

chumbo devido a estarem com o sistema nervoso ainda em formação. A imaturidade da barreira hematoencefálica pode contribuir para esta vulnerabilidade. Além disso, as crianças podem vir a ter exposição maior ao chumbo devido ao comportamento de levar as mãos à boca, o que aumenta a absorção gastrointestinal deste metal (ECHA, 2012).

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

EFETOS SOBRE A FERTILIDADE MASCULINA E FEMININA

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

Devido aos diversos dados disponíveis referentes à exposição humana ao chumbo, é desnecessária a extrapolação dos dados em animais. Muitos estudos foram conduzidos em trabalhadores expostos ao chumbo para investigar o impacto negativo deste metal na função reprodutiva masculina. Investigação também foi conduzida em populações estudadas em clínicas de fertilidade, hospitais e campos de tiro (ECHA, 2012).

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

pequenas e alguns efeitos que pudessem gerar confusão na interpretação e comprometer tais resultados não foram levados em conta (ECHA, 2012).

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

EFEITOS VIA LACTAÇÃO

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

NEFROTOXICIDADE CRÔNICA

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

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

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

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

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Estudos em humanos e em animais indicaram evidências de relação causal entre a hipertensão e a exposição ao chumbo. Em estudo de coorte que relacionou o acúmulo de chumbo nos ossos e a pressão sanguínea, foi concluído que indivíduos com alto acúmulo de chumbo nos ossos apresentaram aumento do quadro de hipertensão de forma causal. Uma pesquisa de saúde pública realizada por uma agência federal dos Estados Unidos monitorou a pressão sanguínea e os níveis de chumbo no sangue, indicando que em baixos níveis no sangue, o chumbo pode induzir à hipertensão. Além disso, uma reavaliação de estudo epidemiológico incluindo a população geral e grupos ocupacionalmente expostos (1980-2001) sugeriu uma fraca, mas significativa associação entre níveis de chumbo no sangue e pressão sanguínea. Em animais, a exposição crônica ao chumbo, em baixas doses, indicou consistentemente efeitos hipertensivos, enquanto, em altas doses, os resultados foram inconsistentes (Liu *et al.*, 2008).

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



EFEITOS IMUNOLÓGICOS

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

ACÚMULO DE CHUMBO NOS OSSOS E DENTES

A retenção e mobilização do chumbo nos ossos ocorrem pelos mesmos mecanismos envolvidos na via metabólica de entrada e saída do cálcio e se acumula nos ossos e dentes com meia-vida longa (de 10 a 30 anos) (EFSA, 2010; Liu *et al.*, 2012). Esta deposição do metal contribui significativamente para manter os níveis de chumbo no sangue após o término da exposição e também como fonte de chumbo no período de formação do esqueleto fetal. Como o chumbo é considerado um análogo biológico do cálcio (qualitativamente), sua entrada e liberação do esqueleto podem ser controlados por muitos dos mecanismos que regulam a homeostase do cálcio, como os processos normais de difusão mineral e de troca (aposição/ressorção). Dessa forma, o chumbo armazenado no esqueleto pode ser mobilizado para a circulação em situações de estados fisiológicos e patológicos que promovem a ressorção óssea, o que constitui um mecanismo para a toxicidade tardia. Pode ser que ocorra durante a homeostase normal, como nos períodos de troca óssea acelerada e perda de minerais, tais como crescimento rápido de crianças, gravidez, lactação e menopausa. E também pode ser que o chumbo seja inesperadamente mobilizado em situações diversas, tais como nos casos de distúrbios no equilíbrio ácido-base, infecções, intervenções cirúrgicas, osteoporose, tirotoxicose e terapias com certas drogas, o que pode resultar em sintomas tóxicos, mesmo depois de cessada a exposição (Liu *et al.*, 2012; Moreira; Moreira, 2004). Conforme estudos em humanos, o acúmulo de chumbo nos ossos pode levar à hipertensão pela realimentação de chumbo na corrente sanguínea (Liu *et al.*, 2008).

Considera-se que os ossos sejam formados por cerca de 20% de osso trabecular e 80% de osso cortical. Nestes, a concentração de cálcio é de aproximadamente 22,5% e 7,4%, respectivamente. A taxa de renovação do osso trabecular é descrita como de 3 a 10 vezes aquela do osso cortical, o que se reflete na taxa de mobilização do chumbo, relatada

como mais rápida no osso trabecular do que no cortical (Moreira; Moreira, 2004). Além disso, a fração de chumbo nos ossos aumenta com a idade do indivíduo, de 70% na infância para 95% na fase adulta (Liu *et al.*, 2012).

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

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

EFEITOS HEPÁTICOS

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

CRIANÇAS

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

3.1.7.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Tanto a exposição inalatória quanto a gastrointestinal causam os mesmos efeitos no organismo, que são interferência na função celular em uma variedade de processos

biológicos, que resultam em diversas manifestações clínicas cujo quadro é conhecido por saturnismo.

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

3.1.7.6 LIMITES DE CHUMBO

3.1.7.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) MRLS

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

DOSES DE REFERÊNCIA

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

Não determinado (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

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

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

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

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



3.1.8 COBALTO

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

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

3.1.8.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

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

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

Estudos de toxicidade crônica através da via oral, conduzidos com o cobalto ou compostos de cobalto em humanos ou animais não estão disponíveis. A maioria dos trabalhos disponíveis para avaliação da toxicidade do cobalto foram conduzidos em animais expostos ao sulfato de cobalto pela via inalatória. Tais estudos demonstram lesões proliferativas, fibróticas e inflamatórias no pulmão de animais a partir da menor concentração testada de 0,067 mg de cobalto/m³ após exposição subcrônica ou crônica,

além de tumores pulmonares de alvéolos/brônquios em ratos e camundongos após exposição crônica. Com base nesses estudos, o sulfato de cobalto é classificado na categoria 1B do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) para carcinogenicidade e na categoria 2 do GHS para mutagenicidade (ECHA, 2018).

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

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

3.1.8.2 TOXICOCINÉTICA

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

Apesar da exposição oral não ser uma via importante para a espécie humana, os dados disponíveis indicam que a absorção gastrointestinal de compostos de cobalto é bastante variável. Em ratos, a absorção oral é de 13 a 14% para o dicloreto de cobalto, e de 1 a 3% para o óxido de cobalto. Quando administrado junto com leite a absorção do dicloreto de cobalto é de aproximadamente 40%. Em humanos foram encontradas taxas de absorção oral de 18 a 97%, dependendo do tipo e da dose do composto de cobalto e do estado nutricional do indivíduo. A absorção é aumentada em indivíduos com deficiência

de ferro. Em estudo *in vitro* com pele humana, a dose absorvível (dose absorvida somada à dose presente na pele e no estrato córneo) do dicloreto de cobalto foi de 0,38 a 1,08% (ECHA, 2018).

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

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

3.1.8.3 BIOACUMULAÇÃO

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

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

3.1.8.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS RESPIRATÓRIOS



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

A forma de metal do cobalto consiste em uma liga metálica de carboneto de tungstênio com matriz de cobalto. Esse material é utilizado para fabricar ferramentas de corte devido à sua rigidez e resistência a altas temperaturas. Diversos estudos têm demonstrado que a exposição ao metal pesado causa efeitos respiratórios, incluindo irritação respiratória, redução da função pulmonar, asma e fibrose em níveis de dose mais baixos que aqueles que produzem efeitos similares após exposição ao cobalto metálico isolado (0,007-0,14 mg Co/m³). Estudos sugerem que o cobalto seja o provável agente causador dos efeitos respiratórios em trabalhadores, e não o carboneto de tungstênio (ATSDR, 2004).

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

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

A exposição ao cobalto e a compostos de cobalto aumenta os níveis de eritrócitos e de hemoglobina em humanos e animais. Um estudo relatou aumento de

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

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

Um estudo com voluntários expostos ao dicloreto de cobalto via oral, na dose de 1 mg Co/kg p.c./dia, por 22 dias, revelou aumento no número de eritrócitos (policitemia). Esse efeito biológico foi considerado o mais sensível em relação à exposição oral repetida ao cobalto e é a razão pela qual esse metal é utilizado no tratamento de alguns tipos de anemia (EFSA, 2012).

EFEITOS CARDÍACOS

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

A cardiomiopatia relacionada ao cobalto foi observada em pessoas que consumiram altas quantidades de cerveja contendo sulfato de cobalto como estabilizante



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

EFEITOS DÉRMICOS

Em humanos, a dermatite é um efeito comum da exposição dérmica ao cobalto. Utilizando testes de aplicação tópica (*patch*) e injeções intradérmicas, foi demonstrado que a dermatite é provavelmente causada por uma reação alérgica ao cobalto. Os níveis de exposição associados ao desenvolvimento de dermatite não foram identificados. Aparentemente, o cobalto metálico é um alérgeno mais potente que alguns sais de cobalto, já que a exposição repetida a sais aquosos de cobalto não resultou em eczema das mãos em pacientes sabidamente alérgicos ao esse metal. Em animais, crostas e áreas desnudadas foram encontradas após seis dias de administração de 51,75 mg Co/kg (5 dias/semana) de octacarbonilo de dicobalto em áreas depiladas do abdômen de cobaias (aproximadamente 50 cm²). Após 11 dias de tratamento, as lesões desapareceram. Não foram observados efeitos adversos nos controles do veículo. Não se sabe se o cobalto metálico ou formas inorgânicas de cobalto seria capaz de causar reações similares (ATSDR, 2004).

EFEITOS IMUNOLÓGICOS

A exposição humana ao cobalto pelas vias inalatória e dérmica resulta em sensibilização a esse metal. A inalação de aerossol de cloreto de cobalto pode causar em um ataque asmático em indivíduos sensibilizados, possivelmente em decorrência de uma reação alérgica nos pulmões. Similarmente, a dermatite observada em indivíduos

expostos pela via dérmica é possivelmente resultante de uma reação alérgica onde o cobalto age como hapteno. Anticorpos IgE e IgA específicos ao cobalto foram relatados em humanos. Há evidências de que a sensibilidade ao cobalto em humanos também possa ser regulada por linfócitos T; uma linhagem celular de linfócitos T auxiliares específica para cobalto foi estabelecida. O cobalto também pode interagir diretamente com proteínas imunológicas, como anticorpos ou receptores Fc, resultando em imunossensibilização. Em estudos *in vitro*, o cobalto (III) reduz a proliferação tanto de linfócitos B quanto T, bem como a liberação de citocinas IL-2, IL-6, e IFN-Gamma. Vários estudos relataram reação cruzada entre a sensibilização ao níquel e ao cobalto (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE DO COBALTO RADIOATIVO

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

CARCINOGENICIDADE

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

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

Em uma coorte de 5.777 homens e 1.682 mulheres expostos ao cobalto no ambiente ocupacional (concentrações de 1 a 515 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, níveis médios de exposição de 39,37 a 169 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e ao carboneto de tungstênio (na forma de pó de metal pesado) foi observado aumento significativo da mortalidade causada por câncer de pulmão nos trabalhadores expostos em comparação à média nacional. Nesse grupo de estudo, 61 casos e 180 controles foram selecionados para um estudo de caso-controle de risco de câncer. Desconsiderando as exposições nos últimos 10 anos, presumivelmente porque o câncer é uma doença de desenvolvimento tardio, foi observado aumento significativo na mortalidade causada por câncer de pulmão em trabalhadores expostos simultaneamente ao cobalto e ao carboneto de tungstênio. Foram observadas linhas de tendência para aumento do risco de câncer com o aumento da exposição cumulativa e duração da exposição. Ajustes nas análises para considerar o hábito de fumar e exposição concomitante a outros carcinógenos não alterou os resultados, apesar do risco ocupacional ter sido maior entre os fumantes (ATSDR, 2004).

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

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



Em estudos de carcinogenicidade de dois anos pela via inalatória em ratos e camundongos, o sulfato de cobalto hepta-hidratado foi administrado nas doses de 0, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/m³ (50 animais/sexo/grupo). Foi observado aumento da incidência de tumores pulmonares de alvéolos/brônquios em ambas as espécies. Os resultados foram considerados positivos em ambos os sexos, porém, em ratos machos, a magnitude da resposta carcinogênica foi menor que nos demais animais. Nesses estudos, o NOAEC/NOAEL não pôde ser determinado, já que foram observadas lesões proliferativas, fibróticas e inflamatórias no trato respiratório a partir da menor concentração testada de 0,3 mg/m³. Considerando as lesões não-neoplásicas, a laringe foi o tecido mais sensível em ambas as espécies, com incidência estatisticamente significativa de metaplasia escamosa em todas as concentrações testadas (NTP, 1998).

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

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

TOXICIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL

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

O cobalto é capaz de atravessar a barreira placentária. Soluções de cloreto e nitrito de cobalto induziram a formação de fenda palatina nos fetos de camundongos quando

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

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

TOXICIDADE PARA A REPRODUÇÃO

Quanto à toxicidade para a reprodução, foram encontradas alterações degenerativas nos testículos de ratos expostos ao cobalto na dose de 265 ppm via ração por 98 dias; tais alterações foram consideradas secundárias à hipóxia, a qual representa um dos mecanismos de ação postulados para esse metal (vide item II.1). Adicionalmente, foi observada redução na motilidade de espermatozoides e/ou aumento de espermatozoides anormais em camundongos, mas não ratos, expostos ao sulfato de cobalto pela via inalatória a partir da dose de 3 mg/m³ por 13 semanas. Após 13 semanas de exposição ao cloreto de cobalto pela água de beber em doses de 100 a 400 ppm, camundongos machos apresentaram redução acentuada, com relação dose-resposta, na fertilidade, peso testicular e concentração e motilidade de espermatozoides, além de aumento nos níveis circulantes de testosterona (NTP, 1998).

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

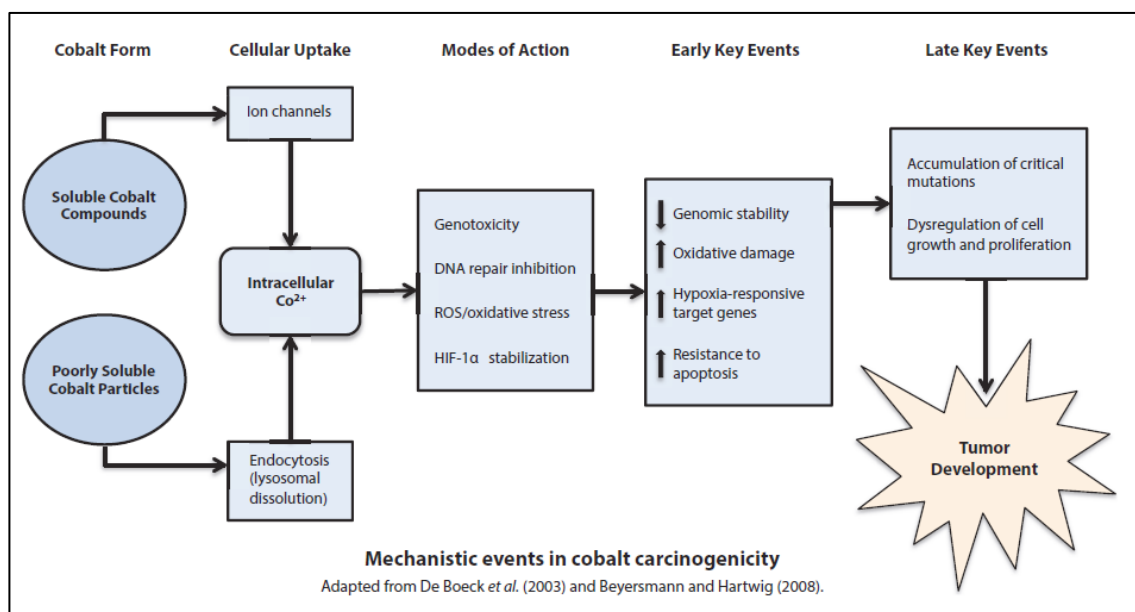
CRIANÇAS

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

3.1.8.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Apesar dos mecanismos de ação para carcinogenicidade em roedores não terem sido completamente elucidados, vários eventos-chave foram descritos para os compostos de cobalto ionizáveis, sendo eles: indução de EROs e estresse oxidativo (efeito genotóxico direto), inibição do reparo de DNA (efeito genotóxico indireto) e hiperexpressão de HIF1 α . É possível que os mecanismos descritos apresentem relação dose-resposta não-linear, no entanto não há informações suficientes para concluir sobre a existência ou ausência de limiar de dose com relação à carcinogenicidade dos sais de cobalto (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2016). Tais mecanismos encontram-se retratados na **Figura 9** e a investigação dos mesmos encontra-se descrita a seguir.

Figura 9 - Eventos-chave do modo de ação de carcinogenicidade de compostos de cobalto



Fonte: National Toxicology Program (2016)

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

Evidências de estudos conduzidos com agentes mutagênicos concomitantes indicam que os sais de cobalto e pó de metal cobalto podem intensificar um potencial de

genotoxicidade pré-existente. Em associação com a radiação UVC, o cobalto (II) inibiu o reparo por excisão de nucleotídeo em fibroblastos humanos, em ambas as etapas de incisão e polimerização. Nesse caso, o íon de cobalto inibiu a proteína Xeroderma Pigmentosum Grupo A (XPA) envolvida com o reparo por excisão de nucleotídeo, substituindo o íon de zinco daquela molécula. Consistentemente, o cobalto (II) apresenta efeito co-carcinogênico *in vivo* quando administrado em associação ao benzopireno (ECHA, 2018).

Em um ensaio genético quantitativo (cell-based beta-lactamase HRE reporter gene assay), com ensaios confirmatórios subsequentes, o sulfato de cobalto hepta-hidratado foi identificado como indutor da via de sinalização do fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1), mimetizando o efeito de um microambiente com níveis reduzidos de oxigênio (XIA *et al.*, 2009). O HIF-1 é um fator de transcrição que exerce um papel essencial nas respostas celulares e sistêmicas à hipóxia, sendo responsável pela regulação da homeostase do oxigênio. Em condições de hipóxia, o HIF-1 ativa a expressão de genes envolvidos na angiogênese, crescimento celular e sobrevivência (XIA *et al.*, 2009). Além disso, o HIF-1 está envolvido na pato-fisiologia do câncer, já que é um regulador importante da adaptação de células tumorais à deficiência de oxigênio (NTP, 2016).

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

Apesar da maioria dos efeitos toxicológicos do cobalto ser atribuídos aos seus íons, os efeitos diretos de partículas de cobalto são importantes, visto que o cobalto metálico apresenta maior potencial de toxicidade que os sais de cobalto, tais diferenças podem ser parcialmente explicadas por diferentes mecanismos de entrada nas células e subsequente acumulação e distribuição intracelular dependendo da forma do cobalto (NTP, 2016). No caso de exposição à liga metálica de cobalto com carboneto de tungstênio, o mecanismo proposto é de que o carboneto, como um condutor de elétrons muito eficiente, facilita a oxidação do cobalto metálico a cobalto iônico (possivelmente Co^{2+}) através da transferência de elétrons do átomo de cobalto para o oxigênio molecular

adjacente à molécula de carboneto de tungstênio. Esse mecanismo resulta no aumento da solubilidade do cobalto em relação ao cobalto metálico isolado, aumentando também a geração de espécies reativas de oxigênio. Evidências *in vitro* desse mecanismo incluem o maior potencial de partículas de metal pesado de gerarem espécies oxidantes e de causar peroxidação lipídica em comparação com o cobalto e o carboneto de tungstênio isolados. Foi demonstrado também que partículas de metal aumentam os níveis de sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), um gene responsivo ao estresse oxidativo (ATSDR, 2004).

Os mecanismos relacionados à policitemia induzida por cobalto não são bem compreendidos. É possível que o cobalto iniba a síntese do grupamento heme *in vivo* agindo em pelo menos duas etapas distintas da via biossintética. Essa atividade inibitória pode resultar na formação de protoporfirina de cobalto ao invés do grupamento heme. O tratamento com cobalto também estimula a oxidação do grupamento heme em vários órgãos em decorrência da indução da heme oxigenase. Alternativamente, o cobalto pode agir através de um mecanismo que envolve uma proteína contendo o grupamento heme, aumentando os níveis de eritropoietina, a qual estimula a produção de eritrócitos. Os mecanismos regulatórios por trás dessa aparente dicotomia não foram completamente elucidados (ATSDR, 2004).

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

3.1.8.6 LIMITES DE COBALTO



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

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

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

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

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

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - EFSA

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

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

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

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

3.1.8 COBRE

Cobre é um metal avermelhado que ocorre naturalmente nos solos, águas, e baixas concentrações no ar. Seus principais minerais são os sulfetos como a calcopirita e a

bornita, mas pode ocorrer sob a forma de arsenitos, cloretos e carbonatos. Por ter características físicas de alta maleabilidade sendo empregado em indústrias de fiações elétricas, ligas metálicas, moedas e tubulações (ATSDR, 2004).

3.1.8.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

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

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

3.1.8.2 TOXICOCINÉTICA

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

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

O cobre é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal como cobre iônico ou ligado a aminoácidos. A absorção deste último envolve aparentemente pelo menos dois processos distintos. O primeiro mecanismo transporta o cobre do lado da

mucosa intestinal para o lado da membrana serosa e isto ocorre para uma pequena fração do cobre absorvido pela via oral. O segundo mecanismo de absorção de cobre envolve a entrega de cobre à superfície de absorção, a absorção pela mucosa e a ligação com a metalotioneína ou outra proteína de ligação intestinal. O cobre ligado à metalotioneína pode ser liberado lentamente no sangue (ATSDR, 2004).

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

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

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

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

3.1.8.3 BIOACUMULAÇÃO

Em baixas concentrações é essencial, porém o excesso torna-se tóxico. Já foi relatada toxicidade para plantas comestíveis, havendo a necessidade de estudos mais aprofundados em alimentos (Adrees *et al.* 2015). Possui também a característica de



bioacumular-se em plantas e animais (principalmente organismos filtradores) (ATSDR, 2004). Apesar do potencial de bioacumular-se, geralmente não biomagnifica em cadeias de produtores primários, consumidores de macroinvertebrados e peixes. A biomagnificação, entretanto, já foi observada em cadeias marinhas (Cardwell *et al.* 2013). A falta de certeza e a variabilidade dos dados existem demonstram que não fica claro o comportamento do Cobre em diferentes níveis tróficos e nem o que essa interação pode causar.

3.1.8.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE INALATÓRIA

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

IRRITAÇÃO CUTÂNEA

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

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

IRRITAÇÃO OCULAR

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

MUTAGENICIDADE

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

CARCINOGENICIDADE

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

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

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

CRIANÇAS

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



3.1.8.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

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

3.1.8.6 LIMITES DE COBRE

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

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

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

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

DOSES DE REFERÊNCIA

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

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

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

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

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

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

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

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

3.1.9 CROMO

Crômio (ou cromo) é um elemento metálico encontrado naturalmente em rochas, minerais, animais e plantas. O elemento é mais estável nos níveis de oxidação +2, +3 e +6 (bi, tri e hexavalente respectivamente). Sua forma metálica, obtida por processos industriais, é utilizada em ligas metálicas e construções civis, devido às suas propriedades anticorrosivas e também em tintas e pigmentos (ATSDR, 2012).

3.1.9.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

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

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

3.1.9.2 TOXICOCINÉTICA

O cromo é absorvido por diferentes processos, a depender do seu estado de valência. O cromo hexavalente ou cromo (VI) devido a sua maior hidrofiliabilidade, atinge as células através da ligação com carreadores de íons sulfato e fosfato presentes nas membranas celulares. A forma trivalente do cromo também denominada cromo (III), permeia as células por processos de difusão passiva e fagocitose. O cromo metálico que

entra no organismo pela inalação dos seus vapores, chega aos pulmões e atinge a corrente sanguínea através da absorção pelos alvéolos pulmonares (ATSDR, 2012).

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

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

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

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



3.1.9.3 BIOACUMULAÇÃO

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

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

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

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

3.1.9.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

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

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



EFEITOS AO TRATO RESPIRATÓRIO

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

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

A exposição de longo prazo aos compostos de cromo (IV) por trabalhadores foi relacionada ao aparecimento de sintomas de epistaxe, rinorréia crônica, dor e prurido nasal, atrofia da mucosa nasal, perfurações e ulcerações do septo nasal, bronquite, infecções respiratórias, redução da função pulmonar e pneumonia. Em indivíduos previamente sensibilizados, a inalação de partículas de compostos de cromo (VI) também foi relacionada à manifestação de asma (ATSDR, 2012).

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

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

EFEITOS À PELE

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

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



EFEITOS GASTROINTESTINAIS

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

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

EFEITOS AO SISTEMA IMUNOLÓGICO

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

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

EFEITOS AO SISTEMA HEMATOLÓGICO

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

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

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

EFEITOS À REPRODUÇÃO

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

Não estão disponíveis estudos de avaliação da toxicidade para a reprodução do cromo trivalente e do cromo hexavalente em humanos expostos às tais substâncias através da via oral (ATSDR, 2012). Em animais, a exposição oral a compostos de cromo hexavalente foi relacionada à manifestação de alterações morfológicas e funcionais dos órgãos reprodutores (ATSDR, 2012).

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

Em camundongos da linhagem BALB, a exposição dietética a 15,2 mg/kg p.c./dia de cromo (VI) por um período de 7 semanas foi relacionada a diminuição do número de espermatozoides e degeneração dos túbulos seminíferos. Em um segundo estudo em camundongos (linhagem Swiss), os efeitos sobre o sistema reprodutor feminino foram observados em doses maiores ou iguais a 60 mg de cromo (IV) /kg p.c./dia, administradas durante 20 dias na água de beber. Houve redução no número de folículos ovarianos em diferentes estágios de maturação em doses de 60 mg/kg p.c./dia ou acima; diminuição do

número de ovários por fêmea e alterações histológicas nos ovários em doses de 120 mg/kg p.c./dia ou acima; e aumento significativo na duração do ciclo estral a partir de 180 mg/kg p.c./dia. A severidade dos efeitos à reprodução demonstrou estar relacionado à dose nessa espécie (ATSDR, 2012).

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

A exposição de ratos e camundongos a altas doses de compostos de cromo (III) via dieta por períodos de 3 meses ou 2 anos não produziu alterações histopatológicas nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos. Entretanto, alterações no comportamento sexual em machos de ratos *Sprague-Dawley* foram observados após a exposição dos animais ao cromo (III) na dose de 40 mg/kg p.c./dia, através da água de beber, durante 12 semanas. Em camundongos, foi observada redução do número de implantações e de fetos viáveis em fêmeas, com exposição oral a baixas doses de cromo trivalente (até 5 mg/kg p.c./dia). Em machos, a exposição dietética à dose de 9,1 mg de cromo trivalente /kg p.c./dia foi relacionada a redução da contagem de espermatozoides e degeneração dos túbulos seminíferos (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL

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

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

Em camundongos, um estudo foi conduzido com a exposição de fêmeas ao cromo hexavalente através da água de beber, em doses de 0; 52; 98 e 169 mg/kg p.c./dia durante 20 dias. Após o período de exposição as fêmeas foram acasaladas com machos não expostos. No grupo de menor dose, foi observado aumento da perda fetal pós-implantação e diminuição no peso dos fetos. No grupo de dose intermediária, houve menor número de implantações e redução do número de fetos viáveis, redução no peso fetal, maior incidência de reabsorções fetais e maior perda de implantações fetais nos períodos de pré e pós-implantação. No grupo de maior dose, houve redução de 100% de perda fetal no período de pré-implantação. Os fetos nascidos das mães tratadas com a dose de 98 mg/kg

p.c./dia apresentaram encurtamento de cauda, redução de peso corpóreo, manchas hemorrágicas subdérmicas e redução significativa na ossificação nos ossos caudais, parietais e interparietais. O efeito de alteração na ossificação também foi observado nos fetos das mães tratadas com a dose de 52 mg/kg p.c./dia (ATSDR, 2012).

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

Em ratos, a exposição ao cromo hexavalente através da água de beber por período de 20 dias antes do acasalamento também foi relacionada aos efeitos de redução de ganho de peso corpóreo das mães durante a gestação, aumento da perda de fetos no período de pós-implantação e redução do número de fetos viáveis em todos os níveis de doses avaliados no estudo (37, 70 e 87 mg/kg p.c./dia). Também foi observada uma maior incidência de alterações na ossificação da cauda dos fetos concebidos das mães tratadas com as maiores doses. Ainda, para os fetos do grupo tratado com a dose de 87 mg/kg p.c./dia, foram observados redução na ossificação dos ossos parietais (crânio), encurtamento de calda e maior incidência de manchas hemorrágicas subdérmicas no tórax e no abdômen (ATSDR, 2012).

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

GENOTOXICIDADE

Os compostos de cromo hexavalente são considerados genotóxicos sendo que o potencial de genotoxicidade desses compostos está diretamente relacionado à elevada solubilidade, alta biodisponibilidade e ao próprio mecanismo de ação do composto sobre as células. Os compostos de cromo hexavalente também são considerados mutagênicos

nos ensaios in vitro com células de bactérias e de mamíferos. Por outro lado, os compostos de cromo trivalente não expressam genotoxicidade (Liu *et al*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

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

Os estudos em animais indicaram que a exposição crônica ao cromo hexavalente, através da via oral, resultou em maior incidência de neoplasmas do trato digestivo em ratos e camundongos. Em ratos da linhagem F344, o estudo foi conduzido com exposição de longo prazo através da água de beber, em níveis de dose equivalentes a 0; 0,21; 0,77; 2,1 e 5,9 mg/kg p.c./dia em machos e 0; 0,24; 0,94; 2,4 e 7,0 mg/kg p.c./dia em fêmeas. Além do aumento significativo da incidência de neoplasmas no trato digestivo, também foi observada maior incidência de neoplasias na mucosa oral e na língua para os grupos tratados com as maiores doses, de ambos os sexos (5,9 mg/kg p.c./dia em machos e 7,0 mg/kg p.c./dia em fêmeas).

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

CRIANÇAS

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

cardíacas e sanguíneas e hemorragias gastrointestinais (Clochesy, 1984 *apud* ATSDR, 2012).

3.1.9.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

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

3.1.9.6 LIMITES DE CROMO

3.1.9.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) MRLS

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

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

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

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

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

- MRL (exposição oral, exposição crônica): 0,0009 mg cromo (VI)/ kg p.c./dia; baseado nos efeitos de anemia hipocrômica e microcítica e lesões não neoplásicas no

fígado, duodeno, pâncreas, linfonodos pancreáticos, linfonodos mesentéricos, e glândula salivar (ATSDR, 2012).

DOSES DE REFERÊNCIA

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

CROMO (IV)

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

CROMO (III)

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

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

NÉVOAS DE ÁCIDO CRÔMICO E AEROSSÓIS DE CROMO (VI)

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

PARTÍCULAS DE CROMO (VI)

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

CROMO (IV)

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

CROMO (III)

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

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

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

3.1.10 FERRO

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

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

3.1.10.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

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



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

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

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

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

3.1.10.2 TOXICOCINÉTICA

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

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

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

Em doses terapêuticas o ferro é redistribuído para os tecidos, como medula óssea, fígado e sistema reticuloendotelial e provavelmente seja distribuído dessa mesma forma após intoxicação aguda por ferro. Em quadros de intoxicação por ferro foi observado meia-vida plasmática de 6 horas. A principal via de excreção do ferro é pelo trato gastrointestinal através das fezes (Liu *et al.*, 2008). O ferro também pode ser eliminado aos poucos pelo suor, urina e descamação epitelial (DART, 2004).

3.1.10.3 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

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

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A toxicidade aguda do ferro inicia-se no trato gastrointestinal com ulcerações e erosões na mucosa do estômago. As manifestações clínicas são vômito, distensão abdominal, diarreia com sangue, que pode resultar em hipotensão imediata. A dor abdominal com diarreia e sangue sugere gravidade no quadro. Após um período quiescente no qual o ferro pode continuar a ser absorvido ocorre uma fase em que pode haver choque e acidose metabólica de 2 a 12 horas após a ingestão. O débito cardíaco

pode diminuir apesar do tratamento de suporte, o que pode contribuir para a rápida evolução do choque, resposta inflamatória sistêmica e coagulopatia, que pode ser fatal dentro de algumas horas após a ingestão (DART, 2004).

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

IRRITAÇÃO DA PELE

Sais férricos são considerados irritantes à pele. Em estudo conduzido em coelhos utilizando o sal férrico - cloreto de ferro II (FeCl_2) foi observado irritação moderada à pele dos animais testados, como eritema, escaras e edema (OECD, 2004).

LESÕES OCULARES

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

IRRITAÇÃO RESPIRATÓRIA

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

CARCINOGENICIDADE

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

de poeira de óxidos de ferro não ocasionou câncer pulmonar em estudos realizados com animais (HSDB, 2012).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

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

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

A inalação crônica de poeiras de óxido de ferro pode causar pneumoconiose (HSDB, 2012). A presença de óxido de ferro na forma de poeira ou fumo pode causar uma pigmentação nos pulmões denominada siderose, considerada uma forma benigna de pneumoconiose pelo quadro não evoluir para fibrose (Mendes, 2003).

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

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

CRIANÇAS

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

3.1.10.4 MECANISMOS DE TRANSPORTE

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

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

3.1.10.5 LIMITES DE FERRO

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

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

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



3.1.11 MANGANÊS

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

3.1.11.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O manganês é um oligoelemento essencial e atua em diferentes funções metabólicas, celulares e como cofator para uma variedade de reações enzimáticas sendo fundamental para a boa saúde e bom funcionamento do organismo humano. É um composto naturalmente presente no meio ambiente em muitos tipos de rochas, podendo ser encontrado no ar, no solo, na água e nos alimentos, sendo a dieta a principal fonte de exposição da população em geral a esta substância. Entre os alimentos, as maiores concentrações de manganês podem ser encontradas em grãos, feijão, nozes, legumes, chás e frutas (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

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

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

PERFIL TOXICOLÓGICO GERAL

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

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

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

A legislação brasileira reconhece doenças relacionadas com a exposição ao manganês e seus compostos inorgânicos tóxicos tais como: demência e outras doenças específicas classificadas em outros locais, outros transtornos mentais decorrentes de lesão e disfunção cerebrais e de doença física, transtornos de personalidade e de comportamentos decorrentes de doença, lesão e de disfunção de personalidade, transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado, episódios depressivos, neurastenia (incluindo síndrome de fadiga), inflamação coriorretiniana, bronquite e pneumonite

químicas agudas, bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica e efeitos tóxicos agudos (Mendes, 2003).

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

3.1.11.2 TOXICOCINÉTICA

Quando inalado apenas uma pequena quantidade do manganês presente no ar é absorvida. A absorção do manganês pela via inalatória é determinada pelo tamanho da partícula inalada, o que influenciará a extensão da absorção e da deposição das partículas no trato respiratório. Partículas pequenas que se depositam nas vias áreas inferiores são principalmente absorvidas para o sangue e fluidos linfáticos, enquanto partículas maiores depositadas na mucosa nasal podem ser transportadas diretamente para o cérebro, via nervos olfatório e trigeminal. As partículas depositadas no trato respiratório superior, ou mesmo inferior, podem ser movidas pelo transporte mucociliar para a garganta e engolidas para o sistema gastrointestinal. Quando depositadas no muco pulmonar, poderão ser expelidas através da tosse ou engolidas para o sistema gastrointestinal (ATSDR, 2012).

A quantidade de manganês absorvida através do trato gastrointestinal é variável, mas normalmente apresenta média de 1 a 5% (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008). Podendo interagir com o ferro ou com outros elementos divalentes, especialmente após a exposição oral, o que pode influenciar a toxicocinética da substância. Ferro e manganês podem interagir através da competição pela mesma proteína de ligação (transferrina) e os mesmos sistemas de transporte (Liu *et al*, 2008).

Assim, o Mn pode ser absorvido pelas vias aéreas, pulmão e trato gastrointestinal após a inalação de partículas de manganês. Contudo, as quantidades relativas absorvidas de cada local não são conhecidas com precisão. A absorção de manganês através do contato dérmico é muito baixa (ATSDR, 2012).

O manganês absorvido é amplamente distribuído por todo o corpo. No plasma o manganês é largamente ligado à gamaglobulina e à albumina, com uma pequena fração ligada à transferrina. Em animais o manganês atravessou a barreira hematoencefálica e uma quantidade limitada do composto também foi capaz de atravessar a placenta durante

gestação (ATSDR, 2012). É encontrado no cérebro e em todos os outros tecidos de mamíferos, com alguns tecidos apresentando maiores acúmulos de manganês que outros, devido ao fato de concentrar-se nas mitocôndrias, os tecidos ricos nessas organelas, como pâncreas, fígado, rins e intestinos, podem possuir níveis mais elevados de manganês (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Embora a ingestão diária de manganês possa variar substancialmente entre os indivíduos, geralmente os níveis teciduais de manganês são mantidos estáveis através da regulação da absorção gastrointestinal e da excreção (ATSDR, 2012).

O manganês inalado na forma particulada pode ser transportado diretamente para o tecido cerebral através do sistema olfativo, antes de ser metabolizado pelo fígado (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008). Em geral, os compostos de manganês são metabolizados pelo organismo e o manganês é eliminado na bile sendo reabsorvido no intestino, tendo a via fecal a principal via de eliminação/excreção do manganês (via excreção hepatobiliar) (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008). As demais vias de excreção possuem participação limitada (urina, pâncreas e lactação). Espera-se que o excesso de manganês seja eliminado do corpo rapidamente. Por exemplo, após a injeção intravenosa de cloreto de manganês em ratos, as concentrações de manganês no plasma retornam aos níveis normais dentro de 12 horas (ATSDR, 2012).

3.1.11.3 BIOACUMULAÇÃO

Há alguns trabalhos que vem expondo a toxicidade do manganês no qual é altamente associada à deterioração neurológica progressiva. Exposições a grandes quantidades podem gerar efeitos agudos, mas também podem ocorrer em exposições prolongadas a baixas concentrações (Finley & Davis 1999).

A bioacumulação do manganês é significativa nos organismos primários, mas o mesmo não acontece nos níveis tróficos mais altos (inclusive humanos) (EPA, 1984 *apud* ATSDR, 2012), mas existe a necessidade de mais estudos para entender o comportamento desse acúmulo nos organismos. Há relatos de uma baixa biomagnificação de indivíduos de níveis tróficos baixos para os altos níveis, gerando pouca preocupação (Finley & Davis 1999).

3.1.11.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

Diversos estudos conduzidos com animais pelas vias oral e inalatória têm sido utilizados para entendimento da toxicidade do manganês inorgânico. Não há evidências de que a exposição dérmica represente uma via de preocupação para a saúde humana.

TOXICIDADE AGUDA

Estudos em animais e no homem indicam que o manganês inorgânico possui baixa toxicidade aguda por qualquer via de exposição. A inalação aguda a altas concentrações de manganês particulado pode causar uma resposta inflamatória pulmonar. Especificamente a inalação de poeiras contendo altas concentrações de dióxido de manganês [MnO₂] e tetróxido de manganês [Mn₃O₄], pode causar uma resposta inflamatória pulmonar que com o tempo pode resultar em prejuízo da função pulmonar. Pneumonia também tem sido observada após a inalação aguda de partículas de poeira contendo outros metais. Desta maneira, é uma resposta comum relacionada a compostos particulados e o tamanho das partículas, e menos dependente da concentração de manganês presente na partícula inalada (ATSDR, 2012).

Há evidências em animais e seres humanos que efeitos adversos neurológicos podem resultar da exposição aguda a diferentes compostos contendo manganês. Contudo, esta neurotoxicidade decorre de elevadas concentrações da substância (ATSDR, 2012).

CORROSÃO/IRRITAÇÃO DA PELE

Não há estudos descritos em humanos ou animais sobre irritação dérmica com o manganês (OECD, 2007). A exposição dérmica para compostos inorgânicos de manganês não é uma via relevante de exposição porque o manganês não penetra pela pele facilmente. Há dados apenas para estudos conduzidos com um aditivo da gasolina, tricarbonil metilciclopentadienil manganês (*MMT*), que pode favorecer a liberação de manganês no ar e a substância foi caracterizada como moderadamente irritante de acordo com estudos conduzidos em pele de ratos (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2012).

SENSIBILIZAÇÃO RESPIRATÓRIA OU À PELE

Poucas informações estão disponíveis sobre as propriedades irritantes e de sensibilização dos compostos contendo manganês. Estudos apontam que sais do metal

podem induzir a proliferação de células do linfonodo em testes preditivos para alérgenos de contato (Who, 2001).

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

A exposição crônica por inalação de vapores ou poeiras de manganês pode causar dano ao sistema nervoso central (Parfitt, 1999). A exposição crônica a altas concentrações de manganês está relacionada com um distúrbio neurológico denominado manganismo, caracterizado por quadros de cefaleia, astenia, irritabilidade e comportamento psicótico manifestado por alucinações, instabilidade emocional e compulsões. A intoxicação crônica por manganês também pode ocasionar impotência, disfunção sexual e esterilidade (Mendes, 2003).

Efeitos encontrados em estudos crônicos disponíveis na literatura sugerem que os efeitos adversos à saúde por exposição crônica ao elemento manganês, relacionam-se especialmente aos efeitos neurológicos. Contudo, tal toxicidade pode ser causada por níveis muito elevados da substância com possibilidade de resultar em danos neurológicos permanentes. A exposição prolongada a baixas doses do metal (como ocorre em exposições de caráter ocupacional) tem sido associada a *déficits* na habilidade para executar movimentos de agilidade e perda de coordenação e equilíbrio, juntamente com um aumento de relatos de sintomas caracterizados como leves, tais como insônia, ansiedade ou esquecimento (ATSDR, 2012).

SISTEMA NERVOSO

Com base em dados limitados em humanos e dados provenientes de estudos com animais, as alterações neurocomportamentais causadas pelo manganês são claramente identificadas como o efeito mais sensível, para os períodos de exposição intermediária e crônica por exposição oral ao excesso de manganês inorgânico (ATSDR, 2012).

A intoxicação por manganês pode resultar em um distúrbio neurológico permanente conhecido como manganismo, com sintomas que incluem tremores, dificuldade para andar e espasmos musculares faciais. Estes sintomas são frequentemente precedidos por outros sintomas menores, como irritabilidade, agressividade e alucinações. Alguns estudos sugerem que a inalação de manganês também pode causar efeitos como dificuldade de concentração e problemas de memória (ATSDR, 2012).

GENOTOXICIDADE

Foram observadas divergências nos resultados dos testes de mutagenicidade em bactérias e cepas de mamíferos conduzidos com o manganês, não sendo possível avaliar o potencial de atividade mutagênica desta substância. Um estudo sobre a exposição ocupacional de trabalhadores expostos ao manganês revelou que pode haver alguma evidência da substância em causar aberrações cromossômicas, mas são estudos limitados, uma vez que os trabalhadores também foram expostos a outros compostos potencialmente tóxicos conhecidos, tais como ferro e níquel, portanto o aumento observado nas aberrações cromossômicas não pode ser conclusivo para qualquer substância (ATSDR, 2012).

Um estudo de mutação reversa bacteriana conduzido com dióxido de manganês sugere que esta substância não é classificada como mutagênica. No entanto, a mesma substância provocou resultados positivos em teste *in vitro* de aberrações cromossômicas e no ensaio *in vivo* de micronúcleo de eritrócitos de mamíferos (OECD, 2007). Apresentou resultado negativo no teste de Ames, mas pode causar danos ao DNA e aberrações cromossômicas em estudos conduzidos *in vitro* com células de mamíferos (Liu *et al*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Não há nenhuma evidência de que o manganês possa causar efeitos carcinogênicos em seres humanos e existem poucos dados para sugerir que manganês inorgânico é carcinogênico em animais. Embora não seja possível concluir devido aos resultados mistos em estudos conduzidos com animais, existem poucos dados para sugerir que esta substância inorgânica seja carcinogênica. A EPA classificou o manganês no grupo D (Não classificável como carcinogênico humano) (ATSDR, 2012).

Dados disponíveis indicam que o manganês inorgânico não é carcinogênico em humanos ou roedores (Liu *et al*, 2008).

TOXICIDADE À REPRODUÇÃO E AO DESENVOLVIMENTO

Resultados de estudos em humanos indicam que a exposição ocupacional ao manganês pode provocar efeitos adversos à reprodução, como diminuição da libido e disfunção sexual. Os efeitos relatados mostram que a substância pode causar efeitos de neurotoxicidade, contudo os estudos não fornecem informações sobre o efeito direto que o manganês possa ter sobre os órgãos reprodutivos. Não foram encontrados dados sobre os efeitos reprodutivos em mulheres após exposição ao manganês (ATSDR, 2012).



Alterações espermáticas e nos órgãos reprodutivos masculinos foram observados em animais expostos a altas concentrações de manganês pela dieta. Estudos conduzidos em ratos indicam que o manganês pode causar perda pós-implantação quando administrados por via oral (ATSDR, 2012). Contudo, estes estudos não são conclusivos e estudos adicionais são necessários para avaliar estes achados e para estabelecer claramente o nível de preocupação dos efeitos sobre a reprodução para a saúde humana (ATSDR, 2012).

Não há muita informação disponível em relação aos efeitos para o desenvolvimento após exposição inalatória e oral ao manganês inorgânico. Em geral, os dados não forneceram evidências de que a exposição ao manganês resulta em efeitos adversos no desenvolvimento neurológico. Não foram localizados estudos sobre os efeitos no desenvolvimento em humanos ou animais para o manganês orgânico (ATSDR, 2012).

Estudos em animais foram realizados, entretanto, possuem avaliações limitadas em relação aos achados para o desenvolvimento (ATSDR, 2012). Alguns estudos com animais por meio da administração intravenosa ou subcutânea de manganês durante o período de gestação apresentaram alguns achados relacionados ao desenvolvimento e à ossificação, indicando uma maior toxicidade por esta dose que pelas vias oral e inalatória. A relevância para os humanos dos resultados desses estudos não é clara. Estudos adicionais que avaliam malformações ósseas, pelas vias oral e inalatória, são necessários para um melhor entendimento dos efeitos causados pelo manganês sobre o sistema esquelético durante o desenvolvimento (ATSDR, 2012).

CRIANÇAS

Estudos indicam que crianças sujeitas à exposição de altos níveis de manganês podem produzir efeitos indesejáveis no desenvolvimento cerebral, incluindo mudanças de comportamento e diminuição na habilidade de aprender e memória. É incerto se as condições relatadas são temporárias ou permanentes, assim como se as crianças são mais vulneráveis aos efeitos do manganês a adultos (ATSDR, 2012).

3.1.11.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O sistema nervoso central é o principal alvo da toxicidade do manganês. Embora se saiba que pode causar toxicidade celular provocando prejuízo nos sistemas de transporte, nas atividades enzimáticas e nas funções de receptores, o principal mecanismo pelo qual o manganês causa neurotoxicidade ainda não foi claramente estabelecido (ATSDR, 2012).

Vários estudos têm indicado que os níveis de dopamina são afetados pela exposição ao manganês em humanos, macacos e roedores, com várias indicações de um aumento inicial da dopamina, seguido de uma redução em longo prazo. Algumas teorias sobre a neurotoxicidade do manganês abordam o papel do excesso de manganês na oxidação da dopamina resultando em radicais livres e citotoxicidade. Alguns sugerem que efeitos no adequado funcionamento do sistema mitocondrial podem resultar em estresse oxidativo nos mecanismos de defesa celular e em dano ao DNA mitocondrial causado pela formação de radicais livres (Who, 2001).

Outras hipóteses para o esclarecimento de parte do mecanismo de neurotoxicidade do manganês têm sido sugeridas que estabelecem, por exemplo, interações com outros minerais, este mecanismo ainda não é claro, assim como a interdependência de neurotransmissores como a dopamina, o glutamato e o GABA e como se relacionam com a neurotoxicidade causada pelo manganês, mas conclui-se que pesquisas adicionais são necessárias para um melhor entendimento (ATSDR, 2004, 2012).

3.1.11.6 LIMITES DO MANGANÊS

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

- MRL (inalatória de duração crônica): 0,0003 mg Mn/m³ (manganês na poeira respirável; 0,3 µg Mn/m³) foi derivado para exposição inalatória crônica (≥1 ano) ao manganês (ATSDR, 2012; ATSDR, 2018).

- MRL (inalatória de duração aguda ou intermediária): não foram estabelecidos para o manganês inorgânico (ATSDR, 2012; ATSDR, 2018).

- MRL (oral): Não foram estabelecidos para o manganês inorgânico para nenhum período de exposição (agudo, intermediário ou crônico) (ATSDR, 2012; ATSDR, 2018).

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 0,14 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na no sistema nervoso central e efeitos adversos. A dose (NOAEL) foi de 0,14 mg/kg/dia (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 0,14 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na no sistema nervoso central e efeitos adversos. A dose (NOAEL) foi de 0,14 mg/kg/dia (US EPA, 1995).

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,14 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na no sistema nervoso central e efeitos adversos. A dose (NOAEL) foi de 0,14 mg/kg/dia (US EPA, 1995). Outros valores também foram apresentados. Para toxicidade o valor foi de 0,00005 mg/m³, com fator de incerteza de 1000. Os testes também foram realizados em humanos, por via inalatória, avaliando efeitos no sistema nervoso central e comprometimento da função neurocomportamental. A dose (LOAEL) foi de 0,15 mg/m³ (US EPA, 1995).

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

- RfDd = 9,60E-04 mg/Kg/dia

- RfDo = 2,40E-02 mg/Kg/dia

3.1.12 MOLIBDÊNIO

O molibdênio puro é um pó cinza escuro ou preto com brilho metálico. Sua forma metálica pura não ocorre naturalmente, mas é normalmente encontrada em compostos de óxido ou sulfeto (ATSDR, 2017).

É encontrado em plantas e animais, sendo necessário, em baixas concentrações, para a saúde dos organismos. Na indústria é utilizado para a fabricação de ligadas de aço, devido ao seu alto ponto de fusão (ATSDR, 2017).

3.1.12.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O molibdênio é essencial para uma boa saúde sendo recomendada a ingestão de 45 microgramas de molibdênio por dia (μg / dia / adulto). Já uma exposição prolongada a altos níveis pode ser nociva. Estudos em animais sugeriram que a sua ingestão, em grandes quantidades (pelo menos 1.000 vezes maior do que o necessário), pode danificar o sistema reprodutor masculino e feminino e causar danos nos rins e fígado (ATSDR, 2017).

O molibdênio pode entrar o corpo humano pela ingestão de água e alimentos que estejam contaminados ou por meio de partículas inaladas durante a respiração, sendo depositadas nos pulmões. Não existem informações sobre a absorção via cutânea (ATSDR, 2017).

As partículas inaladas podem ser absorvidas indo parar na corrente sanguínea ou permanecer nos pulmões. Uma vez na corrente sanguínea, esse elemento se distribuirá por todo o corpo, tendo suas maiores quantidades encontradas no fígado e nos rins (ATSDR, 2017). Normalmente sua excreção ocorre na urina e nas fezes. Sua concentração no corpo é constante, ou seja, a quantidade que é ingerida é igual à excretada (ATSDR, 2017).

3.1.12.2 TOXICOCINÉTICA

Quando inaladas, as partículas de molibdênio podem passar por alguns processos, como o transporte brônquio e traqueal que levará ao trato digestório, transporte para os linfonodos torácicos ou a absorção pelo sangue e consequente transporte para o restante do corpo (ATSDR, 2017).

Partículas com diâmetros $\geq 5 \mu\text{m}$ são depositadas principalmente nas vias aéreas superiores (regiões extratorácicas e traqueobrônquicas) e são transportadas para o trato digestório e excretadas (Bailey *et al.* 2007; ICRP 1994). Partículas menores ($\leq 5 \mu\text{m}$) são depositadas principalmente na região pulmonar (bronquíolos terminais e alvéolos). Elas passam pela absorção na região onde será dissolvido e absorvido pelo sangue. Sua distribuição no corpo ainda não é bem compreendida, havendo poucos dados disponíveis (ATSDR, 2017).

Se o contato com o molibdênio se der via oral, a excreção vai ocorrer na urina e nas fezes, sendo a urina a via dominante, representando 75-90% da excreção. Estudos de cinética de absorção e eliminação realizados em suínos demonstraram que após a ingestão de molibdênio, observou-se uma absorção estimada entre 80 e 90% (Giussani, 2008; Novotny & Turnlund, 2007; Bell *et al.*, 1964).

3.1.12.3 BIOACUMULAÇÃO

O molibdênio desempenha um importante papel biológico, agindo como micronutriente em plantas e animais (incluindo os seres humanos) (EPA 1979). Ele não demonstrou potenciais de se bioacumular em organismos aquáticos, mas mais estudos precisam ser realizados para melhor compreensão do seu comportamento após a absorção (ATSDR, 2017).

Quando absorvido é distribuído para vários tecidos. Estudos de autópsia em humanos descobriram que o rim e o fígado têm as maiores quantidades de molibdênio (Iyengar *et al.*, 1978; Schroeder *et al.*, 1970; Sorensen & Archambault, 1963; Sumino *et al.*, 1975; Tipton e Cook 1963; Tipton *et al.*, 1965; Yoo *et al.*, 2002; Zeisler *et al.*, 1988).

3.1.12.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

INALAÇÃO DE MOLIBDÊNIO

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Poucas informações sobre a toxicidade do molibdênio no trato respiratório estão disponíveis. Um estudo que avaliou a função pulmonar de trabalhadores expostos a

trióxido de molibdênio e outros óxidos em uma usina de torrefação apresentou anormalidade em 20 dos 25 trabalhadores (Walravens *et al.* 1979). Algumas alterações como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foram observadas nos cinco trabalhadores restantes. A diminuição do VEF1 foi caracterizada como leve em três dos trabalhadores e “mais acentuada” em dois trabalhadores, o que pode ser indicativo de doença pulmonar obstrutiva leve.

Outro estudo de trabalhadores expostos à poeira do trióxido de molibdênio relatou dispneia e tosse em trabalhadores sintomáticos (Ott *et al.* 2004). Anormalidades radiográficas foram observadas nos pulmões da maioria dos trabalhadores sintomáticos e em metade dos trabalhadores assintomáticos, embora nenhuma das radiografias mostrasse evidências de doença pulmonar intersticial.

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Não houve relatos de danos histológicos no coração de camundongos e ratos expostos a 67 mg de molibdênio por um período de 2 anos e outro de 13 semanas. (NTP 1997).

EFEITOS GASTROINTESTINAS

A exposição ao trióxido de molibdênio na concentração de ≤ 67 mg de molibdênio com não gerou alteração histológica no trato gastrointestinal dos animais expostos (NTP 1997).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Ratos e camundongos não apresentaram alterações hematológicas quando expostos a 67 mg de molibdênio por 13 semanas (NTP 1997).

EFEITOS NOS MÚSCULOS E OSSOS

Não houve alteração histológica dos ossos, bem como não houve efeito na densidade óssea e curvatura do fêmur em ratos e camundongos expostos, de 13 semanas a 2 anos a concentração de 67 mg de molibdênio (NTP 1997).

EFEITOS HEPÁTICOS

Efeitos e lesões hepáticas e alterações no peso do fígado não foram relatados em ratos ou camundongos expostos a concentrações de 67 mg de trióxido de molibdênio por 13 semanas (NTP 1997).

EFEITOS NO PESO CORPÓREO

Diminuições no ganho de peso corporal e perda de peso foram observadas em ratos e camundongos expostos ao trióxido de molibdênio por 14 dias (NTP 1997). Os pesos corporais foram 10% menores em ratos machos expostos a 67 mg de do que nos controles, e perda de peso foi observada em ratos machos e camundongos expostos a 200 mg de molibdênio. Em ratos e camundongos expostos a 200 mg de molibdênio os pesos corporais terminais foram 13 e 10%, respectivamente, inferiores aos grupos controle (NTP 1997).

OUTROS EFEITOS SISTÊMICOS

Aumentos dos níveis séricos de ácido úrico foram observados em trabalhadores de instalações de torrefação de molibdênio expostos a uma concentração de 9,47 mg de molibdênio (Walravens *et al.* 1979). Não foram encontradas associações significativas entre os níveis séricos de molibdênio e os níveis séricos de ácido úrico e nenhum dos trabalhadores relatou sintomas de gota.

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Não foram observadas alterações histológicas no cérebro de ratos e camundongos expostos a ≤ 67 mg de molibdênio por 13 semanas ou 2 anos (NTP 1997).

EFEITOS REPRODUTIVOS

Após uma exposição de 13 semanas ao trióxido de molibdênio, não foram observadas alterações na contagem ou motilidade de espermatozoides em ratos ou camundongos em concentrações tão altas quanto 67 mg de molibdênio (NTP 1997). Também não foram reportadas alterações histológicas nos tecidos reprodutores masculinos ou femininos.

CÂNCER

Em um estudo que avaliou a associação potencial entre câncer de pulmão e exposição a 16 possíveis agentes cancerígenos não foi observado aumento no câncer de pulmão nos trabalhadores expostos (Droste *et al.*, 1999). Já em empregados de uma indústria que envolve exposição ao molibdênio um risco aumentado de câncer no pulmão

foi relatado. As limitações deste estudo, incluindo a exposição potencial a outros carcinógenos pulmonares, impedem seu uso na avaliação do potencial de carcinogenicidade do molibdênio.

Em um estudo de dois anos empregando ratos, houve aumento de adenoma alveolar / bronquiolar ou carcinoma em indivíduos machos expostos a 67 mg de molibdênio. Entretanto os resultados foram considerados equívocos já que estavam dentro de uma faixa de controles históricos (NTP 1997).

Em camundongos, houve a exposição realizada da mesma forma que dos ratos, a ocorrência de carcinoma alveolar / bronquiolar em machos em $\geq 6,7$ mg de molibdênio, adenoma alveolar / bronquiolar em machos e fêmeas com 6,7 e 20 mg de molibdênio. Esses dados concluíram que esses dados fornecem algumas evidências quanto à carcinogenicidade do molibdênio (NTP 1997).

3.1.12.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Não foi bem estabelecido o mecanismo de toxicidade do molibdênio, mas há indícios de que sua ação possa envolver a utilização alterada do cobre. Esses indícios vieram de estudos toxicológicos que apresentaram efeitos mais severos em animais que foram mantidos em uma dieta pobre em cobre. Houve alterações induzidas pelo molibdênio nos níveis de cobre no plasma, fígado e rins. Quando houve a administração de altas doses de cobre, foi observada a reversão dos efeitos.

Alguns efeitos como redução do peso corporal e anemia, já foram reportados em animais expostos oralmente ao molibdênio (Arrington & Davis, 1953; Brinkman & Miller, 1961; Franke & Moxon, 1937; Gray & Daniel, 1954; Johnson *et al.*, 1969). Esses efeitos são semelhantes aos observadas em animais com deficiência de cobre. A administração de altas concentrações de cobre resulta em uma melhoria bastante rápida ou impede a ocorrência dos efeitos (Arrington & Davis, 1953; Lyubimov *et al.*, 2004). Em ratos alimentados com uma dieta adequada ao cobre, a exposição a altos níveis de molibdênio na dieta resultou em aumentos significativos nos níveis plasmáticos de cobre (Nederbragt 1980, 1982). Aumentos significativos nos níveis de cobre no fígado e nos rins também foram observados em ratos expostos ao molibdênio na dieta e mantidos em uma dieta adequada ao cobre.

Estudos já reportaram que efeitos causados por molibdênio são gerados por danos oxidativos. Em um deles os níveis de duas enzimas antioxidantes foram medidos e os efeitos ocorreram em paralelo aos efeitos espermáticos. Em doses baixas ocorreram aumentos nos níveis de antioxidantes e melhorias nos parâmetros espermáticos, já em doses altas houve reduções significativas nos níveis de antioxidantes e na motilidade e concentração espermáticas, além de um aumento na taxa de anormalidades espermáticas (Zhai *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013).

3.1.12.6 LIMITES DE MOLIBDÊNIO

3.1.12.6.1 2.3.14.5.1. NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

INALAÇÃO DE MOLIBDÊNIO

MRL CRÔNICO

O MRL 0,0004 mg de molibdênio / m³ foi calculado empregando valores de ensaios realizados em ratos e camundongos. Foi empregado um fator de incerteza de 30 (3 para extrapolação de animais para humanos usando ajustes dosimétricos e 10 para variabilidade humana) (ATSDR, 2017).

INGESTÃO DE MOLIBDÊNIO

AGUDO

O MRL de 0,05 mg de molibdênio / kg / dia foi calculado dividindo-se o NOAEL de 5,3 mg de molibdênio / kg / dia por um fator de incerteza de 100 (10 para extrapolação de animais para humanos e 10 para variabilidade humana) (ATSDR, 2017).

INTERMEDIÁRIO

Um MRL de 0,008 mg / kg / dia foi obtido dividindo o NOAEL de 0,76 mg de molibdênio / kg / dia por um fator de incerteza de 100 (10 para extrapolação de animais



para humanos e 10 para variabilidade humana). O MRL é aproximadamente 10 vezes maior do que a dose diária recomendada de 0,0006 mg / kg / dia (estimada usando um peso corporal de referência de 70 kg) (NAS 2001) (ATSDR, 2017).

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

- RfDd = 5,00E-03 mg/Kg/dia

- RfDo = 5,00E-03 mg/Kg/dia

3.1.13 NIQUEL

Níquel é um metal com propriedades dúcteis e maleáveis e costuma ocorrer nos compostos insolúveis (óxidos e sulfetos). Naturalmente ocorre nas rochas e minerais como a milerita e pentlandita (sulfetos). Dos seus diversos estados de oxidação, a forma +2 é a mais comum. Na indústria é utilizado na fabricação de aço inoxidável, galvanoplastia do cromo, processos industriais que utilizem reações de hidrogenação e nas ligas metálicas, baterias e pigmentos (ATSDR, 2005).

3.1.13.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A exposição ao níquel pode ser relacionada com dermatites alérgicas, rinites, sinusites e até mesmo câncer. É uma causa extremamente comum de dermatite alérgica de contato. Pessoas expostas ocupacionalmente ao níquel podem apresentar sensibilização cutânea, iniciando-se com eritema, que pode evoluir para eczema. Quando crônico pode ocorrer liquefação. Outros efeitos da sensibilização englobam conjuntivite, pneumonite eosinófila, dentre outras. A exposição a altas concentrações de poeira de níquel ou aerossóis de compostos solúveis de níquel pode ocasionar doenças crônicas do trato respiratório superior, como rinite hipertrófica, sinusite, polipose nasal, anosmia e perfuração do septo nasal, além de doenças crônicas do trato respiratório inferior como bronquite e fibrose pulmonar que já foram relatadas, mas representam casos mais raros (Mendes, 2003). Estudos epidemiológicos em trabalhadores em refinaria de níquel relatam aumento na taxa de mortalidade por câncer de pulmão e de cavidades nasais. O



níquel metálico é classificado pela IARC com 2B (possivelmente cancerígeno para seres humanos) (Mendes, 2003).

3.1.13.2 TOXICOCINÉTICA

Após exposição inalatória as partículas de níquel inaladas são depositadas no trato respiratório superior e inferior e são subsequentemente absorvidas por vários mecanismos. O padrão de deposição no trato respiratório está relacionado ao tamanho da partícula: 5-30 μm depositam-se na área nasofaríngea por impactação inercial; 1-5 μm depositam-se na região da traqueia e bronquiolar por sedimentação; e $< 1 \mu\text{m}$ depositam-se na região alveolar dos pulmões onde ocorre difusão e precipitação eletrostática das partículas (ATSDR, 2005). A absorção do níquel no trato respiratório é dependente da solubilidade dos compostos de níquel, portanto compostos solúveis de níquel (por exemplo, cloreto de níquel e sulfato de níquel) são mais absorvidos do que compostos de níquel menos solúveis (por exemplo, óxido de níquel e subsulfeto de níquel) (ATSDR, 2005).

Após a exposição pela via inalatória, cerca de 35% do níquel inalado é absorvido na corrente sanguínea e distribuído para pulmões, rins, pele, podendo permanecer na corrente sanguínea. Pode ser encontrado também no cérebro e tecidos do estômago e intestino (HSDB, 2005).

O níquel aplicado diretamente na superfície cutânea pode ser absorvido pela pele (ATSDR, 2005).

Após a exposição pela via oral, cerca de 27% do níquel presente na água potável foi absorvido em humanos, enquanto apenas cerca de 1% foi absorvido quando o níquel foi administrado com alimentos (ATSDR, 2005). Em humanos a biodisponibilidade do níquel, após ingestão, é de 1 a 40% (EFSA, 2005).

Com base em dados de literatura, o níquel pode ser absorvido pelo trato gastrointestinal como um composto lipofílico de baixo peso molecular e depende dos diversos ligantes e íons presentes no intestino, incluindo alimentos, que podem inclusive diminuir a absorção de níquel. O níquel mostrou absorção ativa no jejuno, mas pode atravessar o íleo por difusão passiva (ATSDR, 2005).

No plasma, o níquel é transportado ligado à albumina e ligantes ultrafiltráveis, como polipeptídios e aminoácidos. Para esta ligação com a albumina ocorre competição

com cobre. No plasma, também pode estar ligado a níquel-plasmina, mas não é considerado um transporte de níquel uma vez que este não é prontamente permutável (ATSDR, 2005). Canais de cálcio podem estar envolvidos na absorção de níquel no fígado (ATSDR, 2005).

O níquel absorvido é excretado pela urina na qual está associado a complexos de baixo peso molecular. Em humanos, o níquel também é eliminado pela pele, cabelos, suor e leite materno; a porção não absorvida pelo trato gastrointestinal é eliminada pelas fezes (ATSDR, 2005). As maiores concentrações deste metal são encontradas na pele, glândulas adrenais e intestinos. Após a exposição por inalação, o níquel também pode se acumular nos pulmões. A pituitária pode acumular níquel se a exposição ocorrer durante a gravidez (ATSDR, 2005).

3.1.13.3 BIOACUMULAÇÃO

Estudos empregando níquel indicaram que após uma análise de concentrações ambientais e em organismos da mesma região, a concentração dos indivíduos era mais baixa que a do ambiente, indicando que o metal encontrado no ambiente não fica totalmente biodisponível para os organismos (Nessey *et al.* 2000)

O acúmulo também pode estar relacionado à quais indivíduos estão envolvidos. Plantas costumam acumular mais do que os valores encontrados no solo. Entretanto, essa substância apresenta uma baixa tendência a bioacumular-se sendo mais baixa a tendência de biomagnificar (Scott-Fordsmand, 1997).

3.1.13.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

A inalação de ligas de níquel ou pó de níquel está ligada com irritação pulmonar, asma, pneumoconiose, fibrose pulmonar e edema pulmonar. Os primeiros sintomas após inalação são tontura, dor de garganta, rouquidão e fraqueza. A gengivite, estomatite, o gosto metálico, a irritação nasal, lesão da mucosa nasal, perfuração do septo nasal, hiposmia/anosmia, tosse e falta de ar são às vezes relatados. A exposição à fumaça de níquel pode resultar na febre dos fumos metálicos (OECD, 2008).

SENSIBILIZAÇÃO RESPIRATÓRIA

Exposição inalatória repetida ao níquel metálico tem como principal alvo os pulmões, nos quais os efeitos podem variar de inflamação crônica a fibrose em animais experimentais (OECD, 2008).

SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA

O níquel metálico é um sensibilizante dérmico para humanos (OECD, 2008). O contato com a pele pode causar hipersensibilidade, levando à dermatite mediada por linfócitos e macrófagos (Mendes, 2003). A hipersensibilidade ao níquel não é incomum, observada em até 10% da população. É caracterizada por prurido, eritemas, pápulas e, ocasionalmente, vesículas em um a 2 dias de contato (Mendes, 2003).

Sais de níquel são potentes sensibilizadores da pele em humanos causando dermatite de contato alérgica. Os íons de níquel se ligam às proteínas celulares e de matriz da pele e induzem uma resposta imune celular (reação de hipersensibilidade do tipo IV). A prevalência da sensibilidade ao níquel na população é de cerca de 8-14,5% para mulheres adultas e cerca de 1% para homens. Em indivíduos sensibilizados, não apenas a exposição dérmica, mas também pela via oral de doses baixas podem provocar eczema (EFSA, 2005).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS - EXPOSIÇÃO ÚNICA

Após exposição única ao níquel podem ocorrer efeitos adversos nas cavidades nasais, pulmões (sistema respiratório em geral), pele, sistema imune e cardiovascular (ATSDR, 2005; NIOSH, 2011).

MUTAGENICIDADE

A evidência disponível sugere que o níquel metálico possui propriedades cancerígenas porque é vagarosamente dissolvido no corpo liberando níquel iônico, um genotóxico ativo e a forma carcinogênica do níquel (NTP, 2011).

Vários compostos de níquel têm demonstrado evidências de genotoxicidade. Efeitos genotóxicos positivos são relatados em estudos de alterações cromossômicas e trocas de cromátides irmãs. Aberrações cromossômicas em trabalhadores também foram reportados. Alterações morfológicas em células animais também estão descritas em

literatura. O cloreto de níquel causou alterações no sistema de reparo do DNA. Compostos insolúveis produziram mutações em células de hamster chinês (NIH, 2010; OECD, 2008).

CARCINOGENICIDADE

De acordo com as características toxicológicas disponíveis na literatura é previsto que o níquel seja cancerígeno para humanos (NTP, 2011).

Os dados disponíveis em animais indicam que o sulfato de níquel, cloreto de níquel e o níquel metálico podem ter um efeito promotor em combinação com iniciadores selecionados. Há também evidências, limitadas, de que os compostos de níquel solúveis podem atuar como promotores também pela via oral (EFSA, 2005).

Segundo o IARC (1999), há também evidências suficientes em animais experimentais para a carcinogenicidade de implantes de níquel metálico e de pó de liga de níquel contendo aproximadamente 66-67% de níquel, 13-16% de cromo e 7% de ferro (EFSA, 2005).

O IARC (1990) fez uma avaliação global de compostos de níquel (Grupo 1: Carcinógenos humanos) baseado em evidência suficiente de informação epidemiológica, evidência suficiente em animais experimentais e em indicações de estudos mecanicistas, onde o evento responsável por induzir câncer é a geração de níquel iônico nos locais alvo (EFSA, 2005).

O Grupo de Trabalho da Comissão Europeia concluiu que sulfato de níquel, cloreto de níquel, nitrato de níquel e carbonato de níquel devem ser considerados carcinógenos humanos por inalação (Carc. Cat.1, com frase de risco R49 “Pode causar câncer por inalação”) (EFSA, 2005).

A evidência experimental de carcinogenicidade de compostos de níquel ou níquel metálico após a exposição oral é escassa, visto que os dados disponíveis são muito limitados. Há também algumas evidências, embora novamente limitadas de que os compostos solúveis de níquel podem atuar como promotores por via oral (EFSA, 2005).

TOXICIDADE PARA A REPRODUÇÃO

Não foram encontrados dados específicos para o níquel metálico. No entanto, sais de níquel são reportados como teratogênicos. Aumento da incidência de natimortos e mortalidade neonatal em ratos foi associado com o consumo de níquel sendo também encontrado no leite materno. A administração oral do sulfato de níquel causou diminuição

testicular, da próstata e da vesícula seminal, anormalidades espermáticas e diminuição da contagem espermática (NIH, 2010).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS - EXPOSIÇÃO CRÔNICA

O alvo do níquel são os pulmões, sendo que os principais efeitos adversos são inflamação e fibrose pulmonares (OECD, 2008).

Crianças

Há limitações quanto aos dados e informações sobre os efeitos de níquel sobre a saúde de crianças. Há relatos de dermatite em adolescentes expostos dermicamente ao níquel (Uter *et al.*, 2003 *apud* ATSDR, 2005).

3.1.13.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo pelo qual o níquel causa efeitos adversos no trato respiratório pode estar relacionado ao acúmulo de macrófagos e material granular nos alvéolos e aumento na densidade volumétrica de células alveolares tipo II. Os íons de níquel aparentemente têm ação direta nas células do tipo II. Após 6 meses os animais expostos ao níquel apresentaram focos de pneumonia, indicando aumento na susceptibilidade a infecções. Isto pode ser decorrente da diminuição dos macrófagos alveolares (ATSDR, 2005).

A substituição de elementos essenciais por níquel também pode contribuir para os efeitos adversos causados por este metal. O níquel pode substituir o magnésio em certas etapas da ativação do sistema complemento (Mccoy, 1992 *apud* ATSDR, 2005). Por exemplo, a substituição de magnésio por níquel pode aumentar a formação da enzima C3bBb em 40 vezes o que amplifica a ativação do sistema complemento. O níquel também demonstrou ativar a calcineurina, uma fosfatase que se liga ao zinco e ao ferro e geralmente, é ativada pelo manganês (ATSDR, 2005).

O níquel pode ter papel na inibição de prolactina a partir da pituitária. Este metal também se mostrou acumular mais na pituitária de ratos fêmeas em fase gestacional (ATSDR, 2005).

O mecanismo de carcinogenicidade do níquel não está bem esclarecido podendo ser provável que haja uma variedade de mecanismos envolvidos. Há evidências de que seja resultado de fatores genéticos/diretos, como mudanças conformacionais, por exemplo, ou de fatores epigenéticos indiretos, como a geração de radicais de oxigênio. Alguns compostos de níquel promovem proliferação celular, que poderia converter lesões

reparáveis no DNA em mutações irreparáveis. O níquel é considerado genotóxico, mas com baixo potencial mutagênico. O dano ao DNA provocado pelo níquel pode ser em decorrência de aberrações cromossômicas que poderiam resultar na deleção de senescência ou genes supressores de tumor. Os compostos de níquel também foram considerados indutores fracos de trocas de cromátides irmãs (ATSDR, 2005).

O níquel possui alta afinidade com proteínas da cromatina, principalmente histonas e protaminas. A complexação de íons de níquel na heterocromatina pode resultar em alterações, tais como condensação, hipermetilação do DNA, silenciamento gênico e inibição da acetilação de histonas, os quais podem prejudicar a expressão gênica (ATSDR, 2005). A metilação do DNA pode resultar na incorporação de genes críticos na heterocromatina, onde eles passam a não ser mais expressos (Costa, 1995 *apud* ATSDR, 2005). Alterações na expressão gênica podem ser mediadas por fatores transcricionais e foi demonstrado que o níquel altera muito destes fatores, como fator induzido por hipóxia-1 (HIF-1), no qual está relacionado ao principal efeito epigenético do níquel e está envolvido em transformação celular, promoção e progressão tumorais, angiogênese, metabolismo alterado e apoptose. Este fator HIF-1 é induzido por hipóxia e por exposição ao níquel (ATSDR, 2005). Além disso, há evidências de que o níquel iniba o reparo de DNA com mecanismo ainda não totalmente esclarecido. Entretanto, sugere-se que o níquel possa tanto competir com o zinco impedindo que as proteínas se liguem ao DNA para ativar o sistema de reparo, como também possa interagir diretamente com as enzimas envolvidas no reparo de DNA (ATSDR, 2005).

Outro mecanismo possível para o potencial carcinogênico do níquel é a ligação deste metal com as histonas na heterocromatina. Isto resultaria na formação de espécies reativas de oxigênio, que podem levar a danos no DNA de forma não seletiva, quebra da cadeia de DNA, e ligações cruzadas do DNA com proteínas, ou adutos de DNA, podendo resultar em mudanças na ativação dos genes (ATSDR, 2005).

3.1.13.6 LIMITES DE NÍQUEL



3.1.13.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

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

- MRL (inalatório de duração intermediária) = 0,0002 mg Ni/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração intermediária (15-364 dias) ao níquel (ATSDR, 2011).
- MRL (inalatório de duração crônica) = 9x10⁻⁵ mg Ni/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥1 ano) ao níquel (ATSDR, 2011).

DOSES DE REFERÊNCIA

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

NÍQUEL, SAIS SOLÚVEIS

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,02 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via oral, empregando ratos, durante 2 anos. Houve intenção de se observar efeitos na em todo o corpo e perda de peso. A dose (NOAEL) foi de 100 ppm (5 mg/kg/dia) (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

NÍQUEL, SAIS SOLÚVEIS

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,02 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via oral, empregando ratos, durante 2 anos. Houve intenção de se observar efeitos na em todo o corpo e perda de peso. A dose (NOAEL/LOAEL) foi de 100 ppm (5 mg/kg/dia) / 1000 ppm (50 mg/kg/dia) (US EPA, 1991).

3.1.14 SELÊNIO

Selênio é um não metal calcogênico encontrado naturalmente nas rochas e no solo. Há quantidades traço nos tecidos de plantas e animais. Pode ser encontrado nas formas de selenatos (VI), selenitos (IV), selenetos (II) e raramente como elemento selênio. Possui

propriedades elétricas e condutoras sendo empregado em medidores de luz, células fotovoltaicas e semicondutores. Pode estar presente em tintas e descolorantes de vidro, esmaltes, borrachas, baterias, explosivos, fertilizantes e xampus (ATSDR, 2003).

3.1.14.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O selênio é um elemento traço essencial em humanos e animais e é parte biologicamente ativa de várias proteínas importantes, particularmente de enzimas envolvidas em mecanismos de defesa antioxidantes (por exemplo, glutathione peroxidase), no metabolismo de hormônios da tireoide (por exemplo, enzimas deiodinases), e no controle redox de reações intracelulares (por exemplo, tioredoxina redutase). Em doses mais que cinco vezes maiores que a ingestão diária recomendada (IDR), o selênio pode provocar efeitos tóxicos. Atualmente, de acordo com o National Research Council, a IDR do selênio é de 55 µg/dia para homens e mulheres (aproximadamente 0,8 µg/kg/dia). O limite superior de ingestão tolerável do selênio é de 400 µg/dia para adultos (aproximadamente 5,7 µg/kg/dia).

Há poucas informações disponíveis quanto aos efeitos de toxicidade inalatória do selênio. O órgão primário de toxicidade em humanos e animais em casos de exposição aguda inalatória a altas doses de pó ou fumaça de selênio é o pulmão, acompanhado principalmente de efeitos cardiovasculares, hepáticos, nervosos e renais. Trabalhadores expostos agudamente a altas concentrações de pó de selênio elementar relataram dor de estômago e dor de cabeça, enquanto trabalhadores expostos brevemente a altas doses de pó de dióxido de selênio apresentaram sintomas respiratórios como edema pulmonar, espasmos brônquicos, sintomas de asfixia e bronquite persistente, taxas elevadas de batimentos cardíacos, redução da pressão arterial, vômitos, náusea e irritabilidade. Com relação à exposição inalatória crônica, vários estudos ocupacionais descrevem efeitos respiratórios como irritação do nariz, do trato respiratório e dos pulmões, espasmos brônquicos e tosse após exposição ao pó de dióxido de selênio ou selênio elementar. Sintomas respiratórios similares foram relatados em animais, além de degeneração hepatocelular e atrofia do fígado.

A exposição aguda oral a doses muito altas de selênio (por exemplo, milhares de vezes maiores que a ingestão diária normal) produz náusea, vômitos e diarreia em humanos e em animais. A exposição aguda oral de humanos ao selênio ocasionalmente

tem sido associada a sintomas cardiovasculares como taquicardia, mas não foram detectadas anormalidades em eletrocardiograma em indivíduos expostos cronicamente. Em animais, a exposição aguda ou subcrônica a altas doses de selênio (aproximadamente 100 vezes maiores que a ingestão humana normal) causou degeneração do miocárdio.

Em humanos a ingestão crônica oral a doses muito altas de selênio (10-20 vezes maiores que o normal) pode causar selenose, cujos principais efeitos são dérmicos (unhas comprometidas e queda de cabelo) e neurológicos (marcha instável e paralisia). Populações com dieta melhor balanceada, com maior ingestão de proteínas, apresentam menor suscetibilidade à toxicidade do selênio.

Em animais de laboratório, os efeitos adversos primários de sais de selênio inorgânico ou de aminoácidos contendo selênio são cardiovasculares, gastrointestinais, hematológicos, hepáticos, dérmicos, imunológicos, neurológicos e reprodutivos, apesar das doses necessárias serem pelo menos 5 vezes maiores que a ingestão diária desse elemento.

Após exposição crônica oral a altas doses de selênio via dieta em humanos e ratos, foram observadas evidências de efeitos no sistema endócrino. Em humanos, foi observada redução dos níveis sanguíneos do hormônio tireoidiano T3 (triiodotironina) após exposição a altas doses de selênio por pelo menos 3 meses via dieta, ainda que os níveis hormonais tenham permanecido dentro da faixa de variação normal. Em ratos, foi observada redução da atividade da deiodinase tipo 1 em resposta a altas doses de selênio via oral por vários meses, mas os níveis de hormônios tireoidianos não apresentaram padrão consistente nesses animais.

Não há evidências de potencial de teratogenicidade ou carcinogenicidade do selênio. Os únicos compostos identificados como carcinogênicos são o sulfeto de selênio e o selenac etílico no qual a exposição humana é extremamente improvável. Em contrapartida alguns estudos sugerem que, sob algumas condições, o selênio pode contribuir para reduzir o risco de câncer (ATSDR, 2003).

3.1.14.2 TOXICOCINÉTICA

Estudos ocupacionais indicam que humanos absorvem pó de selênio elementar e outros compostos de selênio, mas não foram realizados estudos quantitativos da toxicocinética pela via inalatória. Estudos em cães e ratos indicam que após exposição



inalatória, a taxa e extensão da absorção variam de acordo com a forma de selênio. Estudos em humanos e em animais indicam que, quando ingerido, compostos como selenito, selenato e selenometionina, são prontamente absorvidos, com taxa frequentemente maior que 80% da dose administrada. Apesar de não haver evidências de absorção dérmica de selenometionina em humanos, foi demonstrado que esse composto pode ser absorvido pela via dérmica em camundongos. As informações com relação à absorção de sulfeto de selênio são limitadas, mas os dissulfetos de selênio não apresentam evidências de absorção através da pele.

O selênio se acumula em vários órgãos sendo que em geral as maiores concentrações são encontradas no fígado e rins. A concentração tecidual do selênio não parece estar correlacionada com a ocorrência de efeitos. O selênio é encontrado em sangue, cabelo, unhas e leite materno, e pode atravessar a barreira placentária.

Como componente da glutathione peroxidase e de iodotironina 5'-deiodinases, o selênio é um micronutriente essencial para humanos. Seu papel nas enzimas deiodinases pode ser o motivo pelo qual crianças necessitam de mais selênio que adultos. O selênio também é um componente da enzima tioredoxina redutase, a qual catalisa a redução dependente de NADPH da proteína redox tioredoxina. Outras proteínas contendo selênio com função desconhecida, incluindo a selenoproteína P no plasma, foram identificadas. O excesso de selenito e selenato pode ser metabolizado a compostos metilados e excretados.

O selênio é primariamente eliminado na urina e fezes em humanos e animais. A distribuição do selênio entre as duas vias varia com relação ao nível e tempo após a exposição. A forma de selênio excretada é dependente da forma ingerida. Nos casos de exposição aguda a concentrações tóxicas de selênio ou compostos de selênio, quantidades significativas podem ser eliminadas na respiração, causando um hálito característico de alho.

Muitos estudos de metabolismo e toxicocinética conduzidos com o selênio foram desenvolvidos para investigar questões nutricionais e não toxicológicas. Assim, tais estudos não necessariamente utilizaram doses tóxicas, pois tem a intenção de fornecer informações sobre doses relevantes para o tratamento/prevenção da deficiência de selênio ou quimioprevenção do câncer. Como o metabolismo do selênio é dependente da dose ingerida, esses estudos apresentam relevância toxicológica limitada (ATSDR, 2003).



3.1.14.3 BIOACUMULAÇÃO

As concentrações de selênio na água costumam ser maiores que a das outras matrizes, consequentemente fazendo com que os organismos desse meio apresentem maiores concentrações acumuladas. Entretanto não há evidências consistentes que ocorra biomagnificação ao longo das cadeias tróficas, para isso mais estudos precisam ser realizados (Lemly, 1985 *apud* ATSDR, 2003).

3.1.14.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

SELENOSE

Após exposição oral crônica a altas concentrações de compostos de selênio orgânico em alimentos, as duas principais condições clínicas observadas em humanos são os efeitos neurológicos e dérmicos, conforme descrito mais completamente no estudo epidemiológico de selenose endêmica na China. As manifestações dérmicas da selenose incluem perda de cabelo, deformação e perda das unhas, descoloração e deterioração excessiva dos dentes, enquanto os efeitos neurológicos incluem dormência, paralisia e, ocasionalmente, hemiplegia. A ingestão diária média de selênio associada à selenose foi estimada como 1.270 µg/dia (~0,02 mg/kg/dia, ou dose 10-20 vezes maior que a ingestão diária normal).

Em estudos de longo prazo, foi observada perda de pelos e malformação dos cascos em porcos, cavalos e gado, e poliomiélomalácia em porcos expostos a altas doses (mais que 30 vezes a quantidade dietética normal) de compostos orgânicos de selênio encontrados em plantas seleníferas. Histologicamente, suínos com sinais neurológicos induzidos por selênio apresentam lesões macroscópicas do corno ventral da medula espinhal. Em condições de laboratório, foi observada degeneração do miocárdio em gado, ovelhas e suínos após exposição aguda e crônica a sais inorgânicos de selênio, mas não está claro se grãos ou forragens seleníferos, ou outras fontes naturais de selênio, podem causar a mesma cardiomiopatia.

Os sinais neurológicos e histopatológicos observados em gado após exposição oral a doses excessivas de compostos de selênio não foram registrados em animais. Isso sugere que (1) mamíferos de pequeno porte podem não ser modelos apropriados para avaliar a toxicidade do selênio em humanos devido a diferenças toxicocinéticas (por exemplo,



animais de laboratório absorvem compostos de selênio em menor quantidade, ou metabolizam e/ou excretam compostos de selênio mais rápido), (2) algumas formas orgânicas ainda não identificadas de selênio contribuem para a manifestação neurológica da selenose crônica em humanos e gado, (3) fatores de confusão não identificados, como outras toxinas vegetais, contribuem para a síndrome neurológica associada à selenose crônica em estudos de campo em humanos ou gado, e/ou (4) diferenças interespecies nas interações entre o selênio e outros nutrientes ou xenobióticos, como vitamina E e metionina, a qual é antagonista da toxicidade do selênio (ATSDR, 2003).

EFEITOS ENDÓCRINOS

O selênio é um componente dos três membros da família de enzimas deiodinases, responsáveis pela deiodinação dos hormônios da tireoide, com um papel fisiológico no controle dos níveis desses hormônios. Em estudos com humanos, foram observadas reduções significantes nos níveis séricos de hormônio T3 após exposição ambiental ou via dieta a níveis elevados de selênio (muitas vezes maior que o normal). No entanto, os níveis de hormônio T3 observados nesses estudos permaneceram dentro da faixa normal de variação, de maneira que o impacto biológico dessa alteração não é claro. Não se conhece o efeito do selênio dietético sobre outros hormônios da tireoide. Estudos de duração intermediária em ratos expostos a altas doses de selênio mostram redução na atividade da enzima deiodinase tipo 1; no entanto, os níveis de hormônios da tireoide nesses animais não apresentaram alterações consistentes.

Os efeitos mais comuns da ingestão oral em longo prazo de doses excessivas de compostos orgânicos e inorgânicos de selênio são a redução da taxa de crescimento em animais jovens e perda de peso em animais mais velhos. É possível que a tireoide ou outro componente endócrino tenha um papel importante na redução do crescimento. Por exemplo, o tratamento de ratos jovens com selenito reduziu os níveis de somatomedina C, embora esse fator de crescimento não seja um indicador sensível da exposição de humanos a doses elevadas de selênio. Além disso, a secreção de hormônio de crescimento em resposta à somatomedina C também foi reduzida em ratos tratados com selênio. O alvo endócrino primário do selênio que leva à redução do crescimento ainda não foi elucidado.

A exposição excessiva ao selênio foi associada à toxicidade pancreática. Em cordeiros tratados com dose única oral de selenito sendo observada floculação citoplasmática. Em ratos expostos cronicamente ao selenato ou selenito pela via oral foi



observado dano pancreático, o qual não foi investigado a fundo. A toxicidade pancreática associada à exposição excessiva de selênio está possivelmente relacionada à habilidade única desse órgão de acumular selênio (ATSDR, 2003).

EFEITOS REPRODUTIVOS

Em humanos, não foi observada correlação entre os níveis de selênio no fluido seminal e a contagem ou mobilidade espermática. Em animais, a exposição oral a altas doses de selenito ou selenato sódico (pelo menos 8 vezes maiores que aquelas normalmente fornecidas por uma dieta adequada) causou aumento do número de espermatozoides anormais, bem como hipertrofia testicular, degeneração e atrofia em ratos machos, e comprometimento do ciclo estral em ratos e camundongos fêmeas. Os animais que apresentaram esses efeitos não acasalaram de maneira que não se sabe se a fertilidade foi afetada. Similarmente em macacos, o tratamento oral com L-selenometionina causou perturbação do ciclo menstrual (anovulação, encurtamento das fases lútea e folicular). Em ratos a deficiência de selênio causou redução da produção e motilidade espermática. A relevância para a espécie humana dos efeitos reprodutivos descritos não é conhecida (ATSDR, 2003).

EFEITOS HEPÁTICOS

Em humanos expostos a altas doses de selênio não foram observadas alterações hepáticas (morfológicas ou enzimáticas), mesmo em indivíduos com sintomas severos de selenose. Por outro lado, em animais, foi observada toxicidade hepática após exposição oral ou inalatória a diferentes tipos de compostos de selênio. Em cobaias foi observada degeneração hepatocelular após exposição inalatória de curto prazo a doses excessivas (centenas de vezes maiores que o normal) de pó de selênio elementar (8 mg/m^3) ou selenito de hidrogênio (33 mg/m^3). Em ratos, porcos e camundongos expostos ao selenito, selenato ou selênio orgânico pela via oral (doses aproximadamente 10 vezes mais altas que a quantidade normalmente encontrada em uma dieta adequada), foi observada cirrose, degeneração hepatocelular e alterações nos níveis séricos de enzimas hepáticas. A exposição dietética excessiva ao sulfeto de selênio (em dose milhares de vezes mais altas que a ingestão normal) causou hepatotoxicidade clara em ratos, mas não em camundongos. O fígado é o órgão-alvo primário de toxicidade oral do selênio após exposição crônica ou intermediária em animais, indicando que os mesmos não

representam um modelo adequado para avaliação desse *endpoint* de toxicidade do selênio em humanos, que não apresentaram efeitos semelhantes (ATSDR, 2003).

EFEITOS RENAIIS

Não foram relatados efeitos renais do selênio em humanos. Em animais, efeitos renais leves foram observados após exposição oral a altos níveis de selênio (centenas de vezes maiores que a ingestão humana normal). Em ovelhas, esses efeitos incluem degeneração hidrópica após exposição de dose única de 5 mg Se/kg/dia na forma de selenito sódico. Em ratos, foi observado aumento dose-dependente na degeneração renal papilar, descrita como leve a mínima, após exposição a doses muito altas de selenato ou selenito (0,5 mg Se/kg/dia, centenas de vezes maior que a ingestão humana normal) na água de beber por 13 semanas. Em camundongos expostos a condições similares, o único efeito renal observado foi aumento do peso dos rins. Dessa maneira, ratos parecem ser mais sensíveis que camundongos aos efeitos renais decorrentes da exposição repetida a compostos de selênio. Por outro lado, camundongos expostos a doses excessivas de sulfeto de selênio via gavagem (464 mg Se/kg/dia por 13 semanas) desenvolveram nefrite intersticial (ATSDR, 2003).

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Em humanos o sistema respiratório é o local primário de toxicidade após exposição inalatória ao selênio elementar ou compostos de selênio. O maior número de casos de exposição relatados ocorreu em ambiente ocupacional, com dados limitados de concentração no ar, porém com efeitos comuns associados ao selênio.

O dióxido de selênio é formado quando o selênio é aquecido no ar. A exposição direta a esse composto é um perigo primariamente ocupacional. Em contato com a água, o dióxido de selênio forma o ácido selenioso, incluindo a água da transpiração, e pode causar irritação severa. A inalação aguda de grandes quantidades de pó de dióxido de selênio pode causar edema pulmonar como resultado do efeito local irritante nos alvéolos. Em trabalhadores expostos brevemente a altas concentrações de dióxido de selênio, foram observados espasmos brônquicos, sintomas de asfixia e bronquite persistente. Um estudo relatou que concentrações de 0,007-0,05 mg de selênio/m³ na forma de dióxido de selênio em ambiente ocupacional causou traqueobronquite leve em 9 de 62 dos trabalhadores expostos.

O seleneto de hidrogênio, um composto altamente tóxico, é encontrado na forma de gás à temperatura ambiente, com densidade muito maior que o ar. O oxiclreto de

selênio, também altamente tóxico, é mais irritante e corrosivo para o trato respiratório que outras formas de selênio porque esse composto se hidrolisa a cloreto de hidrogênio (HCl), o qual pode então formar ácido hidrocloreídrico no ar úmido e no trato respiratório.

A exposição inalatória aguda ao pó de selênio elementar, possivelmente incluindo dióxido de selênio, em ambientes ocupacionais é capaz de irritar as membranas mucosas do nariz e garganta, causando tosse, sangramento nasal, perda olfativa e em trabalhadores expostos a altas doses, dispneia, espasmos brônquicos, bronquite e pneumonia química.

Em animais o trato respiratório também é o local primário de toxicidade após exposição inalatória aguda ao selênio elementar e compostos de selênio. Ratos expostos à fumaça de selênio (concentração e tamanho de partículas não relatados) por 2-16 minutos apresentaram efeitos respiratórios moderados a severos, incluindo hemorragia e edema dos pulmões. Após exposição ao pó de selênio (diâmetro médio de partículas de 1,2 μm) na dose de 33 mg de selênio/ m^3 por 8 horas, ratos apresentaram efeitos respiratórios severos, incluindo hemorragia e edema dos pulmões, pneumonite intersticial (análise histopatológica) e vários animais morreram; coelhos e cobaias apresentaram pneumonite intersticial leve ou congestão, e enfisema leve. Outros achados histopatológicos incluíram infiltração linfocítica vascular e focos alveolares de macrófagos.

Em cobaias a exposição inalatória aguda a 8 mg de selênio/ m^3 na forma de seleneto de hidrogênio por 4 horas causou broncopneumonia difusa e pneumonite. A análise histológica revelou espessamento das paredes alveolares e congestão de capilares alveolares. Em contraste, a exposição de ratos a 25.958 mg de selênio/ m^3 na forma de seleneto dimetílico por 1 hora resultou em efeitos mínimos (aumento do peso do pulmão e fígado) no dia seguinte à exposição, que desapareceram após 7 dias da exposição. A metilação enzimática de compostos de selênio é a via primária de detoxificação de compostos de selênio e pode explicar a baixa toxicidade do seleneto dimetílico. Assim, esse composto parece ser relativamente não-tóxico em comparação ao seleneto de hidrogênio, ainda que seja ambientalmente relevante, já que é formado no solo, plantas e microrganismos.

Os efeitos da instilação intratraqueal do selênio na função pulmonar podem ser dependentes da forma em que é disponibilizado. Em cobaias a instilação de 0,06 mg de selênio/100 g p.c. causou redução significativa na taxa respiratória e um aumento significativo na resistência pulmonar quando administrado na forma de dióxido de selênio; na forma de seleno-Lmetionina os efeitos foram similares porém não significativos. Para

ambos os compostos, a análise histológica revelou agregados de neutrófilos e dilatação nos alvéolos, sugestivos de enfisema. Além disso, foi observado aumento não significativo do peso relativo do pulmão e redução não significativa da contagem de leucócitos na lavagem do fluido broncoalveolar.

A instilação intratraqueal de 0,3 mg de selênio na forma de seleneto de sódio em cobaias machos causou redução da complacência pulmonar dinâmica e aumento da resistência pulmonar, acompanhados de possível dano tecidual pulmonar. A análise histológica dos animais revelou inflamação aguda leve em aproximadamente um terço do tecido pulmonar e quantidade notável de descamação do epitélio e da mucosa dos brônquios. Foi observado aumento significativo do peso do pulmão e redução significativa da contagem de leucócitos na lavagem do fluido broncoalveolar.

Não foram encontrados estudos relacionados aos efeitos respiratórios após exposição crônica ou intermediária ao selênio ou compostos de selênio (ATSDR, 2003).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Após exposição aguda (até 20 minutos) à fumaça de dióxido de selênio em decorrência de um incêndio, vários trabalhadores apresentaram sintomas de choque, incluindo redução da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca, que foram normalizados em até 3 horas mediante tratamento com oxigênio e inalação de vapor de amônia.

Quanto à exposição pela via oral, distúrbios do miocárdio (choque cardiogênico, falência congestiva do coração, arritmia, necrose multifocal do miocárdio) já foram associados à deficiência de selênio, mas não foram associados à selenose dietética crônica em humanos em doses ≥ 0.016 mg/kg/dia. Um estudo preliminar na China sugere que a suplementação com selênio (100 μ g/dia) durante a gestação pode reduzir a incidência de hipertensão gestacional.

Em contraste, em ovelhas expostas pela via oral ao seleneto ou selenato de sódio na dose de 0,65 ou 0,9 mg de selênio/kg/dia por 171 dias, ou na dose única 5 mg de selênio/kg, foram observadas petéquias hemorrágicas no endocárdio à autópsia. Em porcos tratados com selênio na dose de 0,46 mg de selênio/kg/dia por 34 dias, foi observada vacuolização e picnose nuclear no coração. Em um estudo crônico em ratos expostos a 0,5 mg de selênio/kg/dia via dieta na forma de selenito ou selenato de sódio, foi observada hiperemia, hemorragia e degeneração do miocárdio, bem como edema pericárdico.

Em porcos expostos a 54 mg/kg de selênio por 1-7 dias via dieta, foi observada toxicidade severa e morte de vários animais; a análise histológica do coração revelou dos animais que morreram lesões miocárdicas caracterizadas por desorganização das fibras, atrofia e hipertrofia difusa, e hipertrofia medial acentuada das arteríolas.

Em ratos Wistar expostos a 0,324 mg de selênio/kg/dia na forma de selenito de sódio via ração por 12-14 semanas, foram observadas alterações degenerativas severas difusas, incluindo edema no tecido conectivo subendocárdico e nas regiões perivasculares entre fibras, e inchaço de miofibrilas com edema intercelular profuso.

Em camundongos expostos a 0,2 mg de selênio/kg/dia na forma de selenito de sódio via ração por 12 semanas, foram observados danos cardíacos caracterizados por cardiomiócitos com grande quantidade de mitocôndrias comprometidas, gotículas lipídicas e lisossomos.

Em coelhos New Zealand albinos expostos a 0,137 mg de selênio/kg/dia na forma de selenito de sódio via ração por 3 meses, foram observadas alterações degenerativas distintas indicando desintegração da estrutura interna dos miócitos, além de fibras musculares fragmentadas e separadas, comprometimento e perda de miofibrilas, sarcômeros irregulares, e mitocôndrias escassas e com tamanhos e formas variadas, com cristas desorientadas e perda de matriz (ATSDR, 2003).

EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Após exposição aguda (até 20 minutos) à fumaça de dióxido de selênio em decorrência de um incêndio, trabalhadores apresentaram vômitos e náuseas. Em trabalhadores expostos ao selênio elementar e ao dióxido de selênio, dor de estômago foi um sintoma frequentemente relatado.

Com relação à exposição oral em humanos é comum o relato de desconforto gastrointestinal incluindo náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal após ingestão de selenato de sódio aquoso ou selenito de sódio.

Em porcos expostos a 54 mg de selênio/kg por 1-7 dias via ração, foi observada toxicidade severa (anorexia e vômitos) e vários animais morreram; a análise histológica desses animais (70-79 dias após a exposição) revelou lesões na mucosa estomacal desde pequenas erosões (1-2 mm de diâmetro) a necrose extensiva (até 100 mm de diâmetro).

Em ratos e camundongos, não foram observados efeitos gastrointestinais após exposição ao selênio por até 24 meses, em doses de até 7,17 mg de selênio/kg/dia. Em macacos, foram observados vômito e anorexia após exposição a 0,15 mg/kg/dia de selênio

na forma de L-selenometionina via gavagem durante os dias de gestação 20-50 (ATSDR, 2003).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Em um estudo epidemiológico duplo cego de 120 dias, homens saudáveis expostos a 0,0006 mg de selênio/kg/dia via dieta por 21 dias (n = 11), seguido de 0,0002 mg/kg/dia (n = 6) ou 0,004 mg/kg/dia (n = 5) por 99 dias apresentaram redução da contagem de leucócitos em relação à contagem basal de cada indivíduo no grupo de maior dose, e aumento da contagem de leucócitos no grupo de menor dose devido à alterações no número de granulócitos ao final do estudo. Em indivíduos expostos a 0,016 mg de selênio/kg/dia em região selenífera da China, foi observado aumento do tempo de protrombina.

Em ratos e camundongos expostos ao selênio via água de beber, alterações hematológicas foram observadas somente em doses de selênio que causaram redução significativa do consumo de água, configurando um fator de confusão na análise dos resultados. Em ratos foi observada redução dose-dependente dos níveis de hematócrito e hemoglobina após exposição a 0,32 e 0,56 mg de selênio/kg/dia via dieta. Em estudo de 2 anos em ratos, foi observada redução dos níveis de hemoglobina após exposição a 0,025-0,40 mg de selênio/kg/dia na forma de selenato de sódio (ATSDR, 2003).

CARCINOGENICIDADE

O único composto de selênio com potencial de carcinogenicidade demonstrado em animais é o sulfeto de selênio. Há evidências inconclusivas de que o selenac etílico também possa ser carcinogênico, já que esse composto induziu aumento significativo da incidência de hepatomas em camundongos machos expostos a 2 mg de selênio/kg na forma de selenac etílico, mas não em machos de outra linhagem ou fêmeas (ATSDR, 2003).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), o selênio é classificado no Grupo 3: não classificável quanto à carcinogenicidade para humanos. As formas de selênio incluídas nessa classificação foram selenato de sódio, selenito de sódio e as formas orgânicas de selênio presentes em materiais vegetais, bem como o selenac etílico e metílico (IARC, 1975; 1987). De acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (U.S.EPA), o selênio não é classificável quanto à carcinogenicidade em humanos, inserido no Grupo D. No entanto, as evidências

disponíveis para o sulfeto de selênio foram consideradas suficientes para classificá-lo no Grupo B2, como provável carcinógeno para humanos (USEPA, 2003).

CRIANÇAS

O selênio é um micronutriente essencial para seres humanos, especificamente para crianças. Órgãos de saúde definem um ingresso de 5 a 20 microgramas por dia. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos adversos de selênio em crianças sendo os estudos limitados aos animais (ATSDR, 2003).

3.1.14.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

No organismo o selênio pode ser agrupado em três categorias principais: selênio em proteínas, espécies não-proteicas de selênio e seleno-aminoácidos. As espécies mais prevalentes incluem selenocisteína, selenometionina e formas inorgânicas de selênio (selenito e selenato). Proteínas contendo selenocisteína são particularmente importantes, pois são responsáveis pelas propriedades antioxidantes do selênio. As principais selenoproteínas são glutathione peroxidase (GPX), tioredoxina redutase e iodotironina 5'-deiodinases; a atividade dessas enzimas selenocisteínas geralmente são reduzidas quando há depleção de selênio, e aumentadas quando há repleção desse elemento. O selênio também pode ser incorporado diretamente em proteínas inespecíficas no lugar de metionina (selenometionina) o que contribui para o conjunto de proteínas ricas em selenometionina presentes em tecidos humanos e animais, ou torna-se parte de proteínas ligadas não covalentemente ao selênio.

Há poucas informações disponíveis com relação ao mecanismo bioquímico específico pelo qual o selênio e os compostos de selênio exercem seus efeitos agudos tóxicos. Geralmente, formas solúveis em água são absorvidas mais facilmente e apresentam maior toxicidade aguda. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os numerosos efeitos tóxicos a longo prazo em decorrência do excesso de selênio, como alterações em cabelos, pele, unhas, fígado, tireoide e sistema nervoso, conforme discutido abaixo. Isso inclui informações sobre os mecanismos que envolvem os efeitos do selênio como componente da GPX, tioredoxina redutase e iodotironina deiodinases; o papel de outras proteínas contendo selênio no metabolismo de mamíferos não foram esclarecidos. O selênio apresenta também fortes interações com outros nutrientes como vitamina E, metais tóxicos como mercúrio e o cádmio, e vários xenobióticos.

O selênio substitui prontamente o enxofre em biomoléculas e várias reações bioquímicas, especialmente quando a concentração de selênio é alta e a concentração de enxofre é baixa no organismo. A inativação de enzimas sulfidrilas necessárias para as reações oxidativas na respiração celular, através de efeitos no transporte de elétrons na mitocôndria e microsomos, pode contribuir para a toxicidade aguda do selênio. O selênio pode ter um papel no metabolismo hepático do grupo heme relacionado à GPX ou peroxidação lipídica. A selenocisteína é encontrada especificamente em algumas proteínas (por exemplo, GPX); a selenometionina parece ser uma substituta aleatória da metionina na síntese proteica. Esse parece ser um mecanismo adicional de toxicidade crônica ou intermediária.

Danos à pele, cabelos e unhas não são indicadores significantes da exposição excessiva ao selênio. O mecanismo que causa esses efeitos tegumentários não está claro, mas pode estar relacionado a altas concentrações de selênio nesses tecidos, como consequência da substituição do enxofre por selênio em determinados aminoácidos, incluindo as pontes de dissulfeto que suportam a função e estrutura terciária das proteínas. Por exemplo, a substituição de enxofre por selênio na queratina resulta em enfraquecimento físico da estrutura proteica e falência de tecidos queratinizados como cabelos e cascos. As unhas e os cabelos são considerados vias de excreção do selênio em excesso.

Evidências indicam que o estresse oxidativo é a lesão bioquímica chave da intoxicação por selênio. Formas de selênio inorgânico parecem reagir com tióis teciduais por catálise redox, resultando em formação de espécies reativas de oxigênio (ânion superóxido [O₂⁻]). Por exemplo, o selenito é um catalisador pró-oxidante que reage com a glutatona endógena intracelular ou extracelular causando toxicidade pela formação de superóxido e selênio elementar. A selenocistamina (diseleneto) catalisa a formação de superóxido sob condições aeróbicas na presença de tiol, essa reação pode exercer um papel na toxicidade de diselenetos e alquil-selenóis. O selênio pode apresentar efeitos inibitórios em proteínas tióis por modificação via (1) formação de ligações S-Se-S (selenotrisulfetos) e S-Se (selenilsulfeto), (2) catálise de S-S (pontes de dissulfeto) sem incorporação de selênio na proteína, e (3) formação de diselenetos Se-Se. Similarmente as proteínas que contém cisteínas regulatórias podem formar adutos de selênio, resultando em toxicidade por inativação de grupos tióis essenciais.

O selênio também pode participar nas atividades reguladoras de redox das GPXs com fosfolipídios hidroperóxidos e superóxidos inflamatórios. Metabólitos de reações da GPX



e fosfolipídios hidroperóxidos podem suprimir ativação de genes induzida por citocinas ou fatores de crescimento. O selênio parece ser um elemento chave que, através da modulação da atividade da GPX, pode inibir a ativação do fator de transcrição NF- κ B, o qual está envolvido na regulação da expressão de vários genes, particularmente aqueles envolvidos com respostas imunes, inflamatórias e de estresse.

A apoptose induzida por fator de necrose tumoral pode ser inibida pela superexpressão de GPX citosólica ou fosfolipídios hidroperóxidos de GPX, pois a cascata de sinalização apoptótica pode ser estimulada por hidroperóxidos. Estudos demonstraram que os compostos de selênio que formam o ânion metilseleneto (selenol) induzem apoptose celular e a selenometilselenocisteína induz apoptose em células cancerígenas através da ativação de caspases, um mecanismo que provavelmente também é válido para outros compostos de selênio que induzem apoptose. As hipóteses para o papel protetivo do selênio contra o desenvolvimento de câncer incluem a inibição da formação de adutos covalentes de DNA, retardo do dano oxidativo ao DNA, lipídios e proteínas e modulação de eventos celulares e moleculares que são críticos na inibição do crescimento celular e no processo de múltiplas etapas da carcinogênese.

A função intracelular redox também pode ser afetada pela deficiência de selênio. Em geral, a toxicidade de compostos que são metabolizados para formar radicais livres aumenta em animais com deficiência desse elemento e várias doses efeitos são prevenidas pela sua suplementação. Por exemplo, o papel ativo do selênio na tioredoxina redutase ajuda a reduzir os nucleotídeos na síntese de DNA, e o selênio na GPX reduz os fosfolipídios hidroperóxidos e peróxido de hidrogênio. A degradação peroxidativa de ácidos graxos poli-insaturados em membranas causa a formação de substâncias como radicais livres, aldeídos e epóxidos, os quais podem ter efeitos citotóxicos, hepatotóxicos e genotóxicos. O papel do selênio na proteção contra perda gestacional precoce pode estar relacionado à redução da proteção antioxidante de membranas biológicas e DNA causada por baixas concentrações de GPX. Um estudo demonstrou que níveis de adutos de hemoglobina a partir de aldeídos e epóxidos em animais com deficiência de selênio aumentaram em decorrência da perda da atividade da GPX dependente de selênio. Doenças degenerativas como miopatias esqueléticas e cardíacas, as quais ocorrem particularmente em gado e ovelhas com deficiência de selênio, parecem ser decorrentes da perda da atividade de GPX fosfolipídios hidroperóxidos de membrana.

O status do selênio também pode influenciar a função de hormônios da tireoide via enzimas deiodinases. O selênio é um componente crítico dessas enzimas, incluindo a



iodotironina 5-deiodinases, as quais convertem o pró-hormônio tiroxina (T4) à forma ativa circulante, triiodotironina (T3). Além disso, a GPX da qual o selênio é um componente, é a principal enzima responsável pela proteção de célula da tireoide contra danos oxidativos. A GPX está envolvida na detoxificação do peróxido de hidrogênio, o qual é produzido na tireoide durante a conversão de T4 a T3 (ATSDR, 2003).

3.1.14.6 LIMITES DE SELÊNIO

3.1.14.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

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

- MRL (oral de duração crônica) = 0,005 mg Se/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (>365 dias) ao selênio (ATSDR, 2003).

Não foram determinados MRLs para exposição inalatória aguda e crônica ou para exposição oral aguda e intermediária devido à insuficiência de informações.

DOSES DE REFERÊNCIA

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

SELÊNIO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,005 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 corpo inteiro. A dose (NOAEL) foi de 0,853 mg/dia (USEPA, 1997).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

SELÊNIO E COMPOSTOS DE SELÊNIO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,005 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 nervoso, hematológico e dérmico. A dose (NOAEL) foi de 0,015 mg/kg/dia (USEPA, 2003).

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

- MRL (oral e crônica) = 5,00E-03 mg/Kg/dia

- RfDd = 5,00E-03 mg/Kg/dia

3.1.15 VANÁDIO

O vanádio é um elemento naturalmente e amplamente encontrado na crosta terrestre. Pode ser um metal branco-acinzentado, cinza-claro ou branco brilhante em pó. Vanádio puro é um branco brilhante, macio, e metal dúctil (ATSDR, 2012).

3.1.15.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

É o 22º elemento mais abundante na crosta terrestre. Existe em estados de oxidação que variam de 2 a 5+, sendo 3+, 4+ e 5+ os mais comuns estados de oxidação. É usado principalmente na produção de ferrugem, mola e alta velocidade aços para ferramentas. Dentre as formas de exposição humana a esse elemento, a comida é a principal via, alimentos que possuem maior concentração incluem salsa moída, espinafre liofilizado, cogumelos selvagens e ostras. Nos alimentos é ingerido, na maioria das vezes, como VO₂+ (vanadil, V4+) ou HVO₄²⁻ (vanadato, V5+). A população está exposta a uma variedade de vanádio compostos sendo os mais comuns o pentóxido de vanádio, metavanadato de sódio, ortovanadato de sódio, sulfato de vanadil e metavanadato de amônio (ATSDR, 2012).

Sua principal via de exposição é oral (ingestão em alimentos), mas também pode haver a inalação da substância. Estudos em humanos e ratos demonstraram que o trato respiratório após exposição à inalação e os trato gastrointestinal, sistema hematológico e organismo em desenvolvimento após exposição oral são os principais alvos de toxicidade (ATSDR, 2012).

3.1.15.2 TOXICOCINÉTICA

Como elemento, o não é metabolizado. No sangue oxigenado circula como um polianadato (isopolianídeos contendo vanádio pentavalente), mas nos tecidos é retido principalmente como cátion vanadil (forma catiônica de vanádio tetravalente).

No organismo, quando oxidado, é encontrado com sua forma tetravalente, vanadil ($V + 4$) e a forma pentavalente, vanadato ($V + 5$). Pode fazer ligação com a proteína transferrina e ser absorvido por eritrócitos. O vanadato é considerado mais tóxico que o vanadil, pois reage a diversas enzimas e é inibidor da $Na + K +$ -ATPase de membranas plasmáticas (Harris & Carrano, 1984; Patterson *et al.* 1986). Inicialmente o vanadil deixa o sangue mais rapidamente do que o vanadato, isso pode ser observado devido à captação mais lenta de vanadil nas células, mas após algum tempo se torna igual (Harris & Carrano, 1984).

Quando a exposição ocorre por inalação a excreção ocorre, principalmente, pela urina. Já se houve exposição oral, o fígado é responsável pela maior taxa de excreção (ATSDR, 2012).

3.1.15.3 BIOACUMULAÇÃO

Normalmente é encontrado em maiores concentrações em plantas e invertebrados marinhos. No ambiente terrestre é mais observado nos filios vegetais. Os níveis de vanádio nas plantas terrestres dependem da sua quantidade solúvel em água disponível no solo, pH e condições de crescimento. Nas partes superiores das plantas não ocorre tanta absorção de vanádio. Verificou-se que sua absorção nas partes acima do solo das plantas é baixa (ATSDR, 2012).

Aparentemente está presente em todos os animais terrestres, mas nos vertebrados costuma aparecer abaixo dos níveis de detecção. Em mamíferos é geralmente encontrado no fígado e nos tecidos esqueléticos (Van Zinderen Bakker & Jaworski 1980; WHO 1988). Não há dados referentes à biomagnificação na cadeia alimentar, mas estudos em humanos sugerem que seja pouco provável (ATSDR, 2012).

3.1.15.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

INALAÇÃO DE VANÁDIO

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Existem alguns estudos que relatam os efeitos respiratórios em humanos expostos ao vanádio, principalmente ao pentóxido de vanádio, os poucos trazem informações quantitativas confiáveis. Em um estudo, a tosse persistente com duração de 8 dias, após o término da exposição foi observada em dois indivíduos expostos a 0,6 mg/m³ por 8 horas, sem alterações na função pulmonar (parâmetros da função pulmonar avaliados: capacidade vital forçada, volume expiratório forçado de 0,5 e 1 segundo, fluxo expiratório máximo, taxa de fluxo de 200–1.200 cc, tempo médio expiratório máximo e inspiração capacidade vital) (Zenz & Berg 1967). A 0,1 mg/m³, cinco sujeitos relataram tosse produtiva sem outras queixas subjetivas, alterações na função pulmonar ou alterações nas Atividades; esse nível de concentração foi considerado um NOAEL (ATSDR, 2012).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Um estudo revelou normalidade eletrocardiogramas em trabalhadores expostos ao vanádio (Sjöberg, 1950). Não foram observadas alterações significativas nas leituras da frequência cardíaca, pressão arterial ou eletrocardiograma ratos expostos a 4,5 mg/m³ como pentóxido de vanádio 6 horas / dia, 5 dias / semana por 13 semanas (NTP, 2002). Reduções na frequência cardíaca e pressão arterial foram encontradas em ratos expostos a 9,0 mg/m³; no entanto, isso foi atribuído ao mau estado dos animais e não a um efeito cardiotoxico direto. Não foram observadas alterações histológicas no coração de ratos expostos a 4,5 ou 1,1 mg/m³ 6 horas/dia, 5 dias por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente, ou camundongos expostos a 9,0 ou 2,2 mg/m³ por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente (NTP 2002) (ATSDR, 2012).

EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Não foram relatadas queixas gastrointestinais por indivíduos expostos ao pentóxido de vanádio em concentrações de 0,6 ou 0,1 mg/m³ em pó por 8 horas (Zenz e Berg 1967). Trabalhadores expostos às cinzas de queimadores de óleo também não apresentaram sintomas gastrointestinais (Sjöberg, 1950). Um estudo descobriu que trabalhadores expostos cronicamente ao vanádio em fábricas apresentaram queixas de náusea e vômitos (Levy *et al.* 1984), mas as causas foram inconclusivas e não puderam ser relacionadas ao vanádio. Não foram encontradas alterações histológicas observado no trato gastrointestinal de ratos expostos a 4,5 ou 1,1 mg/m³ como pentóxido de vanádio 6 horas / dia, 5 dias por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente, ou camundongos expostos

a 9,0 ou 2,2 mg/m³ por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente (NTP 2002) (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Durante os primeiros 23 dias de um estudo de 13 semanas, microcitose eritrocitária mínima foi observada em ratos exposto ao pentóxido de vanádio (NTP 2002). As alterações no hematócrito e hemoglobina foram observadas após 4 dias de exposição a 1,1 mg/m³, e a hemoglobina celular diminuiu após 23 e 90 dias de exposição a 2,2 mg/m³. Com 13 semanas, a microcitose foi substituída pela eritrocitose em ratos expostos a 4,5 e 9,0 mg/m³ (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEPÁTICOS

Trabalhadores expostos cronicamente a 0,01–0,5 mg/m³ de pó de vanádio apresentaram níveis séricos de quatro enzimas (fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase) que são comumente usadas na detecção possíveis danos (Kiviluoto *et al.* 1981) (ATSDR, 2012).

EFEITOS RENAIIS

Em um estudo que observou trabalhadores expostos a 0,01–0,5 mg/m³ de pó de vanádio, observou que o nível de eletrólitos permaneceu normal, bem como a creatinina e uréia, sugerindo não haver alterações na função renal (Kiviluoto *et al.* 1981b) (ATSDR, 2012).

EFEITOS DÉRMICOS

Não foram observados aumentos na ocorrência de dermatite no pentóxido de vanádio em trabalhadores (Vintinner *et al.* 1955). Já em outro trabalho foram observados aumentos nas erupções cutâneas (NIOSH 1983). Não houve observadas alterações histológicas da pele em ratos e camundongos após exposição pentóxido de vanádio (NTP 2002) (ATSDR, 2012).

EFEITOS OCULARES

Trabalhadores expostos a poeiras de vanádio tiveram de leve a moderada irritação ocular (Levy *et al.* 1984; Lewis 1959; Sjöberg 1950; Thomas & Stiebris 1956; Vintinner *et al.* 1955). Uma breve exposição ao pó de vanádio também pode causar conjuntivite (Zenz *et al.* 1962) (ATSDR, 2012).

EFEITO CARCINOGENÉTICO

Não foram encontrados estudos sobre a carcinogenicidade em humanos após exposição por inalação ao vanádio NTP (2002). Um estudo examinou o potencial

carcinogênico do vanádio em ratos e camundongos expostos ao vanádio pentóxido 6 horas / dia, 5 dias por semana no período de 2 anos sendo observados aumentos na incidência de adenoma alveolar / bronquiolar, carcinoma ou a incidência combinada de adenoma e carcinoma em ratos machos (ATSDR, 2012).

INGESTÃO DE VANÁDIO

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Não foram reportados efeitos respiratórios em humanos após administração oral exposição ao vanádio. Em ratos que receberam metavanadato de sódio na água potável por três meses, foi observada infiltração de células mononucleares, principalmente perivasculares, nos pulmões. Os efeitos se deram nas maiores concentrações de exposição (3,5 mg/kg/dia) (Domingo *et al.* 1985) (ATSDR, 2012).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Não foram observadas alterações significativas na pressão arterial sistólica ou diastólica observada em adultos expostos a 0,12 mg/kg/dia como sulfato de vanadil por 4, 8 ou 12 semanas via cápsulas ingeridas com as refeições (Fawcett *et al.* 1997) (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Nenhuma alteração na contagem de reticulócitos ou plaquetas (Dimond *et al.* 1963) ou níveis de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito (Fawcett *et al.* 1997) foi observada em adultos expostos a 0,19 mg/kg/dia como tartarato de vanadil de amônio por 6 a 10 semanas ou 0,12 mg/kg/dia como sulfato de vanadil por 12 semanas (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEPÁTICOS

Não houve alterações significativas no soro AST, colesterol, triglicerídeos, fosfolipídios ou bilirrubina em humanos expostos por meio de cápsulas contendo 0,19 mg/kg por 45–68 dias (Dimond *et al.* 1963).

EFEITOS RENAIS

Pessoas que receberam cápsulas de vanadil tartarato de amônio, com 0,19 mg/kg, de 45 a 68 dias, não apresentam alterações no exame de urina para albumina, hemoglobina ou elementos formados (Dimond *et al.* 1963) (ATSDR, 2012).

EFEITO CARCINOGENÉTICO

Não foram encontrados estudos que relatassem câncer em humanos ou animais após exposição oral a vanádio. No entanto trabalhos que tinham outros objetivos, não observaram aumento na frequência do tumor em ratos e camundongos expostos a 0,5–4,1 mg/kg de sulfato de vanadil na água potável (Schroeder & Balassa, 1967; Schroeder & Mitchener, 1975; Schroeder *et al.*, 1970) (ATSDR, 2012).

3.1.15.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Estudos *in vitro* (revisados por Barceloux 1999; Etcheverry & Cortizo 1998; Harland & Harden-Williams 1994; Léonard & Gerber 1994; Mukherjee *et al.* 2004) mostraram que o vanádio age como um análogo de fosfato interferindo com várias ATPases, fosfatases e transferência de fosfato enzimas. Foi observado que o vanádio inibe Na + K + ATPase, Ca² + ATPase, H + K + ATPase, K + ATPase, Ca + Mg + ATPase, dineína ATPase, actomiosina ATPase, fosfatases ácidas e alcalinas, glicose-6-fosfatase, ribonuclease, fosfodiesterase e fosfotirosil-fosfatase. Também estimulou a tirosina quinase fosforilase, NADPH oxidase e adenilato ciclase. Apresentou também ter propriedades miméticas à insulina, particularmente à capacidade de estimular a captação de glicose e oxidação e síntese de glicogênio e a capacidade de induzir a proliferação celular. Sendo assim, o vanádio foi responsável por diversos efeitos enzimáticos em ensaios *in vitro*, porém pouco se sabe sobre os danos que pode gerar *in vivo* (ATSDR, 2012).

3.1.15.6 LIMITES DO VANÁDIO

3.1.15.6.1 2.3.16.1. LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

MRL'S INALAÇÃO

MRL EXPOSIÇÃO AGUDA POR INALAÇÃO

Foi obtido um MRL de 0,0008 mg/m³ para exposição aguda por inalação (14 dias ou menos) ao pó de pentóxido de vanádio.

MRL'S ORAL

MRL DURAÇÃO INTERMEDIÁRIA EXPOSIÇÃO ORAL INTERMEDIATE-DURATION ORAL

Foi obtido um MRL de 0,01 mg/kg/dia para uma exposição oral intermediária (15–364 dias) ao Vanádio.

Alguns estudos em animais foram considerados como base do MRL, como um trabalho que observou um aumento na pressão sanguínea de ratos, na concentração testada mais baixa 0,12 mg/kg/dia (Boscolo *et al.* 1994). Entretanto esse efeito não foi observado em estudos parecidos (Fawcett *et al.* 1997, tornando-o inconsistente. O principal estudo utilizado para MRL utilizou o valor de LOAEL 1,18 mg/kg/dia para uma diminuição nos níveis de eritrócitos em ratos (Zaporowski *et al.* 1993) (ATSDR, 2012).

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

- RfDd = 5,00E-03 mg/Kg/dia

3.1.16 ZINCO

Zinco é um metal branco azulado em sua forma pura sendo amplamente distribuído na crosta terrestre. É um dos metais mais comuns no meio físico, e também está presente em grande variedade de alimentos. Seu uso é bastante amplo, podendo ser empregado nas ligas metálicas, nas indústrias galvanoplásticas, textis, cerâmicas, automobilísticas e construção civil (ATSDR, 2005). Nos alimentos, o zinco está presente em variedades de carne, ostras, camarão, grãos, cereais, tubérculos, frutas e hortaliças.

3.1.16.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O zinco é um dos metais mais abundantes no organismo humano. É encontrado normalmente em todos os tecidos e fluidos de tecidos e é um cofator em mais de 300

sistemas enzimáticos. Juntas, músculos e ossos contêm aproximadamente 90% da quantidade total de zinco no corpo (≈ 60 e 30%, respectivamente). O zinco está presente no plasma sanguíneo, eritrócitos, leucócitos e plaquetas, mas é principalmente localizado dentro dos eritrócitos. A deficiência de zinco diminui a capacidade de os eritrócitos resistirem à hemólise *in vitro*. Este achado sugere que o zinco estabiliza a membrana eritrocitária. No plasma dois terços do zinco estão ligados à albumina, o restante está ligado principalmente à $\alpha 2$ -macroglobulina. Órgãos contendo concentrações consideráveis de zinco são: o fígado, trato gastrointestinal, rins, pele, pulmões, cérebro, coração e pâncreas. Altas concentrações de zinco também foram detectadas na próstata, retina e espermatozoides, e os níveis de zinco variam entre os indivíduos (ATSDR, 2005). Apesar da sua importância fisiológica, o excesso de zinco pode causar efeitos adversos.

Na forma de pó fino, em contato com os olhos e com a pele, o zinco e seus compostos podem causar irritação, com vermelhidão, coceira, ressecamento, conjuntivite e dermatite irritativa após contato repetido ou prolongado. A inalação de altas concentrações da poeira e/ou fumos do produto pode causar irritação do trato respiratório, falta de ar, taquicardia e dispneia. Além disso, inalação de fumos pode causar febre dos fumos metálicos de natureza reversível, caracterizada por febre, calafrios, mialgia, fadiga, garganta seca ou inflamada, aperto no peito e dor de cabeça. Também podem ocorrer gosto metálico, náusea, vômito e visão turva. A exposição inalatória crônica à poeira pode provocar decréscimo das funções pulmonares. A ingestão do produto é improvável, mas caso ocorra, pode causar distúrbios gastrintestinais, como náusea vômito e diarreia.

3.1.16.2 TOXICOCINÉTICA

Há informações limitadas sobre as propriedades toxicocinéticas do zinco após a inalação ou exposição dérmica. Entretanto, o aumento dos níveis de zinco no sangue e na urina de humanos e no tecido de animais após inalação e exposição dérmica ao zinco, respectivamente, indicam que este é absorvido por estas vias (ATSDR, 2005).

A absorção do zinco pela via inalatória depende do tamanho das partículas e da sua solubilidade, sendo que ambos os fatores podem influenciar grandemente a deposição e a eliminação de aerossóis de zinco, particularmente o óxido de zinco insolúvel. Níveis elevados de zinco foram encontrados no sangue e na urina de trabalhadores expostos à fumaça de óxido de zinco. Em estudos de toxicidade inalatória, o zinco permaneceu retido

nos pulmões dos animais. Algumas partículas inaladas de óxido de zinco estão sujeitas à depuração ciliar e deglutição. Assim, uma porção do zinco inalado pode ser absorvida pelo trato gastrointestinal (ATSDR, 2005).

A absorção do zinco pelo trato gastrointestinal é regulada por mecanismos de homeostasia. Em condições fisiológicas normais, 20 a 30% do zinco ingerido é absorvido. A captação de zinco do lúmen intestinal envolve difusão passiva e um processo mediado por transportador (proteína intestinal rica em cisteína), que é saturável quando a concentração de zinco no intestino é alta. Vários fatores influenciam a absorção de zinco: a solubilidade do composto de zinco, inibidores, tais como cálcio, fósforo e fibra dietética e fitatos (componentes de fibra alimentar que podem co-precipitar com zinco no intestino) e potenciadores, tais como aminoácidos, ácido picolínico, e prostaglandina E2. A presença de outros metais (mercúrio, cádmio, cobre) também pode diminuir o transporte de zinco (ATSDR, 2005).

A metalotioneína, uma proteína que se liga aos metais, pode contribuir para a homeostase do zinco. Como outros metais, o zinco pode induzir a produção de metalotioneína nas células da mucosa intestinal. O zinco liga-se à metalotioneína que permanece nas células da mucosa que revestem o trato gastrointestinal onde o metal ligado é excretado do corpo ao se desprender dessas células. Embora a afinidade do zinco pela metalotioneína seja relativamente baixa, a proteína pode servir para impedir a absorção do excesso de zinco no corpo. A absorção de zinco, em ratos, aumenta quando os níveis de metalotioneína são menores (ATSDR, 2005).

Uma vez absorvido o zinco é amplamente distribuído por todo o corpo. O teor de zinco é mais alto nos músculos, ossos, trato gastrointestinal, rins, cérebro, pele, pulmões, coração e pâncreas. Altas concentrações de zinco também foram detectadas na próstata, retina e esperma, e os níveis de zinco variam entre os indivíduos (ATSDR, 2005).

No plasma, dois terços do zinco estão ligados à albumina, o que representa o zinco metabolicamente ativo. O zinco é fracamente ligado à albumina e esta tem a capacidade de liberar zinco para os tecidos (ATSDR, 2005).

O zinco absorvido pela via inalatória é eliminado pela urina, conforme dados ocupacionais. Já o zinco ingerido (humanos) é eliminado principalmente pelas fezes e o restante é eliminado pela na urina. Estudos mostram que o zinco é eliminado pela bile, sendo transferido do fígado para a bile por um processo dependente da glutathione. Outras formas de eliminação são na secreção de saliva, perda de cabelo e suor (ATSDR, 2005).



3.1.16.3 BIOACUMULAÇÃO

Zinco é um elemento biocumulativo nos organismos, em especial nos organismos aquáticos como crustáceos e bivalves e em menor proporção peixes. Plantas podem acumular zinco se crescerem em ambientes contaminados, mas não há biomagnificação (USEPA, 1987 e Biddinger e Gloss, 1984 *apud* ATSDR, 2005).

Apesar de ser um elemento cumulativo não é toda a quantidade acumulada que fica biodisponível, necessitando de maiores observações para determinar o quanto a quantidade acumulada pode realmente gerar algum efeito. Esse fato pode ser observado em um experimento em que as concentrações que geraram efeitos em invertebrados eram mais altas do que as encontradas nos organismos, corroborando com o fato do zinco não estar biodisponível para causar danos (Rainbowa & Luoma, 2011).

3.1.16.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

MUTAGENICIDADE

Em estudos de mutagenicidade conduzidos com o zinco, houve indício de fraco efeito clastogênico após exposição a este metal, entretanto, não foram confirmados efeitos genotóxicos em testes *in vivo* em diversos sistemas testados (ATSDR, 2005). Dados os resultados dos estudos de mutagenicidade pode-se concluir que o óxido de zinco não traz preocupações a longo prazo no que se refere à mutagenicidade (EU, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Não há estudos adequados de carcinogenicidade disponíveis em literatura referentes à exposição ao zinco. Não há evidência experimental ou epidemiológica clara de ação carcinogênica direta do zinco ou dos seus compostos (U.S. EPA, 2005).

TOXICIDADE À REPRODUÇÃO

Estudos conduzidos em ratos indicaram evidências de que altas doses de zinco, por via oral, podem afetar adversamente a espermatogênese. Além disso, causou danos à fertilidade em fêmeas expostas, resultando em decréscimo do número de sítios de implantação e aumento da reabsorção (U.S. EPA, 2005).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA E/OU CRÔNICA

A inalação ocupacional de fumos de óxido de zinco causa uma resposta inflamatória dose-dependente nos pulmões que pode resultar nos sintomas de febre dos fumos metálicos, cujos sintomas são tosse, dispneia e aperto no peito, associados à febre, dor de cabeça, gosto metálico, náusea, vômito e visão turva (EU, 2004; U.S. EPA, 2005).

EXPOSIÇÃO EM CRIANÇAS

Apesar de o zinco ser um elemento fundamental no crescimento e desenvolvimento de crianças, a exposição em altos níveis pode comprometer a saúde das mesmas. Há poucos estudos sobre a exposição de altas concentrações de zinco em crianças, mas há relatos de que a ingestão em grande quantidade pode afetar o estômago e o pâncreas, tal como nos adultos (ATSDR, 2005).

3.1.16.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Sugere-se que o óxido de zinco provoque inflamação do trato respiratório e a liberação de histamina ou substâncias semelhantes a ela. Em resposta, forma-se um complexo alérgeno-anticorpo que pode desencadear uma reação alérgica na exposição subsequente ao alérgeno. Em resposta ao complexo alérgeno-anticorpo um antianticorpo é formado. O antianticorpo domina com a exposição continuada ao óxido de zinco, produzindo assim uma tolerância. Quando a exposição é interrompida e a nova exposição ocorre o complexo alérgeno-anticorpo domina, produzindo uma reação alérgica e sintomas de febre das emanações de metal (ATSDR, 2005).

A exposição oral a altos níveis de zinco causou anemia, diminuição dos níveis de colesterol HDL e dano pancreático em humanos. Os mecanismos envolvidos no dano pancreático não foram elucidados. Acredita-se que a anemia e, possivelmente, os níveis de colesterol HDL diminuídos sejam causados por uma deficiência de cobre induzida pelo zinco, embora os níveis em que isso ocorre não tenham sido bem caracterizados (ATSDR, 2005).

3.1.16.6 LIMITES DE ZINCO

3.1.16.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (RISK MINIMAL LEVELS) – MRLS

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

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,3 mg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao zinco (ATSDR, 2005).
- MRL (oral de duração crônica) = 0,3 mg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (>1 ano) ao zinco (ATSDR, 2005).

DOSES DE REFERÊNCIA

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

ZINCO METÁLICO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,3 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 10 semanas, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos no sangue (diminuição de enzimas). A dose (LOAEL) 1 mg/kg/dia (US EPA, 1999).

FOSFORETO DE ZINCO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1000. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 13 semanas, empregando ratos. Houve intenção de se observar efeitos no corpo todo (diminuição do peso). A dose (LOAEL) 3,48 mg/kg/dia (HEAST, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

ZINCO E COMPOSTOS DE ZINCO

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, com um tempo de duração de 10 semanas, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos eritrócitos (diminuição da atividade da

atividade da enzima Cu, Zn-superóxido dismutase em voluntários adultos saudáveis, do sexo masculino e feminino). A dose (LOAEL) 0,91 mg/kg/dia (USEPA, 2005).

FOSFORETO DE ZINCO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,3 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 10.000. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 13 semanas, empregando ratos. Houve intenção de se observar no corpo todo (perda de peso). A dose (LOAEL) 3,48 mg/kg/dia (USEPA, 1987).

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

- MRL (oral e crônica) = 3,00E-01 mg/Kg/dia
- RfDd = 3,00E-01 mg/Kg/dia





PROJETO DETALHADO
ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DE RISCO ECOLÓGICO
Meio Ambiente

Bacia de Rio Paraopeba

GRUPO EPA – ENGENHARIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL

Outubro, 2021



EQUIPE TÉCNICA

AUTOR

Dr. Alexandre Maximiano

Especialista em Avaliação de Risco

COLABORADORES

Geo. Marcela Corsini
Bio. Camila Monje Dussán

MBA em Gerenciamento de Projetos
MSc. em Botânica

Tox. Amb. Laiz Coutelle Honscha
Eng. Tiago Marum

Dra. Em Ciência da Saúde
Especialista em Estatística e Geoestatística

GRUPO EPA – ENGENHARIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL

Outubro, 2021

SUMÁRIO

GLOSSÁRIO	6
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
4 ABRANGÊNCIA DO PROJETO	21
5 PREMISSAS TÉCNICAS.....	22
5.1 RISCO	22
5.2 ACREDITAÇÃO LABORATORIAL	23
5.3 PADRÕES LEGAIS APLICÁVEIS	24
5.3.1 SOLO SUPERFICIAL	24
5.3.2 SOLO SUBSUPERFICIAL	24
5.3.3 SEDIMENTO SUPERFICIAL E SUBSUPERFICIAL	24
5.3.4 ÁGUA SUPERFICIAL	25
5.4 EQUIPES TÉCNICAS	25
6 EXCLUSÕES E LIMITAÇÕES.....	26
7 FONTES PRIMÁRIAS POTENCIAIS LIGADAS AO ROMPIMENTO.....	27
8 ÁREAS DE ESTUDO ECOLÓGICO (AE_{ECO}).....	29
9 AVALIAÇÃO E VALIDAÇÃO DE DADOS AMBIENTAIS	31
9.1 DADOS ANALÍTICOS LABORATORIAIS	33
9.1.1 CRITÉRIOS DE VALIDAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS	39
9.2 DADOS DO MEIO FÍSICO	44
9.2.1 SOLO E ROCHA	45
9.2.2 AQUÍFERO	46
9.2.3 ÁGUAS SUPERFICIAIS	47
9.3 DADOS ECOLÓGICOS E ECOTOXICOLÓGICOS	48
9.3.1 ENSAIOS ECOTOXICOLÓGICOS E DADOS ECOLÓGICOS	48



9.3.2	PROCEDIMENTOS DE CAPTURA E OBTENÇÃO DE INDIVÍDUOS DE FAUNA E FLORA	51
9.4	AVALIAÇÃO DE SUFICIÊNCIA E REPRESENTATIVIDADE DE DADOS	51
10	<u>AVALIAÇÃO DE RISCO ECOLÓGICO</u>	<u>53</u>
10.1	COMPILAÇÃO, ANÁLISE E VALIDAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS	58
10.1.1	COMPILAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS SECUNDÁRIOS	58
10.1.2	VALIDAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS	61
10.2	FORMULAÇÃO DO PROBLEMA	62
10.2.1	SELEÇÃO DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE INTERESSE (ESTRESSORES QUÍMICOS)	63
10.2.2	CARACTERIZAÇÃO DO MEIO FÍSICO	64
10.2.3	CARACTERIZAÇÃO DO ECOSISTEMA IMPACTADO	65
10.3	CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	69
10.3.1	CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO DOS RECEPTORES ECOLÓGICOS	70
10.3.2	IDENTIFICAÇÃO DAS ROTAS DE EXPOSIÇÃO	72
10.3.3	MODELO CONCEITUAL ECOLÓGICO	73
10.4	PLANO DE INVESTIGAÇÃO PARA MEIO AMBIENTE	75
10.4.1	DIMENSIONAMENTO	76
10.4.2	AVALIAÇÃO DE SUFICIÊNCIA PARA DIMENSIONAMENTO DA MALHA AMOSTRAL	78
10.4.3	PLANO DE AMOSTRAGEM	79
10.4.4	EXECUÇÃO	79
10.4.5	VALIDAÇÃO DE DADOS PRIMÁRIOS	81
10.5	ANÁLISE DE TOXICIDADE	81
10.6	CARACTERIZAÇÃO DOS RISCOS E LINHAS DE EVIDÊNCIAS	82
10.6.1	LINHA DE EVIDÊNCIA QUÍMICA	83
10.6.2	LINHA DE EVIDÊNCIA ECOTOXICOLÓGICA	87
10.6.3	LINHA DE EVIDÊNCIA ECOLÓGICA	89
10.6.4	LINHA DE EVIDÊNCIA FÍSICA	94
10.6.5	ANÁLISE DE INCERTEZAS E SENSIBILIDADE	94
10.6.6	BALANÇO DE EVIDÊNCIAS - <i>WEIGHT OF EVIDENCE</i> (WOE)	98
10.7	CÁLCULO DOS VALORES MÁXIMOS PERMISSÍVEIS (VMP)	99
10.8	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	99
11	<u>REFERÊNCIAS</u>	<u>101</u>



APÊNDICES

APÊNDICE 01 – Avaliação de Suficiência e Representatividade

APÊNDICE 02 – Estatística e Geoestatística para Definição de Plano de Amostragem

APÊNDICE 03 – Análise de Temporalidade

APÊNDICE 04 – Metodologias de Amostragem de Compartimentos do Meio Físico

APÊNDICE 05 – Metodologias de Amostragem de Compartimentos do Biótico

APÊNDICE 06 – Informações e Dados sobre Ecotoxicidade



GLOSSÁRIO¹

Área de estudo ecológico (AE_{ECO}): Regiões definidas ao longo da bacia do rio Paraopeba delimitadas por microbacias de contribuição hídrica que possuam características similares quanto aos atributos físicos, de seu bioma, fitofisionomia, espécies de fauna e flora potencialmente expostas e alterações ambientais causadas pelo rompimento da B I.

Analito: Substância ou componente químico, em uma amostra, que é alvo de análise ou tem interesse para análise.

ANOVA: Análise de variância de um fator (F), com o objetivo de avaliar se a região de exposição é um fator significativo para explicar a ocorrência das concentrações detectadas na Área de Estudo Ecológico.

Área contaminada: Área, terreno, local, instalação, edificação ou benfeitoria que contenha quantidades ou concentrações de matéria em condições que causem ou possam causar danos à saúde humana, ao meio ambiente ou a outro bem a proteger.

Avaliação de risco à saúde humana: Processo para estimar a natureza e a probabilidade de efeitos adversos à saúde em humanos que podem ser expostos (atualmente ou no futuro) a produtos químicos em ambientes contaminados (US.EPA, 2019).

Avaliação de risco ecológico: Processo para estimar a natureza e a probabilidade de efeitos adversos à fauna e a flora que podem ser expostos (atualmente ou no futuro) a produtos químicos em ambientes contaminados (US.EPA, 2018).

Caminho ou rota de exposição: Conjunto de variáveis relacionadas ao transporte de substâncias químicas desde sua liberação para o ambiente até seu ingresso no organismo de um dado receptor. Um cenário de exposição constitui uma situação única composta por uma fonte de contaminação, pelo mecanismo de liberação das substâncias químicas desta fonte para o ambiente, por mecanismos de transporte dessas substâncias no meio físico, pelo receptor (humano, fauna ou flora) e pela via de ingresso.

Concentração Máxima Aceitável (CMA): Concentração da substância química de interesse acima da qual há necessidade de implementação de medidas de intervenção.

Concentrações basais/background: Concentrações no meio ambiente que podem ter origem natural ou antropogênica e que estavam presentes antes da ocorrência do evento em questão.

¹ Fontes Preferenciais: ABNT NBR 16209: 2013; DD 038 CETESB, 2017; Resolução CONAMA 420/2009, US.EPA, 1989; US.EPA, 2018; US.EPA, 2019.

