

1. MECANISMOS DE TRANSPORTE

Para a avaliação de risco à saúde humana e ecológica, compreender os mecanismos tóxicos das substâncias químicas de interesse (SQI) é de grande importância, pois conhecer os mecanismos de transporte, como elas se comportam no meio físico (no ar, água e solo), auxilia para correlacioná-las com os caminhos de exposição, seus respectivos receptores e seus potenciais efeitos adversos na saúde humana, animais e vegetais. Neste contexto a descrição dos mecanismos de transporte nos compartimentos, de cada metal analisado, é apresentada a seguir:

1.1 ALUMÍNIO

O alumínio (Al) é o metal mais abundante na crosta terrestre e ocorre em um único estado de oxidação (Al +3). Na natureza está sempre associado a micas, feldspatos, óxidos e hidróxidos. Seu comportamento depende das coordenações químicas e suas partições reagem e complexam moléculas. O transporte e a partição dependem das propriedades químicas do elemento. O pH, por exemplo, quando diminui resulta em um aumento da mobilidade de formas monoméricas do alumínio, podendo causar chuvas ácidas.

A liberação natural ocorre pelas partículas oriundas do intemperismo de rochas ou solos que são transportadas por correntes de ar. Em determinados eventos, o elemento pode ser liberado para a atmosfera a partir de erupções vulcânicas. Já a liberação antropogênica está associada às queimas de carvão e produção industrial de alumínio, sendo que os compostos são encontrados em silicatos, óxidos e hidróxidos.

Quando o Al entra em contato com a água, tem-se um íon tetravalente de alumínio cercado por seis íons de água. Ele pode ser encontrado em águas utilizadas no tratamento da bauxita, em processos industriais correlacionados ao mineral ou pela deposição de partículas da atmosfera diretamente nos corpos d'água. A sua liberação também está associada à lixiviação de rochas aluminosas.

Apesar de ser um dos elementos mais abundantes na crosta terrestre, presente em grande parte dos minerais primários, o Al pode ser lançado nos solos e sedimento naturalmente pelo intemperismo de rochas com a deposição de minerais argilosos sedimentares, como os aluminossilicatos, caulinita e montmorilonita. O intemperismo causa a liberação do silício e do alumínio que precipitam na forma de óxidos de alumínio hidratados como Gibbsita e Boemita, que compõe as lateritas e bauxitas (BODEK *et al.*

1988 *apud* ATSDR, 2008). Além disso, o Al pode chegar aos sedimentos e solos através de ações antropogênicas pelo descarte de resíduos de mineração ou processos industriais.

1.2 ANTIMÔNIO

O antimônio (Sb) possui quatro estados de oxidação, sendo a forma mais estável +5 (Sb V) e em menor quantidade a forma +3 (Sb III). Além disso, as formas orgânicas estão menos presentes no ambiente em relação às inorgânicas. O Sb (V) corresponde ao íon antimonita octaédrico $Sb(OH)_6$, enquanto Sb (III) corresponde ao ácido antimonoso não carregado, $Sb(OH)_3$ em sistemas de água com antimônio.

O Sb pode ser retido principalmente por adsorção como em minerais de argila ou óxidos e hidróxidos. Sb (III) absorve mais fortemente o oxidróxido de manganês (III) ($MnOOH$) que o hidróxido de alumínio $Al(OH)_3$ ou óxido-hidróxido de ferro (III) ($FeOOH$) (WILSON *et al.* 2010 *apud* ATSDR, 2017).

O comportamento desse elemento em sistemas solo-água é dependente das condições redox. Quanto maior a saturação em água no solo menor será as concentrações de antimônio. Para que o Sb (V) seja estável, este deve ocorrer sob condições redutoras. Além disso, o antimônio tem uma correlação positiva com o ferro e manganês no solo (MITSUNOBU *et al.* 2006).

Sb (III) se liga mais fortemente aos sólidos que Sb (V) e a absorção de ambos é altamente dependentes do pH. Em níveis de $pH < 7$, Sb (V) é quase completamente adsorvido. De acordo com o estudo realizado por MIRAVET *et al.* (2006) *apud* ATSDR (2017), por meio da atividade antropogênica, as cinzas da queima do carvão em usinas de energia contêm uma mistura de produtos químicos que podem ser distribuídos em solos, água doce, água do mar ou lençóis freáticos. Essa cinza é lixiviada e forma soluções com Sb (V) em um pH entre 1 e 12, de forma que o antimônio é parcialmente solubilizado em um pH 5 tornando-se cada vez mais solúvel em valores de pH ácido.

Estudos realizados em sedimentos de rios de um distrito de mineração em Idaho, EUA, mostrou que a liberação de Sb antimônio trivalente dos sedimentos aumentaram em pH baixo. Em contraste, a liberação de antimônio pentavalente a partir de sedimentos aumentou bruscamente em pH alto (pH 11,4). Já em pH 4,3 as concentrações de antimônio tri e pentavalente foram parecidas (MOK e WAI, 1990 *apud* ATSDR, 2017).

Vale ressaltar que o Sb não é um elemento químico que costuma bioconcentrar (USEPA 1980 *apud* ATSDR, 2017), porém algumas plantas podem absorvê-lo do solo devido a sua deposição na superfície (TSCHAN *et al.* 2009 *apud* ATSDR, 2017).

O ingresso de Sb na atmosfera está vinculado aos processos antropogênicos e naturais. Os antropogênicos envolvem usinas de queima de carvão, casas de fundição ou refinarias que empregam o uso de antimônio. Naturalmente, o ingresso ocorre pela erosão eólica, erupções vulcânicas, incêndios e fontes biogênicas (BELZILE *et al.*, 2011 e NRIAGU, 1989 *apud* ATSDR, 2017). Além disso, as partículas de poeira sopradas pelo vento podem conter antimônio em espécies minerais, como sulfetos e óxidos e estão associados a silicatos. Podendo também ser liberado na atmosfera como aerossol, oxidado como trióxido de antimônio por reação com oxidantes atmosféricos.

A maior parte do antimônio presente nas águas está presente no estado de oxidação pentavalente como as espécies antimonatos $Sb(OH)_6$ em condições aeróbicas (FILELLA *et al.* 2002 *apud* ATSDR, 2017). Já em condições de redução anóxica estão presentes espécies trivalentes, como $Sb(OH)_3$, $Sb(OH)_4$ e Sb_2S_4 são as formas mais termodinamicamente estáveis (FILELLA *et al.* 2002 *apud* ATSDR, 2017). A especiação de antimônio em vários tipos de águas naturais foi analisada em um estudo realizado em Varsóvia, na Polônia. Das 12 amostras obtidas a maioria do Sb total estava na forma pentavalente (GARBOS *et al.* 2000 *apud* ATSDR, 2017). O Sb ocorre naturalmente por correntes ou fluxos de água em contato com o solo ou rochas que contenham o elemento. Ações antropogênicas como, por exemplo, indústrias de mineração, fundição ou indústrias de refinaria também são responsáveis por sua liberação no meio ambiente.

Sendo um componente natural do solo, cuja transformação ocorre por meio da atividade microbiana (LUO *et al.* 2014 *apud* ATSDR, 2017), apesar de ocorrer em baixas concentrações e em locais específicos. É liberado a partir de processos erosivos e intempéricos ou pelo despejo ou descarte de resíduos de indústrias de fundição, em geral, naquelas que utilizam ou produzem antimônio ou o trióxido de antimônio (ECKEL e LANGLEY, 1988 *apud* ATSDR, 2017).

1.3 ARSÊNIO

O arsênio (As) ocorre naturalmente no meio físico. No solo e nos sedimentos pode ser transportado pelas ações dos ventos ou no escoamento superficial, podendo chegar a



corpos d'água e até chegar a em maiores profundidades sob condições oxidantes por meio da lixiviação.

Devido à atividade humana, o elemento pode chegar à superfície a partir de regiões de mineração e locais de tratamento de metais associados ao arsênio como cobre e chumbo. Locais de atividades agrícolas podem apresentar este metal, porém nestes casos o arsênio tende a permanecer imóvel nas camadas superiores do solo. Na natureza, o arsênio pode ser proveniente de erupções vulcânicas.

Em geral, o As tende a se particionar no solo ou em sedimentos sob condições oxidantes. A lixiviação não costuma transportá-lo em grandes profundidades, entretanto essa migração é mais eficiente em solos arenosos do que em solos argilosos. Dentre as características do solo, como pH, teor de matéria orgânica, teor de argila, ferro, teor de óxido, o conteúdo de óxido de alumínio e a capacidade de troca catiônica (CEC) na adsorção de vários metais, o parâmetro mais influente que afeta a adsorção de As é o teor de ferro do solo (JANSSEN *et al.* 1997).

O arsênio passa pelo processo de adsorção quando ocorre junto com óxidos de ferro e manganês, sendo liberado em condições redutoras (LAFORCE *et al.* 1998; MCGEEHAN 1996; MOK E WAI 1994 *apud* ATSDR, 2007). A dissolução química pode ocorrer rapidamente em pH alto e influenciada pela ação microbiana com níveis de nutrientes adequados (LAFORCE *et al.* 1998 *apud* ATSDR, 2007).

Estudos realizados com As (V) e As (III) a respeito das propriedades de sorção (SMITH *et al.* 1999 *apud* ATSDR, 2007) mostraram que a adsorção no solo e em sedimentos é rápida, variando de acordo com o teor do óxido de ferro presente e com a mineralogia. Em relação ao pH, entre 5 e 7, as espécies dominantes de As (V) são H_2AsO_4 e $HAsO_4^{2-}$, enquanto H_3AsO_3 neutro é a espécie dominante de As (III). Para solos contendo baixas quantidades de minerais oxidados, o pH teve pouco efeito na sorção de As (V), enquanto para solos oxidados, uma diminuição na sorção foi evidente à medida que o pH aumentou. Em contraste, a sorção de As (III) aumentou com o aumento do pH.

Na água, o transporte e a partição dependem da forma (estado de oxidação e contração) do arsênio e das interações com outros materiais presentes. Quando as formas são solúveis, movem-se pela água percorrendo grandes distâncias em rios, por exemplo (USEPA, 1979 *apud* ATSDR, 2007). No entanto, o As pode ser absorvido da água por solos e sedimentos, especialmente por argilas e óxidos de ferro, hidróxidos de alumínio, compostos de manganês e material orgânico (USEPA, 1979, 1982c; WELCH *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007).



As concentrações de As na água subterrânea, sob condições de oxidação e redução leve são controladas por adsorção. A extensão da adsorção de arsênio sob condições de equilíbrio é caracterizada pelo coeficiente de distribuição (K_d) que mede a taxa de partição de equilíbrio do contaminante adsorvido ao dissolvido. O K_d depende do pH da água, da oxidação do arsênio e temperatura. Em águas ácidas e neutras, o As (V) é amplamente adsorvido, enquanto o As (III) é relativamente menos adsorvido (ATSDR, 2007).

O arsênio inorgânico trivalente existe predominantemente como ácido arenoso (H_3AsO_3) no pH ambiental e não é fortemente adsorvido a sólidos e sedimentos em suspensão na coluna de água. Já o arsênio pentavalente inorgânico ocorre como H_2AsO_4 e $HAsO_4$ com grande capacidade de adsorção em relação ao trivalente (ATSDR, 2007). Em águas neutras e ácidas, o As (III) é menos adsorvido que As (V).

Quando liberado em rios por ações antropogênicas, move-se a jusante tanto na água quanto nos sedimentos, acumulando em animais, apesar de não acumular em níveis tróficos (EISLER, 1994; FARAG *et al.* 1998; WILLIAMS *et al.* 2006 *apud* ATSDR, 2007). Já na atmosfera, para onde vai a maior quantidade, o As provém de processos de alta temperatura como combustão de carvão e óleo, operações de fundição e incineração de resíduos, ocorrendo como partículas finas com um diâmetro médio de massa de cerca de 1 μm (COLES *et al.* 1979; PACYNA 1987 *apud* ATSDR, 2007) podendo ser levadas pelo vento por quilômetros durante 7 a 9 dias (USEPA, 1982b; PACYNA, 1987 *apud* ATSDR, 2007). Com a precipitação atmosférica, o As chega até áreas costeiras e interiores próximos a indústrias. As plantas absorvem o arsênio do solo pelas raízes, porém em pouca quantidade.

Na atmosfera, é liberado como trióxido de carbono e, em menor quantidade, como arsinos (USEPA, 1982b *apud* ATSDR, 2007), onde sofre oxidação para o estado pentavalente e misturas das formas trivalente e pentavalente. Na água, pode sofrer uma série complexa de transformações, incluindo redução da oxidação, troca de ligantes, precipitação e biotransformação (USEPA, 1979, 1984a; SANDERS *et al.* 1994; WELCH *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007). Os fatores que mais influenciam os processos de destino na água incluem Eh, pH, concentrações de íons sulfeto e sulfeto metálico, concentrações de ferro, temperatura, salinidade, distribuição e composição da biota, estação e natureza e concentração da matéria orgânica natural (USEPA, 1979; FARAGO, 1997; REDMAN *et al.* 2002; WAKAO *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007). Já no solo e nos sedimentos, os

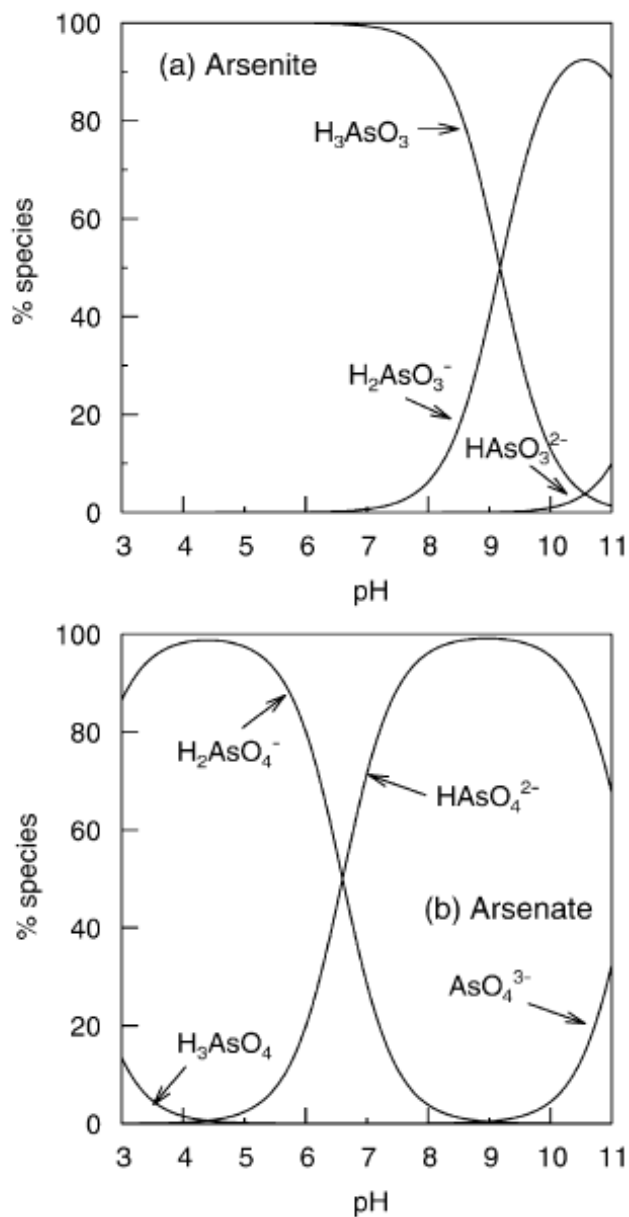
processos que acontecem são mais complexos envolvendo muitos processos bióticos e abióticos.

Em ambientes aquáticos oxigenados, o arsênio (V) possui maior estabilidade, ao passo que, quanto mais redutor o ambiente, o arsênio (III) passa a ser mais estável. A solubilidade de arsênio na água tende a aumentar proporcionalmente com o pH. O potencial redox (Eh) e pH condicionam a especiação do As em águas naturais, conforme Figura 1 e Figura 2.

A proporção das espécies de As ocorre de forma similar em solos e sedimentos, e variam conforme pH e Eh (volts) (Figura 3). As maiores proporções de As ocorrem como As (III) e As (V). Em condições oxidantes, o As (V) é predominante, enquanto em condições moderadamente oxidantes o As (V) pode ser reduzido para As (III). As espécies orgânicas de arsênio, como MMA (V), DMA (V) e TMAO ocorrem após metilação. As formas trivalentes MMA (III) e DMA (III) são rapidamente oxidadas quimicamente e biologicamente (ABDULLAH *et al.*, 1995 *apud* WANG & MULLIGAN, 2006).

Figura 1. Especiações do As (arsenito e arseniato) em função do pH.

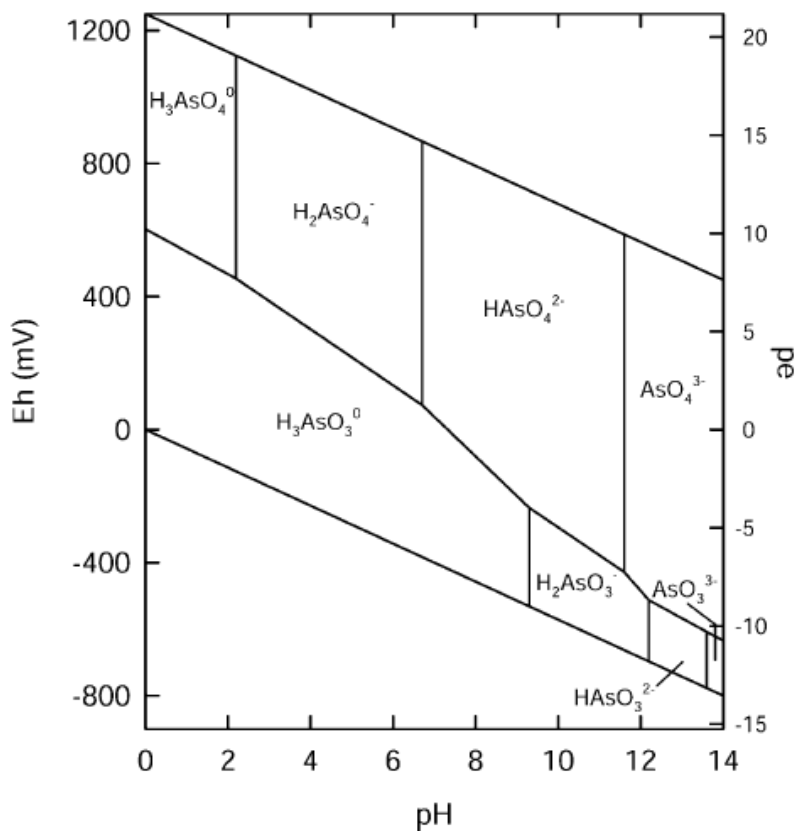




Fonte: Extraído de SMEDLEY & KINNIBURGH (2002)



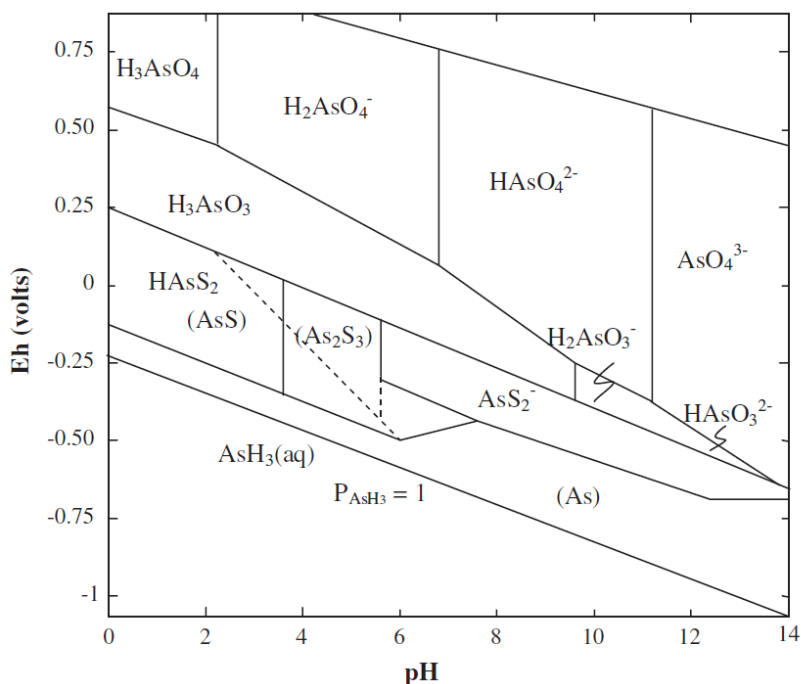
Figura 2. Diagrama pH-Eh de arsênio para águas.



Fonte: Extraído de SMEDLEY & KINNIBURGH (2002)

Figura 3. Diagrama pH-Eh de arsênio em condição de 25,8 °C e 101.3 kPa para solos e sedimentos.





Fonte: Extraído de WANG & MULLIGAN (2006)

1.4 BÁRIO

O bário (Ba) ocorre naturalmente no meio físico em minerais como a barita e a witherita, ou como traços em rochas ígneas e sedimentares. O transporte ocorre principalmente pelo intemperismo dessas rochas ou minerais que são levados pela água ou pelos ventos (ATSDR, 2007). Já pela atividade antropogênica, grande parte do bário presente no meio ambiente é proveniente da atividade industrial em formas pouco dispersas (NG e PATTERSON, 1982 *apud* ATSDR, 2010) presente na atmosfera como partículas. No ar, o Ba é removido por deposição úmida e seca, apesar das alterações em sua especiação (USEPA, 1984 *apud* ATSDR, 2007). Sob condições naturais formará compostos no estado de oxidação +2 (BODEK *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007).

Quando em contato com a água, o bário precipita na forma de sal insolúvel como BaSO₄ ou BaCO₃, além de adsorver partículas em suspensão por meio da formação pares de íons com ânions naturais como bicarbonato ou sulfato na matéria (BODEK *et al.* 1988; USEPA 1984; GIUSTI *et al.* 1993; LAGAS *et al.* 1984; TANIZAKI *et al.* 1992 *apud* ATSDR, 2007). As fontes naturais de bário para a água são as rochas e minerais que o contém e são intemperizados pelo meio. Fontes antropogênicas estão associadas ao

descarte de águas contaminadas ou em concentrações elevadas nos rios e oceanos (ATSDR, 2007).

Quando rios entram em contato com oceanos, devido à presença do alto teor de sulfato, são precipitados sais de sulfato de bário diminuindo a quantidade de bário na superfície (BENES *et al.* 1983 *apud* ATSDR 2007). Nos sedimentos, o Ba se encontra na forma de sulfato de bário (barita). Em sedimentos de silte grossos, por exemplo, quando entram em um ambiente turbulento, trituram o sulfato de bário das partículas de sedimento, acumulando-se baritos densos (MEREFIELD 1987 *apud* ATSDR, 2007).

Outro mecanismo importante de remoção de bário são os organismos vivos marinhos que o absorvem como peixes e algas. Nos solos pode ser absorvido por plantas ou transportado por precipitação (BATES 1988 *apud* ATSDR, 2007) bioconcentrando. Em alguns casos, a troca catiônica é alta, de forma que a mobilidade é limitada pela adsorção (BATES, 1988; KABATA-PENDIAS e PENDIAS, 1984 *apud* ATSDR, 2007).

Na maioria dos solos, a mobilidade desse elemento é baixa, pois forma sais insolúveis em água e o íon de bário é incapaz de formar complexos solúveis com ácidos flúvico e húmico (WHO, 2001 *apud* ATSDR, 2007). As principais propriedades que influenciam o transporte do bário para as águas subterrâneas são a capacidade de troca catiônica, o pH e o teor de carbonato de cálcio (CaCO_3). Se o teor de carbonato de cálcio for alto, a mobilidade será reduzida devido a formação de BaCO_3 (LAGAS *et al.* 1984 *apud* ATSDR, 2007) assim precipitará como sulfato de bário na presença de íons sulfato (BODEK *et al.* 1988; LAGAS *et al.* 1984 *apud* ATSDR, 2007). Caso esteja na presença de cloreto, o bário ficará mais móvel e terá maior probabilidade de ser lixiviado dos solos devido à alta solubilidade do cloreto de bário em comparação com outras formas químicas (BATES 1988; LAGAS *et al.* 1984 *apud* ATSDR, 2007).

Em relação ao pH do solo, quanto maior a acidez, mais móvel o bário se torna (OMS, 2001 *apud* ATSDR, 2007). Quando transportado junto a ácidos graxos, torna-se mais móvel devido a menor carga desses complexos e subsequente redução na capacidade de adsorção (LAGAS *et al.* 1984). Assim como no meio aquoso, as fontes naturais de Ba estão associadas ao intemperismo das rochas e minerais que o contém. Ações antropogênicas como o descarte e depósitos de rejeitos ou de solos industriais contendo bário são fontes relevantes (ATSDR, 2007).

No ar, o bário sofre oxidação, principalmente se o ar for úmido, e permanece na atmosfera por vários dias dependendo do tamanho, da natureza do particulado e das condições ambientais (USEPA, 1984; WHO, 2001 *apud* ATSDR, 2007). O bário é

liberado na atmosfera principalmente por atividades industriais, onde são emitidas grandes quantidades de gases de queima de combustível ou carvão, por exemplo, sendo transportado na forma particulada.

1.5 BORO

O Boro (B) nunca é encontrado sozinho da natureza e está sempre ligado ao oxigênio. Na atmosfera pode estar na forma de partículas ou aerossóis como boretos, óxidos de boro, boratos, boranos, compostos de organoboro, compostos de boro de halogeneto ou borazinas. Dependendo das condições atmosféricas e do tamanho das partículas, quando transportado pelo vento, o boro possui meia vida na ordem de dias (NRIAGU, 1979 *apud* ATSDR, 2010). Na água, os boratos são solúveis e são transportados para a atmosfera por precipitação e deposição a seco (USEPA, 1987 *apud* ATSDR, 2010), além de passarem facilmente por hidrólise formando o ácido monobásico fraco eletricamente neutro, ácido bórico (H_3BO_3) e o íon monovalente $B(OH)_4$. Caso a solução esteja concentrada, o boro pode se polimerizar formando arranjos moleculares complexos. O boro é liberado na atmosfera, de forma natural, por meio de oceanos, vulcões e vapor geotérmico. A liberação antropogênicas se dá por usinas a vapor geotérmica (carvão), usinas químicas e instalações de fabricação de fibra de vidro e outros produtos (ATSDR, 2010).

Estudos realizados em minerais com boro em sua composição concluíram que o elemento é altamente solúvel em água (RAI *et al.* 1986 *apud* ATSDR, 2010) e caso esses minerais sejam tratados convencionalmente com água residual, ele não será removido significativamente (MATTHIJS *et al.* 1999; PAHL *et al.* 2001; WAGGOTT 1969 *apud* ATSDR, 2010). Além disso, também pode ser precipitado junto com alumínio, silício ou ferro para formar compostos de hidroxborato nas superfícies de minerais (BIGGAR e FIREMAN, 1960 *apud* ATSDR, 2010). Podem ser introduzidos na água por meio do esgoto municipal, detergentes, resíduos de usinas de queima de carvão, fundições de cobre e indústrias que usam boro. Também é encontrado em águas residuais geotérmicas e fontes termais usadas para geração e aquecimento (ATSDR, 2010).

O boro é naturalmente introduzido no solo pelas águas de chuvas, intemperismo, dessorção de argilas e decomposição de matéria orgânica. Fontes antropogênicas incluem aplicação de fertilizantes ou herbicidas contendo boro, aplicação de cinzas, lodo de esgoto, o uso de águas residuais para irrigação ou o descarte de terra de resíduos

industriais (ATSDR, 2010). Quando o boro se encontra a base de água, pode facilmente ser absorvido por solos e sedimentos, onde as reações de adsorção e dessorção são os principais mecanismos que definem o destino do boro (RAI *et al.* 1986 *apud* 2010) sendo que esses processos dependem diretamente do pH da água e da composição química do solo e dos sedimentos. A quantidade de óxido de alumínio amorfo no solo é a propriedade que mais influencia a mobilidade do boro. Quanto maior a quantidade deste óxido, maior a mobilidade do boro (BINGHAM *et al.* 1971 *apud* 2010). Além disso, a quantidade de óxido de ferro também influencia a mobilidade do boro, porém com menos intensidade (SAKATA, 1987 *apud* ATSDR, 2010).

Quando há a formação de fases solidas nas superfícies minerais e/ou liberação lenta de boro por difusão do interior de minerais argilosos, a adsorção do boro pode não ser reversível em alguns solos (RAI *et al.* 1986; GRIFFIN e BURAU 1974 *apud* ATSDR, 2010). No caso desse elemento, a bioacumulação é pouco provável.

1.6 CÁDMIO

O cádmio (Cd) ocorre naturalmente no meio físico em minerais e ligado a outros metais ou como traços em rochas fosfáticas, bem como há contribuição de erupções vulcânicas em sua emissão. Fontes antropogênicas incluem atividades mineradoras, produção e refino de minérios associados ao cádmio e indústrias que utilizem produtos com cádmio (ATSDR, 2012).

A maior parte do Cd na natureza se particiona no solo quando liberado. Mesmo no ar, acaba formando um fluxo líquido para o solo (MORROW 2001; WILBER *et al.* 1992 *apud* ATSDR, 2012). O cádmio pode ser liberado no ambiente por emissões de incineradores de resíduos municipais, produção de metais não ferrosos e outros processos de alta temperatura (MORROW, 2001 *apud* ATSDR, 2012). Dependendo do tamanho, quando liberado na atmosfera por combustão pode estar na faixa respirável e está sujeito a transporte de longo alcance (STEINNES e FRIEDLAND 2006; WILBER *et al.* 1992 *apud* ATSDR, 2012) na ordem de milhares de quilômetros com tempo de residência atmosférico de 1 a 10 dias antes da deposição (USEPA, 1980d *apud* ATSDR, 2012). No caso das partículas maiores, como as provenientes de fundições, a deposição se dá pelo processo gravitacional em áreas a jusante do vento poluente. Esse elemento pode se dissolver nas gotículas de água atmosférica e ser removido por deposição úmida.

Em ambientes aquáticos, o cádmio é mais móvel que a maioria dos outros elementos traço e em geral suas afinidades de ligantes complexantes seguem a ordem dos ácidos húmicos (USEPA, 1979 *apud* ATSDR, 2012). Pequenas quantidades de Cd podem ser transportadas com partículas grossas ou até mesmo coloides e este trocar de lugar com o cálcio em águas não poluídas, enquanto em águas poluídas a adsorção ocorre por substâncias húmicas (USEPA, 1979 *apud* ATSDR, 2012).

A concentração do cádmio na água é inversamente proporcional ao pH e a concentração do material orgânico, pois o Cd nesse caso, só existe na forma +2, que não é influenciada pelo potencial oxidante ou redutor. No entanto, em ambiente redutor o sulfeto de cádmio pode ser formado e como este é pouco solúvel, ele tende a se precipitar (USEPA, 1983c; MCCOMISH e ONG, 1988 *apud* ATSDR, 2012). Em condições de baixa salinidade prevalece o cádmio livre (iônico) considerado uma forma tóxica (SPRAGUE, 1986 *apud* ATSDR, 2012). Seu tempo de permanência na água varia em torno de 4 a 10 dias (WESTER *et al.* 1992, *apud* ATSDR, 2012).

Em relação aos sedimentos, os processos mais importantes para o transporte do cádmio em leitos são a precipitação e a sorção. A adsorção ocorre devido ao ácido húmico presente enquanto o aumento sorção depende diretamente do aumento do pH. As bactérias também desempenham um papel importante na partição do cádmio da água para os sedimentos (BURKE e PFISTER 1988 *apud* ATSDR, 2012). A probabilidade dessa SQI ser mobilizada pela ressuspensão de sedimentos ou atividade biológica diminui quando ela está associada a minerais de carbonato, precipitado como composto sólido estável ou coprecipitado com óxidos de ferro hidratado (ATSDR, 2012). Sob condições variáveis de pH, salinidade e potencial redox, o Cd pode se dissolver dos sedimentos e retornar para a água (DOI 1985; USEPA 1979; FEIJTEL *et al.* 1988; MUNTAU e BAUDO 1992 *apud* ATSDR, 2012). Além disso, como é um composto que não forma compostos voláteis na água, a partição do ambiente aquático para a atmosfera não ocorre (USEPA 1979 *apud* ATSDR, 2012).

No solo os fatores que mais influenciam o transporte do cádmio são o pH, as reações de oxidação-redução e a formação de complexos (BERMOND e BOURGEOIS, 1992; HERRERO e MARTIN, 1993 *apud* ATSDR, 2012). Na presença de minerais argilosos com carga negativa, essa SQI pode realizar reações de troca. Caso isso aconteça, só há reversibilidade caso o pH seja ácido, pois a adsorção aumenta com o pH. A diminuição da mobilidade do cádmio no solo está diretamente ligada ao aumento da umidade, já que este fica retido. O cádmio, no entanto, pode ser lixiviado, especialmente em condições



ácidas (ELINDER 1985a; EPA 1979 *apud* ATSDR, 2012). As partículas de Cd podem ser arrastadas para o ar ou corroídas pela água, resultando em sua dispersão nesses ambientes (USEPA, 1985a *apud* ATSDR, 2012). O Cd é um componente natural do solo, em conjunto com outros metais. Em regiões de mineração de rochas fosfáticas ou em regiões que utilizam agrotóxicos ou fertilizantes a base de fosfatos pode haver maior concentração de cádmio no solo. Ainda, descartes de efluentes ou resíduos de solo contaminado ou produtos que contenham cádmio podem aumentar sua concentração no meio.

As plantas absorvem facilmente essa SQI do solo, entrando na cadeia alimentar de animais e humanos por bioacumulação. Os pHs baixos favorecem essa absorção que é potencializada pelas chuvas ácidas (ELINDER, 1992 *apud* ATSDR, 2012).

1.7 CHUMBO

O chumbo (Pb) é liberado na natureza principalmente por atividades antropogênicas, como em indústrias e fábricas de fundições de metais e baterias. (ATSDR, 2007). A principal via de mobilidade do chumbo é a atmosfera, onde é transportado pelo ar na forma de aerossóis submicrônicos viajando grandes distâncias (USEPA, 2006 *apud* ATSDR, 2019), após a dispersão, o chumbo em partículas finas é removido da atmosfera por deposição úmida, enquanto as partículas grossas por deposição seca (ATSDR, 2019). Caso se ligue ao solo e ao pó de estradas podem ser ressuspensos. O tamanho das partículas interfere na aerodinâmica, as partículas grandes se depositam mais rapidamente e próximas à fonte de emissão, enquanto as partículas menores tendem a se depositar a milhares de quilômetros da fonte de emissão (ATSDR, 2019).

Na água, a mobilidade do chumbo depende do pH e da força iônica da água. Em pH acima de 5,4, os carbonatos $PbCO_3$ e $Pb_2(OH)_2CO_3$ limitam a quantidade de Pb solúvel. A concentração de carbonato é dependente da pressão parcial de dióxido de carbono, pH e temperatura (USEPA, 1986 *apud* ATSDR, 2019). Nos rios, grande parte da quantidade de Pb se encontra na forma coloidal ou de partículas maiores não dissolvidas de carbonato de Pb, óxido de Pb, hidróxido de Pb ou outros compostos de Pb incorporados em outros componentes de partículas de superfície provenientes do escoamento. Adicionalmente, pode ser transportado junto com a matéria orgânica na água, podendo ocorrer também

como íons sorvidos ou como partículas minerais em sedimentos (ATSDR, 2019). O particionamento água-solo pode ocorrer com o Pb sendo adsorvido nas superfícies das partículas coloidais de forma instável. Na água, o chumbo é liberado principalmente por efluentes industriais, geralmente de indústrias que extraem, produzem ou utilizam compostos com a substância em questão.

Em relação ao chumbo no solo e nos sedimentos, ele geralmente permanece imóvel, porém existe a possibilidade de chegar até as águas subterrâneas devido ao escoamento superficial ou lixiviação, exceto em condições ácidas (USEPA, 1986; NSF, 1977 *apud* ATSDR, 2019), sendo seu acúmulo por meio da deposição atmosférica. O Pb possui uma grande capacidade de absorver elementos do entorno, porém não se dissolve facilmente na água presente nos poros, o que torna sua lixiviação um processo lento (ATSDR, 2019). A absorção desse elemento pelo solo depende de fatores como a solubilidade dos contaminantes, condutividade hidráulica do solo, composição da solução do solo, matéria orgânica, conteúdo mineral da argila do solo, pH e atividade microbiana (USEPA, 2006 *apud* ATSDR, 2019). O pH do solo é o fator que mais influencia as taxas de migração, solubilidade e fitodisponibilidade do chumbo.

As taxas de migração de Pb no solo são aumentadas em pH baixo, pois nessa situação as espécies metálicas ligadas a carbonatos, hidróxidos e outros componentes do solo têm maior probabilidade de se dissolver em solução (ATSDR, 2019). Em condições redutoras ou com presença de matéria orgânica, a mobilidade é potencializada. A adsorção nas interfaces minerais, a formação de complexos de metais orgânicos estáveis ou quelatos com matéria orgânica do solo e a precipitação de formas sólidas moderadamente solúveis do composto afetam o destino do chumbo, de modo que todos estes fatores dependem diretamente do tipo do solo, tamanho da partícula, teor de matéria orgânica, pH, presença de coloides e óxidos de ferro inorgânicos, capacidade de troca catiônica (CEC) e quantidade de Pb no solo (NSF, 1977; REDDY *et al.* 1995 *apud* ATSDR, 2019). O chumbo pode entrar nas águas superficiais a partir do solo, por meio de lixiviação e erosão dos particulados do solo. Assim como no meio aquoso, as fontes naturais de chumbo estão associadas ao descarte de solos contaminados ou resíduos industriais. O chumbo na forma particulada na atmosfera também contribui para o aumento da concentração do elemento no solo (ATSDR, 2007).



1.8 COBALTO

O cobalto (Co) é lançado para a atmosfera em forma de partículas, pois seus compostos não são voláteis. Seu transporte depende de tamanho e da densidade dessas partículas, bem como das condições meteorológicas, voltando à superfície (água, solo e sedimentos) por meio da chuva ou deposição seca (ATSDR, 2004). As partículas mais grossas e mais aerodinâmicas ($> 2 \mu\text{m}$) podem viajar cerca de 10 km, concentrando-se em volta das fontes de emissão. As concentrações do elemento em rochas, minerais, plantas e animais são tratadas como traço, sendo fontes naturais, atividades vulcânicas e incêndios florestais. Fontes antropogênicas incluem a queima de combustíveis fósseis e tratamento de minérios associado ao cobalto (ATSDR, 2004).

Sedimentos e solos, como na maioria dos metais, costumam ser o repositório final de metais como o cobalto, porém dependendo das condições, este pode ser liberado na água. Ele pode ser transportado na forma dissolvida ou, no caso das partículas maiores, como sedimento em suspensão em rios, lagos e mar por correntes oceânicas, depositando-se em áreas de sedimentação ativa. Diferente da maioria dos elementos traço que são transportados em ambientes aquáticos por suspensão, o cobalto varia muito. Na água, o cobalto pode ocorrer naturalmente nas águas do mar ou águas subterrâneas, pelo contato com solos e rochas. Ações antropogênicas estão associadas aos efluentes industriais, geralmente de indústrias que extraem, produzem ou utilizam compostos com a substância em questão (ATSDR, 2004).

Em ambientes aquáticos, o cobalto costuma se ligar fortemente a substâncias húmicas. Caso haja a presença de ácidos húmicos e bactérias, os ácidos húmicos podem ser alterados e decompostos alterando as características de ligação. O pH também exerce influência no seu transporte, principalmente na migração do Co na água superficial, bem como a natureza do material húmico e da proporção de metal (ATSDR, 2004). Em geral, sua absorção se dá em torno de 1 a 2 horas.

Nos sedimentos, o potencial redox controla o comportamento do cobalto. Em condições de redução moderada o cobalto é liberado como Co^{2+} e, na presença de sulfeto, forma CoS (ATSDR, 2004). Nos solos, a mobilidade está inversamente relacionada à força com que é absorvido pelos constituintes do solo (ATSDR, 2004). Se estiver na presença de substâncias orgânicas, óxidos de ferro e manganês e materiais cristalinos como aluminossilicatos, o cobalto pode ficar retido. Materiais óxidos tendem a absorver

grandes quantidades de cobalto, ao contrário de minerais argilosos (MCLAREN *et al.* 1986 *apud* ATSDR, 2004). Solos próximos às regiões de mineração, rochas fosfáticas ou indústrias de processamento de minérios tendem a possuir maior teor de cobalto. Geralmente, cobalto apresenta baixa mobilidade por ser facilmente adsorvido por óxidos de ferro e manganês, e essa adsorção tende a aumentar conforme o meio se torna mais ácido ou na presença de coloides móveis (ATSDR, 2004). Caso o solo seja argiloso, a adsorção ocorrerá por meio de trocas catiônicas entre o cobalto e a argila. A complexação orgânica também aumenta a mobilidade e ocorre, por exemplo, devido à formação de lodo de esgoto (GERRITSE *et al.* 1982; WILLIAMS *et al.* 1985 *apud* ATSDR, 2004).

Apesar das quantidades serem pouco significativas, as plantas absorvem o cobalto do solo pelas raízes, além de ser obtido da atmosfera pelas suas folhas. Os peixes também absorvem essa SQI dos sedimentos e da água, que se acumula nas vísceras e escamas (ATSDR, 2004).

1.9 COBRE

Assim como na maioria dos elementos, o cobre (Cu) é inserido na atmosfera como material particulado por meios naturais como erupções vulcânicas ou por fontes antropogênicas que consistem nas queimas de carvão, incineração de resíduos municipais e zonas de fundição. É retirado da atmosfera por meio de sedimentação gravitacional, fixação das partículas nas gotículas das nuvens, deposição a seco ou colisão com a água da chuva. Como fatores que influenciam sua remoção, tem-se o tamanho das partículas, velocidade dos ventos e turbulência. Quando estão no ar, formam partículas se ligando ao oxigênio, carbono ou enxofre. Pequenas partículas podem permanecer na troposfera por até 30 dias (ATSDR, 2004).

Na água, o cobre também como material particulado se deposita sendo absorvido pela matéria orgânica, óxidos de manganês e ferro e argila (tanto na água quanto nos sedimentos) (ATSDR, 2004). Na coluna d'água, o período de adsorção alcança o equilíbrio entre 1 e 24 horas após a introdução do cobre (HARRISON e BISHOP, 1984 *apud* ATSDR, 2004). O ingresso de cobre na água está amplamente associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes, ou por ações antropogênicas através do descarte industrial. A concentração média natural de

cobre nas águas varia de 4 a 10 ppb, predominantemente na forma +2 na forma complexada (ATSDR, 2004).

O cobre presente no solo é proveniente do descarte de resíduos sólidos, usos agrícolas e da deposição atmosférica e acaba sendo absorvido principalmente nas camadas superficiais (ATSDR, 2004). A mobilidade é controlada por interações físico-químicas em que a SQI é adsorvida a matéria orgânica, óxidos de ferro e manganês, minerais de argila, minerais de carbonato ou ferro hidratado (USEPA 1979; FUHRER, 1986; JANSSEN *et al.* 1997; PETRUZZELLI, 1997; TYLER e MCBRIDE, 1982 *apud* ATSDR, 2004). A lixiviação é controlada pelo tipo de solo e pelo pH, em solos arenosos, por exemplo, quanto mais baixo o pH maior o potencial de ser lixiviado. Outros fatores que influenciam a mobilidade são: a força iônica (afeta a carga superficial e a interação iônica), os microrganismos presentes (afetam a absorção e a assimilação) e a quantidade de matéria orgânica (quanto menor a quantidade de M.O., mais influentes serão o conteúdo mineral ou quantidade de óxidos de Fe, Mn e Al na adsorção) (ATSDR, 2004). A concentração média natural em solos varia de 5 a 70 mg/Kg, podendo ser maior próximo a regiões minerárias (ATSDR, 2004).

1.10 CROMO

3.2

O cromo (Cr) é liberado na natureza majoritariamente por ação antropogênica e 40% do metal está na sua forma hexavalente, que é estável no ar, mas tende a reduzir para a forma trivalente no solo e água. Existem estudos que indicam que o cromo, especialmente na sua forma trivalente, é um dos metais que possui menor mobilidade no solo (SAHUQUILLO *et al.*, 2003 *apud* ATSDR, 2012).

Na atmosfera, o Cr está presente como partículas e são raras formas gasosas (CARY, 1982; KIMBROUGH *et al.* 1999; SEIGNEUR e CONSTANTINOU, 1995 *apud* ATSDR, 2012); o tamanho e a densidade dessas partículas controlam o transporte e a partição desse elemento, enquanto a deposição se dá de maneira úmida e seca, tanto na terra quanto na água. O transporte na interface água-atmosfera não acontece, pois o cromo não volatiliza a partir da água com exceção dos sprays marítimos. A liberação de cromo para atmosfera provém principalmente de zonas industriais onde há queima de

combustíveis e produção e refino de metais, mas pode chegar naturalmente por erupções vulcânicas e fluxos de gás natural.

Na água, o Cr é depositado no sedimento e o pouco que permanece na coluna d'água está nas formas solúvel e insolúvel. Ocorre como cromo (III) em forma sólida e em suspensão, adsorvidos em óxidos de ferro, materiais orgânicos e argilosos (ATSDR, 2012). O ingresso de cromo na água está amplamente associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes, ou por atividades antropogênicas pelos descartes industriais. O cromo (VI) solúvel é persistente nos corpos d'água e tendem a ser reduzidos para forma (III) (ATSDR, 2004).

Em relação ao solo, o transporte do cromo depende da sua especiação, que é controlada pelo pH e pelo potencial redox do solo (ATSDR, 2004). Em geral, a forma mais presente nos solos é o cromo (III) que possui solubilidade e reatividade baixa, reduzindo sua mobilidade (BARNHART 1997; JARDINE *et al.* 1999; ROBSON 2003 *apud* ATSDR, 2012). Em condições oxidantes, o cromo (VI) se torna relativamente mais solúvel e, conseqüentemente, mais móvel (ATSDR, 2012). Descartes industriais ou deposição inadequada de solos contaminados são grandes contribuintes para elevar a concentração de Cr no solo.

1.11 FERRO

O ferro (Fe) é liberado ao meio físico por fontes naturais e antropogênicas, principalmente, nas formas inorgânicas de valências +2 e +3. Naturalmente, o ferro e seus compostos são liberados a partir do intemperismo das rochas e minerais que o contenham, bem como atividades vulcânicas. As principais fontes antropogênicas estão associadas à cadeia produtiva do ferro e derivados, como o aço, e também à queima de combustíveis fósseis (USEPA, 1984).

A partir da liberação do ferro na atmosfera, que pode ocorrer tanto pela ação do vento sobre rochas ou solos com ferro, bem como do lançamento antropogênico nas zonas de mineração e beneficiamento, a forma do ferro nestas condições tende a ser particulada. Os fatores que controlam a sua deposição é a densidade das partículas e condições climáticas, que induzem a deposição natural das mesmas.

O ingresso de Fe na água está associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes ou por ações antropogênicas através de

descartes industriais ou minerários. Fatores como as reações químicas de óxido-redução por agentes orgânicos e inorgânicos contribuem para o balanço de ferro nas águas. Esse tipo de reação depende de propriedades como o pH e potencial redox.

O ferro pode existir nas formas particulada, dissolvida ou em pequenas parcelas como coloides (USEPA, 1984). O ferro é componente comum e abundante nos solos. Fontes antropogênicas constituem descartes industriais ou deposição inadequada de solos contaminados. No solo, a forma mais abundante é a férrica (III), apesar de que o ferro (II) pode existir em solos menos oxigenados, geralmente alagados ou com alto teor de matéria orgânica. Geralmente, o Fe presente no solo não é móvel, tende a ficar retido no meio por reações químicas ou biológicas. Óxidos ou hidróxidos férricos na forma coloidal podem fazer com que o elemento seja transportado no solo. O principal fator químico que influencia na sua mobilidade é o pH, onde solos mais ácidos favorecem essa mobilidade (USEPA, 1984).

1.12 MANGANÊS

O manganês (Mn) é um constituinte natural do ar, solo e água. A liberação de Mn nesses meios pode ocorrer por fontes antropogênicas e condicionada pela disposição de produtos baseados em manganês ou por meio do uso e manufatura dos mesmos. O seu comportamento no solo (velocidade de transporte) varia conforme as características do mesmo. Na água a tendência é adsorção a partículas ou sedimentação (ATSDR, 2012).

Apesar das pressões de vapor do manganês serem desprezíveis, ele pode existir na atmosfera como material particulado suspenso e ser removido por sedimentação gravitacional ou, em menor quantidade, pela lavagem pela água da chuva (USEPA, 1984 *apud* ATSDR, 2012). As partículas transportadas permanecem por um período de dias no ar, variando de acordo com o tamanho da partícula e das condições atmosféricas (NRIAGU, 1979 *apud* ATSDR, 2012).

O manganês é um componente natural da água subterrânea e superficial em baixos níveis. A água potável e o contato dermal com esses corpos aquosos pode causar uma exposição a níveis reduzidos desse elemento químico (ATSDR, 2012). Nos rios o Mn é transportado por suspensão.

É um componente natural do solo sendo lançado no mesmo por meio da intemperização de rochas ou, por ações antropogênicas, por meio de resíduos de mineração ou processos industriais (ATSDR, 2012). Quando essa SQI é solúvel, a tendência de adsorver no solo depende da quantidade de matéria orgânica e da capacidade de troca catiônica.

1.13 MOLIBDÊNIO

No ar, o molibdênio (Mo) é liberado por processos industriais e depositado por ação gravitacional ou deposição úmida ou seca (IMOA, 2015; FITZGERALD *et al.* 2008 *apud* ATSDR, 2017). O molibdênio entra nos corpos d'água, principalmente, por meio de efluentes de diversas indústrias de mineração, moagem e fundição de urânio e cobre, produção de óleo de xisto, refino de petróleo e usinas a carvão. As partículas presentes no ar também podem ser uma forma de sua introdução no meio aquoso (ATSDR, 2017). Próximos a áreas de uso industrial, o Mo pode ser lixiviado para ambiente aquático. Os principais fatores que influenciam sua mobilidade são: pH da água, condições redox e composição dos sedimentos. Em pH baixo e sedimentos de baixo potencial redox, o acúmulo dessa SQI é favorecido. Adicionalmente, os altos conteúdos de matéria orgânica e de ferro também aumentam sua quantidade (FITZGERALD *et al.* 2008 *apud* ATSDR, 2017). Caso o ambiente seja redutor, os hidróxidos de manganês e de ferro em fase sólida tendem a se dissolver e o molibdênio que estava absorvido nestes compostos retorna a fase aquosa (ATSDR, 2017).

No solo, o enriquecimento de Mo se dá por deposição atmosférica, justificando as maiores concentrações estarem nas camadas superiores. Nessas camadas é onde se tem a maior quantidade de matéria orgânica, favorecendo as ligações (ATSDR, 2017). O pH também influencia na adsorção que é favorecida em solos mais ácidos, enquanto a sorção é diminuída em solos mais básicos. Naturalmente é encontrado no solo associado aos minerais molibdenita, powellite, wulfenita, ferrimolibdita e ilsemannita (USEPA 1979; FITZGERALD *et al.* 2008 *apud* ATSDR, 2017). Mo também pode penetrar os solos por meio das cinzas da incineração de resíduos sólidos municipais (IMOA 2015 *apud* ATSDR, 2017).

1.14 NÍQUEL

Na atmosfera, o níquel (Ni) é liberado na forma de material particulado, disperso pelos ventos e removido por processos gravitacionais que removem as partículas grandes (> 5µm), enquanto as pequenas são removidas por deposição úmida (lavagem pela chuva e pelas nuvens) e deposição a seco (SCHROEDER *et al.* 1987 *apud* ATSDR, 2005). A distância percorrida depois de sair da fonte depende do tamanho e da densidade das partículas, características da fonte e das condições meteorológicas. O tempo de remoção varia na ordem de horas (para partículas grossas) e dias (para partículas finas).

No ambiente aquático, o transporte depende da partição entre sólidos solúveis e particulados que afetam a adsorção, precipitação e complexação, que por sua vez, são influenciados pelo potencial redox, pH, força iônica da água, concentração e espécie do metal (RICHTER e THEIS, 1980 *apud* ATSDR, 2005). Na coluna d'água, a adsorção é o principal mecanismo de remoção no níquel. Caso haja matéria orgânica presente, essa adsorção será concorrida, limitando a quantidade de níquel, de modo que este acaba se precipitando por meio de sedimentação (MARTINO *et al.* 2003 *apud* ATSDR, 2005). Como é componente natural de solos e rochas, seu ingresso na água está associado às partículas do solo ou da atmosfera trazidas para os corpos da água por correntes, ou por ações antropogênicas através dos descartes industriais.

No solo, o principal processo atuante é a adsorção que se limita as características específicas do local como densidade, textura, pH, fluxo de águas subterrâneas, matérias orgânica e minerais argilosos (RICHTER e THEIS, 1980 *apud* ATSDR, 2005). O descarte de resíduos que contém o elemento são as principais fontes para o solo, enquanto outra importante fonte são as cinzas e partículas da atmosfera que se depositam nos solos próximos às regiões industriais (ATSDR, 2005).

1.15 PRATA

A prata (Ag) pode ser liberada tanto por mecanismos naturais quanto artificiais na atmosfera (na forma de partículas finas), nos solos, ambientes aquáticos e alimentos (por meio da deposição úmida e seca e sorção). Este metal é transportado como aerossóis em partículas em estado sólido ou líquido no ar. As principais formas metálicas presentes na

atmosfera são carbonato, sulfeto, sulfato e halogenetos de prata (SMITH e CARSON, 1977 apud ATSDR, 1990). Essas partículas, quando maiores que 20 µm de diâmetro, podem ser emitidas por atividades como a moagem na mineração, de forma que se depositam próximas a fonte. Se forem menores que 20 µm de diâmetro, elas podem ser emitidas por fundição, incineradores de resíduos sólidos e usinas de energia movidas por combustível fóssil e levadas para distante das fontes, depositadas por precipitação (SCOW et al. 1981 apud ATSDR, 1990).

No solo e na água, a prata também é transportada como partículas e sua mobilidade depende do pH. Em condições redutoras os compostos são o sulfeto de prata e o metal livre, enquanto em condições oxidantes são brometos, cloretos e iodetos (LINDSAY e SADIQ, 1979 apud ATSDR, 1990). No ambiente aquático a prata está presente como íons monovalentes (por exemplo, na forma de sais de sulfato, bicarbonato ou sulfato) e como íons complexos (por exemplo, na forma de cloretos e sulfatos), além de poder estar integrada ou adsorvida em material particulado (BOYLE, 1968 apud ATSDR, 1990).

No solo, a mobilidade da Ag pode ser influenciada pela reatividade com complexos de ferro e manganês, a depender do pH e do potencial de redução e de oxidação, podendo imobilizar a SQI. Outros fatores que influenciam a mobilidade da prata no solo são o potencial de drenagem, que controla a quantidade de prata que pode ser removida, e a presença de matéria orgânica, que complexa junto à prata, reduzindo sua mobilidade (BOYLE, 1968 apud ATSDR, 1990).

1.16 SELÊNIO

Na atmosfera, o selênio (Se) se particiona como compostos inorgânicos (dióxido de selênio e seleneto de hidrogênio) e compostos orgânicos (dimetil seleneto e dimetil diseleneto). Alguns são altamente reativos no ar, como o seleneto de hidrogênio, que é oxidado em selênio (NAS, 1976a apud ATSDR, 2003). Na atmosfera ocorre principalmente na forma inorgânica de dióxidos de selênio (IV) em partículas carregadas pelo vento. Fontes antropogênicas consistem nas queimas de carvão e incineração de resíduos municipais. Há ainda a contribuição de microrganismos biometiladores de selênio no solo, causando a volatilização do mesmo e o lançando à atmosfera. O seleneto



rapidamente tende a se quebrar para selênio elementar, enquanto os outros compostos como os orgânicos, tendem a permanecer suspensos por mais tempo (ATSDR, 2003).

O ingresso de Se na água está amplamente associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes ou por ações antropogênicas, pelos descartes industriais. Nas águas superficiais ou nas zonas freáticas, espera-se encontrar o selênio na forma de sais de selênio ou ácido selênico. O seleneto sódico é um dos compostos mais móveis e de baixa taxa de adsorção no solo. Ainda, o elemento na forma de selenitos (IV) tende a ser menos solúvel do que na forma de selenatos (VI) (ATSDR, 2003).

As principais fontes de selênio no solo são pela lixiviação das rochas basais e minerais que o contém, bem como pelas partículas suspensas na atmosfera que se depositam no solo (ATSDR, 2003). O transporte é controlado pelo pH e Eh. Se estiver na forma elementar, o Se é insolúvel (NAS, 1976b *apud* ATSDR, 2003). Em solos ácidos e com alta concentração de matéria orgânica, as formas que predominam são os selenetos de metais pesados e sulfetos de selênio. Como esses compostos são insolúveis, a SQI fica imóvel no solo, enquanto as selenidas possuem solubilidade, mesmo que baixa, e podem ser transportadas. Em ambientes alcalinos e bem oxidados predominam os selenatos, que são altamente solúveis, possibilitando a mobilidade da SQI em questão (ATSDR, 2003).

1.17 VANÁDIO

O Vanádio (V) pode chegar à atmosfera, de forma natural, por meio de poeira continental, aerossol marinho e vulcânico. Já as fontes antropogênicas estão relacionadas à combustão de combustíveis pesados, especialmente em usinas de petróleo, refinarias e caldeiras industriais e carvão (ATSDR, 2012). Naturalmente, encontra-se na forma de partículas minerais, mais frequentemente na forma trivalente que é menos solúvel (BYERRUM *et al.* 1974; ZOLLER *et al.* 1973 *apud* ATSDR, 2012). Por maneiras antropogênicas, o V é emitido como óxido de vanádio simples ou complexo (BYERRUM *et al.* 1974 *apud* ATSDR, 2012). Quando em transporte, esse elemento é facilmente alterado, principalmente se for por longas distâncias, sendo eventualmente transferido para o solo e para a água superficial por dissolução seca e úmida.

Os fatores que controlam o transporte e a partição no solo e na água são: pH, presença de partículas e o potencial redox. Para água doce, em condições redutoras, predomina o íon vanadil (V^{4+}), enquanto em condições oxidantes predomina o íon vanadato (V^{5+}) em solução ou adsorvidos no material particulado (WEHRLI e STUMM, 1989 *apud* ATSDR, 2012). Na interface água-sedimentos a partição é controlada pela presença das partículas presentes na água que se ligam com grande força por adsorção aos minerais (WEHRLI e STUMM, 1989 *apud* ATSDR, 2012), em que o transporte se dá por suspensão ou solução (ATSDR, 2012). Já em água salgada, como nos oceanos, o vanádio chega em suspensão ou adsorvido, depositando-se no fundo onde é extraído por processos de adsorção, absorção e processos bioquímicos (OMS, 1988 *apud* ATSDR, 2012). Naturalmente, a introdução de vanádio na água se dá pela deposição úmida e seca, erosão do solo e lixiviação de rochas e solos. As liberações antropogênicas na água são muito menores que as fontes naturais e incluem a lixiviação do resíduo de minérios, argilas, escórias enriquecidas com vanádio, lodo de esgoto urbano e certos fertilizantes, todos sujeitos a drenagem de chuva e água subterrânea, além de lixiviados de tanques de cinzas e preparação de resíduos de carvão (ATSDR, 2012).

Em relação ao vanádio presente no solo, a maior parte é proveniente das rochas originais em que os principais meios de transporte são os hidróxidos férricos e betumes sólidos (orgânicos) (ATSDR, 2012). O Vanádio trivalente tem afinidade com o ferro trivalente e, por isso, o ferro atua com transportador do vanádio (ATSDR, 2012). O pH do solo é o principal mecanismo que controla a mobilidade do vanádio nesse meio. Em pH neutro ou alcalino, esse elemento é bastante móvel. Já em condições insaturadas e oxidantes, a mobilidade é baixa e se torna imóvel em condições reduzidas e saturadas (VAN ZINDEREN BAKKER e JAWORSKI, 1980 *apud* ATSDR, 2012). No solo tem como fonte natural a intemperização de minerais de vanádio em rochas, precipitação de partículas de vanádio da atmosfera, deposição de partículas em suspensão de água e resíduos de plantas e animais. As fontes antropogênicas incluem o uso de fertilizantes com materiais que contêm vanádio, bem como a disposição de resíduos industriais, como pilhas de escória e rejeitos de minas (ATSDR, 2012).

1.18 ZINCO

Na atmosfera, o zinco (Zn) possui tamanhos de partículas variáveis dependendo da fonte e ocorre junto a aerossóis que podem ser ligados a partículas presentes no solo. O zinco presente na atmosfera é relativamente baixo, exceto quando próximo a fontes industriais. A concentração do metal no ar de áreas rurais varia de 10 a 100 ng/m³ e em áreas urbanas de 100 a 500 ng/m³ (ATSDR, 2005). Quando estão no ar, as partículas de zinco estão sob a forma oxidada e tendem a ser transportadas pelo vento, dependendo da densidade e tamanho, e são removidas por deposição seca e úmida (ATSDR, 2005).

No ambiente aquático, o Zn ocorre no estado de oxidação +2 e é facilmente dissolvido em ácidos formando cátions Zn²⁺ hidratados e em bases fortes, formando ânions de zinco. Nas águas superficiais, Zn pode ocorrer de forma suspensa e dissolvida. Caso ocorra na forma suspensa, pode ser dissolvido com mudanças nas condições da água como pH e potencial redox ou absorver matéria que esteja em suspensão. Caso esteja na forma dissolvida, pode ocorrer de forma hidratada como zinco livre ou complexos e compostos dissolvidos (ATSDR, 2005). Além disso, por meio da sorção, pode se decompor em sedimentos ou sólidos em suspensão nas águas superficiais, principalmente em ferro hidratado e óxidos de manganês, matéria orgânica e minerais de argila. O que controla o transporte na água são as espécies de ânions e a estabilidade depende do pH (ATSDR, 2005).

Em relação ao solo, a mobilidade do zinco no solo depende do pH do meio, potencial redox, capacidade de troca catiônica, espécies químicas presentes no solo, condições aeróbicas ou anaeróbicas, formas especiadas do elemento e das propriedades do solo (ATSDR, 2005). O zinco é componente comum e natural de solos, mas sua concentração pode ser ampliada por descartes de resíduos e efluentes industriais ou minerários. O teor em solo geralmente está em torno de 300 mg/kg de peso seco e no sedimento de até 100 mg/kg (ATSDR, 2005).



2. ANÁLISE DE TOXICIDADE

A avaliação de toxicidade caracteriza a relação entre a magnitude da exposição a uma SQI e a natureza e magnitude de efeitos adversos à saúde que podem resultar de tal exposição. Os critérios de toxicidade para uso em avaliação de risco podem ser baseados em dados epidemiológicos, estudos de exposição humana em curto prazo ou estudos de toxicidade subcrônica ou crônica em animais.

A toxicidade química é dividida em duas categorias, carcinogênica e não carcinogênica, com base no tipo de efeito adverso exercido sobre a saúde. Os riscos à saúde são calculados de modo diferente para esses dois tipos de efeitos, porque seus critérios de toxicidade são baseados em mecanismos de suposições diferentes e expressos em unidades diferentes.

Para análise da toxicidade no presente estudo, as SQIs foram selecionadas de modo a abranger concentrações significativas que possam apresentar riscos à saúde humana e ambiental.

2.1 INDICADORES DE TOXICIDADE: EFEITOS NÃO CARCINOGENICOS

Um efeito não carcinogênico é definido como qualquer resposta adversa a um composto químico que não seja câncer. Qualquer composto químico pode causar efeitos adversos à saúde se administrado numa dose suficientemente alta. Quando a dose é suficientemente baixa nenhum efeito adverso é observado. Assim, para caracterizar os efeitos não carcinogênicos de um composto químico, o parâmetro chave é a dose limite a partir da qual o primeiro efeito adverso torna-se evidente.

A dose limite é tipicamente estimada a partir de dados toxicológicos (derivados de estudos em humanos e/ou animais) pela determinação da dose mais alta que não produz um efeito adverso observável à saúde (o “Nível Sem Efeito Adverso Observado” - “*No-Observed-Adverse-Effect-Level*” [NOAEL]) ou se não houver um NOAEL disponível, a dose mais baixa na qual um efeito adverso é observado (o “Nível Mais Baixo de Efeito Adverso Observado” - “*Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level*” [LOAEL]). Visando

assegurar proteção a receptores potenciais particularmente sensíveis, avaliações de risco não carcinogênico não são baseadas diretamente no nível limite de exposição, mas num valor mais baixo (mais restritivo) referido como a Dose de Referência (RfD).

A RfD é definida como uma estimativa do nível diário de exposição durante toda a vida (expressa em unidades de mg de composto químico/kg de massa corpórea/dia), incluindo subgrupos sensíveis, que provavelmente seja isenta de risco apreciável de efeitos deletérios (USEPA 1989a). Similarmente, concentrações de referência (RfCs) são concentrações no ar (em unidades de mg/m³) que representam uma exposição que provavelmente seja isenta de risco apreciável de efeitos deletérios. As RfDs e RfCs são usualmente derivadas partir de NOAELs (ou LOAELs, se NOAELs confiáveis não estão disponíveis) a partir de estudos nas espécies mais sensíveis, linhagens e sexo do animal experimental, com base na suposição de que os humanos são tão sensíveis quanto as espécies mais sensíveis que fizeram parte dos experimentos com animais. Estes critérios incorporam uma série de fatores de incerteza que representam a variabilidade entre e intra-espécies e a qualidade e a integridade do banco de dados toxicológicos:

Animais a humanos;

- (a) Altos níveis experimentais até níveis de efeitos nulos em humanos;
- (b) Durações de exposição de curto até longo prazo;
- (c) Diferenças entre indivíduos (subpopulações sensíveis);
- (d) Suficiência do banco de dados;
- (e) Fator modificante (incertezas adicionais).

A cada um desses fatores de incerteza é designado um valor de 1 a 10. Se estudos em humanos estão disponíveis e as observações consideradas confiáveis, o fator de incerteza pode ser tão pequeno quanto 1. Aos fatores de incerteza nunca é alocado um valor menor do que 1, mesmo quando se sabe que os humanos são menos sensíveis do que espécies animais sob teste.

Dividindo-se o NOAEL ou o LOAEL pelo produto de todos os fatores de incerteza, assegura-se que o RfD ou o RfC não é mais alto do que o limite ou o NOAEL na espécie animal mais sensível testada. Desse modo, há uma “margem de segurança” embutida na RfD ou na RfC e, doses iguais ou menores que a RfD ou a RfC são virtualmente certas

de não apresentar nenhum efeito adverso em humanos. Enquanto a probabilidade de um efeito adverso aumenta em doses maiores do que a RfD ou a RfC, é importante reconhecer que, diferentemente da avaliação de risco de câncer sem limite, este aumento não representa uma probabilidade estatística de efeito adverso.

Outro indicador de efeitos não carcinogênicos é o Nível de Risco Mínimo (*Minimum Risk Level* – MRL). Conforme apresentado pelas Diretrizes (MS, 2010):

“O Nível de Risco Mínimo (Minimal Risk Level - MRL) é definido como uma estimativa de exposição diária humana a uma substância perigosa que provavelmente não trará risco apreciável de efeito adverso diferente de câncer, considerando uma duração específica de exposição (aguda de 1 a 14 dias; intermediária de 15 a 364 dias; e crônica de 365 dias ou mais) para uma determinada via de exposição. O MRL foi criado para dar ideia do perigo que representa cada substância. Exposições acima do MRL não significam que ocorrerão efeitos adversos. É um indicador de perigo e quer dizer que exposições até esse nível provavelmente não acarretarão efeito adverso inclusive à pessoa mais sensível. O MRL é baseado no NOAEL do estudo que menor dose utilizou para verificar o efeito adverso, associado aos graus de incerteza. Quando se dispõe de informações suficientes de diversos estudos em animais, em diversas espécies, é utilizado o NOAEL. O MRL é produzido dividindo-se o NOAEL pelos fatores de incerteza. Em geral, quando se usa o NOAEL, os fatores de incerteza são dois, agregando um fator 10 pela extrapolação de animais para humanos e outro fator 10 pela variabilidade e suscetibilidades humanas”.

Ressalta-se que a utilização das RfD e MRL como doses de referências é recomendada pelas diretrizes do Ministério da Saúde na avaliação de Risco, e, todas as premissas de utilização desses valores devem ser seguidas.

2.2 INDICADORES DE TOXICIDADE: EFEITOS CARCINOGENÉTICOS

Cânceres são geralmente definidos como doenças de mutação, afetando o crescimento e a diferenciação das células. A evidência da carcinogenicidade de um composto químico em humanos é derivada de duas fontes: estudos crônicos em animais de laboratório e estudos de epidemiologia em humanos, nos quais uma incidência aumentada de câncer está associada a uma exposição (usualmente ocupacional) ao produto químico.

A abordagem da USEPA para avaliar riscos humanos associados à exposição à carcinógenos sofreu mudanças significativas desde sua origem nos anos 1980. Notadamente, a orientação anterior para esse processo (USEPA 1986) foi recentemente substituída por uma abordagem significativamente diferente baseada nos extraordinários progressos na compreensão científica da carcinogênese (USEPA 2005a). Em contraste aos efeitos não carcinogênicos, a suposição da política tradicional da USEPA era a de que não há limite para respostas carcinogênicas, isto é, era considerado que qualquer dose de um carcinógeno introduz algum risco finito de câncer. Além disso, era assumido tipicamente que dados epidemiológicos negativos, quando há dados positivos em animais, não constituem evidência de não carcinogenicidade em humanos.

Modelos matemáticos são usados para extrapolar desde as altas doses experimentais até as baixas doses no meio ambiente, pois os riscos a baixos níveis de exposição normalmente encontrados por humanos são difíceis de quantificar diretamente, tanto por estudos em animais ou epidemiológicos. A inclinação da curva extrapolada de dose oral resposta é usada para calcular o fator de inclinação do câncer oral (SF0), que define o risco incremental de câncer durante a vida por unidade de carcinógeno (em unidades de risco por mg/kg-dia). Para exposições de inalação, a inclinação da curva extrapolada de dose-resposta é usada para calcular o Fator Unidade de risco (URF), em unidades por $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

O modelo multi-estágio linearizado para extrapolação de baixa dose mais frequentemente usado pela USEPA no passado (USEPA 1986) é um dos mais conservadores disponíveis e leva a uma estimativa de risco na faixa alta (o UCL 95% da inclinação da dose-resposta animal modelada). Sob a suposição de linearidade dose-resposta sem limite, a probabilidade de que a potencialidade verdadeira seja maior que a estimada é, assim, de apenas 5%. É provável que a potencialidade efetiva (e o risco resultante) seja menor e poderia, eventualmente, ser zero.

A orientação presente para avaliação de risco carcinogênico possibilita a derivação de relações dose-resposta usando procedimentos de extrapolação de baixa dose resposta biologicamente mais significativos, conforme indicado pela natureza e qualidade do

banco de dados (USEPA 2005a). Mais importante ainda, é agora geralmente aceito que (1) alguns tipos compostos químicos podem causar câncer por meio de um modo de ação não linear, tipo limite; (2) alguns tipos de câncer em roedores ocorrem por modos de ação que não funcionam em humanos; e (3) precisam ser levadas em consideração importantes diferenças de espécies em farmacocinética e susceptibilidade. Ademais, na ausência de dados farmacocinéticos, a extrapolação entre espécies é agora baseada em (peso corpóreo), em vez de área superficial, que sozinha resultaria numa redução de duas a quatro vezes nas estimativas de risco.

Apenas poucos compostos químicos, sofreram processo rigoroso de reavaliação, necessária para estimar seu potencial de carcinogenicidade humana, devido à nova orientação que foi recentemente finalizada. Assim, os SFs e URFs existentes para todas as SQIs estimados para a avaliação de risco foram desenvolvidos usando a metodologia superada.





3. TOXICIDADE DOS METAIS À SAÚDE HUMANA

3.1 PERFIS TOXICOLÓGICOS

A seguir são apresentados os perfis toxicológicos, toxicocinética, bioacumulação, efeitos adversos à saúde humana, mecanismos de toxicidade e limites estabelecidos para as SQI selecionadas, para correlacioná-las com as formas de exposição, seus respectivos receptores e potenciais efeitos nos organismos.

3.1.1 ALUMÍNIO

O alumínio é o terceiro elemento mais abundante na crosta (PARK *et al.* 2014) sendo encontrado na natureza em ligações com oxigênio e sílica na forma de minerais que compõem os solos e rochas, encontrado em minerais silicáticos como o feldspato. Seu principal minério é a bauxita, e a partir da extração do alumínio metal e seus compostos, a gama de utilizações é vasta, como recipientes, painéis, folhas, abrasivos, antiácidos e aditivos químicos.

3.1.1.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

Sob certas condições físicas atípicas, como por exemplo, insuficiência renal (gerada pelo aumento da carga de alumínio), os níveis desse elemento podem causar toxicidade em humanos. Nessas condições o sistema nervoso central e os tecidos ósseos podem ser os principais afetados (ATSDR, 2008).

A aluminose, também descrita como a pneumoconiose do alumínio metálico, pode ocorrer quando há inalação deste metal na forma de pó. Porém, raros são os casos desta doença, em função das melhorias das condições as quais os trabalhadores estão expostos ao alumínio. Também pode ocorrer pneumoconiose, conhecida como doença de Shaver, que está associada à inalação de poeiras durante o processo abrasivo de alumina (Al₂O₃). A pneumoconiose pode ainda ser atribuída como causa da concentração de sílica livre



presente em tais processos, bem como da exposição a outros materiais particulados, potencialmente fibrogênicos, nos locais de trabalho que empregam processos abrasivos (Mendes, 2003).

O potencial neurotóxico do alumínio não está claramente estabelecido. Em estudos conduzidos com animais, observou-se degeneração neurofibrilar dos neurônios motores do cérebro e da medula espinhal, com alterações nos dendritos e no pericárdio relacionados ao edema axonal. Nos casos de intoxicação severa ao alumínio, pode-se observar o aparecimento de convulsões (MENDES, 2003).

3.1.1.2 TOXICOCINÉTICA

A exposição oral, inalatória e dérmica gera pouca absorção do alumínio. Aproximadamente 0,1 a 0,6% do alumínio ingerido é absorvido. A biodisponibilidade do alumínio é, fortemente, influenciada pela presença de constituintes da dieta que podem formar complexos com o metal e, assim, aumentar ou inibir a sua absorção. O alumínio associa-se a diversos ligantes no sangue e se distribui para todo o corpo, com maiores concentrações descritas nos tecidos ósseo e pulmonar. O alumínio é excretado, principalmente, na urina e, em menor grau, na bile (ATSDR, 2008).

O alumínio pode formar complexos com diversas moléculas no corpo (ácidos orgânicos, aminoácidos, nucleotídeos, fosfatos, carboidratos, macromoléculas). Muitos compostos de alumínio têm produtos de baixa solubilidade, portanto, seus radicais livres ocorrem em concentrações muito baixas. A toxicocinética do Al pode variar, dependendo da natureza desses complexos. Por exemplo, o alumínio ligado a um complexo de baixo peso molecular poderia ser filtrado nos glomérulos renais e excretado, enquanto o alumínio em um complexo de alto peso molecular (transferrina de alumínio) não seria filtrado (ATSDR, 2008).

3.1.1.3 BIOACUMULAÇÃO

O Alumínio vem sendo descrito como possível agravante de algumas doenças, como o Alzheimer e a osteomalácia (amolecimento ósseo). É também apontado como mediador

de estresse oxidativo e por interromper a secreção do hormônio paratireoide. Alguns relatos também indicam que o alumínio afeta os rins e aumenta o risco de câncer de mama (Peto *et al.* 2010).

Estudos demonstraram que os níveis de alumínio em tecidos humanos estão positivamente correlacionados com a idade dos homens, ou seja, há um aumento exponencial da concentração do metal com a idade. Esse resultado pode indicar que uma exposição diária (em concentrações que o corpo não consegue excretar) resulta em sua acumulação nos tecidos (PETO *et al.* 2010).

O Alumínio pode-se bioacumular em diversas matrizes animais e vegetais, mas seu potencial de causar efeitos tóxicos em humanos, precisa ser mais estudado para se obter respostas mais claras quanto às possíveis consequências do contato direto.

3.1.1.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

CARCINOGENICIDADE

Os estudos de carcinogenicidade realizados em animais não encontraram aumento relevante da formação de tumores malignos (ATSDR, 2008; KREWSKI *et al.*, 2007). Com base em evidências atuais, a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) declarou que “os estudos epidemiológicos disponíveis fornecem evidência limitada de que determinadas exposições ocupacionais ao alumínio sejam carcinogênicas para o homem, sendo a bexiga e os pulmões, os principais órgãos-alvo” (IARC, 2012).

TOXICIDADE REPRODUTIVA

Há informações limitadas sobre o potencial de indução de efeitos reprodutivos relacionados ao alumínio. Apesar de diversos estudos não terem reportado alterações nos parâmetros reprodutivos e na prole, nenhum deles avaliou os potenciais efeitos na fertilidade e/ou na morfologia e mobilidade do esperma (ATSDR, 2008).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

Dados de exposição ocupacional no homem sugerem que o trato respiratório, principalmente os pulmões, e o sistema nervoso são os potenciais alvos de toxicidade do alumínio, após a exposição por inalação a fumos e poeiras deste metal (ATSDR, 2008).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Estudos conduzidos em animais e dados de exposição ocupacional sugerem que, após a exposição por inalação a grandes quantidades de fumos e poeiras de alumínio, os principais órgãos-alvos são os pulmões e o sistema nervoso. Assim, a inalação de pós/fumos de alumínio pode levar à fibrose pulmonar, pneumoconiose e funções respiratórias alteradas e efeitos no sistema nervoso (ATSDR, 2008; HSDB, 2010).

Níveis de alumínio em concentrações próximas dos limites ocupacionais, mas ainda em valores relatados como seguros, foram responsáveis por causar alterações hipotálamo-hipofisárias transitórias em indivíduos expostos ocupacionalmente. Inicialmente, os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide) reduziram de forma não significativa, retornando ao normal depois de meses, por provável mecanismo de adaptação (Mendes, 2003).

Vários efeitos neurotóxicos do alumínio foram induzidos em organismos teste, variando de alterações neurocomportamentais e de neurodesenvolvimento após repetidas exposições pela via oral em camundongos e ratos até alterações patológicas neurodegenerativas no cérebro causadas por administração parenteral aguda (ATSDR, 2008).

CRIANÇAS

Crianças com deficiência renal podem vir a apresentar problemas ósseos ou cerebrais. O alumínio acumulado no estômago causa deficiência na absorção de fosfato, que é fundamental para o crescimento saudável de ossos. Não há estudos concretos sobre efeitos do alumínio durante a gestação e desenvolvimento do ser humano (ATSDR, 2008).

3.1.1.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

OSSOS

Após exposição ao alumínio, ocorre sua ligação ao fósforo proveniente da dieta e prejudicando sua absorção gastrointestinal. A osteomalácia e o raquitismo estão diretamente relacionados à diminuição da carga corporal de fosfato. Em pacientes de diálise, expostos ao alumínio via fluido de diálise ou medicação para controlar

hiperfosfatemia, os níveis de alumínio ósseo estão marcadamente aumentados e o alumínio está presente entre a junção do osso calcificado e não calcificado. A osteomalácia é caracterizada pelo aumento do tempo de latência da mineralização, superfície osteoide e área osteoide, níveis relativamente baixos de hormônio da paratireoide e níveis séricos de cálcio levemente elevados (ATSDR, 2008).

NEUROTOXICIDADE

Certos animais, como coelhos, gatos, furões e primatas já manifestaram alterações em neurônios cerebrais (agregação de neurofilamentos hiperfosforilados), gerados pelo alumínio em diferentes formas de exposição em que foram introduzidos. Alterações patológicas neurofibrilares semelhantes foram associadas a vários distúrbios neurodegenerativos, sugerindo que a causa da função neuronal anormal relacionada ao alumínio pode envolver mudanças nas funções da proteína do citoesqueleto nas células afetadas. Os agregados neurofilamentosos parecem resultar principalmente de fosforilação alterada, aparentemente por modificações pós-traducionais na síntese de proteínas, mas também podem envolver proteólise, transporte e síntese. As interações entre esses processos provavelmente contribuem para a indução dos neurofilamentos fosforilados. Cada processo pode ser influenciado por quinases, algumas ativadas por sistemas de segundo mensageiro. Por exemplo, o alumínio parece influenciar a homeostase do cálcio e os processos dependentes de cálcio no cérebro por meio do enfraquecimento do sistema de produção de segundo mensageiro de fosfoinosítídeo, o qual modula as concentrações de cálcio intracelular; proteinases ativadas por cálcio podem ser afetadas, o que poderia alterar a distribuição e concentração de proteínas do citoesqueleto. Outro processo que é gerado a partir dessa neurodegeneração é a apoptose (ATSDR, 2008).

Em espécies de roedores, foram observados efeitos neurocomportamentais induzidos pelo alumínio, como alterações na atividade locomotora, na aprendizagem e memória, mas não apresentaram desenvolvimento de uma patologia citoesquelética significativa, apenas uma série de alterações neuroquímicas após a exposição *in vivo* ou *in vitro*. Os estudos conduzidos nestes animais indicam que a exposição ao alumínio pode afetar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, atividade colinérgica, vias de transdução de sinal, peroxidação lipídica, e prejudicam a via neuronal do glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico, bem como interfere no metabolismo de oligoelementos essenciais (ATSDR, 2008).



3.1.1.6 LIMITES DO ALUMÍNIO

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

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

- MRL (oral de duração intermediária) = 1 mg Al/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao alumínio (ATSDR, 2008).

- MRL (oral de duração crônica) = 1 mg Al/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥ 1 ano) ao alumínio (ATSDR, 2008).

3.1.1.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

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

Não há dados adequados para determinação das doses de referência crônica e subcrônica para o alumínio (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

As doses de referência foram retiradas de um estudo empregando ratos, com um tempo de duração de 2 anos, tendo como via de exposição a oral e empregou o fosfeto de alumínio. Os efeitos avaliados referiam-se a alterações no peso corpóreo e em parâmetros clínicos. O fator de dose de Referência diária foi de 0,0004 mg/kg/dia, com um fator de incerteza de 100. A dose (LOAEL) foi de 0,51 mg/kg,dia ou 0,025 mg/kg/dia (fosfina) e quando convertido em fosfeto de alumínio 0,043 mg/kg/dia.

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

- MRL (oral e crônico) = 1,00E+00 mg/Kg/dia

- RfDd = 1,00E+00 mg/Kg/dia

3.1.2 ANTIMÔNIO

O antimônio é um metal branco prateado utilizado principalmente como liga metálica para produção de baterias, soldas ou artefatos metálicos. O trióxido de alumínio é um componente de garrafas PET. O elemento é um componente natural dos solos, mas pode ser encontrado em sulfetos como a estibinita. É um componente pouco relevante na crosta terrestre (cerca de 0,2 a 0,3 ppm).

3.1.2.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A maioria dos dados toxicológicos disponíveis para o antimônio diz respeito ao antimônio trivalente, em particular ao trióxido de antimônio (ATSDR, 2017). A toxicidade do antimônio é uma função da solubilidade em água e do estado de oxidação das espécies sob consideração. Em geral, antimônio trivalente é mais tóxico do que o pentavalente e os compostos inorgânicos são mais tóxicos do que os orgânicos (WHO, 2003).

Após administração intraperitoneal, intravenosa e/ou intramuscular, principalmente do tartarato de potássio ou de sódio de antimônio (compostos trivalentes), compostos utilizados como medicamentos, foram observados diversos efeitos adversos, tais como vômitos, diarreia, cólicas abdominais, dores musculares e nas articulações e toxicidade cardíaca (ATSDR, 2017). Os sais solúveis de antimônio, após administração oral, exercem um severo efeito irritante na mucosa gastrintestinal e desencadeiam vômitos contínuos. Os sintomas agudos são similares àqueles vistos após intoxicação aguda por arsênico (WHO, 2003).

Os efeitos adversos para o homem foram observados pelas vias oral, dérmica e inalatória, sendo esta última o alvo predominante de toxicidade do antimônio. Os pulmões são os alvos primários de toxicidade pela via inalatória e os efeitos são observados após exposições a curto, médio e longo prazo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017). A absorção inalatória crônica de pós contendo antimônio leva à irritação do trato respiratório e danos ao miocárdio e fígado (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2003).

Após exposição inalatória ao pentacloro e tricloro de antimônio, observou-se rinite e, em exposições severas, edema pulmonar agudo como parte da toxicidade aguda destes compostos. Na exposição crônica, via inalatória, a outros compostos de antimônio,



observou-se rinite, faringite, traqueíte e a longo prazo, bronquite e eventualmente pneumoconiose com doença obstrutiva dos pulmões e enfisema (LIU *ET AL.*, 2008).

3.1.2.2 TOXICOCINÉTICA

A população humana está exposta por meio de ingestão de água e alimentos contaminados. Embora dados quantitativos da absorção do antimônio não estejam disponíveis para suas diferentes formas, estipula-se um valor de 10% para o tartarato de antimônio e 1% para as outras formas, como valores de referência para a absorção gastrointestinal em humanos (ATSDR, 2017). Estudos de absorção do antimônio por via oral indicam que sua absorção é relativamente baixa. Mesmo em formas solúveis, o antimônio não é prontamente absorvido no trato gastrointestinal, independentemente do estado de valência (WHO, 2003). Além disso, considera-se que a absorção gastrointestinal do antimônio pode ser saturável. A comparação de concentrações sanguíneas, 24hs após administração de 100 e 1000 mg/kg de trióxido de antimônio, encontrou uma diferença de apenas 2 vezes, mesmo havendo uma diferença de 10 vezes entre as doses (ATSDR, 2017). Por causa da baixa absorção via oral, os medicamentos à base de antimônio devem ser administrados via parenteral (IPCS, 1996).

Em relação à exposição inalatória, as partículas de antimônio inaladas e depositadas no trato respiratório são sujeitas a 3 processos de distribuição, dependendo do diâmetro das partículas: 1) transporte mucociliar branqueal e traqueal até o trato gastrointestinal (diâmetro > 5 μ m); 2) transporte para os linfonodos torácicos (ex. pulmão, traqueobranquial e mediastino) (diâmetro \leq 5 μ m) ou 3) absorção sanguínea e pela linfa e transferência para outros tecidos (ex. tecidos linfáticos periféricos, fígado, rim) (diâmetro \leq 5 μ m) (ATSDR, 2017).

O antimônio dissolvido é absorvido e alcançará a circulação sanguínea, sendo que a taxa de absorção dependerá da sua solubilidade. A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICPR - *International Commission on Radiological Protection*) considera que os óxidos, hidróxidos, hálides, sulfetos, sulfatos e nitratos de antimônio sejam classe W e todos os outros compostos classe D. As classes D e W são aquelas que apresentam taxas de eliminação no trato respiratório de dias e semanas, respectivamente (ATSDR, 2017).

Não foram encontrados estudos referentes à absorção dérmica do antimônio em humanos. Em relação à distribuição, níveis muito baixos de antimônio foram encontrados em homens não expostos, pós-morte. Em animais, após exposição inalatória, as maiores concentrações de antimônio foram encontradas nos pulmões, trato gastrointestinal, fígado, rim e esqueleto. Observou-se também que os níveis de antimônio trivalente aumentaram mais rapidamente no fígado do que o pentavalente. Também, após exposição ao antimônio trivalente, os níveis eritrocitários estavam elevados, diferentemente do ocorrido para o pentavalente, onde os níveis plasmáticos estavam elevados, após exposição inalatória, o que demonstra que a partição entre eritrócitos e plasma é uma função da valência (ATSDR, 2017; IPCS, 1996; Liu *et al.*, 2008).

Após exposição oral em animais, os maiores locais de acúmulo, fora do trato gastrointestinal, foram: fígado, rim, ossos, pulmões, baço e tireoide, e até mesmo na pele e no cabelo, em menor extensão (WHO, 2003; ATSDR, 2017; Liu *et al.*, 2008).

Como o antimônio é um metal, não é metabolizado, podendo interagir covalentemente com grupos sulfidrilas e fosfato, assim como ter numerosas ligações reversíveis com ligantes endógenos (ex. proteínas). Não se pode afirmar que essas interações são causem efeitos significativos. Há dados limitados da ocorrência de conversão *in vivo* da forma pentavalente para trivalente (ATSDR, 2017; WHO, 2003). O antimônio III (na forma de trihidróxido de antimônio) pode passar facilmente pelas membranas celulares devido à falta de carga elétrica. Esta pode ser a razão pela sua maior meia-vida de eliminação (94h) comparada com o antimônio V (24hs) (WHO, 2003).

Quanto à eliminação, níveis urinários elevados de antimônio foram observados em trabalhadores expostos principalmente ao antimônio trióxido. Em animais, o antimônio foi excretado via urinária e fecal. Parte do antimônio excretado via fezes, pode representar a porção não absorvida que chegou ao trato gastrointestinal pela ação mucociliar, após exposição inalatória, por conta do tamanho das partículas. A depuração do tartarato de antimônio trivalente ou pentavalente é bifásica. Um dia pós-exposição, 65 e 60% da carga corporal inicial do antimônio trivalente e pentavalente, respectivamente, foi excretada. A meia-vida da fase lenta foi de aproximadamente 16 dias (ATSDR, 2017).

Pelo fato de o antimônio ser parcialmente absorvido por via oral, considera-se que a excreção fecal seja uma importante via de eliminação do antimônio ingerido, em humanos. A porção absorvida pode ser eliminada via urinária ou fecal, de forma variável, dependendo da forma química ingerida (ATSDR, 2017). A forma pentavalente é predominantemente excretada na urina, enquanto o antimônio trivalente é conjugado com

a glutatona e excretada via biliar e, portanto, encontrado principalmente nas fezes (Liu *et al.*, 2008).

3.1.2.3 BIOACUMULAÇÃO

Apesar de ser um elemento que possui baixa abundância no ambiente, é uma substância considerada como poluente prioritário em alguns países. Seu comportamento ambiental ainda é pouco entendido e há poucas evidências quanto ao seu comportamento de bioacumular (Fu *et al.* 2011).

Um estudo realizado em uma área de mineração de antimônio demonstrou que plantas da região acumulam mais substância em suas folhas, fato que foi relacionado à exposição atmosférica. Em minas abandonadas esse fato não se repetiu (Fu *et al.* 2011).

Nesse estudo, não pode ser observada a biomagnificação desse elemento, indicando que mesmo com o acúmulo no indivíduo, ele não vai seguir, de forma significativa, na cadeia alimentar (Fu *et al.* 2011).

Outro estudo avaliou a concentração do metal em organismos presentes no solo de uma área abandonada de mineração, demonstrando que existe uma tendência do antimônio sofrer uma maior absorção biológica (Gal *et al.* 2007).

Existe a necessidade de mais estudos que possa demonstrar o seu comportamento e interação com o meio, bem como sua biodisponibilidade, que poderá indicar o qual a capacidade que essa substância tem de causar algum efeito.

3.1.2.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

CARCINOGENICIDADE

A maior preocupação relacionada à carcinogenicidade dos compostos de antimônio está relacionada com a via inalatória. O trióxido de antimônio tem demonstrado ser carcinogênico para organismos teste, e capaz de causar danos pulmonares diretos após inalação crônica (como uma consequência de uma sobrecarga de

partículas insolúveis). Entretanto, após exposição via oral, não houve indicação, de que o antimônio (trivalente), tenha potencial carcinogênico (ATSDR, 2017). Contudo, estes estudos foram considerados inapropriados para avaliar o potencial carcinogênico.

Desta forma, existem evidências inadequadas de carcinogenicidade do trióxido e do trissulfeto de antimônio, mas ambos têm sido associados com o aparecimento de câncer pulmonar em ratos. O trióxido de antimônio é classificado como possível carcinogênico para o homem (grupo 2B) e o trissulfeto de antimônio classificado no grupo 3, não classificado quanto à carcinogenicidade para o homem (IARC, 1989; Sundar, S.C, 2010; ATSDR, 2017).

TOXICIDADE SISTÊMICA

O trato respiratório é o órgão-alvo mais sensível de toxicidade do antimônio por via inalatória, demonstrado tanto por estudos epidemiológicos quanto pelos estudos em animais. Os pulmões parecem ser a porção mais sensível do trato respiratório, sendo que a severidade dos efeitos respiratórios parece ser concentração e duração dependente.

A exposição ao antimônio, na forma de aerossol, resulta em deposição de partículas nos pulmões, que leva a um aumento no número de macrófagos alveolares, inflamação e fibrose. Este aumento alveolar e intra-alveolar de macrófagos é o efeito inicial, e mais sensível, do antimônio inalado. A proliferação de macrófagos é uma resposta fisiológica normal da deposição de partículas insolúveis nos pulmões e este aumento por si só, na ausência de evidência de danos pulmonares, não é considerado adverso. O aumento na deposição de antimônio nos pulmões também resulta em aumento no tempo de meia-vida de depuração pulmonar, não somente pela sobrecarga volumétrica, mas por uma toxicidade intrínseca do antimônio (trióxido) (ATSDR, 2017).

Após exposição ao antimônio, observam-se alterações degenerativas no miocárdio e anormalidades do eletrocardiograma (elevação nos segmentos RS-T e achatamento das ondas T) em diversas espécies (ATSDR, 2017).

Uma variedade de sintomas gastrointestinais foi relatada em trabalhadores envolvidos em atividades que incluíam exposição aguda ao tricloreto de antimônio e exposição crônica ao trissulfeto de antimônio ou óxido de antimônio. Estes sintomas incluíam dores abdominais, diarreia, vômitos e úlceras. Porém, uma relação causal não foi estabelecida porque os trabalhadores estavam expostos aos diversos outros agentes químicos, além do antimônio (ATSDR, 2017).

MUTAGENICIDADE

A genotoxicidade do antimônio trivalente e pentavalente tem sido avaliada em diversos estudos *in vitro* e *in vivo* em várias espécies e sistemas teste (ATSDR, 2017). Os resultados dos estudos de genotoxicidade *in vitro* são controversos e mostram desde resultados negativos até resultados positivos para a quebra de cromossomos em leucócitos humanos. Num estudo para avaliar o risco genotóxico e danos oxidativos em trabalhadores expostos ao trióxido de antimônio, não foi observado diferenças na troca de cromátides irmãs e micronúcleos entre o grupo tratado e o controle, contudo, danos oxidativos foram observados no grupo tratado. Em outro trabalho, o antimônio mostrou genotoxicidade tanto em teste de mutação bacteriana como no de aberração cromossômica. Porém, devido à ausência de estudos adequados *in vivo*, a genotoxicidade para o homem não pode ser determinada (SUNDAR, 2010; LIU *et al.*, 2008).

CRIANÇAS

Não há estudos suficientes para correlacionar a exposição de antimônio aos efeitos na saúde de crianças. Pesquisas com trabalhadores, mais suscetíveis à poeira com antimônio e animais, parecem demonstrar um retardo no crescimento infantil, porém os não há evidências concretas.

3.1.2.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo de ação do antimônio não é bem estabelecido, mas parece envolver a disrupção das proteínas tiol, por meio da ligação com grupos sulfidril (IPCS, 1996).

Em função da cardiotoxicidade observada para o antimônio, alguns estudos *in vitro* investigaram danos aos miócitos, que resultam em morte celular e alterações, e que podem levar às anormalidades nos eletrocardiogramas e arritmias. As possíveis alterações bioquímicas nos miócitos cardíacos incluem: disrupção da homeostase do tiol celular, particularmente depleção de glutatona, indução de peroxidação lipídica e ligação com tiols vicinais, tal como piruvato desidrogenase. Subsequentemente, a inibição do piruvato desidrogenase leva a um decréscimo nos níveis de ATP celular.

Todas estas alterações bioquímicas contribuem para a morte celular. Adicionalmente, o tartarato potássico de antimônio desregula a homeostase de cálcio nos miócitos. Observou-se um influxo reduzido e um efluxo aumentado de cálcio, o que pode ser responsável pela resposta cardíaca diminuída observada nos estudos *in vivo*. Também

foi observado que o antimônio trivalente aumenta a corrente de cálcio cardíaco, resultando num prolongado potencial de ação; isso causa um atraso na repolarização cardíaca, que pode explicar o prolongamento no intervalo QT observado no eletrocardiograma e arritmias em humanos, que administraram antimônio no tratamento de leishmaniose (ATSDR, 2017).

3.1.2.6 LIMITES DE ANTIMÔNIO

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

Estimativas de níveis de exposição que representam risco mínimo para o homem (MRLs) foram feitas para o antimônio (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017).

PARA O ANTIMÔNIO, FORAM DETERMINADOS OS SEGUINTE VALORES DE MRL:

- MRL (inalatório agudo - curta duração) = 0,001 mg Sb/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração aguda (duração <14 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 30; *endpoint*: respiratório (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017;2019).

- MRL (inalatório - duração intermediária) = 0,001 mg Sb/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração aguda (duração <14 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 30; *Endpoint*: respiratório (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017;2019).

- MRL (inalatório - duração crônica) = 0,0003 µg Sb/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥1 ano) ao antimônio; fator de incerteza: 30; *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 monometilarsênico (MMA) e íon dimetilarsênico (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, melanose, 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 arsênio. 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 sítios apurínicos/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 arsênico 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

Hipocalemia 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 CARCINOGÊNICOS

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 espermatócita 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 $0,3 \text{ mg/m}^3$, 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 $0,3 \text{ mg/m}^3$ para o boro. O valor foi baseado em um NOAEL de $0,8 \text{ mg/ m}^3$, 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 $0,2 \text{ mg/kg/dia}$ 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 = $2,00\text{E-}01 \text{ mg/Kg/dia}$
- RfDo = $2,00\text{E-}01 \text{ mg/Kg/dia}$

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, sulfidrila não proteica, glicose-6-fosfato desidrogenase e glutathiona 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 -glucosaminidase (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 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. 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 direto 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 sulfidril 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 coproporfinogênio descarboxilase pelo chumbo resulta no acúmulo de coproporfinas e o aumento de sua excreção urinária. As coproporfinas 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