUE INCLUAM O ARSÊNIO TAMBÉM PODEM TER UM RISCO AUMENTADO DE CÂNCER DE PULMÃO (ATSDR, 2007).

O potencial carcinogênico do arsênio foi reconhecido há mais de 110 anos. A IARC (2012) classificou o arsênio como um carcinógeno humano conhecido, associado

a tumores da pele, pulmão e bexiga urinária e, possivelmente, rim, fígado e próstata (Liu *et al.*, 2008; IARC, 2012).

Os tipos de câncer de pele induzidos por arsênio incluem carcinomas basocelulares e carcinomas de células escamosas, ambos surgindo em áreas de hiperqueratose induzida por arsênio. Os cânceres basocelulares são geralmente invasivos apenas localmente, mas os carcinomas de células escamosas podem ter metástases à distância. Em humanos, os cânceres da pele ocorrem frequentemente, mas não exclusivamente, em áreas do corpo não expostas à luz solar (por exemplo, nas palmas das mãos e solas dos pés). Eles também costumam ocorrer como múltiplas lesões malignas. Modelos animais mostraram que o arsênio atua como um co-promotor de tumor de pele junto com 12-O-teradecanoil forbol-13-acetato em camundongos *v-Ha-ras Tg.AC* mutantes ou como um co-carcinógeno com irradiação UV em camundongos sem pelo (Liu *et al.*, 2008).

A associação de tumores internos em humanos com exposição ao arsênio é bem reconhecida. Isso inclui tumores da bexiga urinária, pulmões, potencialmente tumores no fígado, rins e próstata. Em ratos, a espécie de arsênio metilado, DMA5+, é um iniciador e promotor de tumores da bexiga urinária e produz citotoxicidade urotelial e regeneração proliferativa com exposição contínua. No entanto, a relevância deste achado para a carcinogenicidade do arsênio inorgânico deve ser extrapolada com cautela, devido à alta dose de DMA necessária para produzir essas alterações em ratos. Em contraste com a maioria dos outros carcinógenos humanos, tem sido difícil confirmar a carcinogenicidade do arsênio inorgânico em animais experimentais (Liu *et al.*, 2008).

Recentemente, um modelo de carcinogenicidade transplacentária induzida por arsênio foi estabelecido em camundongos. A exposição a curto prazo dos roedores prenhes desde o dia 8 ao dia 18 de gestação, um período de sensibilidade geral à carcinogenicidade química, produziu tumores no fígado, adrenais, ovário e pulmões da prole quando adultos. O espectro do tumor, após a exposição ao arsênio no útero, assemelha-se aos carcinógenos estrogênicos e está associado à superexpressão de genes ligados ao estrogênio. Assim, foi proposta uma hipótese de que o arsênio possa atuar de alguma forma na sinalização estrogênica para produzir efeitos hepatocarcinogênicos. De fato, quando a exposição ao arsênio no útero é combinada com o tratamento pós-natal com o estrogênio sintético dietilestilbestrol, observaram-se aumentos sinérgicos nos tumores malignos do sistema urogenital, incluindo tumores da bexiga e tumores do fígado. Como em humanos, o aumento da mortalidade ocorreu por câncer de pulmão em adultos jovens após a



exposição *in utero* ao arsênio. Assim, o feto em desenvolvimento parece ser hipersensível à carcinogenicidade do arsênio (Liu *et al.*, 2008).

CRIANÇAS

O arsênio entra em contato com as crianças caso haja ingestão de solo contaminado ou com grande concentração de arsênio. Nesse cenário, o contato se dá usualmente quando a criança entra em contato com o solo a partir das mãos até a boca.

Problemas cardiovasculares foram relatados em crianças que consumiram água contaminada por arsênio (0,6 mg/L) durante 7 anos (ATSDR, 2007)

3.1.3.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo da toxicidade e da carcinogenicidade induzida pelo arsênio provavelmente está relacionada com processos metabólicos, de acordo com dados de diversos estudos.

O arsênio pentavalente absorvido é rapidamente reduzido para arsênio trivalente pelo menos parcialmente no sangue. Muito da forma trivalente formada é distribuída aos tecidos e absorvida pelas células (particularmente hepatócitos). Muitos tipos de células parecem acumular arsênio trivalente mais rapidamente que arsênio pentavalente. Como o arsênio trivalente (como arsenito) é conhecido por ser mais altamente tóxico do que o pentavalente (como arseniato), a etapa de redução pode ser considerada bioativação em vez de desintoxicação. A glutatona parece desempenhar um papel na redução de arsênio pentavalente para trivalente, o que é necessário antes da metilação. A metilação do arsênio, em última análise, forma MMA e DMA, que são relativamente menos tóxicos que a forma inorgânica. Este processo é realizado pela alternância entre a reação de redução e a metilação, para a qual a S-adenosilmetionina é considerada a fonte do grupo metila. Tanto o MMA como o DMA são menos reativos aos constituintes do tecido do que o arsênio inorgânico e ambos são excretados rapidamente na urina. O processo de metilação parece incluir vários intermediários, sendo que alguns deles podem ser mais reativos do que o arsênio inorgânico. Metabólitos trivalentes reativos, MMAIII e DMAIII, foram detectados na urina de seres humanos cronicamente expostos ao arsênio na água potável. Estudos *in vitro* demonstraram que o MMAIII é mais tóxico para hepatócitos humanos, queratinócitos epidérmicos e células epiteliais brônquicas do que arsenito ou arsenato. Estudos *in vitro* adicionais demonstraram que tanto o MMAIII

quanto o DMAIII apresentam características genotóxicas e de causar dano ao DNA (ATSDR, 2007).

O arsênio pentavalente (como arseniato) demonstrou: (1) substituir o fosfato na glicose-6-fosfato e 6-fosfogluconato em estudos *in vitro*; (2) substituir o fosfato na bomba de sódio e no sistema de transporte de troca aniônica de eritrócitos humanos; (3) diminuir a formação *in vitro* de adenosina-t-trifosfato (ATP) por substituir o fosfato em reações enzimáticas; e (4) esgotar o ATP em alguns sistemas celulares, mas não em eritrócitos humanos. Assim, torna-se cada vez mais evidente que a principal fonte de toxicidade por arsênio e do seu potencial de carcinogenicidade estão relacionados à sua redução a arsenito (trivalente) (ATSDR, 2007).

O arsênio trivalente (como arsenito) reage com moléculas contendo tiol, como a glutathiona e cisteína *in vitro*. O arsênio trivalente metilado, como o MMAIII, é um potente inibidor da glutathiona redutase e da tio-redoxina redutase. Têm sido sugerido que a ligação de arsenito e arsênio trivalente metilado a grupos tiol críticos pode levar à inibição de reações bioquímicas essenciais, alteração do estado redox celular e citotoxicidade. A ligação de MMAIII e DMAIII às proteínas também foi demonstrada *in vitro*. O arsenito inibe a piruvato desidrogenase, um complexo que oxida o piruvato a acetil-CoA, um precursor de intermediários do ciclo do ácido cítrico que fornece equivalentes redutores ao sistema de transporte de elétrons para a produção de ATP. Esta propriedade pode explicar a diminuição de carboidratos em ratos tratados com arsenito (ATSDR, 2007).

Há evidências de que o arsênio possa induzir alterações no metabolismo do óxido nítrico e na função endotelial, uma vez que, em estudos com pessoas expostas a altos níveis de arsênio na água potável observou-se diminuição das concentrações séricas e urinárias dos metabólitos do óxido nítrico, o que foi revertido após intervenção com água potável contendo baixos níveis de arsênico. Os níveis de arsênio urinário têm sido inversamente associados à produção de óxido nítrico em monócitos ativados. Concentrações de arsenito de 1 a 25 μm inibiram a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial. Isto resultou em decréscimo do crescimento celular nas células endoteliais humanas, embora concentrações mais baixas tenham regulado positivamente a expressão desta enzima, o que pode servir como explicação para crescimento celular induzido por arsênio e angiogênese (ATSDR, 2007).

Embora estudos epidemiológicos demonstrem a carcinogenicidade do arsênio em humanos, estudos anteriormente conduzidos em animais não demonstraram um efeito carcinogênico após a exposição ao arsênio inorgânico ao longo da vida. No entanto,



modelos animais mais recentes exibiram atividade carcinogênica na pele, bexiga, fígado e pulmão, que são tecidos implicados no câncer induzido por arsênio em humanos. Esta concordância em locais-alvo entre modelos animais e humanos indica que mecanismos comuns de ação podem ser aplicáveis a humanos e animais de laboratório.

Diversos modos de ação têm sido propostos para explicar a carcinogenicidade do arsênio. É provável que vários mecanismos estejam envolvidos, alguns dos quais podem estar relacionados a efeitos não cancerosos também (ATSDR, 2007).

a) Estresse oxidativo: Estudos mecanísticos sugeriram que a toxicidade do arsênio inorgânico pode ser devida à geração de espécies reativas de oxigênio. Resultados de estudos *in vivo* e *in vitro* em humanos e animais expostos ao arsênio sugerem o possível envolvimento do aumento da peroxidação lipídica, produção de superóxido, formação de radical hidroxila, sulfidratos não proteicos no sangue e/ou dano ao DNA induzido por oxidação. O suporte para o mecanismo de toxicidade que envolve estresse oxidativo induzido por arsênio inclui descobertas de que: o arsênio inalado pode predispor os pulmões a danos oxidativos; doses crônicas baixas podem alterar genes e proteínas que estão associados com o estresse oxidativo e inflamação; e os principais reguladores transcricionais de genes alterados são sensíveis ao redox (ATSDR, 2007).

b) Genotoxicidade: O conjunto de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* demonstrou que o arsênio causa quebras em cadeias simples, formação de sítiosapurínicos/apirimidínicos, danos em bases de DNA e danos por oxidação, ligações cruzadas DNA-proteína (*crosslinking*), aberrações cromossômicas, aneuploidia, trocas de cromátides irmãs e micronúcleos. As aberrações cromossômicas, caracterizadas por lacunas na cromátide, quebras e fragmentações, endo-reduplicação e quebras cromossômicas, são dose-dependentes e o arsenito é mais potente que o arseniato. Tanto o MMAIII quanto o DMAIII são diretamente genotóxicos e são muitas vezes mais potentes que o arsenito na indução de danos no DNA. O arsênio inorgânico pode potencializar a mutagenicidade observada com outros produtos químicos, embora o próprio arsênio não demonstre induzir mutações pontuais. A genotoxicidade induzida pelo arsênio pode envolver oxidantes ou espécies de radicais livres (ATSDR, 2007).

c) Fatores de crescimento alterados, proliferação celular, promoção da carcinogênese: Concentrações aumentadas de fatores de crescimento podem levar à proliferação celular e conseqüente promoção da carcinogênese. A morte celular induzida por arsênio também pode levar à regeneração celular compensatória e à

carcinogênese. Fatores de crescimento alterados, proliferação celular e promoção da carcinogênese foram todos demonstrados em sistemas expostos ao arsênio. Fatores de crescimento alterados e mitogênese foram observados em queratinócitos humanos. A morte celular foi observada em hepatócitos humanos e epitélio da bexiga em rato. A proliferação celular foi demonstrada em queratinócitos humanos e pele humana intacta, além de células da bexiga de ratos. A promoção da carcinogênese foi observada na bexiga, rins, fígado e tireoide de ratos e na pele e nos pulmões de camundongos (ATSDR, 2007).

d) Outros mecanismos de toxicidade: Foi demonstrado que a exposição ao arsênio inorgânico modifica a expressão de uma variedade de genes relacionados ao crescimento celular e defesa, incluindo o gene supressor de tumor p53, bem como para alterar a ligação dos fatores de transcrição nuclear. Os efeitos carcinogênicos do arsênio podem resultar de um efeito cocarcinogênico, sendo que a exposição ao arsênio por si só não provocou tumores de pele em camundongos, mas a coexposição ao arsênio e à luz ultravioleta resultou em tumores de pele. Estes eram maiores em número e em tamanho do que aqueles produzidos apenas pela luz ultravioleta. O arseniato e o arsenito aumentaram a amplificação de um gene que codifica a enzima diidrofolato redutase, sendo o arseniato mais potente que o arsenito. Além disso, a inibição do reparo do DNA foi demonstrada em células tratadas com arsênio (ATSDR, 2007).

3.1.3.6 LIMITES DE ARSÊNIO

3.3

3.1.3.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

MRLS

ARSÊNIO INORGÂNICO

Para o arsênio inorgânico, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração aguda) = 0,005 mg As/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração aguda (≤ 14 dias) ao arsênio inorgânico (ATSDR, 2007).



- MRL (oral de duração crônica) = 0,0003 mg As/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥ 1 ano) ao cádmio (ATSDR, 2007).

ARSÊNIO ORGÂNICO

Para o arsênio orgânico, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,1 mg MMA/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária 15 a 364 dias) ao MMA (ATSDR, 2007).

- MRL (oral de duração crônica) = 0,01 mg MMA/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥ 1 ano) ao MMA (ATSDR, 2007).

3.1.3.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

ARSÊNIO INORGÂNICO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na pele (queratose e hiperpigmentação). A dose (LOAEL) foi de 0,009 mg/kg/dia.

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

ARSÊNIO INORGÂNICO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na pele (hiperpigmentação e queratose) e no sistema cardiovascular (complicações vasculares). A dose (NOAEL) foi de 0,17 mg/L convertido para 0,014 mg/kg/dia (LOAEL) (US EPA, 1991).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônico) = 3,00E-04 mg/Kg/dia



- RfDd = 3,00E-04 mg/Kg/dia
- Sfo = 1,50E+00 mg/Kg/dia
- Sfd = 1,50E+00 mg/Kg/dia

3.1.4 BÁRIO

O bário é um metal branco prateado ou amarelado quando exposto ao ar. O bário ocorre naturalmente sob a forma de minerais carbonáticos ou sulfatos, ambos tratados como minérios (ATSDR, 2007). Alguns compostos derivados dos sulfatos são na forma de acetatos, cloretos, hidróxidos, nitratos e sulfetos.

O sulfato de bário é utilizado em diversas indústrias, sendo a principal na lubrificação de brocas de perfuração. Outros usos são para tintas e pigmentos, materiais de construção. Há também utilidade na cerâmica, pesticidas e aditivos químicos. O sulfato de bário pode ser empregado na área medicinal para testes de raios-X (ATSDR, 2007).

3.1.4.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O bário não é um elemento essencial para o ser humano. Ocorre na forma combinada, principalmente barita (sulfato de bário) que é empregada em diversos processos industriais e também na clínica médica como contraste em radiografias (CETESB, 2017).

A toxicidade do metal é resultado do cátion livre, sendo os compostos muito solúveis mais tóxicos que os insolúveis. Assim, os compostos de bário solúveis podem causar efeitos adversos à saúde (CETESB, 2017).

3.4

3.1.4.2 TOXICOCINÉTICA

Devido à alta polaridade das formas de bário geralmente encontradas, não é previsto que o bário atravesse a pele intacta (ATSDR, 2007). Pela via inalatória, não foram localizados estudos sobre a absorção de bário em humanos. Entretanto, diversos estudos em animais investigaram a absorção de cloreto de bário ou sulfato de bário após inalação, injeção intratraqueal ou deposição nasal. Os resultados desses estudos sugerem



que a taxa e a extensão da absorção de bário do trato respiratório dependem do nível de exposição, de quanto o bário alcança os espaços alveolares, da taxa de depuração do trato respiratório superior e da solubilidade da forma específica de bário que foi administrada (ATSDR, 2007).

O trato respiratório absorveu de 50 a 75% do cloreto de bário ou sulfato de bário inalado. Aproximadamente 65% do cloreto de bário depositado no nariz foi absorvido. A maior parte da absorção de bário ocorreu nas primeiras 24 horas. O cloreto de bário foi mais rapidamente absorvido que o sulfato de bário, embora as diferenças no tamanho de partícula possam ter influenciado esta etapa (ATSDR, 2007). Em contraste com a rápida absorção após a inalação ou deposição nasal, a maior parte do sulfato de bário que foi injetado diretamente na traqueia de ratos foi absorvida pelas membranas do epitélio e permaneceu por pelo menos algumas semanas, sugerindo que a depuração no trato respiratório superior é mais eficiente do que na traqueia (ATSDR, 2007).

Foram observadas diferenças entre espécies na retenção de sulfato de bário radiomarcado (¹³³Ba) administrado intratraquealmente. Assim, uma semana após a administração, foram encontrados 0,41, 0,145, 0,044 e 0,043% de bário radiomarcado retido na traqueia em ratos, coelhos, cães e macacos, respectivamente (ATSDR, 2007).

Logo após a exposição de cães pela via inalatória, 30% do bário foi distribuído para o trato respiratório superior, estômago e intestino delgado; 6% para os pulmões e tecido traqueobrônquico; e 64% para vários órgãos internos. Um dia após a exposição, 44% do bário foi detectado no esqueleto, 1% no sangue e 4% nos músculos. A excreção ocorre principalmente pelas fezes, mas também pela urina (ATSDR, 2007).

A absorção de bário do trato gastrointestinal é dependente do composto em questão. O sulfato de bário é extremamente insolúvel e é pouco absorvido após ingestão. Compostos de bário solúveis em ácido, como cloreto de bário e carbonato de bário, são absorvidos através do trato gastrointestinal, embora em quantidades altamente variáveis. Estudos mais antigos em humanos estimaram que o bário seja pouco absorvido (de 1 a 15% da dose ingerida), entretanto, após uma reavaliação dos métodos utilizados nestes estudos, uma nova estimativa de absorção de bário nesses estudos foi de 3 a 60% (ATSDR, 2007).

Pelo trato gastrointestinal, estudos em ratos e cães adultos estimaram a absorção fracional em 7%. Experimentos em ratos mostraram que animais mais jovens (22 dias ou menos) absorvem cerca de 10 vezes mais cloreto de bário do trato gastrointestinal (63-84%) do que animais mais velhos (cerca de 7%). A absorção foi maior em ratos adultos

em jejum (20%) em comparação com ratos alimentados (7%) (ATSDR, 2007). A Comissão Internacional de Proteção contra Radiação (ICRP) estimou que a absorção gastrointestinal de bário é de 20% em adultos, 30% em crianças de 1 a 15 anos e 60% em bebês (ATSDR, 2007).

Em humanos, cerca de 90% do bário absorvido pelo trato gastrointestinal foi encontrado nos ossos, enquanto, de 1 a 2% foi encontrado nos músculos, tecido adiposo, pele e tecido conjuntivo (ATSDR, 2007). Em humanos, a concentração de bário excretada nas fezes é de 2 a 3 vezes maior do que a concentração eliminada pela urina (ATSDR, 2007).

3.1.4.3 BIOACUMULAÇÃO

Um estudo encontrou concentrações naturalmente altas de bário em poços de água potável. Como a absorção e acúmulo dessa substância, por humanos, ainda não é bem descrita, exposições crônicas geram muita preocupação quanto aos futuros danos que possam ser gerados (Krovchenko *et al.* 2013).

No solo, uma pequena fração de bário pode ser bioacumulada em vegetais e na água em alguns organismos. A falta de relatos sobre a possível biomagnificação também torna maior a preocupação quanto aos efeitos e acúmulos em toda a cadeia trófica (ATSDR, 2007).

3.1.4.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS METABÓLICOS

Hipocalcemia é um achado comum em casos de intoxicações graves por bário. Em um grupo de casos examinados, os níveis séricos de potássio variaram de 0,8 a 2,7 mEq/L. Os valores normais variam de 3,5 a 5 mEq/L. Ratos expostos através da água de beber a 110 e 180 mg de bário/kg p.c./dia como cloreto de bário por 15 e 90 dias, respectivamente, não foram observados alterações nos níveis séricos de potássio (ATSDR, 2007).

TOXICIDADE INALATÓRIA

Após exposição ocupacional acidental a uma grande quantidade de pó de carbonato de bário por inalação aguda, foi observada fraqueza muscular progressiva e paralisia das

extremidades e do pescoço. Este quadro é provavelmente devido ao baixo nível sérico de potássio, em vez de um efeito direto sobre o tecido muscular (ATSDR, 2007).

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A toxicidade aguda oral (DL₅₀) do bário varia de 132 a 277 mg Ba/kg p.c. em ratos (ATSDR, 2007). Os compostos de bário são mais tóxicos quanto maior for a sua solubilidade no trato gastrointestinal, especialmente, no estômago. Compostos de bário, mesmo quando insolúveis, podem ser parcialmente absorvidos se houver lesão do trato gastrointestinal ou obstipação intestinal. Nestes casos, podem-se observar náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal; agitação, ansiedade; astenia, lipotimia, sudorese; tremores, fibrilação muscular, hipertonia dos músculos da face e pescoço; dispneia, arritmia cardíaca; parestesia de membros superiores e inferiores; crises convulsivas e coma (agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003; CETESB, 2017; USEPA, 2005).

Há relatos de morte ocasionada por ingestão acidental ou intencional de sais de bário. A causa da morte foi atribuída à parada cardíaca, hemorragia gastrointestinal grave ou causas desconhecidas (ATSDR, 2007).

CARCINOGENICIDADE

Não foram observados aumentos significativos na incidência de tumores, de acordo com estudos conduzidos com animais, após exposição ao bário pela via oral. Além disso, a Agência Internacional de Pesquisas sobre o Câncer (IARC) e o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS) não classificaram o bário como substância carcinogênica para o homem (ATSDR, 2007).

TOXICIDADE A ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Em camundongos, a exposição a 160 a 200 mg de bário/kg p.c./dia resultou em nefropatia moderada a acentuada, caracterizada por extensa regeneração do epitélio tubular cortical e medular, dilatação tubular, formação de cilindros hialinos, fibrose intersticial e glomeruloesclerose (ATSDR, 2007).

Em ratos expostos a 115 mg de bário/kg p.c./dia, foi observado aumento significativo no peso absoluto e relativo dos rins em fêmeas. Em ratos expostos a 150 mg de bário/kg p.c./dia, foram detectadas lesões glomerulares. Em ratos machos e fêmeas, observou-se dilatação de leve a moderada dos túbulos proximais da medula externa e do córtex renal na dose de 180 mg de bário/kg p.c./dia. Em camundongos machos e fêmeas,

na dose de 450 mg de bário/kg p.c./dia como cloreto de bário, foi observada nefropatia, caracterizada por dilatação tubular leve a moderada, regeneração e atrofia. Já na dose de 205 mg de bário/kg p.c./dia, a nefropatia não ocorreu (ATSDR, 2007).

Efeitos tóxicos nos rins foram observados em vários casos de intoxicação aguda por bário em adultos. Tais efeitos incluíram hemoglobina na urina (que pode ser indicativa de dano renal), insuficiência renal, degeneração dos rins e insuficiência renal aguda (ATSDR, 2007).

O efeito musculoesquelético predominantemente observado em casos de intoxicação por bário, em humanos, é a fraqueza muscular progressiva. Esta frequentemente pode levar à paralisia parcial ou total. Em casos graves, a paralisia pode afetar o sistema respiratório. A causa provável da fraqueza muscular foi a hipocalcemia induzida por bário, ao invés de um efeito direto sobre os músculos (ATSDR, 2007).

Há vários relatos de casos nos quais a exposição aguda a doses altas de carbonato de bário, sulfato de bário ou cloreto de bário possivelmente resultou em sérios efeitos no ritmo cardíaco. O bário pode afetar adversamente a automaticidade cardíaca, resultando em taquicardia ventricular e outras rupturas de ritmo. Hipotensão também foi relatada em alguns casos. A causa provável desses efeitos foi hipocalcemia induzida por bário. Entretanto, há estudos epidemiológicos disponíveis sobre a exposição a baixas concentrações de bário, que tentam correlacionar esta substância com doenças cardiovasculares. Porém, não foi possível estabelecer uma relação causal entre a concentração de bário existente na água e o alto risco de morte por doenças cardiovasculares (ATSDR, 2007).

Estudos em ratos que foram expostos ao bário na água de beber geraram resultados conflitantes entre si quanto aos efeitos ao sistema cardiovascular. Em um dos estudos foram observados efeitos adversos, como aumento de pressão sistólica, diminuição das taxas de contração cardíaca e condutividade cardíaca, além de diminuição dos níveis de ATP cardíaco. Entretanto, estes efeitos adversos não foram observados em outros estudos (ATSDR, 2007).

A inalação de poeiras contendo compostos de bário insolúveis pode causar a chamada baritose, uma pneumoconiose benigna sem significado clínico, mas que se caracteriza pela presença de pequenos nódulos extremamente densos conforme visualização em radiografia de tórax (ATSDR, 2007; Mendes, 2003).



OUTROS EFEITOS ADVERSOS

Foi observado aumento significativo da mortalidade em ratos e camundongos expostos por 90 dias a 200 e 450 mg/kg/dia de cloreto de bário, respectivamente, através da água de beber (ATSDR, 2007). Aumento na mortalidade foi observado em camundongos cronicamente expostos a 160 mg de bário/kg p.c./dia como cloreto de bário na água potável, que foi atribuído à ocorrência de nefropatia (ATSDR, 2007).

Em estudo conduzido com ratos machos e fêmeas, com exposição a 0,95 mg de bário/kg/dia como acetato de bário na água de beber, foi observado, somente nos machos, uma diminuição significativa na longevidade (definida como tempo médio de vida dos cinco animais sobreviventes últimos); no entanto, não foram observadas diferenças significativas no tempo médio de vida. Esta diminuição da longevidade não foi observada na dose de 0,7 mg de bário/kg/dia (ATSDR, 2007).

CRIANÇAS

Não existem estudos precisos sobre se os efeitos toxicológicos de bário diferem nas crianças dos adultos. Não se deve desconsiderar que a susceptibilidade em crianças tende a ser menor do que em adultos. Estudos são necessários (ATSDR, 2007).

3.1.4.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo de toxicidade do bário não foi completamente elucidado. Presume-se que altas doses de exposição ao bário consistentemente resultam em vários efeitos incluindo taquicardia ventricular, hipertensão e/ou hipotensão, e fraqueza e paralisia muscular. Há fortes evidências de que muitos desses efeitos resultam do aumento dos níveis de potássio intracelular. O bário é um antagonista competitivo do canal de potássio que bloqueia o efluxo passivo do potássio intracelular, resultando em um deslocamento de potássio dos compartimentos extracelular para intracelular. A translocação intracelular do potássio resulta em um menor potencial de membrana em repouso, tornando as fibras musculares eletricamente não excitáveis e causando paralisia. Hipocalemia (níveis séricos de potássio abaixo de 3,5 mEq/L) foi relatada em vários indivíduos expostos a altas doses de bário. A infusão intravenosa de potássio geralmente alivia muitos dos sintomas da intoxicação por bário. No entanto, há também evidências de que alguns desses efeitos podem ser causados pelo bloqueio neuromuscular induzido por bário e pela despolarização da membrana. Foi demonstrada uma aparente relação direta entre os níveis

séricos de bário e o grau de paralisia ou fraqueza muscular em dois indivíduos expostos oralmente ao bário (ATSDR, 2007).

3.1.4.6 LIMITES DE BÁRIO

3.1.4.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o bário, foram determinados os seguintes valores de MRL, relacionados à exposição de sais solúveis de bário:

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,2 mg Ba/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao bário (ATSDR, 2007).
- MRL (oral de duração crônica) = 0,2 mg Ba/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (>1 ano) ao bário (ATSDR, 2007).

3.1.4.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,07 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos no sistema cardiovascular (complicações vasculares) e aumento da pressão sanguínea. A dose (NOAEL) foi de 0,21 mg/kg/dia.

O valor de referência crônico foi adotado como valor de referência subcrônico (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,2 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via oral, por um período de 2 anos, empregando camundongos. Houve

intenção de se observar efeitos no sistema urinário (nefropatia). A dose (BMDL₀₅) foi de 63 mg/kg/dia (US EPA, 2005).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônico) = 2,00E-01 mg/Kg/dia
- RfDd = 1,40E-02 mg/Kg/dia

3.1.5 BORO

Boro é o 51º elemento mais presente na crosta terrestre. No ambiente encontra-se, principalmente, combinado com oxigênio em compostos chamados boratos. Os compostos boratos incluem ácido bórico, sais de ácido bórico como, por exemplo, tetraboratos de sódio, que também são chamados de bórax e óxido de boro (ATSDR, 2010).

3.1.5.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O boro é o 51º elemento mais comum encontrado na crosta terrestre e pode ocorrer em uma concentração média de 8 mg/kg. É encontrado, principalmente, combinado com oxigênio, formando compostos denominados de boratos, tendo como mais comuns o ácido bórico e seus sais (por exemplo, tetraboratos de sódio) e óxido de boro (ATSDR, 2010).

Indústrias de fibra de vidro, produtos com vidro, produtos de limpeza, fertilizantes, pesticidas e cosméticos, são ambientes que expõem ocupacionalmente, as pessoas ao boro (ATSDR, 2010).

A exposição humana ao boro, tipicamente como boratos ou ácido bórico, pode ocorrer por meio da ingestão de alimentos e água, pelo uso de pesticidas que contêm compostos de boro ou inalação de poeiras. É provável que a exposição a esse elemento mais comum seja por meio da ingestão de alimentos (como o boro é um elemento essencial nas plantas) e em menor grau da água. A ingestão média diária de boro para adultos do sexo masculino e feminino foi relatada em 1,28 e 1,0 mg/dia. Os níveis de boro relatados na água potável geralmente variam de < 1 a 3 mg/L (ATSDR, 2010).

3.1.5.2 TOXICOCINÉTICA

O boro tem sua absorção, quase total, feita pelo trato gastrointestinal, com recuperação de até 92 e 95% da dose ingerida na urina (Dourson *et al.* 1998), sendo em seguida distribuído a todos os tecidos do corpo (ATSDR, 2010).

O osso serve como depósito de armazenamento de boro, enquanto o tecido adiposo possui uma menor afinidade pelo boro do que outros tecidos moles. É desconhecida a forma que ocorre o transporte do boro pelas membranas teciduais, não havendo dados sobre uma ligação do boro a uma proteína transportadora nas membranas do sangue ou do plasma (ATSDR, 2010).

A excreção ocorre, principalmente, via renal, com frações menores excretadas na saliva, suor e fezes (Jansen *et al.* 1984) (ATSDR, 2010).

3.1.5.3 BIOACUMULAÇÃO

Concentrações de Boro já foram reportadas em vários alimentos como passas, manteiga de amendoim, amendoim, frutas secas, abacates, café, leite, entre outros. As maiores concentrações ocorrem em frutas, vegetais, ervas e especiarias (ATSDR, 2010).

Apesar de já ter sido observado em diversos alimentos, apenas um estudo mediu a bioconcentração de boro (Tsui & McCart 1981). Devido a este fato, maiores informações quanto à forma que esse elemento se comporta nos indivíduos, precisam ser geradas. Quanto a sua biomagnificação, não existem evidências desse fato ocorrer na cadeia alimentar necessitando de mais dados (ATSDR, 2010).

3.1.5.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS DA INALAÇÃO

A maioria dos dados gerados pela inalação do boro envolve exposição a poeiras de borato, como ácido bórico, óxido de boro ou sais de borato de sódio (anidro, pentahidratado e decahidrato, também referido como bórax) (ATSDR, 2010). Em estudos com voluntários expostos a um curto período (até 47 minutos) a 1,5 mg/m³ como ácido bórico

ou pós de borato de sódio, tiveram os efeitos primários observados nas vias respiratórias, como irritação e aumento de secreção nasal (Cain *et al.* 2004, 2008) (ATSDR, 2010).

Outra exposição aguda realizada com trabalhadores de mineração demonstrou que as poeiras de borato de sódio foram associadas a uma leve irritação dos olhos, garganta e nariz, bem como tosse e falta de ar. Não foram observadas alterações relacionadas à exposição na função pulmonar em trabalhadores não fumantes, mas para os fumantes foi observada uma diminuição no volume expiratório forçado. No entanto, um reexame foi realizado sete anos depois e não resultaram em alterações relacionadas ao boro na função pulmonar (ATSDR, 2010).

EFEITOS DA INGESTÃO

Há relatos que indicam que altas doses de boro, via oral, podem ser letais em curto prazo. A dose letal mínima de boro ingerido (como ácido bórico) foi relatada em 2–3 g em 5 a 6 g em crianças e 15 a 20 g em adultos. Entretanto, em uma revisão contendo 784 envenenamentos humanos com ácido (10-88 g) não relatou mortes, com 88% dos casos sendo assintomáticos. Efeitos no fígado, rim, sistema nervoso central, efeitos gastrointestinais e lesões cutâneas relatados em pacientes letais e a morte foi atribuída à insuficiência respiratória (ATSDR, 2010).

Estudos em animais com exposição oral identificaram que o sistema reprodutivo e o desenvolvimento do feto são os alvos mais sensíveis. Efeitos adversos do desenvolvimento foram relatados para exposições agudas e de duração intermediária. Uma exposição feita em fetos de coelhos, em concentrações de até 44 mg/kg/dia do dia 6 ao 19 de gestação, houve diminuição de fetos vivo, peso corporal e aumento da ocorrência de malformações externas, viscerais e cardiovasculares. Após a exposição de duração intermediária, reduções no peso corporal e aumentos na ocorrência de malformações esqueléticas foram observados nos fetos de ratos expostos a 13 mg/kg/dia durante os dias 0 e 20 da gestação. Não foram observados efeitos na concentração 10 mg/kg/dia (NOAEL) (ATSDR, 2010).

EFEITOS DÉRMICOS

Os principais efeitos associados à exposição cutânea são irritação dos olhos e exfoliação. Relatos de exposições ocupacionais sugerem que o contato dérmico agudo pode causar alopecia focal do couro cabeludo. No entanto, como esse efeito foi relatado

apenas em três casos, sem estimativa de dose e envolveram coexposição a altos níveis de outros solventes orgânicos, essa associação é incerta (ATSDR, 2010).

EFEITOS CARCINOGENÉTICOS

Nenhum estudo epidemiológico identificou associação entre exposição ao boro e desenvolvimento de câncer. No entanto, alguns pesquisadores sugeriram que a exposição ao boro na água potável pode estar associada a menores incidências de alguns tipos de câncer. Exposição oral em camundongos, de duração intermediária, ao ácido bórico, implantados com células tumorais da próstata, resultou em uma redução significativa crescimento tumoral e redução dos níveis séricos de antígeno tumoral (ATSDR, 2010).

3.1.5.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Não foram encontrados estudos em humanos que descrevessem um mecanismo de toxicidade para doenças neurológicas, gastrointestinais, efeitos hepáticos ou renais relacionados a intoxicações em altas doses. Nos animais, efeitos reprodutivos e de desenvolvimento têm sido os pontos mais sensíveis observados (ATSDR, 2010).

Embora vários estudos tenham examinado possíveis mecanismos de toxicidade reprodutiva, seu real mecanismo permanece desconhecido. Em ratos, a espermatócitos tardia (liberação inibida de esperma maduro) parece ser evento marcante na toxicidade testicular, seguido de esfoliação do epitélio germinativo e atrofia em doses (Treinen & Chapin 1991).

Em um estudo empregando culturas de células expostas ao ácido bórico 10 mm, apresentou redução na indução da produção de testosterona, mas exibiu redução intracelular níveis de cAMP após estimulação com FSH (Ku *et al.* 1993) (ATSDR, 2010).

Em um estudo com trabalhadores expostos a borato, com uma exposição inalatória, foi observado que ocorre mais absorção pelo sangue, uma vez que as concentrações encontradas foram mais altas no sangue e na urina (Culver *et al.* 1994).

O boro é quase completamente absorvido em trato gastrointestinal, com recuperação de até 92 e 95% da dose ingerida na urina (Dourson *et al.* 1998). Não existem dados disponíveis para indicar se o boro é transportado ativamente ou difundido passivamente por meio de tecidos pulmonares ou gastrointestinais. Verificou-se que o



boro era minimamente absorvido pela pele humana ou animal (Draize e Kelley 1959; Wester *et al.* 1998).

3.1.5.6 LIMITES DO BORO

3.1.5.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

MRL'S INALAÇÃO

Foi obtido um valor MRL de 0,3 mg/m³, para uma exposição aguda (14 dias ou menos).

ORAL MRLS

Foi obtido um valor MRL de 0.2 mg/kg/dia para uma exposição aguda (1-14 dias).

Foi obtido um valor MRL de 0.2 mg/kg/dia para uma exposição com duração intermediária (15– 364 dias).

DOSES DE REFERÊNCIA

INALAÇÃO

O ATSDR derivou um MRL por inalação, de duração aguda de 0,3 mg/m³ para o boro. O valor foi baseado em um NOAEL de 0,8 mg/ m³, para secreções nasais significativamente aumentadas em voluntários (Cain *et al.* 2004), com um fator de incerteza de 3.

ORAL

O ATSDR derivou um MRL oral, de duração aguda de 0,2 mg/kg/dia para o boro. Esse valor é baseado no NOAEL de 22 mg/kg/dia associado a um LOAEL de 44 mg/kg/dia para aumento incidência de malformações externas, viscerais e cardiovasculares e redução do peso corporal nos fetos coelhos administrados com ácido bórico. Seu fator de incerteza é de 100 (ATSDR, 2010).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 2,00E-01 mg/Kg/dia
- RfDo = 2,00E-01 mg/Kg/dia

3.1.6 CÁDMIO

Cádmio é um metal componente da crosta terrestre sendo encontrado naturalmente associado aos minérios de zinco cobre e chumbo. Sua aplicação é dada na indústria de anticorrosivos em aços. Alguns compostos de cádmio como sulfetos e selenitos são utilizados como pigmentos, pilhas e baterias (ATSDR, 2012).

3.1.6.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A característica toxicológica importante dos metais é que podem reagir em sistemas biológicos perdendo um ou mais elétrons e formando cátions, o que leva a diversas respostas biológicas (Liu *et al.*, 2008). Todos os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais, mas certas respostas predominam em relação a outras devido ao acesso do metal aos componentes biológicos. Dessa forma, em organismos vivos, o acesso dos metais pesados pode ser limitado pelas estruturas anatômicas ou por competição nos processos biológicos. Isto se reflete nas diferenças de sensibilidade entre órgãos e tecidos, assim como diferenças entre experimentos *in vivo* e *in vitro*, entre espécies e entre respostas típicas nos quadros de intoxicação (Moreira; Moreira, 2004).

Informações sobre a toxicidade do cádmio metálico estão disponíveis na literatura científica. Nesta, é admitido, em certa medida, que o pó de cádmio metálico assim como o pó de óxido de cádmio pode se transformar lentamente no ambiente para a valência Cd+2. Então, o cádmio pode ser solubilizado no organismo (*in vivo*) e também no meio ambiente, por ter sido transformado na forma mais tóxica do cádmio (Cd+2), que é solúvel (EUROPEAN COMMISSION, 2008). Assim, as informações obtidas para os compostos de cádmio solúveis (cátions Cd+2) podem ser consideradas válidas para a avaliação dos potenciais perigos do cádmio metálico.

A maioria dos estudos disponíveis em literatura são referentes a compostos de cádmio solúveis (íons Cd+2) e ao óxido de cádmio (CdO) (EUROPEAN COMMISSION, 2007, 2008). Foi demonstrado que o óxido de cádmio é prontamente solubilizado nos

pulmões e considera-se sua solubilidade próxima à solubilidade do cádmio metálico (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

Dessa forma, admite-se que o cádmio metálico seja solubilizado *in vivo*, principalmente nos pulmões, e a via inalatória é considerada a principal via de exposição a este metal. Após a absorção, a biodisponibilidade de cádmio (Cd+2) é considerada independente da fonte de cádmio com a qual houve exposição respiratória (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

A intensidade dos efeitos à saúde devido à exposição ao cádmio é dependente da concentração atingida nos tecidos e órgãos. Os efeitos adversos para os rins variam de disfunções tubular e glomerular (medida pela presença de proteínas na urina) até um risco aumentado de doença renal terminal, o que requer tratamento de diálise para sobrevivência. Os efeitos nos ossos variam de distúrbios na homeostase do tecido ósseo até ocorrência de fraturas ósseas, que são especialmente graves para pessoas idosas, e podem contribuir para a morte prematura (ECHA, 2017).

3.1.6.2 TOXICOCINÉTICA

As propriedades toxicológicas do cádmio são similares para diferentes sais e óxidos de cádmio, porém apresentando diferenças na absorção e distribuição, que pode levar a diferentes intensidades dos efeitos adversos (ATSDR, 2012). Para exposição inalatória, o tamanho da partícula e a solubilidade nos fluidos biológicos são os determinantes mais importantes para a toxicocinética do cádmio (ATSDR, 2012).

A maior parte do cádmio passa pelo trato gastrointestinal sem ser absorvido. Em camundongos, ratos e macacos, a absorção de cádmio mostrou-se dependente de fatores como o tipo de composto de cádmio, dose, frequência de exposição e idade (FAO/WHO, 2011). A absorção do cádmio pelo trato gastrointestinal é também influenciada pela sua solubilidade e pelo estado nutricional de ferro do organismo exposto ao metal (WHO, 2011). Pessoas com reserva de ferro adequada e do sexo masculino apresentam pouca absorção de cádmio, enquanto pessoas com baixas reservas de ferro ou deficiência de ferro, especialmente do sexo feminino, apresentam as maiores taxas de absorção. A absorção do cádmio pode ser ainda maior em recém-nascidos e em crianças pequenas, independentemente do estado nutricional de ferro (ECHA, 2017; KEMI, 2011).

As taxas de absorção de cádmio são descritas na literatura como sendo aproximadamente 25% (exposição via inalatória), 1-10% (exposição via oral/gastrointestinal), e < 1% (exposição via dérmica) (ATSDR, 2012).

Após absorvido, o cádmio é transportado pela corrente sanguínea até o fígado, onde induz a produção de metalotioneína e forma um complexo com esta proteína (ECHA, 2017). Este complexo metal-proteína é liberado pelo fígado para o sangue e é transportado para os rins. Nestes, o complexo metalotioneína-cádmio é facilmente filtrado nos glomérulos e pode ser eficientemente reabsorvido a partir do filtrado nos túbulos proximais. Nos túbulos, a porção proteica é rapidamente degradada para liberar o cádmio (ECHA, 2017). O cádmio livre pode estimular a produção de mais metalotioneína, que se liga ao metal nas células tubulares, prevenindo os efeitos tóxicos do cádmio livre (WHO, 2011). Quando a capacidade de produzir o complexo proteína-metal é excedida, o cádmio se acumula nos túbulos renais e causa danos às células tubulares, especialmente nos túbulos proximais (ECHA, 2017; WHO, 2011).

O cádmio absorvido não passa por conversão metabólica direta, como oxidação, redução ou alquilação, mas é excretado muito lentamente e as quantidades excretadas na urina e nas fezes são aproximadamente iguais (ATSDR, 2012; ECHA, 2017; WHO, 2011). As concentrações de cádmio nos tecidos aumentam com a idade. Tanto os rins como o fígado atuam como estoques de cádmio; 50 a 85% da carga corporal é armazenada no rim e no fígado, 30 a 60% sendo armazenados apenas no rim (KEMI, 2011). Em humanos, as estimativas de meia-vida estão na faixa de 7 a 16 anos, segundo o IARC (2012). De acordo com outras referências, este tempo de meia-vida é ainda mais longo (10-35 anos) (KEMI, 2011).

3.1.6.3 BIOACUMULAÇÃO

Em um estudo conduzido por Nursita e colaboradores (2009), o cádmio apresentou-se altamente tóxico para plantas, animais e humanos, já que este não possui funções biológicas. A absorção dele em matrizes ambientais se faz principalmente pelas características físico-químicas tornando o ambiente mais propício a sua retenção.

Em indivíduos saudáveis há uma absorção de 3 a 7% do cádmio ingerido, já em organismos com deficiência de ferro esse valor pode chegar a 20%. Em exposições a

longo prazo, tende a ter acumulações maiores no fígado e no córtex renal (Oga; Faisky; Marcouraskis, 2014, p.521).

O cádmio pode ser bioacumulado em organismos aquáticos e terrestres. A bioconcentração em peixe depende do pH da água e da quantidade de matéria orgânica. Plantas aquáticas também possuem alta capacidade de captação de cádmio (ATSDR, 2012). O comportamento de biomagnificação ainda não está elucidado, demonstrando a necessidade de mais pesquisas relacionadas a esse fator.

3.1.6.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

A inalação de poeiras e fumos de cádmio pode causar sintomas que, a princípio, se parecem com aqueles da febre dos fumos metálicos. O aparecimento dos sintomas é usualmente tardio, entre 4 a 12 horas. Os sintomas iniciais são semelhantes aos de gripe, com tosse, calafrios, febre, dor de cabeça, dor torácica pleurítica, mialgias, sibilância (chiado no peito) e dor de garganta, que podem ser revertidos em 1 ou 2 dias (HSDB, 2012).

Em casos graves, pode ocorrer pneumonite e/ou dano pulmonar agudo após 24 horas ou mais da exposição intensa ao cádmio, podendo levar à falência respiratória. A intoxicação pode resultar em recuperação prolongada, danos pulmonares permanentes e/ou óbito (HSDB, 2012). A inalação crônica de pós ou fumos de cádmio pode causar enfisema ou fibrose pulmonar, que podem ser associados a câncer de pulmões (HSDB, 2012). Na literatura há dados de toxicidade aguda inalatória disponíveis, e estas possibilitam considerar o cádmio como tóxico por esta via.

- CL50 inalatória (ratos) = 25 mg/m³/30 minutos (HSDB, 2012).

O CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) é o Regulamento Europeu que implementa o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). O cádmio é classificado na Classe de Toxicidade Aguda Inalatória, na Categoria 2, com a frase de perigo H330, “Fatal se inalado”.

É importante ressaltar que os dados de literatura apresentados e a classificação com os critérios do GHS consideram o perigo, que é uma característica intrínseca do cádmio. No entanto o risco à saúde em relação ao aparecimento dos efeitos tóxicos desta

substância deve ser determinado levando-se em conta a exposição ao produto, as vias de exposição, o tempo de exposição, a periodicidade, entre outros fatores.

TOXICIDADE AGUDA ORAL

Em trabalhos pretéritos, podem-se encontrar os seguintes valores de toxicidade aguda oral do cádmio:

- DL₅₀ oral (ratos) = 225 mg Cd/kg p.c. (HSDB, 2012).
- DL₅₀ oral (ratos e camundongos) = 100-300 mg Cd/kg p.c. (ATSDR, 2012).
- DL₅₀ oral (humanos) = 300-3500 mg Cd/kg p.c. (estimativa) (ATSDR, 2012).

O CLP não classifica o cádmio na Classe de Toxicidade Aguda Oral. Entretanto, segundo os dados de literatura acima mencionados, é recomendado classificar na Categoria 3 do GHS, com a frase de perigo H301, “tóxico se ingerido”.

É descrito na literatura que, após ingestão de cádmio e seus compostos, os principais efeitos são descamação do epitélio do trato gastrointestinal e necrose da sua mucosa, o que pode levar às distrofias hepática, cardíaca e renal (ATSDR, 2012).

A ingestão aguda de cádmio e seus compostos podem resultar em gastroenterite severa, manifestada por náusea, vômito, dores abdominais e diarreia (que pode ser hemorrágica). A ingestão de grandes quantidades pode causar danos aos rins e sistema nervoso, podendo também levar a óbito (HSDB, 2012).

MUTAGENICIDADE EM CÉLULAS GERMINATIVAS

Não foram encontrados dados de testes *in vitro* nem *in vivo* com o cádmio metálico quanto à mutagenicidade. A maioria dos estudos disponíveis utilizou compostos de cádmio solúveis em água e estes apresentaram-se suficientemente biodisponíveis e com potencial mutagênico. Considera-se razoável que este potencial seja estendido à forma metálica do cádmio, uma vez que, em certa medida, este possa ser solubilizado *in vivo*, e que as informações obtidas com compostos de cádmio solúveis (cátions) possam também ser consideradas relevantes para a avaliação do potencial genotóxico do cádmio metálico (EUROPEAN COMMISSION, 2007; ECHA, 2013; IARC, 2012; NTP, 2011). A maioria dos estudos disponíveis utilizou compostos de cádmio solúveis em água, e considera-se que este potencial seja estendido à forma metálica do cádmio (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

Com base no peso das evidências fornecidas por diversos estudos, a genotoxicidade do cádmio pode ser explicada por mecanismos indiretos, relacionados ao

estresse oxidativo, inibição de mecanismos de reparo de DNA, efeitos na proliferação celular e na função dos supressores tumorais (IARC, 2012).

Os dados mostraram que o cátion (Cd^{+2}) tem potencial de causar danos ao material genético em células somáticas e germinativas. As agências regulatórias internacionais consideram que mesmo uma biodisponibilidade limitada do cátion de cádmio poderia representar perigo a células germinativas em particular, pois não há base científica para suportar que não apresentariam este perigo em baixas concentrações. Conclui-se que, compostos de cádmio considerados nos estudos, apresentam potencial mutagênico (ECHA, 2016; IARC, 2012; NTP, 2011).

O CLP classifica o cádmio na Classe de Mutagenicidade em células germinativas, na Categoria 2, com a frase de perigo H341, “Suspeito de provocar defeitos genéticos”.

CARCINOGENICIDADE

O íon cádmio (Cd^{+2}) é considerado a forma genotóxica deste metal, fato que faz com que esse metal seja conhecidamente carcinogênico para humanos, além de evidências de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos e mecanicistas. Em animais, há evidências suficientes de carcinogenicidade para os compostos de cádmio e evidências limitadas para o cádmio metálico. Portanto, é previsto que o potencial carcinogênico de um dado composto de cádmio seja dependente do seu grau de ionização nas condições de exposição (IARC, 2012; NTP, 2011).

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (U.S. *Department of Health and Human Services*) concluiu que há dados suficientes em animais e humanos para que o cádmio e compostos de cádmio fiquem na relação de substâncias que são conhecidamente carcinogênicas para humanos. As evidências foram consideradas suficientes para câncer nos pulmões, enquanto as evidências para câncer de próstata e câncer renal foram consideradas limitadas (ATSDR, 2012; NTP, 2016).

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou o cádmio e compostos de cádmio como carcinógenos para humanos (Grupo 1) (IARC, 2012). A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (U.S. EPA) classificou o cádmio como provável carcinógeno para humanos por inalação (Grupo B1), com base na sua avaliação de que há evidências limitadas de causar câncer nos pulmões em humanos e evidências suficientes de causar câncer nos pulmões em ratos (ATSDR, 2012).

O CLP classifica o cádmio na Classe de Carcinogenicidade, na Categoria 1B, com a frase de perigo H350, “Pode provocar câncer”.

TOXICIDADE À REPRODUÇÃO

Não foram encontrados dados em literatura sobre o cádmio metálico. No entanto, é possível utilizar dados de óxido de cádmio, que possui hidrossolubilidade similar à do cádmio metálico. O óxido de cádmio mostrou-se biodisponível após exposição inalatória em ratos, apresentou evidência de efeitos sistêmicos na fertilidade e órgãos reprodutivos, assim como toxicidade generalizada e para o desenvolvimento. Isto indica que os efeitos sistêmicos do íon cádmio são prováveis de ocorrer após exposição inalatória aos compostos de cádmio menos hidrossolúveis, incluindo a forma metálica (ECHA, 2015).

O cádmio pode apresentar potencial de desregulação endócrina, podendo afetar as atividades estrogênicas e androgênicas. Em modelos animais, o cádmio mostrou poder causar efeitos tóxicos nos testículos, incluindo necrose, atrofia, redução da contagem e mobilidade espermática, e decréscimo na concentração de testosterona no plasma e nos testículos. Em fêmeas, o cádmio é conhecido por afetar adversamente o sistema materno-fetal, e a placenta é o alvo primário no qual este metal é acumulado. Pode causar impacto na gestação humana. O cádmio pode atravessar a barreira placentária, principalmente em exposição na fase neonatal. *In vitro*, este metal também pode afetar negativamente a maturação do oócito, levando a aberrações cromossômicas e embriotoxicidade. De acordo com estudos em animais, o cádmio pode levar à toxicidade ao desenvolvimento. Além disso, este metal pode ser transferido aos lactentes mesmo em exposições em níveis baixos no período de lactação. O cádmio pode levar à toxicidade de desenvolvimento, de acordo com estudos em animais (GUPTA, 2011).

Em experimentos em animais, o cádmio mostrou ser tóxico para o desenvolvimento por exposição vias inalatória, oral e parenteral. Após doses relativamente altas no parental materno, foram observados diminuição do peso fetal, malformações esqueléticas e atraso na ossificação (1-20 mg/kg/dia) devido à toxicidade placentária, interferência com o metabolismo fetal, e dano no fígado materno. Efeitos no neurodesenvolvimento foram observados em doses baixas. Na prole de ratos expostos a 0,02 mg/m³ ou ≥ 0,04 mg/kg/dia, foi observado prejuízo na sua performance em testes neurocomportamentais (ATSDR, 2012).

O CLP classifica o cádmio na Classe de Toxicidade à Reprodução, na Categoria 2, com a frase de perigo H361, “Suspeita-se que prejudique a fertilidade ou o feto”.

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

A ingestão de cádmio em grandes quantidades pode causar danos aos rins, fígado e sistema nervoso. Já a inalação de níveis altos de cádmio pode causar danos aos pulmões (HPA, 2011). Intoxicações graves por ambas as vias de exposição podem levar ao óbito, conforme mencionado nos subitens toxicidade aguda inalatória e toxicidade aguda oral.

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÕES REPETIDAS

O CLP classifica o cádmio na classe de toxicidade para órgãos-alvo específicos - exposição repetida, na categoria 1, com a frase de perigo H372, “Provoca danos aos rins e ossos por exposição repetida ou prolongada”.

PULMÕES E FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

Tanto em humanos como em animais, a inalação de concentrações de cádmio acima de 5 mg/m³ pode destruir as células epiteliais nos pulmões. Como resultados desta exposição ao metal podem ocorrer edema pulmonar, traqueobronquite e pneumonite (ATSDR, 2012).

A exposição única a grandes quantidades de cádmio pode causar comprometimento de longo prazo na função pulmonar. Em nível celular, a injúria pulmonar provocada pelo cádmio causa diminuição de catalase, superóxido dismutase, sulfidrilas não proteicas, glicose-6-fosfato desidrogenase e glutatona peroxidase (ATSDR, 2012).

A resposta respiratória ao cádmio é semelhante à resposta observada com outros agentes que produzem dano oxidativo. Existe tipicamente uma hiperplasia do pneumócito do tipo 2 em resposta aos danos nas células do tipo 1 e necrose. A exposição por inalação de cádmio em longo prazo em níveis mais baixos também leva à diminuição da função pulmonar e enfisema em trabalhadores. Alguma tolerância à irritação do pulmão induzida pelo cádmio se desenvolve em humanos e animais expostos, e a função respiratória pode se recuperar após a cessação da exposição ao cádmio. Os danos pulmonares também foram observados em alguns estudos sobre a exposição oral ao cádmio em ratos, mas os efeitos pulmonares estão provavelmente relacionados ao dano hepático ou renal e alterações subsequentes no metabolismo celular (ATSDR, 2012).

Outro efeito da exposição a longo prazo à inalação de cádmio é o dano da função olfativa e do epitélio nasal (ATSDR, 2012).

RINS

Após intoxicação crônica, houve forte evidência de potencial nefrotóxico do cádmio, o que pode levar à ocorrência de nefropatia e disfunção renal (ECHA, 2017).

A primeira indicação de danos nos rins em humanos é uma excreção aumentada de proteínas de baixo peso molecular, particularmente β 2-microglobulina, α 1-microglobulina e proteína ligadora de retinol; há aumento dos níveis urinários de enzimas intracelulares, como N-acetil- β -glicosaminidase (NAG) e aumento da excreção de cálcio e metalotiona. Numerosos estudos de trabalhadores expostos a cádmio e populações que vivem em áreas com baixa, moderada ou alta poluição por cádmio encontraram associações significativas entre os níveis de cádmio na urina e níveis de biomarcadores ou aumentos significativos na prevalência de níveis anormais de biomarcadores. Em níveis mais altos de exposição, diminuições na taxa de filtração glomerular, aumento do risco de diálise ou transplante renal e aumentos significativos no risco de mortes por doença renal foram observados (ATSDR, 2012).

A sensibilidade renal ao cádmio está relacionada à sua distribuição no organismo e à síntese da metalotioneína nos rins. No sangue, o cádmio é ligado à metalotioneína e é facilmente filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. Dentro das células tubulares, a metalotioneína é degradada nos lisossomos e o cádmio livre é liberado; a síntese de metalotioneína endógena pelas células tubulares é então estimulada. No entanto, quando o conteúdo total de cádmio no córtex renal atinge entre 50 e 300 μ g/g de peso úmido, a quantidade de cádmio não ligada à metalotioneína torna-se suficientemente alta para causar dano tubular. Íons livres de cádmio podem inativar enzimas dependentes de metal, ativar calmodulina e / ou danificar as membranas celulares através da ativação de espécies reativas de oxigênio. Como a toxicidade do cádmio depende de sua concentração no rim, os efeitos adversos em humanos normalmente não são observados após períodos mais curtos (ATSDR, 2012).

OSSOS

Com base em revisões na literatura, há evidências de que o tecido ósseo é alvo da exposição aos compostos de cádmio tanto na população em geral como nas pessoas expostas ocupacionalmente. Os achados neste tecido foram observados tanto em estudos experimentais quanto epidemiológicos, entretanto, o mecanismo de ação tóxico não foi completamente elucidado e os tipos de lesões ósseas não foram claramente identificadas (ECHA, 2017).

Em populações residentes de regiões contaminadas com cádmio, foram observados decréscimos na densidade mineral óssea, aumento do risco de fraturas e aumento do risco de osteoporose. Em populações próximas a áreas contaminadas, mas não residentes destas, também foi observada associação entre efeitos ósseos e exposição a níveis mais elevados de cádmio. Efeitos semelhantes também foram observados em ratos jovens expostos ao cádmio pela via oral. Dados em animais sugerem fortemente que a exposição ao cádmio resulta em aumento do *turnover* ósseo e diminuição na mineralização durante o período de rápido crescimento ósseo. Embora estudos em animais sugiram que esses efeitos são devidos a danos diretos ao osso, é provável que o dano renal resultando na perda de cálcio e fosfato e alteração no metabolismo renal da vitamina D possa agravar estes efeitos (ATSDR, 2012).

A forma mais grave de intoxicação por cádmio é a doença de Itai-itai, causada exclusivamente pelo cádmio, que compreende sinais graves de osteoporose e osteomalácia associados à doença renal em mulheres idosas (ECHA, 2017).

CRIANÇAS

Não existem estudos precisos sobre se os efeitos toxicológicos de bário diferem nas crianças dos adultos. Não se deve desconsiderar que a susceptibilidade em crianças tende a ser menor do que em adultos. Estudos são necessários (ATSDR, 2007).

3.1.6.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Íons livres de cádmio podem inativar enzimas dependentes de metais, ativar a calmodulina e/ou danificar membranas celulares através da ativação de espécies reativas. A toxicidade é dependente da concentração nos rins, portanto, efeitos adversos em humanos não são tipicamente observados após exposições curtas ao cádmio (ATSDR, 2012).

O mecanismo de ação de toxicidade renal está relacionado à sua distribuição no organismo e à síntese da metalotioneína nos rins. No sangue, o cádmio é ligado à metalotioneína sendo facilmente filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. Dentro das células tubulares a metalotioneína é degradada nos lisossomos e o cádmio livre é liberado, a síntese de metalotioneína endógena pelas células tubulares é então estimulada. No entanto, quando o conteúdo total de cádmio no córtex renal atinge entre 50 e 300 µg/g de peso úmido a quantidade de cádmio não ligada à metalotioneína torna-



se suficientemente alta para causar dano tubular. Íons livres de cádmio podem inativar enzimas dependentes de metal, ativar calmodulina e ou danificar as membranas celulares através da ativação de espécies reativas de oxigênio.

3.1.6.6 LIMITES DO CÁDMIO

3.1.6.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o cádmio, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (inalatório de duração aguda) = 3×10^{-5} mg Cd/m³ (0,03 µg Cd/m³) foi derivado para exposição inalatória de duração aguda (duração <14 dias) ao cádmio (ATSDR, 2012).

- MRL (inalatório de duração crônica) = 0,01 µg Cd/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥1 ano) ao cádmio (ATSDR, 2012).

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,5 µg Cd/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao cádmio (ATSDR, 2012).

- MRL (oral de duração crônica) = 0,1 µg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥1 ano) ao cádmio (ATSDR, 2012).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Não determinado (HEAST, 1999a).

Não há evidências suficientes da carcinogenicidade deste composto pela via oral (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de crônica: 0,0005 mg/kg/dia (água); 0,001 mg/kg/dia (alimento) para

ambas, com um fator de incerteza de 10. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos relacionados à proteinúria. A dose (NOAEL) foi de 0,005 mg/kg/dia (US EPA, 1989).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônica) = 1,00E-03 mg/Kg/dia
- RfDd = 2,00E-01 mg/Kg/dia

3.1.7 CHUMBO

O chumbo é um metal de coloração cinza azulado, encontrado naturalmente em rochas e minerais como a galena (sulfeto de chumbo) e outros, normalmente associado ao metal zinco. O elemento chumbo pode ser utilizado na sua forma pura (metálica) ou em compostos químicos como os óxidos. Dentre suas utilizações podem ser componente de baterias, munições, produtos metálicos, e lâminas de proteção contra raios-X, além de ser componente de diversos produtos domésticos como tintas, medicamentos e em alguns alimentos (ATSDR, 2007).

3.1.7.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A característica toxicológica importante dos metais é que podem reagir em sistemas biológicos perdendo um ou mais elétrons e formando cátions, o que leva a diversas respostas biológicas (Liu *et al.*, 2008). Todos os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais, mas certas respostas predominam em relação a outras devido ao acesso do metal aos componentes biológicos. Dessa forma, em organismos vivos, o acesso dos metais pode ser limitado pelas estruturas anatômicas ou por competição nos processos biológicos. Isto se reflete em consideráveis diferenças de sensibilidade entre diferentes órgãos e tecidos, assim como diferenças entre experimentos *in vivo* e *in vitro*, entre espécies e entre respostas típicas nos quadros de intoxicação (Moreira; Moreira, 2004).

O chumbo raramente é encontrado no seu estado natural, mas sim, em combinações com outros elementos, sendo que entre os mais importantes estão à galena (sulfeto de chumbo), dentre outros. Os minérios de chumbo são de composição

extremamente variável. A galena, que normalmente contém 86,6% de chumbo, está sempre associada à prata (ATSDR, 2007). A forma química dos compostos de metais, como o chumbo, influencia na absorção do metal (além de outros fatores como condições nutricionais, idade e a via de exposição do indivíduo), mas, seja qual for a quantidade absorvida poderá afetar sistemicamente o organismo. Dessa forma, foram consideradas as informações presentes na literatura científica, na forma metálica, ligada a outro elemento ou ionizada.

O chumbo causa efeitos adversos a órgãos e sistemas, entre estes, as alterações subcelulares e efeitos neurológicos para o desenvolvimento, são apontados como os mais críticos. O Pb afeta muitos processos bioquímicos principalmente a síntese da heme, o sistema hematopoiético e a homeostase do cálcio, o que interfere em outros processos celulares (Moreira; Moreira, 2004).

A toxicidade do chumbo pode ser observada por efeitos clínicos ou pode se manifestar por efeitos mais sutis, como alterações bioquímicas, podendo atingir com vários sistemas, órgãos e atividades bioquímicas. É importante distinguir entre adultos e crianças, devido à diferença de suscetibilidade entre esses dois grupos. Nas crianças, os efeitos críticos atingem o sistema nervoso, enquanto nos adultos com exposição ocupacional excessiva, ou mesmo acidental, os cuidados são com a neuropatia periférica e a nefropatia crônica. Em situações raras, os efeitos sobre a síntese da heme proporcionam indicadores de exposição ao chumbo na ausência de consequências quimicamente perceptíveis. Também os sistemas gastrintestinal e reprodutivo são alvo da intoxicação pelo chumbo (Moreira; Moreira, 2004).

O alvo mais sensível aos efeitos tóxicos do chumbo é o sistema nervoso central. Em adultos, os efeitos neurotóxicos podem ocorrer em níveis sanguíneos relativamente baixos de chumbo, podendo se manifestar por alterações de comportamento, fadiga e diminuição da capacidade de concentração mental. Em crianças, pode haver déficit cognitivo, déficit na escala de inteligência, processamento da fala e linguagem, atenção ou desempenho na escola e diminuição de acuidade auditiva. A intoxicação grave por chumbo é visivelmente notada por uma linha azul púrpura na gengiva, a Orla de Burton, especialmente em crianças, além da presença de linhas de chumbo nas margens epifisárias de ossos longos em radiografias (Mendes, 2003).

Outro alvo importante da intoxicação por chumbo é o sistema hematológico. A anemia por intoxicação por chumbo é resultado da diminuição da meia-vida das hemácias por fragilidade da membrana celular e da interferência da síntese do grupo heme por

inibição de sistemas enzimáticos. Anemia hemolítica também pode ser resultante de intoxicação por chumbo. Além disso, o chumbo pode interferir nos níveis sanguíneos de vitamina D, uma das responsáveis pela homeostase do cálcio, interferindo no crescimento e maturação de dentes e ossos (Mendes, 2003).

Após intoxicação por chumbo, podem ocorrer algumas manifestações gastrointestinais como anorexia, dispepsia, diarreia e constipação, que podem evoluir com cólicas intensas (cólica saturnina). A exposição aguda pode também causar nefrotoxicidade (Mendes, 2003).

O chumbo tem sido relacionado a efeitos adversos na fertilidade masculina (diminuição da contagem e da motilidade dos espermatozoides e redução do volume e densidade do esperma) e no desenvolvimento. A exposição crônica ao chumbo também tem sido relacionada a câncer renal (Mendes, 2003).

A exposição ao chumbo causa doenças que são reconhecidamente listadas como entidades nosológicas pela legislação brasileira, conforme segue (Mendes, 2003):

- Outras anemias devidas a transtornos enzimáticos;
- Anemia Sideroblástica secundária a toxinas;
- Hipotireoidismo devido a substâncias exógenas;
- Outros transtornos mentais decorrentes de lesão e disfunção cerebrais e de doença física;
- Polineuropatia devida a outros agentes tóxicos;
- Encefalopatia tóxica aguda;
- Encefalopatia tóxica crônica;
- Hipertensão arterial;
- Arritmias cardíacas;
- “Cólica do chumbo”;
- Gota induzida pelo chumbo;
- Nefropatia túbulo-intersticial induzida por metais;
- Insuficiência renal crônica;
- Infertilidade masculina;
- Efeitos tóxicos agudos.

O sistema nervoso, sistema hematopoiético e os rins são sítios críticos na exposição ao chumbo, enquanto os distúrbios na função do sistema nervoso e os desvios na síntese da heme são considerados como efeitos tóxicos críticos (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

3.1.7.2 TOXICOCINÉTICA

O chumbo é um metal conhecidamente tóxico e que causa danos a muitos órgãos e sistemas por afetar diversas atividades biológicas. Seja qual for a rota de entrada do chumbo no organismo (inalação ou ingestão), os efeitos biológicos do chumbo são os mesmos, ou seja, há interferência no funcionamento normal das células e em inúmeros processos fisiológicos. Uma vez absorvido pela via inalatória (pós ou fumos) e pela via gastrointestinal, o chumbo não sofre metabolização ou biotransformação e complexa-se com uma variedade de macromoléculas. Dessa forma, o chumbo é absorvido, distribuído e excretado frequentemente na forma de complexo. O chumbo não absorvido pela via gastrointestinal é excretado nas fezes, enquanto a porção absorvida é excretada pelos rins (ECHA, 2012).

Após o Pb ser absorvido, a distribuição no organismo depende inicialmente da taxa de fluxo sanguíneo nos tecidos e órgãos. Uma redistribuição subsequente pode ocorrer dependendo da afinidade de tecidos com o metal e da sua toxicodinâmica (ATSDR, 2007). Independentemente da via de absorção, o chumbo inorgânico é distribuído para tecidos moles (rins, medula óssea, fígado e cérebro) e tecidos mineralizados (ossos e dentes). A distribuição é a mesma em adultos e crianças, sendo que em adultos há maior acúmulo de chumbo nos ossos (90% em adultos e 75% em crianças) e a concentração é relacionada à de cálcio. O chumbo armazenado no tecido ósseo pode ser liberado para a corrente sanguínea em situações em que haja deficiência de cálcio e/ou osteoporose (ECHA, 2012).

A meia-vida do chumbo depende do tecido em que se encontra. No sangue e em tecidos moles, a meia-vida é de aproximadamente 40 dias, enquanto nos ossos é muito estável, com meia-vida de décadas (ATSDR, 2007). A eliminação ocorre principalmente pela urina (>75%) e pela bile e fezes (15-20%) (ECHA, 2012).

A principal rota de exposição ao chumbo é a via respiratória, com taxa de absorção dependente da forma física e química do composto, bem como das características fisiológicas das pessoas expostas, como idade e *status* nutricional. Após a inalação o chumbo é depositado no trato respiratório inferior sendo completamente absorvido. Já a taxa de absorção pelo trato gastrointestinal é de 10 a 15%, podendo chegar a 50% em grávidas e crianças (MENDES, 2003).

3.1.7.3 BIOACUMULAÇÃO

A absorção do chumbo no organismo é estimada, em adultos, de 63% do ingerido em jejum. Mesmo se ocorra uma ingestão contínua mais elevada dessa substância, o corpo humano não vai aumentar a quantidade absorvida, podendo ser evidenciado uma capacidade limitada de absorção. Existem suposições quanto à existência de um mecanismo adaptativo, relacionado a esse não aumento de absorção (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.525).

Crianças são mais suscetíveis ao chumbo, ingerindo maiores concentrações do metal por quilo de peso corpóreo e absorvem mais no trato gastrointestinal. Ele também é capaz de atravessar a barreira placentária e afetar o desenvolvimento do feto (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.527).

Chumbo possui uma característica biocumulativa em plantas, animais terrestres e aquáticos, porém não tende a ser biomagnificado na cadeia alimentar (EISLER, 1988 *apud* ATSDR, 2007).

3.1.7.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA

O chumbo apresenta toxicidade aguda, especialmente em crianças e trabalhadores expostos. A toxicidade aguda do chumbo é reconhecida como uma entidade nosológica pela Legislação Brasileira - efeitos tóxicos agudos (T56.0) (Mendes, 2003).

As principais rotas de exposição são as vias oral (gastrointestinal) e inalatória. Uma vez que há exposição por estas vias, a parte de chumbo que foi absorvida é distribuída na forma de complexo para tecidos moles (rins, medula óssea, fígado e cérebro) e tecidos mineralizados (ossos e dentes).

A via inalatória é considerada a principal via de intoxicação pelo chumbo, pois após a inalação deste metal ele é depositado no trato respiratório inferior sendo completamente absorvido. A intoxicação aguda por chumbo pode causar encefalopatia aguda, caracterizada por ataxia, vômitos, letargia, estupor, dor de cabeça, alucinações, tremores e coma. Em casos de rápida absorção, pode ocorrer a síndrome de choque pela perda maciça de líquidos através do trato gastrintestinal. A morte pode ocorrer em um a dois dias de evolução (Mendes, 2003).

Quando ingerido, o chumbo inorgânico pode causar náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e constipação intestinal. Os alvos da exposição única são descritos abaixo:

ENCEFALOPATIA AGUDA

O chumbo é, conhecidamente, uma substância neurotóxica. A exposição aguda a grandes quantidades de chumbo pode causar encefalopatia, uma condição que afeta o cérebro e pode levar rapidamente a convulsões, coma e morte por parada cardiorrespiratória (OSHA, 1991). Também chamado estado confusional agudo ou *delirium*, caracteriza-se por distúrbio mental, com alteração da consciência, desatenção e pensamento incoerente. Apresenta um início súbito, um curso breve e flutuante e melhora rapidamente quando o fator causal é identificado e removido. O diagnóstico baseia-se em exame clínico, observando-se alterações que oscilam entre extremos de um estado hiperativo, com alucinações, ilusões e hiperatividade autonômica à letargia com sonolência e apatia. Exame diferencial pode ser feito considerando distúrbios metabólicos e doença cérebro-vascular (Mendes, 2003).

NEFROTOXICIDADE AGUDA

Após intoxicação aguda com chumbo, pode ocorrer nefropatia com injúria tubular severa, apresentando inchaço e necrose nos túbulos proximais e decorrente diminuição da função tubular. Além disso, foram observadas em humanos e em animais, a formação de corpúsculos de inclusão intranuclear, alterações mitocondriais e citomegalia tubular em trabalhadores expostos (Mushak, 2011). Estudos em ratos na fase precoce de intoxicação aguda e estudos *in vitro* têm demonstrado que o chumbo pode agir diretamente nas mitocôndrias, alterando-as morfológicamente, o que estaria associado às alterações funcionais (Mendes, 2003). A nefropatia aguda pode ocorrer em decorrência da ação direta do chumbo na estrutura celular, o que altera o transporte ativo da célula tubular proximal, resultando na diminuição da reabsorção ou excreção de solutos. Em crianças, a exposição ao chumbo pode levar a danos nos túbulos proximais e ocorrência de síndrome de fanconi, com aminoacidúria, glicosúria e fosfatúria (Mendes, 2003; Mushak, 2011).

EFEITOS GASTRINTESTINAIS

Após intoxicação com o chumbo, podem ocorrer efeitos gastrointestinais em sujeitos expostos ocupacionalmente ou em indivíduos com exposição aguda a níveis elevados de chumbo. A cólica é um efeito precoce indicativo de intoxicação por chumbo.

TOXICIDADE CRÔNICA - ÓRGÃOS-ALVO/SISTEMAS-ALVO POR EXPOSIÇÃO REPETIDA

A exposição crônica ao chumbo, de longa-duração ou repetida, pode causar efeitos a muitos sistemas do organismo, como os sistemas urinário, nervoso, sanguíneo e reprodutivo. Alguns sintomas comuns da superexposição crônica incluem: perda de apetite, gosto metálico na boca, ansiedade, constipação, náuseas, palidez, cansaço excessivo, fraqueza, insônia, dor de cabeça, irritabilidade nervosa, dores musculares e articulares, tremores finos, dormência, tonturas, hiperatividade e cólica. Nas cólicas por chumbo, a dor abdominal ocorre de forma severa (OSHA, 1991).

Os principais efeitos adversos específicos após intoxicação crônica por chumbo estão relacionados abaixo:

SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso central é afetado por concentrações relativamente baixas. Os danos sobre o sistema nervoso periférico, primeiramente motor, são observados principalmente nos adultos (MOREIRA; MOREIRA, 2004). Além disso, podem ocorrer efeitos neurocomportamentais e neuropsicológicos em adultos, e efeitos neurocomportamentais e cognitivos em crianças.

ENCEFALOPATIA

O chumbo afeta adversamente vários órgãos e sistemas sendo considerado uma substância neurotóxica. Os danos ao sistema nervoso central, em geral e, particularmente, ao cérebro (encefalopatia) são os mais críticos. Esta é uma das formas mais severas de intoxicação por chumbo (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

As crianças são mais suscetíveis do que os adultos aos efeitos da encefalopatia sobre o sistema nervoso central. A toxicidade do chumbo na infância pode ter efeitos permanentes, tais como, menor quociente de inteligência e deficiência cognitiva. Durante o desenvolvimento de uma criança, o sistema nervoso pode ser afetado adversamente por níveis antes considerados seguros (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

A forma de encefalopatia mais grave e, frequentemente fatal, pode ser precedida por vômitos, apatia podendo levar à sonolência e torpor, memória fraca, agitação, irritabilidade, tremores e convulsões. Pode surgir repentinamente com convulsões, seguidas de coma e morte (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

A encefalopatia caracteriza-se por edema cerebelar e cerebral, proliferação e edema endotelial, extravasamento de material proteico e, às vezes, necrose do endotélio capilar, hialinização e formação de trombos. Há degeneração neuronal e necrose de neurônios corticais, assim como das células de Purkinje, com gliose reacional (MENDES, 2003).

Estudos em trabalhadores expostos cronicamente ao chumbo indicam que as alterações neuropsicológicas encontradas nos sujeitos com exposições passadas e presentes indicam que os danos podem ser prolongados, ou mesmo permanentes, na função do sistema nervoso central (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

A encefalopatia tóxica crônica caracteriza-se por um quadro neuropsiquiátrico com alterações de personalidade, perda de memória, fadiga, depressão e perda de interesse pelas atividades diárias. Está relacionada à demência, com comprometimento do funcionamento intelectual persistente e adquirido, e déficit de pelo menos três das cinco áreas cerebrais (memória, linguagem, função visoespacial, cognição, emoção e personalidade) (Mendes, 2003).

TRANSTORNO DE NERVO CRANIANO: TRANSTORNO DO NERVO OLFATÓRIO

O chumbo está entre as substâncias reconhecidas como potencialmente capazes de causar efeitos tóxicos que resultam em desmielinização das fibras do nervo olfatório. Há poucas informações epidemiológicas referentes a transtornos olfatórios na população geral. Entretanto, grupos de trabalhadores expostos a substâncias como o chumbo podem apresentar problemas olfatórios em uma proporção 15 vezes maior do que os não expostos (Mendes, 2003).

TRANSTORNO DOS NERVOS PERIFÉRICOS: POLINEUROPATIA POR AGENTES TÓXICOS

A polineuropatia decorre de anormalidades de múltiplos nervos e podem comprometer fibras nervosas sensitivas, motoras ou autonômicas, isoladas ou em

associação. Dessa forma, o chumbo pode causar paralisia do sistema nervoso periférico, com envolvimento seletivo dos nervos motores. A neuropatia periférica pode ser observada em trabalhadores assintomáticos expostos ao chumbo, com diminuição da velocidade de condução nervosa decorrente de desmielinização segmentar e possivelmente degeneração axonal, seguidas por degeneração das células de Schwann. Sinais tardios de intoxicação por chumbo são fraqueza do punho e extensores dos dedos (“mão caída”) e dorsiflexão e eversão do pé (“pé caído”), causados por neuropatia periférica dos extensores (Mendes, 2009; Moreira; Moreira, 2004; Osha, 1991).

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO - POR ALTERAÇÃO DE SISTEMAS ENZIMÁTICOS

O sistema hematológico é um alvo importante da toxicidade do chumbo, pois a interação do metal com enzimas e proteínas ligantes de alta afinidade é provavelmente o mecanismo mais importante de sua toxicidade. Esta consiste na ligação reversível do chumbo aos grupos sulfidríla ou a outros sítios capazes de ligar-se a cátions divalentes (IARC, 2006).

Após intoxicação por chumbo, na eritropoiese, há alteração da síntese da heme, o que causa acúmulo de seus precursores metabólicos, um quadro de porfiria adquirida. A inibição que o chumbo causa na enzima ácido delta aminolevulínico desidratase (ALAD) tem alta relevância, pois esta é uma enzima-chave na via de síntese da heme, a qual apresenta muito alta afinidade por Pb^{+2} . Uma vez que esta inibição enzimática ocorre, há um acúmulo de ácido delta amino levulínico (ALA) na urina e aumento da protoporfirina eritrocitária livre no sangue. Estes indicadores biológicos estão correlacionados com a concentração de chumbo no sangue periférico e têm sido utilizados para avaliações da exposição ao chumbo (IARC, 2006).

O chumbo causa aumento na protoporfirina IX livre no sangue, que é medida como zinco protoporfirina (ZPP). Este é um metabólito normal na biossíntese da heme, seja em quantidades-traço ou como alternativa ao ferro em situações de insuficiência deste metal (IARC, 2006).

Além destes efeitos o chumbo pode afetar outros sistemas enzimáticos relacionados à heme, como os citocromos P450 ou sistemas envolvendo o metabolismo de vitamina D. Como resultado, há um decréscimo na disponibilidade de citocromos para a cadeia respiratória e acúmulos de metabólitos tóxicos como o ALA (IARC, 2006).



O chumbo também pode inibir outras enzimas da via metabólica da síntese de hemoglobina. A inibição da enzima coproporfirinogênio descarboxilase pelo chumbo resulta no acúmulo de coproporfirinas e o aumento de sua excreção urinária. As coproporfirinas podem ser acumuladas por diversas outras causas, não sendo, portanto, indicador biológico específico para o chumbo. Além disso, indivíduos com intoxicação severa com chumbo podem apresentar, em alguns casos, concentrações normais de coproporfirina urinária. A interferência no metabolismo das porfirinas é mais comum em pessoas do sexo feminino (IARC, 2006).

O chumbo pode afetar as concentrações de hematócrito e hemoglobina pelo efeito hemolítico da acumulação do nucleotídeo pirimidina devido à inibição da enzima pirimidina-5'-nucleotidase. O chumbo inibe a síntese de citocromos, como o citocromo C, em sistemas humanos e animais. Também afeta enzimas que requerem o grupo heme, como a enzima citocromo C (oxidase nos músculos), bem como outras proteínas (IARC, 2006).

Também em virtude da inibição da formação da heme, há certo nível de acúmulo de ferro, detectável no interior dos eritroblastos (coloração de Pearls) (Mendes, 2003). A anemia seguida da exposição ao chumbo é causada pela diminuição da síntese de heme e das globinas e por um mecanismo hemolítico que é devido, parcialmente, à inibição de pirimidina-5'-nucleotidase. A anemia induzida por intoxicação por chumbo é normocítica em crianças e mulheres e normalmente associada à deficiência de ferro, a qual pode produzir anemia hipocrômica microcítica, mais severa. A anemia também pode ser resultado em parte, pela ação inibitória do chumbo na eritropoietina. Estudos epidemiológicos indicam que a anemia induzida pelo chumbo é uma consequência importante da exposição a este metal, mesmo em exposição a níveis de exposição baixos. A anemia não é uma manifestação inicial do plumbismo, sendo evidente quando os níveis de chumbo estão elevados por períodos prolongados (IARC, 2006; Who, 2010).

GENOTOXICIDADE

Indivíduos expostos ocupacionalmente apresentaram evidências de genotoxicidade. Em alguns estudos, os efeitos genotóxicos foram relacionados com concentrações de chumbo no sangue. Entretanto, os estudos em humanos são limitados por envolverem coexposição de chumbo e outros compostos. Dessa forma, não é possível atribuir ao chumbo os efeitos genéticos observados. Em um limitado número de estudos

envolvendo indivíduos expostos não-ocupacionalmente, não houve efeitos genotóxicos relacionados com a concentração de chumbo no sangue (IARC, 2006).

Em estudos em animais, foram observados efeitos genotóxicos, entretanto há pouca evidência de interação direta com o DNA (IARC, 2006). O chumbo não demonstrou potencial genotóxico *in vitro* ou *in vivo*, nem que possa interagir com outros toxicantes, facilitando a ocorrência de carcinogênese química (Liu *et al.*, 2008).

Há a hipótese de que o chumbo seja um co-carcinógeno, permitindo ou aumentando os efeitos genotóxicos de outras substâncias (UNEP, 2010). Entretanto, muitos estudos *in vivo* e *in vitro* apresentam resultados conflitantes, pois apresentam resultados positivos, fracamente positivos e negativos. Uma vez que estes foram conduzidos com diferentes sais de chumbo, não se pode excluir que o efeito genotóxico tenha sido causado pelo ânion (cromato, brometo, acetato, nitrato) não sendo possível elucidar qual o mecanismo genotóxico. O conjunto dos testes realizados sugere que o chumbo possa ser fracamente genotóxico por mecanismo indireto (EFSA, 2010).

Muitos mecanismos têm sido propostos para o potencial carcinogênico induzido pelo chumbo, incluindo o reparo regenerativo, inibição da síntese de DNA ou do seu reparo, geração de espécies reativas de oxigênio com dano oxidativo ao DNA, a substituição de chumbo por zinco como reguladores transcricionais, interação com proteínas ligantes do DNA e expressão gênica aberrante (Liu *et al.*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Estudos recentes têm feito forte associação entre a exposição ao chumbo e o aumento do risco de câncer. Compostos inorgânicos de chumbo foram reclassificados pela Agência Internacional da Pesquisa do Câncer (IARC) como prováveis carcinógenos para humanos (IARC, 2006).

A análise de estudos em trabalhadores expostos ao chumbo indicou associação desta exposição ao aumento da incidência de câncer de pulmão e câncer de estômago. Entretanto, nestes estudos os indivíduos não foram expostos somente ao chumbo, tendo contato também com outros potenciais carcinógenos, como cádmio, arsênico e escapamentos de motores que podem ter sido agentes que gerem confusão na interpretação dos resultados (Liu *et al.*, 2008).

Em roedores adultos, o chumbo é considerado um nefrocarcinógeno (IARC, 2006). Os tumores renais induzidos por chumbo também ocorreram na exposição perinatal na ausência de nefropatia crônica. Camundongos com alelos nulos de

metalotioneína apresentaram-se mais susceptíveis às lesões proliferativas nos rins induzidas por chumbo. Muitos mecanismos têm sido propostos para a carcinogênese induzida por chumbo, incluindo reparo regenerativo, inibição da síntese de DNA ou de seu reparo, geração de espécies reativas de oxigênio com dano oxidativo de DNA, a substituição de zinco por chumbo na regulação transcricional, interação com proteínas ligantes de DNA e expressão gênica aberrante (LIU *et al.*, 2008).

TOXICIDADE PARA O NEURODESENVOLVIMENTO

O sistema nervoso é o principal alvo da toxicidade do chumbo. Em humanos, o feto e a criança em desenvolvimento são mais vulneráveis à neurotoxicidade causada pelo chumbo devido a estarem com o sistema nervoso ainda em formação. A imaturidade da barreira hematoencefálica pode contribuir para esta vulnerabilidade. Além disso, as crianças podem vir a ter exposição maior ao chumbo devido ao comportamento de levar as mãos à boca, o que aumenta a absorção gastrointestinal deste metal (ECHA, 2012).

Dessa forma, são atribuídos ao chumbo os efeitos adversos em eventos críticos do desenvolvimento neural. Não há níveis seguros estabelecidos. A exposição pré e perinatal são prejudiciais ao desenvolvimento do sistema nervoso central e pode causar efeitos neurocomportamentais (ECHA, 2012). Além da ausência de um limite preciso, a toxicidade do chumbo na infância pode ter efeitos permanentes, tais como menor quociente de inteligência e deficiência cognitiva (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

EFEITOS SOBRE A FERTILIDADE MASCULINA E FEMININA

Muitos experimentos em animais foram conduzidos para confirmar os resultados de estudos observacionais em humanos e também para confirmar os mecanismos de ação do chumbo. Em ratos, foram observados diminuição da quantidade e desempenho do esperma e atrofia testicular com degeneração celular. Em primatas expostos desde a infância, foram observadas alterações na arquitetura no tecido testicular decorrentes de alterações ultraestruturais na idade adulta. As evidências combinadas que foram observadas em animais experimentais sugerem fortemente que o chumbo cause efeitos adversos sobre a produção de esperma, assim como cause mudanças histopatológicas no tecido testicular (ECHA, 2012).

Devido aos diversos dados disponíveis referentes à exposição humana ao chumbo, é desnecessária a extrapolação dos dados em animais. Muitos estudos foram conduzidos

em trabalhadores expostos ao chumbo para investigar o impacto negativo deste metal na função reprodutiva masculina. Investigação também foi conduzida em populações estudadas em clínicas de fertilidade, hospitais e campos de tiro (ECHA, 2012).

As conclusões a partir destes trabalhos em humanos são apresentadas a seguir. Foi demonstrado efeito adverso na qualidade do sêmen, com aberração morfológica dos espermatozoides, decréscimo tanto na contagem espermática quanto em sua densidade. Alguns dos estudos com resultados negativos quanto aos efeitos na fertilidade masculina tiveram como característica níveis relativamente baixos de chumbo no sangue (abaixo do nível de efeito limítrofe sugerido em um dos estudos para fertilidade masculina). Além disso, muitos dos estudos com resultados negativos foram conduzidos em populações pequenas e alguns efeitos que pudessem gerar confusão na interpretação e comprometer tais resultados não foram levados em conta (ECHA, 2012).

Efeitos sobre a fertilidade feminina foram observados em estudos em animais, entretanto, não podem ser estimados com precisão para humanos. Em animais, foram observados efeitos como alterações na maturação sexual, nos níveis hormonais, no ciclo reprodutivo, alterações no desenvolvimento do ovo (fecundado), bem como a diminuição na fertilidade (ECHA, 2012).

EFEITOS VIA LACTAÇÃO

A ECHA considera que, quando estudos de absorção, metabolismo, distribuição e excreção indicam a probabilidade de que a substância esteja presente em níveis tóxicos no leite materno, a substância deve ser classificada na categoria adicional para efeitos sobre/via lactação. Uma avaliação do Conselho de Saúde da Holanda (2003) referenciou muitos estudos em seres humanos que mostraram níveis de chumbo no leite materno de até 350 µg/L. Estes níveis excederam o limite aceitável pela FAO/WHO de 16 µg/L, e estudos posteriores corroboram com a informação de que as crianças podem ser expostas ao chumbo via leite materno. Dessa forma, é sugerido que o chumbo metálico deva ser classificado na categoria adicional para efeitos sobre/via lactação (ECHA, 2013a).

NEFROTOXICIDADE CRÔNICA

A exposição crônica ao chumbo produz dois tipos de alterações anatomo-funcionais nos rins: (a) dano em nível vascular (arteriolar), a nefroangioesclerose e, (b) dano em nível tubular por efeito lesivo direto do chumbo sobre a célula tubular ou por hipóxia secundária à diminuição da perfusão renal.



Esta patologia por chumbo foi confirmada em pacientes com intoxicação crônica por este metal, sendo que os túbulos proximais apresentaram alterações ultraestruturais como (a) padrão degenerativo; (b) sinais de hiperatividade metabólica, com inclusões granulares intranucleares, alteração formato nuclear; (c) padrão regenerativo. Nos glomérulos, foram observados reação mesangial, afinamento da membrana basal glomerular, hipertrofia do epitélio visceral, fibrose intersticial e certo grau de hiperplasia arteriolar. Tais achados confirmaram a nefropatia crônica por chumbo. Além disso, é descrito na literatura que reações autoimunes podem contribuir para nefrite intersticial em nefropatia ocupacional por chumbo. Este metal demonstra desempenhar papel na ocorrência de nefropatia crônica pelo ácido úrico (IARC, 2006).

Em estudos em animais (coelhos, ratos, macacos e cães), a intoxicação crônica por chumbo foi associada à ocorrência de corpúsculos de inclusão intranuclear nas células epiteliais dos túbulos proximais, e foi confirmado nestas inclusões, a presença de chumbo associado a proteínas não-histonas (IARC, 2006).

O quadro clínico de intoxicação crônica pelo chumbo é a hipertensão arterial, hiperuricemia e, frequentemente, gota; também pode haver hipercalemia. Tais sinais e sintomas surgem em fase avançada da doença. Os sinais sistêmicos de saturnismo em pessoas expostas ao chumbo antecedem a evidência de nefropatia. A insuficiência renal crônica ocorre nas fases avançadas da doença. A hipertensão pode causar posterior comprometimento da função cardíaca (cardiomiopatia hipertensiva) e causar arritmias cardíacas (MENDES, 2003).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Estudos em humanos e em animais indicaram evidências de relação causal entre a hipertensão e a exposição ao chumbo. Em estudo de coorte que relacionou o acúmulo de chumbo nos ossos e a pressão sanguínea, foi concluído que indivíduos com alto acúmulo de chumbo nos ossos apresentaram aumento do quadro de hipertensão de forma causal. Uma pesquisa de saúde pública realizada por uma agência federal dos Estados Unidos monitorou a pressão sanguínea e os níveis de chumbo no sangue, indicando que em baixos níveis no sangue, o chumbo pode induzir à hipertensão. Além disso, uma reavaliação de estudo epidemiológico incluindo a população geral e grupos ocupacionalmente expostos (1980-2001) sugeriu uma fraca, mas significativa associação entre níveis de chumbo no sangue e pressão sanguínea. Em animais, a exposição crônica



ao chumbo, em baixas doses, indicou consistentemente efeitos hipertensivos, enquanto, em altas doses, os resultados foram inconsistentes (Liu *et al.*, 2008).

A patogênese da hipertensão induzida pelo chumbo é multifatorial compreendendo: a inativação do óxido nítrico endógeno e monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), possivelmente por meio de espécies reativas de oxigênio induzidas pelo chumbo; mudanças no sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da atividade simpática, que são importantes componentes humorais da hipertensão; alterações nas funções ativadas pelo cálcio das células musculares lisas vasculares, incluindo a contratilidade ao diminuir a atividade de sódio/potássio-ATPase e o estímulo da bomba de sódio/cálcio; e um possível aumento na endotelina e no tromboxano (Liu *et al.*, 2012).

EFEITOS IMUNOLÓGICOS

A exposição a baixas concentrações de chumbo pode estimular a resposta policlonal dos linfócitos B. Já as altas concentrações do metal podem ter papel imunodepressor, diminuindo as imunoglobulinas, linfócitos B periféricos e outros componentes do sistema imune (Liu *et al.*, 2012; Mendes, 2003). Os efeitos adversos do chumbo podem ser inter-relacionados e a nefrite intersticial mencionada na nefropatia por chumbo é descrita como decorrente de resposta autoimune (IARC, 2006).

ACÚMULO DE CHUMBO NOS OSSOS E DENTES

A retenção e mobilização do chumbo nos ossos ocorrem pelos mesmos mecanismos envolvidos na via metabólica de entrada e saída do cálcio e se acumula nos ossos e dentes com meia-vida longa (de 10 a 30 anos) (EFSA, 2010; Liu *et al.*, 2012). Esta deposição do metal contribui significativamente para manter os níveis de chumbo no sangue após o término da exposição e também como fonte de chumbo no período de formação do esqueleto fetal. Como o chumbo é considerado um análogo biológico do cálcio (qualitativamente), sua entrada e liberação do esqueleto podem ser controlados por muitos dos mecanismos que regulam a homeostase do cálcio, como os processos normais de difusão mineral e de troca (aposição/ressorção). Dessa forma, o chumbo armazenado no esqueleto pode ser mobilizado para a circulação em situações de estados fisiológicos e patológicos que promovem a ressorção óssea, o que constitui um mecanismo para a toxicidade tardia. Pode ser que ocorra durante a homeostase normal, como nos períodos de troca óssea acelerada e perda de minerais, tais como crescimento rápido de crianças,

gravidez, lactação e menopausa. E também pode ser que o chumbo seja inesperadamente mobilizado em situações diversas, tais como nos casos de distúrbios no equilíbrio ácido-base, infecções, intervenções cirúrgicas, osteoporose, tirotoxicose e terapias com certas drogas, o que pode resultar em sintomas tóxicos, mesmo depois de cessada a exposição (Liu *et al.*, 2012; Moreira; Moreira, 2004). Conforme estudos em humanos, o acúmulo de chumbo nos ossos pode levar à hipertensão pela realimentação de chumbo na corrente sanguínea (Liu *et al.*, 2008).

Considera-se que os ossos sejam formados por cerca de 20% de osso trabecular e 80% de osso cortical. Nestes, a concentração de cálcio é de aproximadamente 22,5% e 7,4%, respectivamente. A taxa de renovação do osso trabecular é descrita como de 3 a 10 vezes aquela do osso cortical, o que se reflete na taxa de mobilização do chumbo, relatada como mais rápida no osso trabecular do que no cortical (Moreira; Moreira, 2004). Além disso, a fração de chumbo nos ossos aumenta com a idade do indivíduo, de 70% na infância para 95% na fase adulta (Liu *et al.*, 2012).

O chumbo pode afetar os ossos por interferir com mecanismos metabólicos e homeostáticos como hormônio da paratireoide, calcitonina, vitamina D, e outros hormônios que interferem no metabolismo do cálcio. O chumbo pode afetar osteoclastos, osteoblastos e condrócitos e tem sido associado à predisposição à osteoporose e ao retardo no reparo de fraturas. Crianças expostas ao chumbo tendem a apresentar osteoporose na idade madura (Liu *et al.*, 2008).

Além disso, o chumbo pode se depositar nos dentes e inibir a mineralização do esmalte e da dentina afetando o metabolismo das células da polpa dentária, o que aumenta a ocorrência de cáries (LIU *et al.*, 2008).

EFEITOS HEPÁTICOS

Os danos hepáticos observados após exposição ao chumbo são associados aos efeitos deste metal sobre a síntese da heme, que podem reduzir a capacidade funcional do citocromo P-450 no metabolismo hepático de drogas, conforme demonstrado em trabalhadores ocupacionalmente expostos. Dessa forma, os efeitos hepáticos são considerados secundários à inibição da heme. Tais efeitos são mais significativos em crianças com intoxicação aguda por chumbo (Moreira; Moreira, 2004).

CRIANÇAS



Crianças são mais suscetíveis ao contato com chumbo, uma vez que está presente em tintas, poeira e diversos produtos domésticos. A higienização das mãos e pés é um grande fator redutor da ingestão de chumbo, haja vista que crianças de baixa idade tendem a colocar as mãos e pés na boca. Ainda, os efeitos à saúde causados por chumbo tendem a ser mais fortes nas crianças (ATSDR, 2007).

3.1.7.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Tanto a exposição inalatória quanto a gastrointestinal causam os mesmos efeitos no organismo, que são interferência na função celular em uma variedade de processos biológicos, que resultam em diversas manifestações clínicas cujo quadro é conhecido por saturnismo.

Os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais. A importância toxicológica do chumbo resulta, principalmente, de sua interferência em membranas celulares e enzimas, formando complexos estáveis com ligantes contendo enxofre, fósforo, nitrogênio ou oxigênio, que são doadores de elétrons. As interações bioquímicas do chumbo com grupamentos -SH são consideradas de grande significado toxicológico, uma vez que, tal interação em uma enzima pode alterar sua atividade e resultar em efeitos tóxicos. O chumbo também tem alta afinidade com as aminas e os aminoácidos simples (Moreira; Moreira, 2004).

3.1.7.6 LIMITES DE CHUMBO

3.1.7.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

MRLS

Os valores de MRL não foram derivados para o chumbo porque não foi identificado um limiar claro para alguns dos efeitos mais sensíveis em humanos (ATSDR, 2007).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Não determinado (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Não determinado. A U.S. EPA considerou estabelecer uma dose de referência (RfD) para chumbo inorgânico em 1985, mas concluiu ser inapropriado desenvolver uma RfD (US EPA, 2004).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 3,60E-03 mg/Kg/dia

- RfDo = 3,60E-03 mg/Kg/dia

3.1.8 COBALTO

Cobalto é um metal cinza prateado encontrado em baixas quantidades em rochas minerais associado aos outros metais e raramente em meteoritos. É componente da vitamina B12, essencial a humanos e animais. Outra forma comum é a radioativa, onde seu isótopo cobalto 60 é empregado na área medicinal, especificamente no tratamento de cânceres.

Seu principal uso é na composição de ligas metálicas e secundariamente na composição de tintas e pigmentos para vidros e cerâmicas (ATSDR, 2004).

3.1.8.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

Em animais e humanos, o cobalto exerce função fisiológica como componente da vitamina B12, na forma de Co (III). A dose diária recomendada de vitamina B12 é 2,4 µg/dia, que contém 0,1 µg de cobalto (ATSDR, 2004). Animais ruminantes e cavalos, mas não humanos, são capazes de sintetizar essa vitamina pela microbiota do trato digestivo e por isso sais de cobalto são comumente usados como suplemento, na concentração máxima de 2 mg Co/Kg de ração (ECHA, 2018).

O cobalto apresenta baixa toxicidade aguda sendo classificado como sensibilizante dérmico e inalatório, e irritante dérmico e ocular com base nos estudos em animais. Esse metal é supostamente carcinogênico pela via inalatória em decorrência de tumores pulmonares demonstrados em ratos e camundongos, genotóxico devido a fortes evidências *in vitro* e aparente ausência de limiar de dose nos estudos de carcinogenicidade, e tóxico para a reprodução com base em dados limitados em ratos e camundongos, ainda que sem evidências de toxicidade em parâmetros reprodutivos nos estudos em humanos (ECHA, 2018).

Estudos de toxicidade crônica através da via oral, conduzidos com o cobalto ou compostos de cobalto em humanos ou animais não estão disponíveis. A maioria dos trabalhos disponíveis para avaliação da toxicidade do cobalto foram conduzidos em animais expostos ao sulfato de cobalto pela via inalatória. Tais estudos demonstram lesões proliferativas, fibróticas e inflamatórias no pulmão de animais a partir da menor concentração testada de 0,067 mg de cobalto/m³ após exposição subcrônica ou crônica, além de tumores pulmonares de alvéolos/brônquios em ratos e camundongos após exposição crônica. Com base nesses estudos, o sulfato de cobalto é classificado na categoria 1B do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) para carcinogenicidade e na categoria 2 do GHS para mutagenicidade (ECHA, 2018).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), os sais de cobalto e o cobalto metálico são classificados como possivelmente carcinogênicos para humanos (Grupo 2B), enquanto a liga metálica de cobalto com carboneto de tungstênio se enquadrando no Grupo 2A, ou seja, provavelmente carcinogênico para humanos (IARC, 2006).

Os estudos que contemplam a avaliação dos sais: sulfato de cobalto, dicloreto de cobalto, dinitrato de cobalto, carbonato de cobalto e diacetato de cobalto (compostos solúveis de cobalto), são válidos para a avaliação toxicológica do cobalto, já que a toxicidade desses compostos é exercida pelos íons liberados em solução. Por outro lado, estudos conduzidos com o cobalto metálico ou com óxido de cobalto (compostos insolúveis de cobalto), os quais são pouco ionizáveis, demonstram toxicidade atribuída principalmente às partículas do metal (ECHA, 2018; EFSA, 2012).



3.1.8.2 TOXICOCINÉTICA

A taxa de absorção do cobalto pela via inalatória é dependente da solubilidade do composto em fluidos biológicos e macrófagos. Em hamsters a absorção inalatória de óxido de cobalto é de aproximadamente 30%. Em humanos sabe-se que ocorre absorção após exposição inalatória a compostos de cobalto demonstrado por aumento dos níveis de cobalto na urina, ainda que não haja dados quantitativos disponíveis para essa via de exposição (ECHA, 2018).

Apesar da exposição oral não ser uma via importante para a espécie humana, os dados disponíveis indicam que a absorção gastrointestinal de compostos de cobalto é bastante variável. Em ratos, a absorção oral é de 13 a 14% para o dicloreto de cobalto, e de 1 a 3% para o óxido de cobalto. Quando administrado junto com leite a absorção do dicloreto de cobalto é de aproximadamente 40%. Em humanos foram encontradas taxas de absorção oral de 18 a 97%, dependendo do tipo e da dose do composto de cobalto e do estado nutricional do indivíduo. A absorção é aumentada em indivíduos com deficiência de ferro. Em estudo *in vitro* com pele humana, a dose absorvível (dose absorvida somada à dose presente na pele e no estrato córneo) do dicloreto de cobalto foi de 0,38 a 1,08% (ECHA, 2018).

Independente da via de exposição, após a absorção no sangue, o cobalto é rapidamente distribuído, tanto em animais quanto em humanos, sendo que as maiores concentrações são encontradas no fígado e rins, e menores concentrações no coração, baço, músculos, ossos, cérebro, pâncreas, pulmão e gônadas. Quando a exposição ocorre pela via inalatória, a distribuição é similar à via oral, com exceção de uma maior retenção da substância no pulmão (ECHA, 2018).

Em animais a via urinária é o principal caminho de excreção após exposição inalatória aos compostos de cobalto, ainda que inicialmente, ocorra um pico de eliminação pelas fezes. Após exposição oral a via primária de excreção é a fecal tanto em animais quanto em humanos, o que demonstra o baixo potencial de absorção gastrointestinal quando administrado por essa via. Em estudos de exposição humana a partículas de óxido de cobalto na forma de aerossol, cerca de 40% da concentração pulmonar inicial ficou retida no trato respiratório após seis meses, sendo que 33% foi eliminado pela urina e 28% pelas fezes (ECHA, 2018).



3.1.8.3 BIOACUMULAÇÃO

A grande quantidade de incertezas quanto à transferência do cobalto do meio para um organismo, não permite existir uma avaliação de biomagnificação. Além da falta de dados que demonstrem seu comportamento em diferentes níveis tróficos, também não há dados completos sobre sua bioacumulação (GÁL *et al.* 2008).

As evidências existentes referem-se a características biocumulativas em animais aquáticos como os peixes (BARCELOUX, 1999 *apud* ATSDR, 2004). Esses fatos indicam a necessidade de um maior entendimento dessa substância no ambiente e na biota.

3.1.8.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Os efeitos primários do cobalto em tecidos respiratórios são observados após exposição inalatória e incluem redução da função pulmonar, aumento da frequência de tosse, inflamação respiratória e fibrose. Os níveis em que se observa efeitos em humanos expostos no ambiente ocupacional varia de 0,015-0,13 mg Co/m³. Estudos em animais identificaram hiperplasia do trato respiratório, fibrose pulmonar e enfisema como efeitos mais sensíveis ao cobalto nos tecidos respiratórios. Acredita-se que muitos desses efeitos são resultantes da geração de radicais livres e oxidantes pelos íons de cobalto. A exposição *in vitro* a compostos solúveis de cobalto aumenta os índices de estresse oxidativo, incluindo a diminuição dos níveis de glutathione reduzida, aumento dos níveis de glutathione oxidada, ativação da via de hexose monofosfato e dano ao DNA induzido por radicais livres. A exposição ao cobalto também resulta em sensibilização do sistema imune, que pode resultar em ataques de asma após inalação do cobalto em indivíduos sensibilizados (ATSDR, 2004).

A forma de metal do cobalto consiste em uma liga metálica de carboneto de tungstênio com matriz de cobalto. Esse material é utilizado para fabricar ferramentas de corte devido à sua rigidez e resistência a altas temperaturas. Diversos estudos têm demonstrado que a exposição ao metal pesado causa efeitos respiratórios, incluindo irritação respiratória, redução da função pulmonar, asma e fibrose em níveis de dose mais baixos que aqueles que produzem efeitos similares após exposição ao cobalto metálico

isolado (0,007-0,14 mg Co/m³). Estudos sugerem que o cobalto seja o provável agente causador dos efeitos respiratórios em trabalhadores, e não o carboneto de tungstênio (ATSDR, 2004).

De acordo com a OECD, em estudos epidemiológicos conduzidos com trabalhadores expostos ao metal, sais ou óxidos de cobalto em diferentes condições ocupacionais, os efeitos clínicos foram restritos a redução da função pulmonar e aumento da frequência de catarro, tosse, chiado e dispneia; não foram observados efeitos adversos em exposições de até 0,12 mg/m³ (0,02 - 0,3 mg/m³) (OECD, 2014). Possivelmente, esses dados epidemiológicos tenham sido utilizados como base para o estabelecimento do Limite de Exposição Ocupacional (OEL) para o cobalto e seus compostos inorgânicos, considerando um período de exposição inalatória de 8 horas por dia (ACGIH, 2018).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

A exposição ao cobalto e a compostos de cobalto aumenta os níveis de eritrócitos e de hemoglobina em humanos e animais. Um estudo relatou aumento de aproximadamente 16-20% nos níveis de eritrócitos em seis de seis homens saudáveis expostos ao cloreto de cobalto na dose de aproximadamente 1 mg Co/kg/dia pela via oral; a contagem de eritrócitos retornou ao normal 9-15 dias após a interrupção da administração. Níveis aumentados de eritrócitos também foram encontrados após tratamento de pacientes sem rins (com anemia resultante) com cloreto de cobalto pela via oral. O aumento nos níveis de hemoglobina resultou em redução da necessidade de transfusões de sangue. O tratamento de mulheres grávidas com cloreto de cobalto por 90 dias, no entanto, não preveniu a redução dos níveis de hematócrito e hemoglobina que é comum durante a gestação (ATSDR, 2004).

Após exposição inalatória ao cobalto hidrocarbonil foi observado aumento dos níveis de hemoglobina em ratos e porquinhos-da-índia, mas não em cães. Após exposição inalatória ao sulfato de cobalto, foi observada policitemia em ratos, mas não em camundongos. Após exposição oral ao cobalto em dose única ou em longo prazo foi observado aumento significativo nos níveis de eritrócitos (policitemia), hematócritos e hemoglobina em animais. Em um estudo de 8 semanas em ratos, foi relatado aumento dose e tempo-dependente no número de eritrócitos após administração oral de cloreto de cobalto (ATSDR, 2004).

Um estudo com voluntários expostos ao dicloreto de cobalto via oral, na dose de 1 mg Co/kg p.c./dia, por 22 dias, revelou aumento no número de eritrócitos (policitemia).

Esse efeito biológico foi considerado o mais sensível em relação à exposição oral repetida ao cobalto e é a razão pela qual esse metal é utilizado no tratamento de alguns tipos de anemia (EFSA, 2012).

EFEITOS CARDÍACOS

Estudos relataram a ocorrência de cardiomiopatia em humanos e animais após exposição ao cobalto. Acredita-se que a exposição humana ocupacional à poeira contendo cobalto resulta em cardiomiopatia caracterizada por efeitos funcionais nos ventrículos e aumento do coração, mas os níveis de exposição associados a tais efeitos não foram determinados. Ratos expostos a 11,4 mg Co/m³ por 13 semanas desenvolveram cardiomiopatia leve, no entanto, ratos e camundongos expostos a 1,14 mg Co/m³ por 2 anos não apresentaram sinais de cardiomiopatia (ATSDR, 2004).

A cardiomiopatia relacionada ao cobalto foi observada em pessoas que consumiram altas quantidades de cerveja contendo sulfato de cobalto como estabilizante de espuma. Os consumidores ingeriram uma média de 0,04 a 0,14 mg Co/kg/dia por vários anos. A cardiomiopatia foi caracterizada por taquicardia sinusal, falência ventricular esquerda, choque cardiogênico, redução da complacência do miocárdio, ausência da resposta do miocárdio ao exercício ou catecolamina, coração aumentado, efusão pericárdica, e alterações intracelulares extensivas (alterações nas miofibrilas, mitocôndria, glicogênio e lipídeos). A cardiomiopatia associada ao cobalto na cerveja parece ser similar à cardiomiopatia alcoólica e beribéri, mas o desencadeamento da doença no caso da cerveja foi muito abrupto. No entanto, é possível que a cardiomiopatia tenha sido decorrente também do fato de os consumidores de cerveja apresentar dietas pobres em proteínas e de apresentarem dano cardíaco prévio causado por abuso de álcool. Estudos em animais e dados limitados em humanos suportam essa possibilidade, já que são necessários níveis de exposição oral muito maiores (na ordem de 8-30 mg Co/kg/dia) para induzir efeitos cardíacos (ATSDR, 2004).

EFEITOS DÉRMICOS

Em humanos, a dermatite é um efeito comum da exposição dérmica ao cobalto. Utilizando testes de aplicação tópica (*patch*) e injeções intradérmicas, foi demonstrado que a dermatite é provavelmente causada por uma reação alérgica ao cobalto. Os níveis de exposição associados ao desenvolvimento de dermatite não foram identificados. Aparentemente, o cobalto metálico é um alérgeno mais potente que alguns sais de cobalto,

já que a exposição repetida a sais aquosos de cobalto não resultou em eczema das mãos em pacientes sabidamente alérgicos ao esse metal. Em animais, crostas e áreas desnudadas foram encontradas após seis dias de administração de 51,75 mg Co/kg (5 dias/semana) de octacarbonilo de dicobalto em áreas depiladas do abdômen de cobaias (aproximadamente 50 cm²). Após 11 dias de tratamento, as lesões desapareceram. Não foram observados efeitos adversos nos controles do veículo. Não se sabe se o cobalto metálico ou formas inorgânicas de cobalto seria capaz de causar reações similares (ATSDR, 2004).

EFEITOS IMUNOLÓGICOS

A exposição humana ao cobalto pelas vias inalatória e dérmica resulta em sensibilização a esse metal. A inalação de aerossol de cloreto de cobalto pode causar em um ataque asmático em indivíduos sensibilizados, possivelmente em decorrência de uma reação alérgica nos pulmões. Similarmente, a dermatite observada em indivíduos expostos pela via dérmica é possivelmente resultante de uma reação alérgica onde o cobalto age como hapteno. Anticorpos IgE e IgA específicos ao cobalto foram relatados em humanos. Há evidências de que a sensibilidade ao cobalto em humanos também possa ser regulada por linfócitos T; uma linhagem celular de linfócitos T auxiliares específica para cobalto foi estabelecida. O cobalto também pode interagir diretamente com proteínas imunológicas, como anticorpos ou receptores Fc, resultando em imunossensibilização. Em estudos *in vitro*, o cobalto (III) reduz a proliferação tanto de linfócitos B quanto T, bem como a liberação de citocinas IL-2, IL-6, e IFN-Gamma. Vários estudos relataram reação cruzada entre a sensibilização ao níquel e ao cobalto (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE DO COBALTO RADIOATIVO

A exposição a radioisótopos de cobalto também é uma preocupação com relação à saúde humana. Os radioisótopos ⁶⁰Co e ⁵⁷Co são os mais comercializados, e ambos emitem partículas de raios beta e gama, os quais podem ionizar moléculas intracelulares e resultar em dano tecidual e comprometimento da função celular. É importante ressaltar que não há nada específico quanto aos efeitos do cobalto radioativo em relação a outras fontes emissoras de raios gama e beta (ATSDR, 2004).

CARCINOGENICIDADE



Vários estudos avaliaram os possíveis efeitos de carcinogenicidade induzido pela exposição inalatória de compostos de cobalto em humanos. Em uma coorte de 1.143 trabalhadores, foi observado aumento da mortalidade em decorrência de câncer de pulmão nos indivíduos expostos apenas ao cobalto (4 casos no grupo exposto versus um caso no controle). Em uma análise que considerou as variáveis de data de nascimento, idade na morte e fumo, 44% (quatro trabalhadores) no grupo exposto ao cobalto e 17% (três trabalhadores) no grupo controle morreram de câncer de pulmão. Os autores do estudo, no entanto, indicaram que a diferença não foi estatisticamente significativa e que os trabalhadores foram expostos também ao arsênico e níquel além do cobalto. As doenças pulmonares não-neoplásicas comumente encontradas em trabalhadores expostos ao cobalto e os níveis de exposição a esse metal não foram relatadas nesse estudo. Em um estudo subsequente de acompanhamento dessa coorte, não foi relatado aumento da mortalidade devido a doenças respiratórias ou circulatórias. Similarmente, não foi observado aumento significativo na razão de mortalidade para câncer de pulmão nos trabalhadores em relação aos controles (ATSDR, 2004).

Em uma coorte de 709 homens trabalhadores de uma fábrica de metais pesados, não foi observada alteração na incidência de mortalidade geral, mas foi observado aumento da mortalidade em decorrência de câncer da traqueia, brônquios e pulmão. O hábito de fumar, isoladamente, não provocou excessos na incidência de câncer de pulmão, mas a influência desse hábito na mortalidade não pôde ser completamente descartada (ATSDR, 2004).

Em uma coorte de 5.777 homens e 1.682 mulheres expostos ao cobalto no ambiente ocupacional (concentrações de 1 a 515 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, níveis médios de exposição de 39,37 a 169 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e ao carboneto de tungstênio (na forma de pó de metal pesado) foi observado aumento significativo da mortalidade causada por câncer de pulmão nos trabalhadores expostos em comparação à média nacional. Nesse grupo de estudo, 61 casos e 180 controles foram selecionados para um estudo de caso-controle de risco de câncer. Desconsiderando as exposições nos últimos 10 anos, presumivelmente porque o câncer é uma doença de desenvolvimento tardio, foi observado aumento significativo na mortalidade causada por câncer de pulmão em trabalhadores expostos simultaneamente ao cobalto e ao carboneto de tungstênio. Foram observadas linhas de tendência para aumento do risco de câncer com o aumento da exposição cumulativa e duração da exposição. Ajustes nas análises para considerar o hábito de fumar e exposição



concomitante a outros carcinógenos não alterou os resultados, apesar do risco ocupacional ter sido maior entre os fumantes (ATSDR, 2004).

Posteriormente, em um estudo que avaliou 4.288 homens e 609 mulheres que trabalhavam na produção de aço inoxidável e liga de aço de 1968 a 1992, não foram observadas alterações significativas na taxa de mortalidade relacionada a câncer de pulmão, e não foi observada correlação entre incidência de câncer de pulmão e exposição ao cobalto. Em uma coorte de 2.216 trabalhadores em uma fábrica de metais por pelo menos 3 meses, não foi observado aumento na taxa de mortalidade total, mas foi observado aumento na incidência de mortalidade em decorrência de câncer de pulmão. Os riscos aumentaram com o aumento do nível de exposição, mesmo após ajustes para considerar o hábito de fumar e a exposição concomitantes a outras substâncias carcinogênicas ou suspeitas de serem carcinogênicas (ATSDR, 2004).

Em hamsters, a exposição crônica inalatória a $7,9 \text{ mg cobalto/m}^3$ na forma de óxido de cobalto não aumentou a incidência de tumores benignos ou malignos (ATSDR, 2004).

Em estudos de carcinogenicidade de dois anos pela via inalatória em ratos e camundongos, o sulfato de cobalto hepta-hidratado foi administrado nas doses de 0, 0,3, 1,0 ou $3,0 \text{ mg/m}^3$ (50 animais/sexo/grupo). Foi observado aumento da incidência de tumores pulmonares de alvéolos/brônquios em ambas as espécies. Os resultados foram considerados positivos em ambos os sexos, porém, em ratos machos, a magnitude da resposta carcinogênica foi menor que nos demais animais. Nesses estudos, o NOAEC/NOAEL não pôde ser determinado, já que foram observadas lesões proliferativas, fibróticas e inflamatórias no trato respiratório a partir da menor concentração testada de $0,3 \text{ mg/m}^3$. Considerando as lesões não-neoplásicas, a laringe foi o tecido mais sensível em ambas as espécies, com incidência estatisticamente significativa de metaplasia escamosa em todas as concentrações testadas (NTP, 1998).

Adicionalmente, foi observado aumento da incidência de feocromocitomas das glândulas adrenais em ratas fêmeas, e um aumento marginal desses tumores em ratos machos (NTP, 1998). Esse tipo de neoplasia pode se desenvolver em decorrência de hipoxemia sistêmica causada por danos nos pulmões, levando a inflamação crônica e subsequente desenvolvimento de tumores, assim é possível que os tumores nas glândulas adrenais não tenham sido diretamente causados pela exposição sistêmica ao cobalto (ECHA, 2018).

Com relação à exposição pela via oral, não foram encontrados estudos em animais que avaliaram o potencial de carcinogenicidade do cobalto. Em humanos, um estudo realizado nos Estados Unidos não encontrou correlação entre a mortalidade causada por câncer e a presença de traços de metais em reservatórios de água; os níveis de cobalto na água variaram de 1-19 µg/L, resultando na ingestão de 0,03 a 0,54 µg/kg/dia (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL

A exposição de mulheres grávidas ao cloreto de cobalto na dose de 0,6 mg cobalto/kg/dia durante 90 dias para tratamento de anemia não resultou em efeitos tóxicos para o desenvolvimento pré-natal. Entretanto, a análise dos fetos foi limitada à observação de defeitos congênitos óbvios e a exposição ocorreu somente no último trimestre de gestação (ATSDR, 2004).

O cobalto é capaz de atravessar a barreira placentária. Soluções de cloreto e nitrito de cobalto induziram a formação de fenda palatina nos fetos de camundongos quando injetadas nas mães isoladamente, mas inibiram a formação de fenda palatina quando administrado concomitantemente com cortisona ou fenitoína. A exposição oral de ratos ao cloreto de cobalto nas doses de 5,4 ou 21,8 mg/kg p.c./dia a partir do dia 14 de gestação até o dia 21 de lactação resultou em redução do crescimento e/ou da sobrevivência dos filhotes, na presença de toxicidade materna. Por outro lado, não foram observados efeitos de fetotoxicidade ou teratogenicidade em ratos expostos via gavagem ao cloreto de cobalto em doses de até 100 mg/kg p.c./dia nos dias de gestação 6 a 15, ou em camundongos expostos a 81,7 mg de cobalto/kg p.c./dia nos dias 8 a 12 de gestação (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 1998).

Não foram encontrados estudos que avaliaram o potencial de teratogenicidade do cobalto em humanos ou em animais após exposição inalatória.

TOXICIDADE PARA A REPRODUÇÃO

Quanto à toxicidade para a reprodução, foram encontradas alterações degenerativas nos testículos de ratos expostos ao cobalto na dose de 265 ppm via ração por 98 dias; tais alterações foram consideradas secundárias à hipóxia, a qual representa um dos mecanismos de ação postulados para esse metal (vide item II.1). Adicionalmente, foi observada redução na motilidade de espermatozoides e/ou aumento de

espermatozoides anormais em camundongos, mas não ratos, expostos ao sulfato de cobalto pela via inalatória a partir da dose de 3 mg/m³ por 13 semanas. Após 13 semanas de exposição ao cloreto de cobalto pela água de beber em doses de 100 a 400 ppm, camundongos machos apresentaram redução acentuada, com relação dose-resposta, na fertilidade, peso testicular e concentração e motilidade de espermatozoides, além de aumento nos níveis circulantes de testosterona (NTP, 1998).

Não foram encontrados estudos que avaliaram efeitos reprodutivos do cobalto em humanos expostos pela via oral ou inalatória.

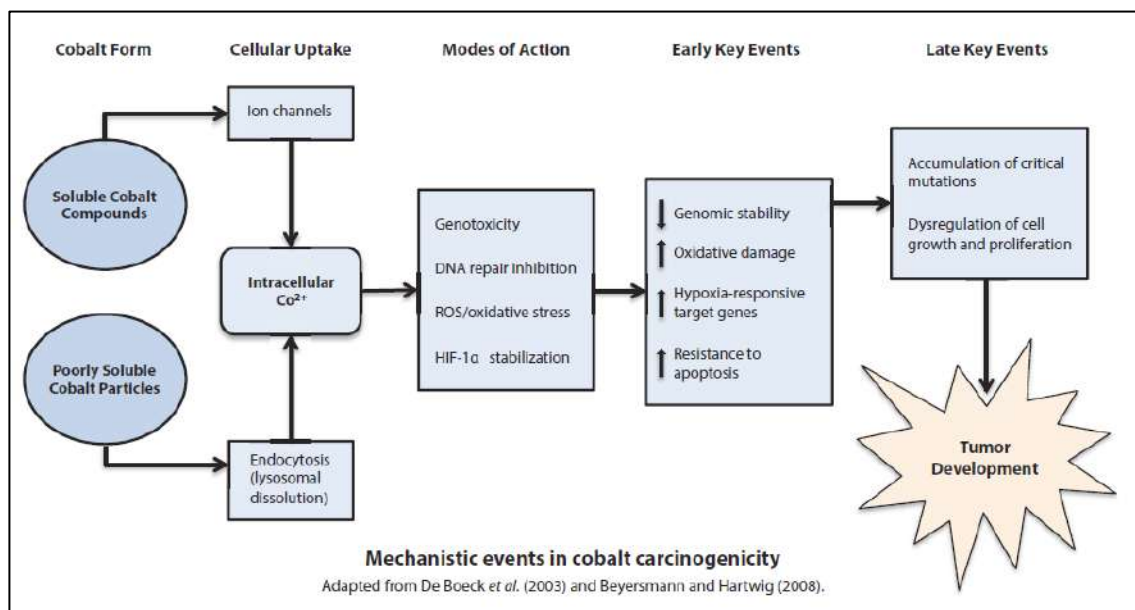
CRIANÇAS

A exposição de cobalto para crianças são as mesmas para adultos, tanto por via oral, dermal e inalatória (ATSDR, 2004). Adicionalmente, níveis de cobalto podem ser transferidos para o feto durante a gestação ou durante a amamentação (ATSDR, 2004).

3.1.8.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Apesar dos mecanismos de ação para carcinogenicidade em roedores não terem sido completamente elucidados, vários eventos-chave foram descritos para os compostos de cobalto ionizáveis, sendo eles: indução de EROs e estresse oxidativo (efeito genotóxico direto), inibição do reparo de DNA (efeito genotóxico indireto) e hiperexpressão de HIF1 α . É possível que os mecanismos descritos apresentem relação dose-resposta não-linear, no entanto não há informações suficientes para concluir sobre a existência ou ausência de limiar de dose com relação à carcinogenicidade dos sais de cobalto (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2016). Tais mecanismos encontram-se retratados na **Figura 7** e a investigação dos mesmos encontra-se descrita a seguir.

Figura 7 - Eventos-chave do modo de ação de carcinogenicidade de compostos de cobalto



Fonte: National Toxicology Program (2016)

Os íons de cobalto são capazes de induzir a formação de EROs tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e catalisam a geração de radicais hidroxila a partir de peróxido de hidrogênio. Além disso, estudos em camundongos expostos ao sulfato de cobalto revelaram mutações em tecidos tumorais que podem ser decorrentes de dano oxidativo ao DNA (ECHA, 2018).

Evidências de estudos conduzidos com agentes mutagênicos concomitantes indicam que os sais de cobalto e pó de metal cobalto podem intensificar um potencial de genotoxicidade pré-existente. Em associação com a radiação UVC, o cobalto (II) inibiu o reparo por excisão de nucleotídeo em fibroblastos humanos, em ambas as etapas de incisão e polimerização. Nesse caso, o íon de cobalto inibiu a proteína Xeroderma Pigmentosum Grupo A (XPA) envolvida com o reparo por excisão de nucleotídeo, substituindo o íon de zinco daquela molécula. Consistentemente, o cobalto (II) apresenta efeito co-carcinogênico *in vivo* quando administrado em associação ao benzopireno (ECHA, 2018).

Em um ensaio genético quantitativo (cell-based beta-lactamase HRE reporter gene assay), com ensaios confirmatórios subsequentes, o sulfato de cobalto hepta-hidratado foi identificado como indutor da via de sinalização do fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1), mimetizando o efeito de um microambiente com níveis reduzidos de oxigênio (XIA *et al.*, 2009). O HIF-1 é um fator de transcrição que exerce um papel essencial nas respostas celulares e sistêmicas à hipóxia, sendo responsável pela regulação da homeostase do oxigênio. Em condições de hipóxia, o HIF-1 ativa a expressão de genes envolvidos na



angiogênese, crescimento celular e sobrevivência (XIA *et al.*, 2009). Além disso, o HIF-1 está envolvido na pato-fisiologia do câncer, já que é um regulador importante da adaptação de células tumorais à deficiência de oxigênio (NTP, 2016).

Conforme mencionado anteriormente, até o momento, não há informações suficientes para concluir sobre a existência ou ausência de limiar de dose com relação à carcinogenicidade dos sais de cobalto, ainda que as evidências indiquem fortemente somente efeitos locais no trato respiratório quando a exposição ocorre por essa via. Algumas avaliações por especialistas consideraram que esses compostos não são genotóxicos *in vivo*, e que o processo de iniciação da carcinogênese (dano ao DNA) por EROs e a inibição do reparo de DNA podem ser considerados modos de ação com limiar de dose (ECHA, 2018).

Apesar da maioria dos efeitos toxicológicos do cobalto ser atribuídos aos seus íons, os efeitos diretos de partículas de cobalto são importantes, visto que o cobalto metálico apresenta maior potencial de toxicidade que os sais de cobalto, tais diferenças podem ser parcialmente explicadas por diferentes mecanismos de entrada nas células e subsequente acumulação e distribuição intracelular dependendo da forma do cobalto (NTP, 2016). No caso de exposição à liga metálica de cobalto com carboneto de tungstênio, o mecanismo proposto é de que o carboneto, como um condutor de elétrons muito eficiente, facilita a oxidação do cobalto metálico a cobalto iônico (possivelmente Co^{2+}) através da transferência de elétrons do átomo de cobalto para o oxigênio molecular adjacente à molécula de carboneto de tungstênio. Esse mecanismo resulta no aumento da solubilidade do cobalto em relação ao cobalto metálico isolado, aumentando também a geração de espécies reativas de oxigênio. Evidências *in vitro* desse mecanismo incluem o maior potencial de partículas de metal pesado de gerarem espécies oxidantes e de causar peroxidação lipídica em comparação com o cobalto e o carboneto de tungstênio isolados. Foi demonstrado também que partículas de metal aumentam os níveis de sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), um gene responsivo ao estresse oxidativo (ATSDR, 2004).

Os mecanismos relacionados à policitemia induzida por cobalto não são bem compreendidos. É possível que o cobalto iniba a síntese do grupamento heme *in vivo* agindo em pelo menos duas etapas distintas da via biossintética. Essa atividade inibitória pode resultar na formação de protoporfirina de cobalto ao invés do grupamento heme. O tratamento com cobalto também estimula a oxidação do grupamento heme em vários órgãos em decorrência da indução da heme oxigenase. Alternativamente, o cobalto pode agir através de um mecanismo que envolve uma proteína contendo o grupamento heme,



aumentando os níveis de eritropoietina, a qual estimula a produção de eritrócitos. Os mecanismos regulatórios por trás dessa aparente dicotomia não foram completamente elucidados (ATSDR, 2004).

O mecanismo de indução da cardiomiopatia pelo cobalto não é conhecido. A exposição ao cobalto pode resultar na sua acumulação em tecidos cardíacos e então estimular quimiorreceptores do corpo carotídeo, mimetizando a ação da hipóxia. As análises microscópicas dos corações daqueles consumidores com cardiomiopatia induzida por cerveja revelaram fragmentação e degeneração de miofibrilas, e agregados de mitocôndrias anormais. Tais alterações mitocondriais são indicativas de perturbações na produção ou utilização de energia, e podem estar relacionadas aos efeitos do cobalto no ácido lipóico. O cobalto causa quelação irreversível de ácidos lipóicos sob condições aeróbicas. O ácido lipóico é um cofator necessário para a descarboxilação oxidativa do piruvato para acetil-CoA, e do alfa-cetoglutarato para succinato. Em ratos tratados com cobalto, ocorre comprometimento da oxidação do piruvato ou de ácidos graxos no miocárdio. No entanto, a contribuição relativa desses mecanismos para os efeitos cardíacos do cobalto não foi determinada (ATSDR, 2004).

3.1.8.6 LIMITES DE COBALTO

3.1.8.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o cobalto, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (inalatório de duração crônica) = 0,0001 mg Co/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥ 365 dias) ao cobalto (ATSDR, 2004).
- MRL (oral de duração intermediária) = 0,01 mg Co/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (<365 dias) ao cobalto (ATSDR, 2004).

Não foram determinados MRLs para exposição inalatória aguda ou para exposição oral aguda e crônica.

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - EFSA

A agência europeia de segurança de alimentos (EFSA) definiu o valor de referência para a saúde humana de 0,0016 mg de cobalto/kg p.c./dia, considerando um fator de incerteza de 600, o qual é equivalente a um fator de 10 para variabilidade interindividual, 10 para extrapolação de exposição sobreaguda para crônica, e 6 para extrapolação de LOAEL para NOAEL; tal valor foi definido frente à possível migração de cobalto a partir de recipientes de porcelana para produtos alimentícios, bem como o possível consumo de alimentos derivados de animais suplementados com esse metal. Este valor de referência foi estabelecido utilizando o estudo com voluntários expostos ao dicloreto de cobalto pela via oral na dose de aproximadamente 1 mg de cobalto/kg p.c./dia, por 22 dias (EFSA, 2012).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 3,00E-04 mg/Kg/dia

- RfDo = 3,00E-04 mg/Kg/dia

3.1.8 COBRE

Cobre é um metal avermelhado que ocorre naturalmente nos solos, águas, e baixas concentrações no ar. Seus principais minerais são os sulfetos como a calcopirita e a bornita, mas pode ocorrer sob a forma de arsenitos, cloretos e carbonatos. Por ter características físicas de alta maleabilidade sendo empregado em indústrias de fiações elétricas, ligas metálicas, moedas e tubulações (ATSDR, 2004).

3.1.8.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

Fisiologicamente, o cobre é um elemento essencial para o funcionamento de diversas enzimas. Entretanto, ao converter-se do estado oxidado ou Cu (II) para o estado reduzido ou Cu (I), podem ser formados radicais superóxido e hidroxila. Dessa forma, os mecanismos de homeostase do organismo mantêm o cobre em concentrações fisiologicamente adequadas para suas funções essenciais (ATSDR, 2004).

Após exposição a concentrações altas de cobre, alguns efeitos adversos sobre os sistemas respiratório, gastrointestinal e pele foram observados em trabalhadores expostos a fumos e poeiras de cobre. A exposição a este metal produz efeitos tóxicos após atingir níveis de concentração superiores a 1,0 mg/m³. A exposição aos fumos de cobre pode causar febre de fumos metálicos, caracterizada por quadros febris com duração de 24 a 48 horas de febre, calafrios, mialgia, mal-estar, sensação de boca, garganta seca e cefaleia. Efeitos como anorexia, náuseas e, ocasionalmente, diarreia, tem sido atribuído à ingestão de poeiras do metal. A inalação pode causar irritação do trato respiratório superior, cavidade oral e olhos (Mendes, 2003).

3.1.8.2 TOXICOCINÉTICA

Estudos *in vitro* sugerem pouca absorção de cobre pela via cutânea (< 6% na pele humana). Estudos em animais indicam que o cobre ultrapasse a barreira cutânea quando aplicado com veículos apropriados, como ácido salicílico e fenilbutazona (ATSDR, 2004).

Não há estudos de absorção de cobre pela via inalatória ou há estudos limitados em animais que sugerem que haja absorção de óxido de cobre devido ao fato de ter sido detectado nos capilares alveolares após exposição (ATSDR, 2004).

O cobre é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal como cobre iônico ou ligado a aminoácidos. A absorção deste último envolve aparentemente pelo menos dois processos distintos. O primeiro mecanismo transporta o cobre do lado da mucosa intestinal para o lado da membrana serosa e isto ocorre para uma pequena fração do cobre absorvido pela via oral. O segundo mecanismo de absorção de cobre envolve a entrega de cobre à superfície de absorção, a absorção pela mucosa e a ligação com a metalotioneína ou outra proteína de ligação intestinal. O cobre ligado à metalotioneína pode ser liberado lentamente no sangue (ATSDR, 2004).

Diversos fatores podem afetar a absorção de cobre pelo trato gastrointestinal, incluindo: quantidade de cobre na dieta, competição com outros metais (como zinco, ferro e cádmio) e idade. Em ratos, a absorção de cobre mostrou-se inversamente relacionada à quantidade deste metal na dieta, enquanto, em humanos, não foi observada esta relação. Quantidades elevadas de zinco podem diminuir a absorção de cobre em ratos e em humanos (ATSDR, 2004).



Uma vez absorvido pelo trato gastrointestinal, o cobre atinge a corrente sanguínea rapidamente, predominantemente ligado à albumina, que atua como carreadora, assim como a transcupreína. O cobre é transportado para o fígado e rins. A partir do fígado, o cobre é transportado para os tecidos ligados à ceruloplasmina (ATSDR, 2004).

O metabolismo do cobre consiste principalmente na sua transferência para vários ligantes orgânicos, principalmente os grupos sulfidrilo e imidazole, e destes para aminoácidos e proteínas. Várias proteínas de ligação específica para o cobre foram identificadas que são importantes na captação, armazenamento e liberação de cobre dos tecidos. A exposição ao cobre induz a síntese de metalotioneína. No fígado, o cobre é incorporado à ceruloplasmina e liberado do fígado (ATSDR, 2004).

A bile é a principal via de excreção do cobre. Em humanos sadios, a excreção de cobre é de 72% nas fezes. Uma considerável quantidade de cobre excretado nas fezes é de origem biliar, enquanto o restante é oriundo de cobre não absorvido e cobre de células da mucosa descamadas. A reabsorção do cobre biliar é insignificante (ATSDR, 2004). Normalmente, de 0,5 a 3,0% da ingestão diária de cobre é excretada na urina (ATSDR, 2004).

3.1.8.3 BIOACUMULAÇÃO

Em baixas concentrações é essencial, porém o excesso torna-se tóxico. Já foi relatada toxicidade para plantas comestíveis, havendo a necessidade de estudos mais aprofundados em alimentos (Adrees *et al.* 2015). Possui também a característica de bioacumular-se em plantas e animais (principalmente organismos filtradores) (ATSDR, 2004). Apesar do potencial de bioacumular-se, geralmente não biomagnifica em cadeias de produtores primários, consumidores de macroinvertebrados e peixes. A biomagnificação, entretanto, já foi observada em cadeias marinhas (Cardwell *et al.* 2013). A falta de certeza e a variabilidade dos dados existem demonstram que não fica claro o comportamento do Cobre em diferentes níveis tróficos e nem o que essa interação pode causar.

3.1.8.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE INALATÓRIA

Alguns estudos relataram ocorrência da febre dos fumos metálicos de 24 a 48 horas após a exposição, caracterizada por calafrios, febre, dores musculares, xerostomia (secura na boca) e dor de cabeça em trabalhadores expostos a pó de cobre ou fumos de cobre (ATSDR, 2004).

IRRITAÇÃO CUTÂNEA

O cobre e seus sais são caracterizados por apresentarem baixo potencial alergênico, sendo pouco frequentes casos ocupacionais de irritação cutânea. Contudo, dermatite irritativa e/ou de contato pode ocorrer após o contato com a pele e a inalação de certos sais de cobre podendo causar processos irritativos e em casos mais graves, ulcerações locais (Mendes, 2003).

Em estudo conduzido em cobaias, não foram observados sinais de hipersensibilidade dérmica (US EPA, 2009). Dermatite pruriginosa e dermatite de contato alérgica têm sido relatadas em humanos após exposição ao cobre (ATSDR, 2004).

IRRITAÇÃO OCULAR

Há relatos na literatura de irritação ocular por operários expostos ao pó de cobre. Esta irritação é atribuída ao contato direto com o cobre e não por um efeito sistêmico (ATSDR, 2004). Estudos disponíveis sobre os efeitos oculares realizados em animais, após a exposição ao cobre, relataram opacidade, irritação, vermelhidão e edema (USEPA, 2009).

MUTAGENICIDADE

Não há estudos de genotoxicidade em humanos após exposição inalatória, oral ou dérmica para o cobre ou seus compostos. Estudos conduzidos in vivo têm avaliado a genotoxicidade do sulfato de cobre após a exposição oral ou parenteral, onde foram observados aumentos significativos na ocorrência de aberrações cromossômicas e de micronúcleos em células da medula óssea de ratos e eritrócitos (ATSDR, 2004).

CARCINOGENICIDADE

O IARC concluiu que a exposição ao cobre não é carcinogênica para humanos. A USEPA também não classificou a substância como carcinogênica para humanos (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Há evidências de que o cobre pode ser considerado como uma hepatotóxina humana, onde as alterações hepáticas ocupacionais induzidas por este metal podem ocasionar a doença granulomatosa, uma forma benigna de doença hepática ocupacional crônica. Há indícios de que o cobre possa ser considerado um agente hemolítico capaz de agredir os glóbulos vermelhos, provocando alterações no seu conteúdo e membrana, levando à hemólise em proporção maior do que a normal e conseqüentemente, causando anemia hemolítica (Mendes, 2003). A exposição crônica pode levar a um espessamento e esverdeamento da pele, dentes e cabelo. A exposição repetida aos fumos e poeiras do metal pela via inalatória, pode causar irritação das fossas nasais, úlceras e perfuração de septo (ATSDR, 2004).

CRIANÇAS

Apesar do cobre ser um elemento fundamental no crescimento e desenvolvimento metabólico de crianças, a exposição em altos níveis pode comprometer a saúde das mesmas. O fígado é relatado como maior alvo dessa exposição, a partir de cirrose e toxicose idiopática. A dose estimada foi de 0,93 mg/Kg/dia (ATSDR, 2004).

3.1.8.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Quando há exposição a grandes concentrações de cobre, o fígado atua na eliminação do excesso deste metal. Entretanto, este processo mostra-se saturável, o que leva a lesões hepáticas em concentrações acima do limite de saturação. O cobre pode acumular-se também no núcleo celular por um mecanismo ainda não elucidado, mas que provoca danos. É proposto que o excesso de cobre cause danos oxidativo, incluindo peroxidação lipídica (ATSDR, 2004).

3.1.8.6 LIMITES DE COBRE

3.1.8.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o cobre, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração aguda) = 0,01 mg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração aguda (1-14 dias) ao cobre (ATSDR, 2004).
- MRL (oral de duração intermediária) = 0,01 mg /kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-365 dias) ao cobre (ATSDR, 2004).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,04 mg/kg.dia para ambas. A exposição foi feita via oral, com dose única, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na pele (hiperpigmentação e queratose) e no sistema cardiovascular (complicações vasculares). A dose (LOAEL) foi de 5,3 mg/kg/dia.

Valor padrão atual de água potável: 1,3 mg/L. Foi atribuído baixo grau de confiabilidade em função de dados inadequados para determinação das doses de referência crônica e subcrônica do cobre (US EPA, 2000).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

De acordo com os dados do IRIS (1988), os valores de referência do cobre não foram avaliados (USEPA, 1998).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 4,00E-02 mg/Kg/dia
- RfDo = 4,00E-02 mg/Kg/dia

3.1.9 CROMO

Crômio (ou cromo) é um elemento metálico encontrado naturalmente em rochas, minerais, animais e plantas. O elemento é mais estável nos níveis de oxidação +2, +3 e

+6 (bi, tri e hexavalente respectivamente). Sua forma metálica, obtida por processos industriais, é utilizada em ligas metálicas e construções civis, devido às suas propriedades anticorrosivas e também em tintas e pigmentos (ATSDR, 2012).

3.1.9.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O cromo é um elemento naturalmente presente no meio ambiente, onde está presente nas formas de cromo elementar ou metálico (Cr^0), cromo trivalente (Cr^{3+}) ou cromo hexavalente (Cr^{6+}). Pode estar combinado com outros elementos químicos, formando diversos compostos (ATSDR, 2012).

O homem está exposto ao cromo principalmente pelo ar, alimentos e água. Apesar da falta de estudos que avaliem a toxicidade do cromo trivalente, esta forma do metal parece expressar menor toxicidade para humanos (ATSDR, 2012).

3.1.9.2 TOXICOCINÉTICA

O cromo é absorvido por diferentes processos, a depender do seu estado de valência. O cromo hexavalente ou cromo (VI) devido a sua maior hidrofiliabilidade, atinge as células através da ligação com carreadores de íons sulfato e fosfato presentes nas membranas celulares. A forma trivalente do cromo também denominada cromo (III), permeia as células por processos de difusão passiva e fagocitose. O cromo metálico que entra no organismo pela inalação dos seus vapores, chega aos pulmões e atinge a corrente sanguínea através da absorção pelos alvéolos pulmonares (ATSDR, 2012).

Durante a absorção pela via oral, a redução do cromo hexavalente para trivalente no meio ácido estomacal reduz a taxa de absorção do cromo ingerido. A absorção oral do cromo também é afetada pelo estado nutricional do indivíduo: a fração absorvida do metal é maior quando a ingestão dietética é menor. A maioria dos estudos em humanos demonstrou que a taxa de absorção do cromo correspondeu a menos de 10% da dose administrada pela via oral; e que a absorção do cromo hexavalente é maior em relação ao cromo trivalente, para o qual as taxas de absorção variaram entre 0,5% e 2%. A maior absorção da forma hexavalente pode estar relacionada à forma de captação desses íons pelas células, mais eficiente na internalização do cromo hexavalente (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Os compostos de cromo trivalente e hexavalente também podem ser absorvidos pela via dérmica, sendo que a taxa de absorção pode variar de acordo com a integridade da pele, da valência do átomo de cromo e do veículo em que o metal está diluído (ATSDR, 2012). Ao atingir a corrente sanguínea, o cromo é captado pelos eritrócitos sendo distribuído para todos os tecidos corpóreos, preferencialmente para o fígado, o baço e os rins. O cromo pode se acumular nos pulmões e nos ossos, e permanecer no organismo por longos períodos (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Uma vez nas células o cromo hexavalente é convertido para cromo trivalente pela ação de agentes redutores como ácido ascórbico, glutatona e cisteína. Nos eritrócitos a redução do cromo hexavalente para cromo trivalente é seguida da formação de complexos estáveis com a hemoglobina e outras proteínas intracelulares. Acredita-se que a toxicidade da forma hexavalente está relacionada a este processo de redução para cromo trivalente, no qual são gerados radicais livres e adutos de DNA (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

O cromo sofre excreção predominantemente urinária em período de até sete dias, e ser eliminado pelos cabelos e pelas unhas. A meia-vida de excreção de compostos de cromo e potássio varia entre 35 e 40 horas. O cromo é capaz de atravessar a barreira placentária, e pode sofrer excreção pelo leite materno (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

3.1.9.3 BIOACUMULAÇÃO

Há alguns exemplos de organismos que acumulam o cromo acima da média. No caso de plantas, antes que os níveis de acúmulo cheguem a uma concentração que aferraria os consumidores, elas morrem. Fato também observado em alguns invertebrados (Outridge & Shewhamen, 1993).

Já foi relatada biomagnificação dessa substância em cadeias terrestres e aquáticas, mas ainda faltam mais evidências que demonstrem melhor o comportamento na cadeia (Outridge & Shewhamen, 1993).

Até 2008 acreditava-se que o cromo não era bioacumulado em organismos aquáticos, porém estudos indicaram a bioacumulação de cromo hexavalente no tecido de baleias em concentrações de até 7 microgramas por grama de tecido (WISE *et al.*, 1982 *apud* ATSDR, 2012).

Os dados disponíveis não trazem a certeza se o acúmulo, em níveis baixos da cadeia, possa causar danos aos níveis mais altos, para isso mais estudos devem ser consuzidos (Outridge & Shewhamen, 1993).

3.1.9.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

A exposição ao cromo hexavalente está relacionada à manifestação de efeitos diversos sobre os sistemas hematopoiético, imunológico e reprodutivo. O contato da pele com o cromo (VI) pode resultar em efeitos locais. A manifestação de efeitos respiratórios ocorre com a inalação de compostos de cromo hexavalente e não está associada à exposição oral e dérmica. Os efeitos gastrointestinais estão diretamente relacionados à exposição aguda oral. O cromo hexavalente é considerado carcinogênico para humanos (ATSDR, 2012).

De acordo com o disposto em literatura científica, acredita-se que o cromo (III) possa expressar menor potencial de toxicidade para humanos e animais, com base nas evidências obtidas do conjunto dos dados disponíveis. Entretanto, ressalta-se que há menor disponibilidade de informações e estudos de avaliação dos efeitos tóxicos relacionados ao cromo trivalente. Adicionalmente, a interpretação dos resultados dos estudos ocupacionais é dificultada pela exposição concomitante aos compostos de cromo (III) e cromo (IV) (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO TRATO RESPIRATÓRIO

O trato respiratório é o principal alvo da exposição inalatória aos compostos de cromo hexavalente. Os efeitos no trato respiratório descritos após a inalação de compostos de cromo hexavalente, possivelmente se devem à ação corrosiva do cromo diretamente no local do contato (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

A manifestação de efeitos respiratórios está diretamente relacionada à exposição ocupacional ao cromo, tendo sido observada em trabalhadores dos segmentos industriais de cromagem, produção de compostos de cromato e dicromato, soldagem de aço inoxidável, produção de ferrocromo e mineração da cromita (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

A exposição de longo prazo aos compostos de cromo (IV) por trabalhadores foi relacionada ao aparecimento de sintomas de epistaxe, rinorréia crônica, dor e prurido

nasal, atrofia da mucosa nasal, perfurações e ulcerações do septo nasal, bronquite, infecções respiratórias, redução da função pulmonar e pneumonia. Em indivíduos previamente sensibilizados, a inalação de partículas de compostos de cromo (VI) também foi relacionada à manifestação de asma (ATSDR, 2012).

Em animais, os efeitos observados após a exposição inalatória aguda e de curta duração a compostos de cromo (VI) foram irritação, acúmulo de macrófagos, hiperplasia, e inflamação dos pulmões, além de alterações funcionais no órgão (ATSDR, 2012).

A exposição aguda pela via oral e o contato dérmico com os compostos de cromo hexavalente não foram relacionados à manifestação de efeitos respiratórios (ATSDR, 2012).

EFEITOS À PELE

A exposição da pele aos compostos de cromo hexavalente pode desencadear efeitos de irritação, queimaduras e úlceras dérmicas. Em indivíduos sensibilizados, pode haver a manifestação de dermatite de contato (reação alérgica do tipo IV), com sintomas de eritema, edema, escaras e prurido (Liu *et al*, 2008).

A manifestação de efeitos dérmicos relacionados ao cromo (VI) é prevalente em exposições intermediárias ou prolongadas de trabalhadores, ou após a exposição aguda a altas doses dos seus compostos. Não é provável que a exposição humana ao cromo presente no ambiente possa resultar na manifestação de efeitos sobre a pele (ATSDR, 2012).

EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Em humanos, a exposição aguda pela via oral a compostos de cromo hexavalente desencadeou efeitos ao trato gastrointestinal, com sintomas de dor abdominal, vômitos, ulceração gástrica, hemorragias, necroses e conteúdo sanguinolento nas fezes (ATSDR, 2012).

A exposição oral de longo prazo ao cromo (VI) também foi associada à manifestação de efeitos sobre o trato gastrointestinal em indivíduos expostos a água contaminada oriunda de uma planta industrial produtora de ligas metálicas, na China. Os efeitos observados incluíram úlceras, diarreia, dores abdominais, indigestão e vômitos. Nos estudos conduzidos em animais foi demonstrado que o sistema gastrointestinal é o principal sistema orgânico afetado após a exposição crônica pela via oral aos compostos de cromo hexavalente (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Os compostos de cromo hexavalente demonstram potencial de sensibilização após exposições pelas vias dérmica, oral e respiratória, com a manifestação de reações de hipersensibilidade imediata (reações de hipersensibilidade do tipo I) ou tardia (reações de hipersensibilidade do tipo IV). As reações alérgicas, tipicamente, se manifestam através de dermatite e asma (ATSDR, 2012).

Os estudos em animais também demonstraram que a ingestão e a inalação de cromo hexavalente e seus compostos por longos períodos está relacionada a efeitos sobre o sistema imune, com estimulação do sistema humoral e maior atividade de macrófagos, células B e células T (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO SISTEMA HEMATOLÓGICO

Não foram demonstrados efeitos sobre parâmetros hematológicos após a exposição humana ao cromo hexavalente, tanto em estudos ocupacionais quanto em outros estudos conduzidos em humanos (ATSDR, 2012).

Por outro lado, os achados obtidos em animais demonstraram a relação entre exposição oral ao cromo (VI) e efeitos hematológicos. Após exposições de curto, médio e longo prazo, ratos e camundongos manifestaram anemia microcítica e hipocrômica caracterizada por redução nos índices de volume celular médio, hemoglobina corpuscular média, hemoglobina e hematócrito (ATSDR, 2012).

Quanto ao cromo trivalente, não foram observados efeitos hematológicos em ratos e camundongos após a exposição única ou repetida através da via oral (ATSDR, 2012).

EFEITOS À REPRODUÇÃO

A exposição ocupacional aos compostos de cromo VI pela via inalatória foi relacionada ao aumento significativo no número de espermatozoides anormais, redução significativa no número e na motilidade dos espermatozoides e maior incidência de complicações durante a gestação e o parto. Tais evidências obtidas em humanos foram consideradas limitadas. Os estudos realizados com a exposição de ratos ao cromo (III) pela via inalatória não demonstraram lesões histopatológicas sobre o sistema reprodutor de machos e fêmeas (ATSDR, 2012).

Não estão disponíveis estudos de avaliação da toxicidade para a reprodução do cromo trivalente e do cromo hexavalente em humanos expostos às tais substâncias através da via oral (ATSDR, 2012). Em animais, a exposição oral a compostos de cromo

hexavalente foi relacionada à manifestação de alterações morfológicas e funcionais dos órgãos reprodutores (ATSDR, 2012).

Em ratos Wistar, a administração via *gavage* de cromo (VI) nas doses de 5,2 e 10,4 mg/kg p.c./dia durante seis dias foi relacionada a manifestação dos efeitos de redução quantitativa de espermatozoides e alterações histopatológicas dos testículos. Em outro estudo, com exposição de ratos durante 90 dias as doses de 20, 40 e 60 mg/kg p.c./dia via *gavage*, foram observados os efeitos de redução do tamanho dos testículos, diminuição das células de *Leydig*, redução do diâmetro do túbulo seminífero e diminuição dos níveis de proteínas, DNA e RNA presentes nos testículos. Um terceiro estudo em ratos apontou alterações significativas no comportamento sexual em machos expostos a dose de 42 mg/kg p.c./dia, através da água de beber, durante 12 semanas. No entanto, não foram descritas alterações na fertilidade dos machos expostos ao acasalarem com fêmeas não expostas (ATSDR, 2012).

Em camundongos da linhagem BALB, a exposição dietética a 15,2 mg/kg p.c./dia de cromo (VI) por um período de 7 semanas foi relacionada a diminuição do número de espermatozoides e degeneração dos túbulos seminíferos. Em um segundo estudo em camundongos (linhagem Swiss), os efeitos sobre o sistema reprodutor feminino foram observados em doses maiores ou iguais a 60 mg de cromo (IV) /kg p.c./dia, administradas durante 20 dias na água de beber. Houve redução no número de folículos ovarianos em diferentes estágios de maturação em doses de 60 mg/kg p.c./dia ou acima; diminuição do número de ovários por fêmea e alterações histológicas nos ovários em doses de 120 mg/kg p.c./dia ou acima; e aumento significativo na duração do ciclo estral a partir de 180 mg/kg p.c./dia. A severidade dos efeitos à reprodução demonstrou estar relacionado à dose nessa espécie (ATSDR, 2012).

No estudo conduzido em coelhos New Zealand, com administração de cromo (VI) na dose de 3,6 mg/kg p.c./dia via *gavage*, por período de 10 semanas, foi observado redução da contagem de espermatozoides, redução do peso relativo dos testículos e epidídimos e diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona (ATSDR, 2012).

A exposição de ratos e camundongos a altas doses de compostos de cromo (III) via dieta por períodos de 3 meses ou 2 anos não produziu alterações histopatológicas nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos. Entretanto, alterações no comportamento sexual em machos de ratos *Sprague-Dawley* foram observados após a exposição dos animais ao cromo (III) na dose de 40 mg/kg p.c./dia, através da água de beber, durante 12 semanas. Em camundongos, foi observada redução do número de implantações e de fetos

viáveis em fêmeas, com exposição oral a baixas doses de cromo trivalente (até 5 mg/kg p.c./dia). Em machos, a exposição dietética à dose de 9,1 mg de cromo trivalente /kg p.c./dia foi relacionada a redução da contagem de espermatozoides e degeneração dos túbulos seminíferos (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL

Não estão disponíveis estudos para avaliação dos efeitos à reprodução em humanos após a exposição oral ou a exposição inalatória ao cromo e seus compostos (ATSDR, 2012).

Os estudos em animais indicam que o cromo (VI) expressa toxicidade para o desenvolvimento fetal em ratos e camundongos (ATSDR, 2012).

Em camundongos, um estudo foi conduzido com a exposição de fêmeas ao cromo hexavalente através da água de beber, em doses de 0; 52; 98 e 169 mg/kg p.c./dia durante 20 dias. Após o período de exposição as fêmeas foram acasaladas com machos não expostos. No grupo de menor dose, foi observado aumento da perda fetal pós-implantação e diminuição no peso dos fetos. No grupo de dose intermediária, houve menor número de implantações e redução do número de fetos viáveis, redução no peso fetal, maior incidência de reabsorções fetais e maior perda de implantações fetais nos períodos de pré e pós-implantação. No grupo de maior dose, houve redução de 100% de perda fetal no período de pré-implantação. Os fetos nascidos das mães tratadas com a dose de 98 mg/kg p.c./dia apresentaram encurtamento de cauda, redução de peso corpóreo, manchas hemorrágicas subdérmicas e redução significativa na ossificação nos ossos caudais, parietais e interparietais. O efeito de alteração na ossificação também foi observado nos fetos das mães tratadas com a dose de 52 mg/kg p.c./dia (ATSDR, 2012).

Outro estudo em camundongos demonstrou a relação entre a exposição intrauterina ao cromo hexavalente e a manifestação de efeitos ao sistema reprodutor dos fetos. Nesse estudo, fêmeas de camundongos da linhagem BALB foram expostas a dose de 66 mg/kg p.c./dia através da água de beber, a partir do dia 12 da gestação até o dia 20 da lactação. Houve atraso significativo no processo de abertura vaginal dos filhotes. Ainda, quando essas fêmeas foram acasaladas com machos não expostos, houve reduções importantes no número de animais gestantes, no número de implantações fetais e no número de fetos viáveis (ATSDR, 2012).

Em ratos, a exposição ao cromo hexavalente através da água de beber por período de 20 dias antes do acasalamento também foi relacionada aos efeitos de redução de ganho

de peso corpóreo das mães durante a gestação, aumento da perda de fetos no período de pós-implantação e redução do número de fetos viáveis em todos os níveis de doses avaliados no estudo (37, 70 e 87 mg/kg p.c./dia). Também foi observada uma maior incidência de alterações na ossificação da cauda dos fetos concebidos das mães tratadas com as maiores doses. Ainda, para os fetos do grupo tratado com a dose de 87 mg/kg p.c./dia, foram observados redução na ossificação dos ossos parietais (crânio), encurtamento de calda e maior incidência de manchas hemorrágicas subdérmicas no tórax e no abdômen (ATSDR, 2012).

Os resultados de um estudo de toxicidade ao desenvolvimento pré-natal do cromo trivalente em camundongos também demonstraram a manifestação de efeitos aos fetos após a exposição oral das mães. O efeito de redução significativa do peso relativo dos órgãos reprodutores dos filhotes cujas mães foram tratadas com a dose de 74 mg/kg p.c./dia de cromo (III) através da água de beber, a partir do dia 12 da gestação até o dia 20 da lactação (ATSDR, 2012).

GENOTOXICIDADE

Os compostos de cromo hexavalente são considerados genotóxicos sendo que o potencial de genotoxicidade desses compostos está diretamente relacionado à elevada solubilidade, alta biodisponibilidade e ao próprio mecanismo de ação do composto sobre as células. Os compostos de cromo hexavalente também são considerados mutagênicos nos ensaios *in vitro* com células de bactérias e de mamíferos. Por outro lado, os compostos de cromo trivalente não expressam genotoxicidade (Liu *et al*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Os compostos de cromo hexavalente são considerados carcinogênicos para humanos pela Internacional Agency for Research on Cancer (Grupo 1) (ATSDR, 2012). A exposição ocupacional aos compostos de cromo hexavalente pela via inalatória está diretamente relacionada ao aumento na incidência de câncer no pulmão. Os compostos de cromo que entram no organismo através da via inalatória podem causar câncer em outros tecidos, como ossos, próstata, sistema hematopoiético, estômago, rins e bexiga urinária (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Os estudos em animais indicaram que a exposição crônica ao cromo hexavalente, através da via oral, resultou em maior incidência de neoplasmas do trato digestivo em ratos e camundongos. Em ratos da linhagem F344, o estudo foi conduzido com exposição

de longo prazo através da água de beber, em níveis de dose equivalentes a 0; 0,21; 0,77; 2,1 e 5,9 mg/kg p.c./dia em machos e 0; 0,24; 0,94; 2,4 e 7,0 mg/kg p.c./dia em fêmeas. Além do aumento significativo da incidência de neoplasmas no trato digestivo, também foi observada maior incidência de neoplasias na mucosa oral e na língua para os grupos tratados com as maiores doses, de ambos os sexos (5,9 mg/kg p.c./dia em machos e 7,0 mg/kg p.c./dia em fêmeas).

Em camundongos, a exposição oral ao cromo hexavalente resultou no aumento da incidência de neoplasmas no duodeno, jejuno e íleo nos maiores níveis de dose, em ambos os sexos (2,4 e 5,9 mg/kg p.c./dia para machos e 3,1, e 8,7 mg/kg p.c./dia para fêmeas). Nesse estudo, os machos foram expostos aos níveis de dose de 0; 0,38, 0,91, 2,4 e 5,9 mg/kg p.c./dia, e as fêmeas foram expostas as doses de 0; 0,38; 1,4; 3,1, e 8,7 mg/kg p.c./dia.

CRIANÇAS

Pequenas doses de cromo (III) constituem um nutriente para a manutenção do metabolismo, variando de 0,2 a 24 microgramas de crômio por dia da infância à maturidade (ATSDR, 2004). Os dados sobre efeitos do cromo sob crianças são muito limitados, mas há relatos sobre a ingestão de dicromato amônico e potássico em doses relativamente altas que causaram derrames pleurais, broncopneumonias, alterações cardíacas e sanguíneas e hemorragias gastrointestinais (Clochesy, 1984 *apud* ATSDR, 2012).

3.1.9.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Dentro do organismo, o cromo hexavalente não é estável quimicamente, portanto sofre redução para cromo trivalente pela ação de agentes redutores. O cromo é capaz de lesionar as células durante este processo, gerando radicais livres e adutos de DNA, que se ligam de maneira inespecífica a diversos constituintes celulares. Por meio desse mecanismo o cromo hexavalente pode interferir em processos de replicação do DNA, síntese protéica, sinalização intracelular e apoptose; o que também pode estar relacionado ao potencial carcinogênico deste composto (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

3.1.9.6 LIMITES DE CROMO

3.1.9.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

MRLS

- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,000005 mg cromo (VI) /m³, para cromo hexavalente oriundo de névoas de trióxido de cromo; e para cromo hexavalente oriundo de névoas e aerossóis de outros compostos (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,0003 mg cromo (VI)/m³ para particulados derivados de compostos de cromo hexavalente (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,005 mg cromo (III)/m³ para particulados de compostos insolúveis de cromo trivalente (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,0001 mg cromo (III)/m³ para particulados de compostos solúveis de cromo trivalente (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição oral de duração intermediária): 0,005 mg cromo (VI)/ kg p.c./dia; baseado no efeito de anemia hipocrômica e microcítica observado em machos no 22º dia em estudo de toxicidade e carcinogenicidade (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição oral, exposição crônica): 0,0009 mg cromo (VI)/ kg p.c./dia; baseado nos efeitos de anemia hipocrômica e microcítica e lesões não neoplásicas no fígado, duodeno, pâncreas, linfonodos pancreáticos, linfonodos mesentéricos, e glândula salivar (ATSDR, 2012).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

CROMO (IV)

Para toxicidade crônica foi descrita a dose de referência diária de 0,02 mg/kg p.c./dia., com um fator de incerteza de 100. A exposição foi feita via oral, empregando ratos por um período de 1 ano. A dose (NOAEL) 2,4 mg/kg p.c./dia de dicromato de potássio.



CROMO (III)

Para toxicidade crônica foi descrita a dose de referência diária de 1,0 mg/kg p.c./dia, com um fator de incerteza de 1000. A exposição empregou ratos. A dose (NOAEL) 5 % (CR2O3) (USEPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

NÉVOAS DE ÁCIDO CRÔMICO E AEROSSÓIS DE CROMO (VI)

Para toxicidade subcrônica foi descrita a dose de referência diária de 0,000008 mg/m³, com um fator de incerteza de 90. A exposição foi realizada em humanos, avaliando efeitos de septo nasal. A dose (LOAEL) 0,002 mg/m³ ou 0,000714 mg/m³ (valor ajustado).

PARTÍCULAS DE CROMO (VI)

Para toxicidade subcrônica foi descrita a dose de referência diária de 0,0001 mg/m³, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi realizada em ratos, avaliando presença de lactato desidrogenase no fluido bronquioalveolar. A dose de efeito (BMD) 0,016 mg/m³ ou 0,034 mg/m³ (valor ajustado).

CROMO (IV)

Estudo realizado durante um ano, empregando ratos expostos a dicromato de potássio por meio da água de beber. Foi descrita a dose de referência diária de 0,003 mg/kg p.c./dia.

CROMO (III)

Para toxicidade crônica foi descrita a dose de referência diária de 1,5 mg/kg p.c./dia., com um fator de incerteza de 1000. A exposição foi realizada em ratos. A dose (NOAEL) 1.468 mg/kg p.c./dia (USEPA, 1998).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (inalatório e intermediário) = 1,00E-04 mg/Kg/dia

3.1.10 FERRO

Ferro é um metal de transição sólido à temperatura ambiente e um dos metais mais abundantes na crosta terrestre. São extraídos sob a forma de minérios como a magnetita e a hematita (óxidos) ou siderita (carbonato), porém a gama de espécies minerais que contém ferro é enorme. Sua aplicação é principalmente na produção de aço e outras ligas metálicas. A partir daí diversos são os produtos que utilizam ferro ou aço em sua estrutura e composição.

Naturalmente, os seres vivos possuem ferro em seu organismo como na hemoglobina, mielina e citocromos nas formas ferrosas (II) e férricas (III).

3.1.10.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O ferro é um elemento essencial para todas as formas de vida em quantidades traço. Em humanos, é necessário para a síntese das proteínas heme, que têm função no transporte de oxigênio e no metabolismo oxidativo, bem como participa de outros sistemas enzimáticos. A forma química do ferro é importante para avaliação da sua biodisponibilidade (IPCS/WHO, 2004). Entretanto, exposições a quantidades que causem intoxicação aguda e/ou crônica podem levar a efeitos adversos.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre câncer classifica o processo de fundição do ferro e do aço como um processo carcinogênico para humanos (IARC, 2012). Contudo, as conclusões referentes ao desenvolvimento de câncer pulmonar relacionado a atividades envolvendo poeiras ou fumos de ferro são controversas visto que a inalação de poeira de óxidos de ferro não ocasionou câncer pulmonar em estudos realizados em animais (HSDB, 2009).

O ferro é constituinte da hemoglobina, mioglobina e várias enzimas, portanto é um nutriente essencial para os seres humanos (Bothwell *et al.*, 1979). Além dessas formas funcionais, até 30% do ferro corporal é encontrado em formas de armazenamento como ferritina e hemossiderina (principalmente no baço, fígado e medula óssea) e uma pequena quantidade está associada à proteína de transporte sanguíneo transferrina.

O teor de ferro no corpo é regulado principalmente por meio de alterações na quantidade de ferro absorvido pela mucosa intestinal. A absorção de ferro é influenciada

pelas reservas corporais pela quantidade e natureza química do ferro nos alimentos ingeridos. Quando o suprimento alimentar de ferro absorvível é suficiente à mucosa intestinal regula a absorção de ferro de uma maneira que tende a manter constante o conteúdo de ferro no corpo. Na deficiência de ferro a eficiência da absorção de ferro aumenta (NAS, 1989).

Em pessoas saudáveis que aumentam a absorção de ferro não há relatos de toxicidade de ferro em alimentos além da ingestão a longo prazo. Efeitos deletérios da ingestão diária entre 25 e 75 mg são improváveis em pessoas saudáveis. Por outro lado, existem aproximadamente 2.000 casos de intoxicação por ferro a cada ano nos Estados Unidos, principalmente entre crianças pequenas que ingerem os suplementos de ferro medicinal formulados para adultos. A dose letal de sulfato ferroso para uma criança de 2 anos s é de aproximadamente 3 g; para adultos, varia de 200 a 250 mg / kg de peso corporal (NAS, 1989).

3.1.10.2 TOXICOCINÉTICA

O ferro heme é biodisponível enquanto a forma não heme tem a absorção influenciada pela solubilidade e por outros fatores da dieta, como a ingestão de ácido ascórbico (vitamina C) que aumenta a sua biodisponibilidade (Liu *et al.*, 2008).

A absorção envolve movimentação dos íons de ferro do lúmen intestinal por ação da proteína transportadora de metais divalentes (DMT-1) para as células da mucosa e então para o plasma, onde o ferro se liga à transferrina para ser transportado e distribuído (Liu *et al.*, 2008). A transferrina liga-se ao seu receptor na superfície das membranas celulares e por endocitose o ferro é liberado após dissociação do seu transportador (Liu *et al.*, 2008).

Aproximadamente 2/3 do ferro está na forma de hemoglobina, 10% na forma de mioglobina e enzimas que contêm ferro, e o restante fica estocado no fígado e em células reticuloendoteliais no baço e medula óssea (hemosiderina e ferritina) (Liu *et al.*, 2008). A absorção de ferro é modulada por um peptídeo produzido pelo fígado (hepcidina) em resposta à eritropoiese (Liu *et al.*, 2008).

Em doses terapêuticas o ferro é redistribuído para os tecidos, como medula óssea, fígado e sistema reticuloendotelial e provavelmente seja distribuído dessa mesma forma após intoxicação aguda por ferro. Em quadros de intoxicação por ferro foi observado

meia-vida plasmática de 6 horas. A principal via de excreção do ferro é pelo trato gastrointestinal através das fezes (Liu *et al.*, 2008). O ferro também pode ser eliminado aos poucos pelo suor, urina e descamação epitelial (DART, 2004).

3.1.10.3 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

A exposição excessiva aos fumos metálicos de ferro pode causar a “febre de fumos metálicos”, cujos sintomas são semelhantes a uma gripe, com febre, calafrios, mialgia, mal-estar, sensação de boca e garganta secas e cefaleia (Mendes, 2003).

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A toxicidade aguda do ferro inicia-se no trato gastrointestinal com ulcerações e erosões na mucosa do estômago. As manifestações clínicas são vômito, distensão abdominal, diarreia com sangue, que pode resultar em hipotensão imediata. A dor abdominal com diarreia e sangue sugere gravidade no quadro. Após um período quiescente no qual o ferro pode continuar a ser absorvido ocorre uma fase em que pode haver choque e acidose metabólica de 2 a 12 horas após a ingestão. O débito cardíaco pode diminuir apesar do tratamento de suporte, o que pode contribuir para a rápida evolução do choque, resposta inflamatória sistêmica e coagulopatia, que pode ser fatal dentro de algumas horas após a ingestão (DART, 2004).

Em seguida, há envolvimento do fígado entre o 2º e o 4º dia. As manifestações clínicas de dano hepático são variáveis e em raros casos pode ser fatal, sendo necessário transplante do órgão. Em alguns indivíduos pode ocorrer constrições que deixam cicatrizes, causando obstruções (DART, 2004).

IRRITAÇÃO DA PELE

Sais férricos são considerados irritantes à pele. Em estudo conduzido em coelhos utilizando o sal férrico - cloreto de ferro II (FeCl₂) foi observado irritação moderada à pele dos animais testados, como eritema, escaras e edema (OECD, 2004).

LESÕES OCULARES

A deposição do ferro metálico na córnea é capaz de produzir um “anel de ferrugem” marrom-amarelado produzindo irritação, hiperemia e inflamação conjuntival (HSDB, 2012). Sais férricos são considerados irritantes oculares. Em estudo conduzido em coelhos utilizando o sal férrico - cloreto de ferro II (FeCl_2), foram observados efeitos corrosivos graves (OECD, 2004).

IRRITAÇÃO RESPIRATÓRIA

Fumos de óxido de ferro inalados podem causar lesões brônquicas e causar diferentes graus de fibrose difusa que podem evoluir até a formação de conglomerados (Mendes, 2003). Pneumoconiose também pode ser desenvolvida nesta população, contudo, a maioria dos relatos envolve a exposição de uma mistura de várias substâncias dentre elas a sílica (HSDB, 2012).

CARCINOGENICIDADE

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) classificou o processo de fundição do ferro e do aço como um processo carcinogênico para humanos (IARC, 2012). As conclusões referentes ao desenvolvimento de câncer pulmonar relacionado a atividades envolvendo poeiras ou fumos de ferro são controversas, visto que a inalação de poeira de óxidos de ferro não ocasionou câncer pulmonar em estudos realizados com animais (HSDB, 2012).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

A intoxicação aguda por compostos contendo ferro está associada, na maioria dos casos, à ingestão acidental de medicamentos à base de compostos férricos por crianças e os principais sintomas relatados são irritação do trato gastrointestinal, com hematêmese (vômitos com sangue), úlceras, acidose metabólica, dano hepático e alteração na coagulação sanguínea, podendo chegar a quadros de falência renal e cirrose hepática (HSDB, 2012).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

A inalação crônica de poeiras de óxido de ferro pode causar pneumoconiose (HSDB, 2012). A presença de óxido de ferro na forma de poeira ou fumo pode causar

uma pigmentação nos pulmões denominada siderose, considerada uma forma benigna de pneumoconiose pelo quadro não evoluir para fibrose (Mendes, 2003).

Hemossiderose refere-se ao aumento de reservas de ferro na forma de hemossiderina. O teor de ferro no corpo pode aumentar 20-40 g até 10 vezes mais que os níveis normais. A hemocromatose refere-se à deposição excessiva de ferro que causa danos aos órgãos, muitas vezes resultando em fibrose. A inalação de fumaça de óxido de ferro ou poeira por trabalhadores em minas hemáticas (principalmente Fe_2O_3), trabalhadores de aço e soldadores pode produzir siderose (não fibrótica) e em alguns casos, silicose (fibrótica) no pulmão, com aumentos no ferro total do corpo. A sobrecarga hepática de ferro pela hemocromatose hereditária está associada a um alto risco de carcinoma hepatocelular, assim como a outras neoplasias malignas fígado (Liu *et al.*, 2008).

O aumento do ferro corporal pode influenciar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Sugere-se que o ferro atue como um catalisador por produzir danos por radicais livres podendo resultar em aterosclerose e doença cardíaca isquêmica (Liu *et al.*, 2008), tendo em vista que a mortalidade por doença cardiovascular está correlacionada com a sobrecarga de ferro no fígado (Liu *et al.*, 2008). Vários distúrbios neurodegenerativos estão associados ao metabolismo aberrante do ferro no cérebro, como neuroferritinopatia, ceruloplasminemia e manganismo (Liu *et al.*, 2008).

CRIANÇAS

Por compor parte de uma dieta saudável aos humanos, a deficiência e o excesso de ferro podem causar efeitos adversos à saúde. Crianças tendem a ser mais suscetíveis às intoxicações por ferro. A Academia Nacional dos Estados Unidos (NAS) determinou concentrações de ingresso diário para bebês até a fase adulta. Segundo a NAS a taxa de ingresso varia de 11 mg/dia a 15 mg/dia na adolescência (NAS, 2001).

3.1.10.4 MECANISMOS DE TRANSPORTE

Quando ingerido em grandes quantidades o ferro age diretamente nas membranas mucosas. Pode ocorrer sangramento para o lúmen, e haver inflamação difusa ou mesmo grandes perdas de fluidos se este processo atingir o intestino delgado, o qual pode passar por processo de necrose (DART, 2004).

Quando o ferro absorvido vai para a circulação sanguínea ocorre a conversão da forma férrica (+3) para a forma ferrosa (+2), o que libera íon hidrogênio para a circulação levando à acidose metabólica (DART, 2004). O dano hepático pode ocorrer pela absorção de ferro pelo sistema reticuloendotelial, especialmente pelas células de Kupffer no fígado. A concentração intracelular de ferro pode atingir um ponto de toxicidade e causar danos ao fígado. A toxicidade a outros órgãos parece ser decorrente do choque do que da ação direta do ferro (DART, 2004).

3.1.10.5 LIMITES DE FERRO

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 7,00E-01 mg/Kg/dia

- RfDo = 7,00E-01 mg/Kg/dia

3.1.11 MANGANÊS

O manganês é um metal que ocorre naturalmente em rochas e no solo sendo encontrado na natureza ligado ao oxigênio, enxofre e cloro. É encontrado nos minerais silicáticos, óxidos, hidróxidos e carbonatos. Seu principal minério é a pirolusita e a gama de utilizações é vasta, como baterias, aplicações no meio ambiente e agente corante.

3.1.11.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O manganês é um oligoelemento essencial e atua em diferentes funções metabólicas, celulares e como cofator para uma variedade de reações enzimáticas sendo fundamental para a boa saúde e bom funcionamento do organismo humano. É um composto naturalmente presente no meio ambiente em muitos tipos de rochas, podendo ser encontrado no ar, no solo, na água e nos alimentos, sendo a dieta a principal fonte de exposição da população em geral a esta substância. Entre os alimentos, as maiores

concentrações de manganês podem ser encontradas em grãos, feijão, nozes, legumes, chás e frutas (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Desta maneira, a população pode estar exposta ao manganês por meio do consumo de alimentos e da água, da inalação do ar, do contato dérmico com a água, com o solo e com produtos de consumo que contenham manganês. O tabaco ou o hábito de fumar, inclusive a inalação passiva dos fumos provenientes do tabaco, também são fonte de exposição ao manganês (ATSDR, 2012).

Assim a via oral é a via de exposição predominante para a população em geral e a via dérmica representa uma via de menor preocupação para a exposição ao manganês, uma vez que este metal é muito pouco absorvido pela pele. Já para a exposição ocupacional, considera-se a via inalatória como a principal via de exposição (ATSDR, 2012).

PERFIL TOXICOLÓGICO GERAL

Os sintomas da toxicidade do manganês podem aparecer lentamente dentro de alguns meses e até mesmo anos. Relatos de efeitos adversos resultantes da exposição ao manganês em humanos estão associados principalmente com inalação em ambientes ocupacionais (ATSDR, 2012).

Os problemas de saúde mais comuns relacionados à exposição pela via inalatória a altos níveis de manganês envolvem o sistema nervoso, que incluem efeitos relacionados às alterações comportamentais e nos movimentos que podem se tornar lentos e desajeitados. Essa combinação de sintomas, quando suficientemente severa, é chamada de manganismo. Outros efeitos do sistema nervoso, como movimentos lentos da mão, geralmente relacionado a concentrações mais baixas de manganês local de trabalho podem ser observados. A inalação de uma grande quantidade de poeira ou fumos contendo manganês pode causar irritação nos pulmões, o que pode levar à pneumonia. Alterações como perda de desejo sexual e danos aos espermatozoides também tem sido observada em homens expostos a altos níveis de manganês no ar do ambiente de trabalho. As concentrações de manganês que causam efeitos como movimentos lentos das mãos em alguns trabalhadores são aproximadamente vinte mil vezes superiores às concentrações normalmente encontradas no ambiente. Manganismo foi encontrado em alguns trabalhadores expostos a concentrações de manganês cerca de um milhão de vezes superiores às concentrações normais de manganês no ar (ATSDR, 2012).

Outros efeitos relacionados à exposição crônica ao manganês e ao distúrbio neurológico denominado manganismo, caracterizam-se por quadros de cefaleia, astenia, irritabilidade e comportamento psicótico manifestado por alucinações, instabilidade emocional e compulsões. Sonolência intensa seguida de insônia também ocorre nas fases iniciais da doença. Em caso de exposição prolongada ao manganês há evolução do quadro para fraqueza muscular, alterações da fala, incoordenação motora, tremores, parestesias e câimbras musculares. Nos estágios avançados ocorrem sialorreia, com rigidez muscular e desordens da marcha. O quadro inicial é reversível quando os sintomas se limitam aos distúrbios psicológicos e o trabalhador exposto ocupacionalmente é removido da exposição e uma vez estabelecidos os sintomas neurológicos, o quadro tende a persistir e progredir, mesmo na ausência de exposição (Mendes, 2003).

A legislação brasileira reconhece doenças relacionadas com a exposição ao manganês e seus compostos inorgânicos tóxicos tais como: demência e outras doenças específicas classificadas em outros locais, outros transtornos mentais decorrentes de lesão e disfunção cerebrais e de doença física, transtornos de personalidade e de comportamentos decorrentes de doença, lesão e de disfunção de personalidade, transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado, episódios depressivos, neurastenia (incluindo síndrome de fadiga), inflamação coriorretiniana, bronquite e pneumonite químicas agudas, bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica e efeitos tóxicos agudos (Mendes, 2003).

A inalação de altas concentrações de fumos de óxidos de manganês pode causar “febre dos fumos metálicos” caracterizada por quadros febris com duração de 24 a 48 horas de febre, calafrios, mialgia, mal-estar, sensação de boca e garganta secas e cefaleia (Mendes, 2003).

3.1.11.2 TOXICOCINÉTICA

Quando inalado apenas uma pequena quantidade do manganês presente no ar é absorvida. A absorção do manganês pela via inalatória é determinada pelo tamanho da partícula inalada, o que influenciará a extensão da absorção e da deposição das partículas no trato respiratório. Partículas pequenas que se depositam nas vias áreas inferiores são principalmente absorvidas para o sangue e fluidos linfáticos, enquanto partículas maiores depositadas na mucosa nasal podem ser transportadas diretamente para o cérebro, via