

**MANUAL DE  
EPIDEMIOLOGIA  
AMBIENTAL**

**Nível Superior**



**Chanceler** Dom Tarcísio Scaramussa, SDB  
**Reitor** Prof. Me. Marcos Medina Leite  
**Pró-Reitora Administrativa** Prof<sup>ª</sup>. Me. Mariângela Mendes Lomba Pinho  
**Pró-Reitora de Graduação** Prof<sup>ª</sup>. Me. Roseane Marques da Graça Lopes  
**Pró-Reitor de Pastoral** Prof. Pe. Cláudio Scherer da Silva



#### **Coordenador**

Prof. Me. Marcelo Luciano Martins Di Renzo

#### **Conselho Editorial (2014 a 2015)**

Prof. Me. Marcelo Luciano Martins Di Renzo (Presidente)  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Elena Salvi  
Prof. Dr. Gilberto Passos de Freitas  
Prof. Dr. José Gabriel Perissé Madureira  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Lígia Maria Castelo Branco Fonseca  
Prof. Dr. Luiz Carlos Barreira  
Prof. Dr. Luiz Carlos Moreira  
Prof. Dr. Luiz Sales do Nascimento  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Amélia do Rosário Santoro Franco  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Helena de Moraes Barros Flynn  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Norma Sueli Padilha  
Prof. Dr. Paulo Ângelo Lorandi  
Prof. Dr. Rodrigo Christofolletti  
Prof. Dr. Sergio Baxter Andreoli

---

**Editora Universitária Leopoldianum**  
Av. Conselheiro Nébias, 300 - Vila Mathias  
11015-002 - Santos - SP - Tel.: (13) 3205.5555  
[www.unisantos.br/edul](http://www.unisantos.br/edul)

**Atendimento**  
[leopoldianum@unisantos.br](mailto:leopoldianum@unisantos.br)

Alfésio Luís Ferreira Braga  
Luiz Alberto Amador Pereira  
Lourdes Conceição Martins  
Roseane Maria Garcia Lopes  
Fabio Kummrow

**MANUAL DE  
EPIDEMIOLOGIA  
AMBIENTAL**  
Nível Superior



Santos, SP  
2015

Ferreira, Luiz Alberto Amador  
2015 Manual de epidemiologia: nível superior  
/ Luiz Alberto Amador Ferreira; Alféio Luís Ferreira Braga;  
Lourdes Conceição Marilim; Renata Maria Garcia Lopes e Fábio Kummrow  
Santos (SP): Editora Universitária Leopoldiana: 2015.  
60 p.

ISBN: 9788540390604

I. Epidemiologia. II. Saúde pública. III. Toxicologia.  
I. Braga, Alféio Luís Ferreira. II. Título.

415-034.22 (C35)

---



Editora Universitária Leopoldiana

Revisão  
Julia de Lucca

Planejamento Gráfico / Diagramação / Capa  
Elcio Prado

Imagem da capa  
<http://pt.freeimages.com>

Sobre o Livro

- Formato: 160 x 230 mm • Mancha: 120 x 190 mm
- Tipologia: Minion Pro (Textos) Arial (Títulos)
- Papel: Cartão Supremo 250g/m<sup>2</sup> (capa); Offset 75g/m<sup>2</sup> (miolo)
- Tiragem: 700 • Impressão: Gráfica Pallotti

Todas as tabelas, quadros e gráficos contidos neste livro são de autoria de Luiz Alberto Amador Pereira e Alféio Luís Ferreira Braga, exceto o quadro 1 da página 78, de autoria de Fábio Kummrow.

Este livro foi impresso em 2015. Foi feito o depósito legal.

Colabore com a produção científica e cultural.  
Proibida a reprodução total ou parcial desta obra sem a autorização da Editora.

# SUMÁRIO

## 1. EPIDEMIOLOGIA: DEFINIÇÃO, HISTÓRIA E CONCEITOS GERAIS

1.1. HISTÓRIA DA EPIDEMIOLOGIA.....	09
1.2. A CIÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA.....	10
1.3. EPIDEMIOLOGIA AMBIENTAL.....	13
1.4. MODELOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	14
1.5. CLASSIFICAÇÃO.....	14
1.5.1. Controle do Pesquisador sobre a Exposição.....	14
1.5.2. Eixo Temporal.....	15
1.5.3. Unidade de análise.....	15
1.6. ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONAIS.....	16
1.6.1. Relato de casos.....	16
1.6.2. Série de casos.....	16
1.6.3. Estudo Transversal ou Seccional.....	16
1.6.4. Coorte.....	19
1.6.5. Caso Controle.....	22
1.6.6. Ecológico.....	27

## 2. AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA POR EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS TÓXICAS

2.1. INTRODUÇÃO.....	37
2.2. FUNDAMENTOS DA TOXICOLOGIA.....	38
2.2.1. Conceitos e definições em toxicologia.....	39
2.2.2. Fases da Intoxicação.....	40
2.3. AVALIAÇÃO DE RISCO POR EXPOSIÇÃO À SUBSTÂNCIAS TÓXICAS.....	47

2.4. AVALIAÇÃO DE SAÚDE PÚBLICA.....	52
2.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
BIBLIOGRAFIA.....	57

### 3. CONTAMINANTES QUÍMICOS

3.1. INTRODUÇÃO.....	61
3.2. METAIS TÓXICOS.....	62
3.2.1. Chumbo (Pb).....	62
3.2.2. Cádmio (Cd).....	65
3.2.3. Mercúrio (Hg).....	67
3.3. AGROTÓXICOS.....	70
3.3.1. Inseticidas organoclorados.....	71
3.3.2. Inseticidas organofosforados e carbamatos.....	72
3.4. POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES (POP).....	75
3.4.1. Dioxinas e Furanos.....	76
3.4.2. Bifenilas policloradas (PCB).....	79
3.5. SOLVENTES ORGÂNICOS.....	80
3.5.1. Benzeno.....	81
3.5.2. Tolueno.....	82
3.5.3. Xilenos.....	84
3.6. MONITORAMENTO AMBIENTAL E BIOLÓGICO.....	85
3.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
BIBLIOGRAFIA.....	87

# 1

## **EPIDEMIOLOGIA: DEFINIÇÃO, HISTÓRIA E CONCEITOS GERAIS**

**Alfésio Luís Ferreira Braga  
Luiz Alberto Amador Pereira**

---





# 1. EPIDEMIOLOGIA: DEFINIÇÃO, HISTÓRIA E CONCEITOS GERAIS

A Epidemiologia pode ser definida como

A ciência que estuda o processo saúde-doença em coletividades humanas analisando a distribuição e os fatores determinantes das enfermidades, danos à saúde e eventos associados à saúde coletiva, propondo medidas específicas de prevenção, controle ou erradicação de doenças, e fornecendo indicadores que sirvam de suporte ao planejamento, administração e avaliação das ações de saúde. (BRASIL, 2015).

## 1.1. HISTÓRIA DA EPIDEMIOLOGIA

Na mitologia grega, o deus da saúde é Asclépio, também conhecido por Esculápio, pai da medicina. Este teve duas filhas que representam as duas principais correntes da medicina desde seus primórdios: Panaceia, padroeira da medicina curativa e individual, que deu origem ao termo “panaceia universal”, a cura de todos os males; e Higeia, padroeira da harmonia entre o homem e o meio ambiente e das ações preventivas, que deu origem ao termo higiene.

É desta linha de pensamento e de atuação que surge o mais famosos dos médicos: Hipócrates. Este viveu na Grécia no século IV antes de Cristo e formou inúmeros seguidores. Em um de seus textos mais famosos, “Sobre os ares, as águas e os lugares”, em tradução livre, ele já mostrava o quanto as características do ambiente, como as estações do ano, os ventos, a qualidade da água, a presença de luz do sol, o solo e outros elementos influenciavam a

saúde dos seres humanos. Isso tudo sem esquecer a influência dos alimentos, das bebidas, da atividade física e do trabalho para o bem-estar das pessoas.

Muito do conhecimento da medicina grega foi incorporado pelo império romano, onde os escravos médicos desempenharam papel importante no desenvolvimento da medicina pós-helênica. Galeno, o mais famoso médico do império romano, era seguidor dos ensinamentos hipocráticos. Durante a hegemonia romana na Europa, foram instituídos procedimentos fundamentais para a construção da ciência epidemiológica ao longo da história que seriam incorporados por outras culturas. Entre eles, a realização de censos periódicos e os registros compulsórios de nascimentos e óbitos.

Na Idade Média, a Europa passou por um período dominado pelos dogmas da igreja católica. As doenças eram encaradas como uma punição aos pecados e apenas os sacerdotes podiam determinar o destino dos doentes. A figura do barbeiro-cirurgião é típica deste período onde, sem embasamentos científicos, práticos vendiam tônicos milagrosos e faziam procedimentos como extração de dentes, redução de fraturas, aplicação de unguentos.

Neste mesmo momento da história, no Oriente Médio e na Ásia, as escolas médicas milenares, como a chinesa e a árabe, junção dos conhecimentos de diversos povos da região, floresciam e traziam novas descobertas científicas. Na Pérsia, na escola médica de Ispahan, se desenvolve uma das mais profícuas vertentes do ensino médico, incorporando conhecimentos de diferentes escolas e, principalmente, difundindo os princípios hipocráticos e de seus discípulos, como Galeno. Ibn Sina, responsável pela escola médica de Ispahan, formou centenas de médicos que disseminaram a medicina árabe inclusive para a Europa, ajudando a mudar o cenário da medicina no continente. Entre as ações implementadas podem ser listados registros demográficos, controle sanitário e a vigilância epidemiológica.

## 1.2. A CIÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A epidemiologia está assentada em três eixos que foram se desenvolvendo ao longo da história em momentos diferentes: a clínica, a estatística e a medicina social.

**A clínica médica** moderna tem seu início no século XVII quando Thomas Sydenham (1642 – 1689), médico inglês seguidor dos princípios hipocráticos, por discordar da teoria do desequilíbrio humoral como causa de todas as doenças, decide investigá-las, detalhadamente, descrevendo seus sintomas e o curso natural de cada uma delas. Para isso se sentou ao lado dos pacientes, ouviu-os, observou-os. Foi precursor do método científico para o estudo

das doenças (baseado na metodologia científica criada por Francis Bacon). Chamado de o “Hipócrates Inglês”, foi excelente médico, descrevendo sinais e sintomas de várias doenças que receberam seu nome.

Aproximadamente um século depois dos trabalhos de Sydenham, a Sociedade de Medicina de Paris, criada em 1796, foi criada com o intuito de potencializar o desenvolvimento da ciência médica e trouxe ganhos na área da saúde pública estudando as epidemias contemporâneas.

Paralelamente, havia o movimento pelo resgate dos hospitais como lugar de tratamento do enfermo. Existentes desde muitos séculos antes de Cristo, na Grécia e em todo o Oriente, durante a Idade Média, os hospitais ficaram sob domínio da igreja e passaram a ser locais onde a prática da medicina se misturava com práticas mágico-religiosas. O corpo humano era sagrado e, por definição, não poderia ser violado (aberto). O tratamento era voltado para o espírito. A partir da renascença, os hospitais começam a sofrer transformações importantes para se tornarem locais de exercício de uma medicina mais cientificamente embasada, qualquer que fosse este adjetivo, por volta dos séculos XV e XVI: o saber clínico naturalizado, racional e moderno; a luta contra os físicos, leigos e religiosos que se prontificavam a “tratar” doentes; prática da investigação sistemática dos enfermos (hospitais); e incorporação dos conhecimentos advindos da fisiologia moderna.

Ainda no século XVII, a disponibilidade de registros de dados de saúde coletados de modo sistemático e padronizado por décadas desde 1603 (*The Bills of Mortality*) permitiu que John Graunt, um comerciante admitido na Sociedade Real Inglesa, publicasse em 1662 um livro chamado *Observações Naturais e Políticas Feitas sobre A Conta da Mortalidade*. Neste livro, Graunt analisou com visão populacional as características populacionais e de mortalidade pela praga e por outras doenças ao longo de 50 anos. Este trabalho marca, para muitos, o nascimento da epidemiologia ao incorporar o conceito de população ao estudo da distribuição das doenças/mortes.

**A estatística** se desenvolvia e novas abordagens analíticas permitiam a realização de análises sobre os censos demográficos para medir ou contar populações e exércitos. Daniel Bernouilli (1700 – 1782) criou a teoria das probabilidades e foi o responsável por estimativas de anos de vida ganhos devido à vacinação contra a varíola e as primeiras análises de custo benefício de intervenções clínicas.

São atribuídas a Edmund Halley (1656 – 1742) as tábuas de vida que marcam os estudos mais elaborados sobre mortalidade/sobrevida. Lambert Adolph Quetelet (1796 – 1874) foi o responsável por criar o índice de massa cor-

pórea (IMC) e por aplicar a estatística para explicar fenômenos biológicos e sociais.

A integração entre clínica e estatística se dá de modo mais marcante nos trabalhos de Pierre-Charles Alexandre Louis (1787 – 1872), ao avaliar a eficácia de tratamento clínico e estudos de morbidades na Inglaterra, e no de Willian Farr (1807 – 1883), ao fazer o registro anual de morbidade e de mortalidade na Inglaterra e País de Gales.

**A medicina social**, terceiro eixo constitucional da ciência epidemiológica, nasce no final do século XVIII, em um mundo marcado por movimentos sociais e políticos que faziam nascer uma nova classe social. Como resultado da restauração na Inglaterra e das revoluções francesa e americana se consolida o poder da burguesia dentro das estruturas sócias deste países, principalmente. Na Inglaterra, na França e na Alemanha começa a surgir a preocupação com a saúde das populações e a análise estatística passa a ser usada como ferramenta de governança.

Com a revolução industrial, frente as péssimas condições de moradia nos centros urbanos inchados e às condições de trabalho inadequadas, há uma nítida e preocupante deterioração da saúde dos trabalhadores, em especial, e da população geral. É deste momento histórico que surge o trabalho de Friedrich Engels intitulado *As Condições da Classe Trabalhadora na Inglaterra* em 1844. Neste livro estão definidos conceitos fundamentais para a definição da exploração do proletariado e a construção posterior do socialismo utópico. É da medicina social, portanto, tomar coletivamente as questões de saúde e enfrentá-las olhando para o conjunto da população ou dentro de grupos sociais/ocupacionais específicos.

Em 1849, uma epidemia de cólera fez surgir, em 1850, a Sociedade de Epidemiológica de Londres, fundada por Benjamin Babbington, famoso médico da época, John Snow, anestesista, John Addison, Richard Bright, Willian Budd e Willian Farr, já mencionado anteriormente. Esta sociedade tinha como objetivos estudar as causas e prevenções das epidemias, dando apoio ao poder público na tentativa de minimizar os danos decorrentes destes episódios.

Cinco anos após sua criação, um novo surto de cólera foi registrado em Londres acometendo uma região definida da cidade chamada Soho. Coube a John Snow investigar a epidemia e, sem conhecer o agente mas analisando o padrão de distribuição espacial da doença, supor que a doença era de veiculação hídrica, propor o fechamento da bamba de água que servia a comunidade que apresentava o maior número de casos de cólera e, conseqüentemente, controlar

a epidemia evitando um maior número de doentes e de mortes associadas e esta doença.

Desde esta época a medicina evoluiu muito no diagnóstico de doenças e no seu tratamento. A descoberta do microscópio e de outros equipamentos contribui para isso, bem como os avanços nas áreas de medicamentos e de vacinas, levando a um decréscimo da contribuição das doenças infecciosas no total de óbitos, principalmente nos países mais desenvolvidos.

### 1.3. EPIDEMIOLOGIA AMBIENTAL

Por outro lado, a partir da Revolução Industrial, de modo mais intenso, começam a surgir evidências mais robustas de que as atividades humanas contribuíam de modo mais consistente e contínuo para a piora da qualidade dos diferentes compartimentos ambientais. Primeiro o ar, com as emissões dos poluentes gerados na queima de combustíveis fósseis e, a seguir, pela contaminação de água, solo e alimentos por resíduos industriais inadequadamente descartados ou pelo uso cada vez maior de pesticidas e fertilizantes para aumento da capacidade de produção de alimentos destinados a uma população que crescia a uma velocidade muito grande.

O século XX presenciou as maiores catástrofes ambientais de origem antrópica como foram, por exemplo, os casos ocorridos em Londres, em 1952, quando altas concentrações de óxidos de enxofre se acumularam pela dificuldade de dispersão e pela grande quantidade emitida por diferentes fontes, causando mais de 12000 mortes em três semanas; ou no Japão, na cidade de Minamata, quando metilmercúrio indevidamente descartado ao longo de mais de uma década, após a segunda guerra mundial, levou à contaminação das águas, peixes e crustáceos consumidos pela população local causando aumento do número de casos de paralisia cerebral, microcefalia, cegueira, surdez e déficit de crescimento.

A presença cada vez maior de novos contaminantes ambientais e a exposição dos seres humanos a estes compostos não naturais, na sua maioria, aumentaram o risco do desenvolvimento de doenças ligadas a diferentes órgãos e sistemas, incluindo os cânceres ligados, principalmente, aos sistemas reprodutivo, endócrino, digestório e respiratório.

O número de áreas contaminadas cresce a cada dia e, conseqüentemente, o número de pessoas expostas a contaminantes químicos. A investigação epidemiológica e toxicológica se faz cada vez mais necessária e o conhecimento sobre os diferentes tipos de estudos epidemiológicos e suas finalidades

principais deve ser incorporado pelos profissionais de saúde que trabalham em áreas contaminadas e que atendem os moradores destas áreas.

Medidas de prevalência de doença (número de casos existentes de uma determinada doença, em uma determinada população, em um determinado momento), incidência de doença (número de casos novos de uma doença que aparecem em uma população, ao longo de um período de tempo), medidas de risco/chance de adoecer, estabelecimento de relações causais entre potenciais fatores de risco e doenças e a identificação de rotas de exposição completas são de grande importância para o planejamento de ações de saúde e de remediação ambiental.

Neste capítulo, trataremos dos modelos de estudos mais conhecidos e usados na investigação epidemiológica.

## 1.4. MODELOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os estudos epidemiológicos são instrumentos para a observação sistemática de fenômenos de interesse na área da saúde, para permitir a análise e a interpretação dos dados de maneira sistemática, possibilitando a comparação entre grupos.

Apesar de poderem ser realizados em populações inteiras, dependendo do tamanho destas, os estudos utilizam, na maioria deles, amostras representativas da população de interesse.

## 1.5. CLASSIFICAÇÃO

Os estudos epidemiológicos podem ser classificados de acordo com o controle do pesquisador sobre a exposição de interesse, em relação ao eixo temporal de desenvolvimento do estudo e em função da unidade de análise.

### 1.5.1. Controle do Pesquisador sobre a Exposição

Neste aspecto, podemos definir os estudos como sendo:

- I- **Experimentais** – os exemplos são os ensaios clínicos terapêuticos ou profiláticos, com alocação aleatória dos participantes e com grupos controles.
- II- **Quase-experimentais** – onde não há alocação aleatória e/ou grupo controles (fluoração da água em comunidades).
- III- **Observacionais** – sem controle de alocação e de exposição.

### 1.5.2. Eixo Temporal

A Figura 1 mostra uma descrição esquemática dos estudos epidemiológicos em função do eixo do tempo.

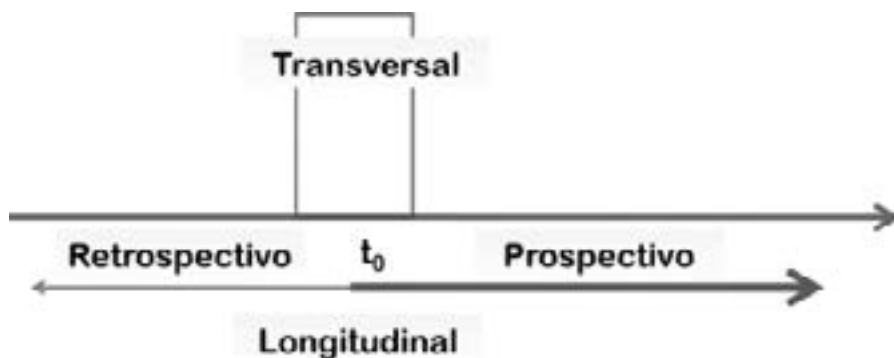


Fig1 - Classificação dos estudos epidemiológicos em função do eixo temporal

Assumindo o início dos estudos no tempo zero ( $t_0$ ), os estudos podem ser classificados em:

- I- **Transversais** – quando as medidas de exposição e de efeito (doença de interesse são feitas ao mesmo tempo e em uma única vez) forem para medir prevalência de doenças.
- II-**Longitudinais** – quando as medidas são feitas a partir de  $t_0$ , ao longo do tempo, de modos prospectivo, medindo incidência de doença ou sobrevivência, ou retrospectivo.

### 1.5.3. Unidade de Análise

As medidas de desfecho e de exposição de interesse podem ser obtidas e analisadas de dois modos:

- I- **Individual** – todas as informações sobre desfecho e exposição são coletadas para cada um dos participantes do estudo.
- II- **Agregada** – desfechos analisados como taxas ou proporções, enquanto a exposição é medida de modo ecológico (temperatura ambiente, qualidade do ar, proporção de tabagistas, por exemplo)

## 1.6. ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONAIS

### A. Relato de casos

Um relato de casos é a descrição de um caso clínico de interesse.

#### Características:

- Apenas um ou número muito pequeno de pacientes
- Não tem grupo de comparação
- Um hospital ou serviço de saúde
- Descrição inicial de uma doença ou associação (muitas vezes o caminho inicial para a descoberta de novas doenças)

### B. Série de casos

- Agrega um conjunto de relato de casos
- Também sem grupo de comparação  
Diferença com relato \* Número de Casos

### C. Estudo Transversal ou Seccional

O estudo seccional ou transversal avalia a exposição e o desfecho ao mesmo tempo. Logo, não há a possibilidade de estabelecer relações de causalidade.

A exposição sempre precede o efeito e depende de um período de tempo para que este efeito apareça. Um exemplo simples: se você foi exposto a alguém gripado, tossindo e espirrando, você não vai ficar gripado imediatamente. Se você ficar (depende da sua resistência) será alguns dias depois desta exposição.

Para cada doença este período é diferente. É a história natural de cada doença. Se você observa a exposição no mesmo período da doença investigada, não conseguirá identificar a exposição que precede o efeito. Esta é uma característica dos estudos transversais.

Este estudo pode ser realizado em populações inteiras ou em amostras da população. É um estudo muito realizado, principalmente para planejamento em saúde.

#### Seleção da população

Depende do que se quer estudar (objetivos). População de uma cidade ou país, determinada faixa etária, atendidas em serviço(s) de saúde, trabalhadores



### **Definição da amostra**

Todos os indivíduos da população investigada devem ter mesma chance de serem incluídos no estudo. Isso garante à amostragem representatividade em relação à população de interesse e, conseqüentemente, validade externa ao estudo – a possibilidade de generalizar o resultado do estudo realizado com uma amostra para a população de onde esta amostra foi retirada.

### **Avaliação da Doença**

Este procedimento pode ser realizado utilizando-se diferentes instrumentos e fontes de dados como:

- Questionários específicos
- Exame médico
- Exames de laboratório etc.

### **Avaliação da Exposição**

É preciso que se defina o período de tempo da exposição atual. Semana, mês, últimos anos podem ser caracterizados como períodos que definem a exposição atual, dependendo do estudo e da doença analisada. Uma vez que este ponto esteja definido, definem-se os instrumentos para a obtenção deste dado:

- Questionários específicos
- Exame médico
- Exames de laboratório etc.

### **Análise**

Para a análise estatística deve-se levar em conta o tipo de variável a ser estudada:

- Variável contínua: medidas de tendência central, dispersão, curva de distribuição
- Variável categórica: prevalência – a principal medida obtida em um estudo transversal. Pode ser medida nas populações ou amostras exposta e não exposta (Figura2)

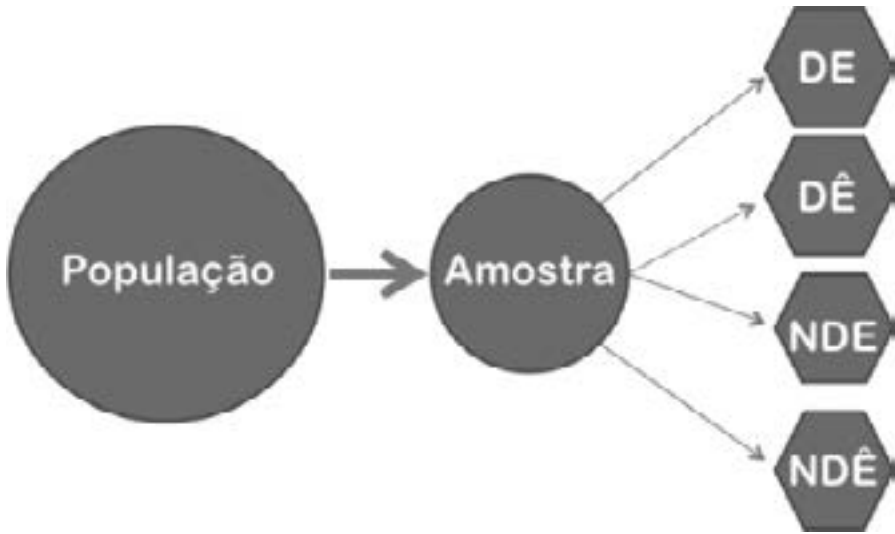


Fig.2 - Diagrama de definição de grupos com doença (D) e não doentes (ND) e expostos (E) e não expostos (Ê) em amostra populacional

### Medidas de Associação

#### a) Razão de Prevalência

Mede quantas vezes a ocorrência da doença é maior no grupo exposto em relação ao grupo não exposto. Para o cálculo da razão de prevalência é necessário observar a tabela 2 X 2:

		Doença		
		Presente	Ausente	
Exposição	Presente	a	b	a + b
	Ausente	c	d	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d

$$\frac{P_e}{P_{\bar{e}}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a \cdot (c+d)}{c \cdot (a+b)}$$

## b) Razão de Chances (Odds Ratio)

Mede quantas vezes a chance de ocorrência da doença é maior no grupo exposto em relação ao grupo não exposto. Com base na tabela 2x2 apresentada acima:

$$\left| \begin{array}{l} \text{Razão de Chances} \\ \text{(Odds Ratio)} \end{array} \right| \frac{\text{Chance de adoecer no exposto}}{\text{Chance de adoecer no não exposto}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

### Vantagens:

- Em geral: simples, rápido e de baixo custo
  - Pouca dependência da memória do entrevistado
  - Não há seguimento
  - Adequado para descrever situações de saúde
  - Informações para o planejamento de serviços e programas de saúde
  - Subsídio para estudos etiológicos mais complexos (caso-controle e coorte)
  - Possível calcular prevalência de exposição.
- Ex.: prevalência de tabagismo = n° fumantes/população

### Desvantagens:

- Dificuldade para inferência causal
- Não permite estabelecer relação temporal entre exposição e efeito
- Doentes com evolução rápida (cura ou morte) \*menor chance de inclusão
- Doenças com períodos de exacerbação/remissão também são problema \* indivíduos em fase de remissão podem ser incluídos como não tendo a doença
- Doença rara: não adequado
- Baixa participação
- Viés de seleção

## D. Coorte

A situação dos participantes quanto à exposição de interesse determina a sua seleção para o estudo ou sua classificação após inclusão no estudo. Os indivíduos são monitorados ao longo do tempo para avaliar a incidência da doença.

Conforme mostra a Figura 3, a partir de uma amostra de uma população exposta a algum fator de interesse, comparando com uma amostra não exposta a esse fator, os grupos são acompanhados ao longo do tempo para avaliar o aparecimento do desfecho de interesse.

### Classificação

Uma coorte pode ser concorrente quando se inicia o seguimento no presente, selecionando a amostra e acompanhando ao longo do tempo (prospectivamente), ou buscando informações da exposição em registros já existentes, que têm como característica, a partir daquela exposição passada, buscar o desfecho de interesse (pode ser chamada de coorte histórica ou coorte não concorrente).



Fig.3 - Estratégia de investigação nos estudos de Coorte

Notem que, em ambos os casos, busca-se identificar os casos novos ou casos incidentes.

### Logística

Os participantes são acompanhados por um período de tempo e são reavaliados ao longo deste período, com frequência determinada pelo tipo de doença que se está estudando. Com isso, a possibilidade de perda de pacientes ao longo do estudo, por outras doenças que podem levá-los à morte, ou por abandono do estudo, é muito grande.

Existem estudos de coorte mais rápidos, como as coortes de gestantes ou de recém-nascidos, que por demandarem a participação por um período curto de tempo são as que menos sofrem redução de participantes.

## **Análise**

A incidência é a medida de efeito em um estudo de coorte.

Tendo a incidência no grupo exposto e no grupo não exposto podemos calcular medidas de associação:

- **Risco Relativo** - Incidência no grupo exposto / Incidência no grupo não exposto
- **Risco Atribuível** - Incidência no grupo exposto – Incidência no grupo não exposto.

Para a coleta de dados em um estudo de coorte é necessário ter um instrumento adequado que depende do tempo do seguimento.

## **Viés**

O viés de seleção, que ocorre quando as amostras de expostos e não expostos não são representativas das populações de interesse, compromete a validade externa (possibilidade de generalização dos resultados do estudo para a população de onde foram retiradas as amostras).

Fatores que influenciam na validade interna (resultado correto para os participantes do estudo) em estudos de Coorte:

### **I- Viés de Informação**

Neste caso, o erro na classificação de exposição do participante

### **II- Confundimento**

Motivado pela não inclusão nas análises, ou na definição dos grupos, de variáveis que interferem tanto no desfecho quanto na exposição de interesse

#### **Vantagens:**

- Pode-se estudar várias doenças
- Pode-se estudar exposições raras
- Exposição sobre exposição menos sujeita a viés
- Cálculo de incidência

#### **Desvantagens:**

- Demoram muitos anos para serem concluídos

- Inadequados para doenças raras
- Perda de indivíduos
- Logisticamente difíceis
- Muito caros
- Podem-se estudar poucas exposições

### E. Caso Controle

O estudo caso-controle tem início com a seleção dos casos (doença bem definida) e dos seus controles. O objetivo é identificar possíveis fatores de risco associados à doença em investigação (Figura 4).



Fig.4 - Investigação entre exposição e doença

Evolução a partir dos estudos de coorte onde se acompanham cortes expostas e não expostas com objetivo de comparar incidências de doenças nos grupos com diferentes exposições. Como o estudo de coorte tem problemas de duração prolongada e custos elevados, pensou-se em trabalhar com grupos com e sem a doença.

Os estudos caso-controle partem do grupo de pacientes com uma doença bem definida, comparados com um grupo de controle de indivíduos sem a doença ( $t_0$ ) e de forma retrospectiva, investiga a presença de fatores de exposição ou risco na história de vida dos participantes do estudo. Portanto, no caso-controle se comparam proporção de expostos entre casos e controles. (Figura 5).



Fig.5 - Estratégia de investigação dos estudos caso-controle

### Seleção dos Participantes

Feita de modo independente da exposição. Não é necessária a inclusão de todos os casos de uma determinada população, mas casos e controles devem vir de uma mesma população.

### Definição de Caso

O caso é alguém que tem uma doença de interesse para a pesquisa. Existem dois tipos de casos:

- **Incidentes (novos)** – são os casos adotados na grande maioria dos estudos e que foram diagnosticados mais recentemente, apresentando semelhanças em relação aos recursos diagnósticos disponíveis e no tempo de evolução da doença.
- **Prevalentes (existentes)** – todos os casos existentes de uma determinada doença em uma comunidade. Nesta situação, pode haver diferenças em função dos riscos de incidência e duração/prognóstico da doença devidos à exposição.

## **Definição de Controle**

O controle é aquele que não foi incluído como caso por não ter a doença de interesse. Deve ser escolhido de forma aleatória na população.

## **Tipos de controle**

É possível buscar controles em diferentes grupos de pessoas, dependendo a origem dos casos.

Os controles populacionais se originam na mesma população de onde foram retirados os casos. Como são próximos aos casos no que diz respeito à moradia, ocupação e condição socioeconômica, a exposição provavelmente será semelhante à dos casos.

Os controles hospitalares são aqueles que frequentam os mesmos serviços de saúde dos casos, sejam eles pacientes ou acompanhantes, sem a doença de interesse. Este grupo apresenta algumas vantagens comparado a outros grupos de possíveis controles, pois a sua inclusão no estudo se dará de modo menos custoso, o acesso a eles é facilitado pela presença no mesmo local, existe uma tendência de maior cooperação, menos possibilidade de viés de memória, dados disponíveis nos prontuários clínicos, amostras biológicas ou exames de laboratório disponíveis e história de exposição diferente dos casos.

## **Pareamento entre Casos e Controles**

O pareamento entre casos e controles pode ser feito de modos diferentes:

- Por grupo ou frequência: Faixas etárias, gênero, raça etc.
- Individual: 1 caso - 1 controle com características semelhantes

Se isso não for feito no desenho do estudo, ainda poderá ser feito na análise, através de regressões logística ou linear, univariadas ou múltiplas etc.

Sempre que possível, na elaboração do estudo, e atingindo-se um número adequado de casos, o ideal é ter um caso para cada controle. Quanto maior o número de casos, maior será o poder estatístico. Alternativamente, para número de casos limitado, pode se adotar um número maior de controles. Não há uma regra definida, tudo depende do bom senso, mas a relação de até três controles para cada caso parece ser razoável.



## **Instrumentos para Coleta de Dados sobre Exposição**

No desenho do estudo, a busca por instrumentos validados (questionários) deve ser priorizada. Se não existir, é recomendável que se crie um instrumento e que este seja validado para utilização no estudo. Instruções sobre como proceder neste processo estão disponíveis e não fazem parte do escopo deste texto. Deve-se pensar também na melhor forma de aplicação do instrumento, seja o preenchimento por entrevistador, presencialmente ou por telefone, ou o autopreenchimento.

Sempre que possível, para aprimorar a medida de exposição, dados de prontuários e/ou laboratórios como coleta de espécimes biológicos devem ser incorporados.

### **Vieses**

Os erros sistemáticos (vieses), de responsabilidade do pesquisador e que podem levar a erro no resultado do estudo são problemas comuns e sérios nos estudos epidemiológicos, e todos os esforços devem ser empenhados para reduzi-los ao mínimo possível no desenho e na execução do estudo.

Três são estes erros sistemáticos possíveis em um estudo caso-controle:

#### **I- Viés de seleção**

Ocorrerá viés de seleção quando tanto casos quanto controles forem escolhidos sem que se garanta a precisão no processo de inclusão dos mesmos. A incerteza na confirmação dos casos ou na escolha dos controles impedirá a generalização dos resultados do estudo.

#### **II- Viés de informação**

Está ligado a erro na obtenção das informações sobre exposição e pode ser do tipo não diferencial, quando o erro se dá por outros fatores que não estejam relacionados com o fato de o participante ser caso ou controle, e diferencial, quando a qualidade da resposta pode ser influenciada pelo fato de o participante, sabendo ser caso ou controle, mostrar maior ou menor interesse em responder às questões de forma mais ou menos precisa. Neste tipo de erro, tanto o viés de memória do entrevistado quanto o viés do entrevistador (sabe o status de doença do entrevistado e não se conforma com respostas não es-

peradas forçando a resposta idealizada) são dois problemas que precisam ser trabalhados de forma adequado para serem minimizados.

### Análise

Neste estudo busca-se estabelecer os fatores de risco para a investigação . Com base nos valores presentes na tabela 2X2 podemos calcular a principal medida de associação de um estudo caso-controlle que é a razão de chances:

		DOENÇA		
		PRESENTE	AUSENTE	
FATOR	PRESENTE	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a+b</b>
	AUSENTE	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c+d</b>
		<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	

Tabela de contingência (2X2)

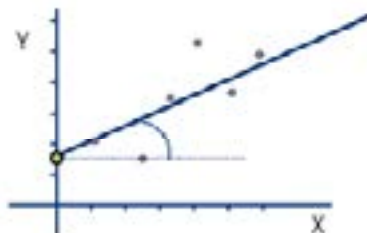
OR = chance de casos expostos / chance de controles expostos  
 Chance de casos expostos =  $a/(a+c) / c/(a+c) = a / c$   
 Chance de controles expostos =  $b/(b+d) / d/(b+d) = b / d$   
 OR =  $a/c / b/d = ad / bc @ a/b / c/d$

### Vantagens e Desvantagens de um Estudo de Caso-Controlle

#### MODELOS DE REGRESSÃO

LINEAR

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X$$



EXPONENCIAL

$$\ln[Y] = \beta_0 + \beta_1 X \text{ ou } Y = \exp[\beta_0 + \beta_1 X]$$

$$RR = \exp[\beta_1]$$

POISSON – ADITIVOS GENERALIZADOS

$$\ln[Y] = \beta_0 + S_1 X_1 + S_2 X_2 + \dots + S_p X_p$$

onde S é uma função de alisamento não paramétrica

Vantagens e desvantagens do estudo caso-controlle

## F. Ecológico

Estudos ecológicos ou de base agregada analisam coeficientes, taxas, número de eventos por tempo e espaço comparando grupos e não indivíduos.

Este desenho é um dos mais antigos, sendo utilizado em diferentes áreas do conhecimento. Por muito tempo foram estudos simples, descritivos, com análises estratificadas por tempo e/ou espaço. Coube à epidemiologia ambiental e, mais especificamente, aos estudos dos efeitos dos poluentes do ar sobre a saúde, o resgate, no final do século XX, deste tipo de estudo incorporando ferramental estatístico para análises sofisticadas, com pretensões de se fazer inferências causais.

### Níveis de Medida

Nos estudos ecológicos temos três tipos de medidas de efeito e de exposição:

- **Medidas Agregadas** - médias ou proporções (proporção de fumantes em famílias de classe média)
- **Medidas Ambientais** - características físicas do local onde está a população (níveis de poluição do ar)
- **Medidas Globais** - inexistentes no nível individual (densidade populacional, tipo de sistema de saúde, legislação específica)

### Níveis de Análise

Nos estudos de base individual o valor de cada variável, seja ela de efeito ou de exposição, é determinado para cada um dos indivíduos do estudo. Nos estudos ecológicos estas informações individuais não estão disponíveis e as análises são de três tipos:

- **Análise Completamente Ecológica:** Todas as medidas são ecológicas para determinado grupo e não são conhecidas as combinações de nível individual (casos expostos, casos não expostos, controles expostos e controles não expostos)
- **Análise Parcialmente Ecológica:** Para algumas das covariáveis do estudo é possível se obter informações de junção (incidência de ca por distrito \* por faixas etárias (valores marginais)
- **Análise Ecológica Complexa (diferentes níveis):** Análises individuais fornecendo informações para análises ecológicas no mesmo grupo

## Níveis de Inferência

Com os estudos ecológicos é possível se fazer inferência ecológica, que leva em conta a relação entre desfechos e exposições medidos ecologicamente, como no caso do efeito da lei sobre uso de capacetes e taxas de mortes de motociclistas.

Por outro lado a inferência biológica possível nos estudos de base individual fica impossibilitada (Figura 6).



FIG.6 - Tipos de inferência a partir de estudos de base individual e de base agregada

## Desenhos de Estudos

Os tipos de estudos ecológicos dependem de duas características: a presença ou não da medida de exposição, permitindo analíticos ou descritivos, e o tipo de agrupamento das informações (grupo, tempo ou misto) (Quadro 2).

		Medida de Exposição	
		Exploratório	Analítico
Agrupamento	Múltiplos Grupos	Comparar taxas de doenças entre diferentes regiões em um mesmo período de tempo	Avaliar a associação entre nível de exposição e taxa de doença entre diferentes grupos
	Série de Tempo	Comparar taxas de doenças ao longo do tempo em uma única região	Avaliar a associação entre mudanças nos níveis de exposição e mudanças nas taxas de doenças em uma determinada região
	Misto	Comparar taxas de doenças ao longo do tempo em diferentes regiões	Avaliar a associação entre mudanças nos níveis de exposição e mudanças nas taxas de doenças em diferentes regiões

Quadro 2: Desenhos de estudos ecológicos de acordo com a medida de exposição e o agrupamento

### Problemas Metodológicos

A transferência dos efeitos encontrados nos estudos ecológicos para o nível individual, permitindo ou tentando estabelecer uma relação causal direta entre exposição e efeito, tem sido um dos pontos de fragilidade dos estudos ecológicos. Por mais que em alguns modelos, como no caso das séries de tempo, a metodologia de análise tenha evoluído a ponto de colocar este tipo de estudo, por mais de uma década, como o mais importante na identificação dos efeitos agudos da exposição aos poluentes atmosféricos, o mesmo não ocorre para os outros desenhos e, mesmo para as séries de tempo, há limitações importantes a serem consideradas.

Por mais detalhado que seja o desenho e a análise, diferenças de exposição dentro dos grupos e a presença de covariáveis não medidas que apresentem

variação semelhante às do desfecho e da variável independente de interesse podem comprometer o resultado e sua generalização.

O controle de variáveis de confusão em um mesmo grupo requer rigor metodológico que se torna mais importante e difícil de manter quando se faz comparações entre grupos. Diferenças internas nas composições dos grupos de comparação podem levar a conclusões distorcidas dos resultados. O exemplo mais marcante deste problema gerou o termo falácia ecológica, que significa afirmação incorreta sobre causalidade gerada a partir de estudo ecológico, ou seja, transferir para o nível individual conclusões obtidas em estudos de base agregada.

A ambiguidade temporal, a incerteza em relação a presença da exposição antes da ocorrência do desfecho, também precisa ser considerada e ela tem sido melhor controlada nos desenhos de série de tempo quando comparados aos outros estudos ecológicos.

A migração entre grupos também pode comprometer os estudos ecológicos que tentam analisar mais de um grupo fazendo comparações. A migração entre estes grupos, seja temporária ou definitiva ao longo do período estudado, modificam suas características originais e comprometem a validade interna.

### **Vantagens:**

Os estudos ecológicos são muito úteis e têm sido cada vez mais utilizados devido a algumas características:

- **Baixo custo e rapidez de execução:** a utilização de dados secundários já colhidos para outras finalidades, como é o caso das internações hospitalares no Sistema Único de Saúde, obtidas para fins contábeis, e os dados de qualidade do ar fornecidos pelas agências ambientais de alguns estados, fornecidos gratuitamente, permitem uma análise realizada em curto espaço de tempo.
- **Ausência de medidas individuais de exposição:** em situações onde não há medidas de exposição individual este tipo de estudo permite a investigação epidemiológica.
- **Interesse por efeitos ecológicos:** quando o objetivo primário é investigar o efeito ecológico de situações específicas, sem que seja necessária ou desejada a realização de estudo de base individual.

## Estudo de Séries Temporais

Adequados para investigar associações entre variações em taxas de doenças e variações nos níveis de exposição. Este desenho tem sido frequentemente utilizado em epidemiologia ambiental e este ganho de importância está ligado ao acúmulo de conhecimentos e à adoção de novas ferramentas estatísticas a partir da década de 1980. São utilizados para estimativas de efeito agudo enquanto que os estudos de coorte são utilizados para a estimativa de efeitos crônicos.

Inicialmente baratos, como a maioria dos estudos ecológicos por utilizar dados secundários coletados regularmente para outras finalidades, acabaram se tornando mais sofisticados e alguns deles produzem medidas primárias de exposição e de doença.

As medidas de efeito e de exposição utilizadas nos estudos de séries de tempo devem ser registradas com a mesma periodicidade: horas, dias, semanas, meses, anos etc. Estas medidas são agregadas por áreas específicas: bairros, cidades, regiões metropolitanas, estados, países etc. A Figura 7 mostra um exemplo de séries de tempo.

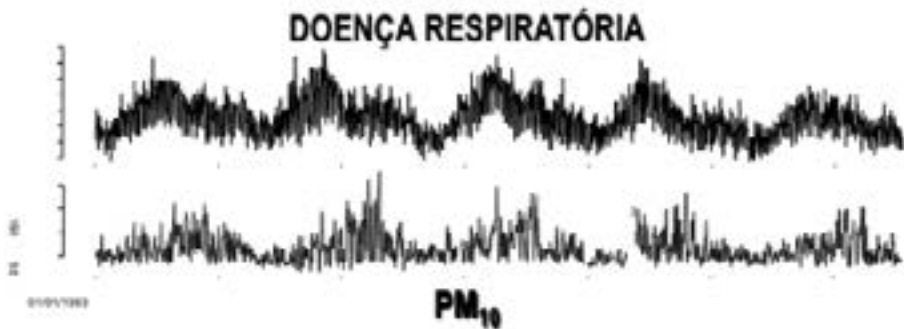


Fig.7 - Valores diários de internações hospitalares de crianças e adolescentes (até 19 anos) por doenças respiratórias e de concentrações de material particulado inalável (PM10) na cidade de São Paulo entre 01/01/1993 a 31/12/1997

Na análise destas séries observa-se um padrão sazonal que se repete a cada ano e que precisa ser controlado para a análise dos efeitos da variação diária da exposição de interesse sobre o desfecho. Além disso, há uma tendência longitudinal de mudança nas duas séries, com redução gradual dos valores diários.

As medidas seriadas, realizadas diariamente, não são independentes e apresentam autocorrelação entre elas. No caso das internações hospitalares sabemos que as internações que ocorrem em um determinado dia diminuem o número de vagas e, conseqüentemente, o número de internações possíveis no dia seguinte. O mesmo ocorre com os níveis de poluentes, pois uma má condição de dispersão dos poluentes, como falta de vento e/ou de chuva, fará que as novas emissões se somem àquelas do dia anterior e assim por diante.

No exemplo acima, existem outros fatores que podem confundir (variável de confusão) a relação entre a exposição e o efeito. No caso das séries de tempo estes são todos os fatores que interfiram nas duas variáveis de interesse de modo semelhante (mesmo sinal), de modo independente e que apresentem a mesma variação temporal. Variações diárias de temperatura e de umidade preenchem estes critérios de modo absoluto e, portanto, devem ser incluídas nestes estudos de epidemiologia ambiental.

Outro aspecto importante a ser analisado é o da temporalidade entre exposição e doença, ou seja, quem veio primeiro, a exposição ou a doença? Para responder a esta pergunta, analisa-se uma estrutura de defasagem entre ambas, incluindo nos modelos de regressão as concentrações de poluentes de dias anteriores à internação (poluição de ontem, de anteontem e assim retrospectivamente pelo período de tempo plausível e desejado).

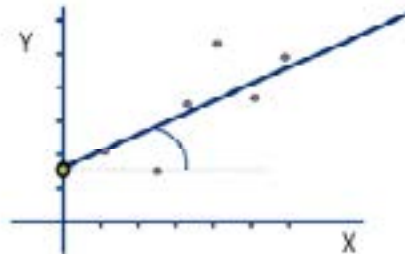
### Análise Estatística

No exemplo abaixo, temos alguns modelos de regressão que são utilizados nas análises de séries de tempo.

#### MODELOS DE REGRESSÃO

LINEAR

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X$$



EXPONENCIAL

$$\ln[Y] = \beta_0 + \beta_1 X \text{ ou } Y = \exp[\beta_0 + \beta_1 X]$$

$$RR = \exp[\beta_1]$$

POISSON - ADITIVOS GENERALIZADOS

$$\ln[Y] = \beta_0 + S_1 X_1 + S_2 X_2 + \dots + S_p X_p$$

onde  $S$  é uma função de alisamento não paramétrica



Os modelos de regressão linear não conseguem explicar de modo adequado a relação entre as variáveis dependentes (desfechos) e as independentes (exposição) quando esta relação assume formas não lineares. Por exemplo, temperatura baixa e temperatura alta podem provocar doenças cardiovasculares.

Modelos exponenciais permitem uma maior flexibilidade para estes estudos. A adoção de modelos de regressão de Poisson, adequado para eventos de contagem, como mortes ou internações diárias, em modelos aditivos generalizados com funções de alisamento para controle de sazonalidade e das relações não lineares, significou grande avanço no ferramental estatístico para estes estudos.

O resultado é uma análise mais adequada das relações das variáveis explicativas com a variável dependente, como mostrado abaixo (da esquerda para a direita e de cima para baixo), onde a sazonalidade, a temperatura, a umidade, os dias da semana e os feriados mostraram padrões específicos de relação com as internações, lineares ou não lineares.

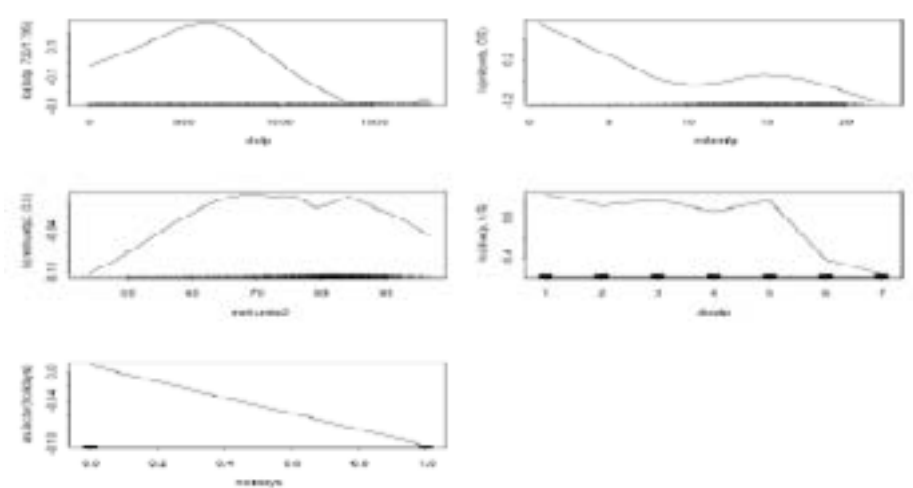


Fig.8 - Efeito da sazonalidade, temperatura, umidade, dias da semana e feriados sobre as internações hospitalares de crianças e adolescentes por doenças respiratórias em São Paulo, entre 1993 e 1997

Através dos modelos múltiplos estimam-se coeficientes de regressão para cada uma das covariáveis.

```

phasp5y.icdhol2.respm5f.pm_gam(RES~lo(dias,
83/1795)+lo(temperat,0.8)+lo(umidade,0.6)+lo(semama,
0.5)+as.factor(feriado)+pm10,family=robust(poisson),
data=phasp5y,na.action=na.omit)

```

Coefficientes:

	coeficiente	erro padrao	t
(Intercepto)	4.054666395	0.012904592	314.203386
lo(dias, 83/1795)	-3.233382189	0.142454291	-22.697682
lo(temperat, 0.8)	0.313041188	0.155564961	2.012286
lo(umidade, 0.6)	-0.468639848	0.154483138	-3.033899
lo(semama, 0.5)	-7.027768038	0.146492815	-47.973466
as.factor(feriado)	-0.098317997	0.006990026	-14.065470
pm10	0.001643817	0.000162460	10.118287

A transformação dos coeficientes do modelo exponencial permite que sejam estimados Riscos Relativos e respectivos intervalos de confiança para os efeitos de cada covariável.

	coeficiente	Erro Padrão	t
pm10	0.001643817	0.000162460	10.118287

**RR (RESP) = exp (0.001643817) = 1,0016**

**IC 95% RR (RESP) = exp ((0.001643817) ± 1,96 \* (0.000162460)) = 1,0013 - 1,0019**

**RR (RESP)<sub>10µm<sup>3</sup></sub> = exp (10 \* 0.001643817) = 1,016 (1,013 - 1,019)**

Para cada aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM10 espera-se um risco relativo de 1,016 (IC95% 1,013 – 1,019) para internações.

# 2

## **AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA POR EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS TÓXICAS**

**Fábio Kummrow  
Roseane Maria Garcia Lopes de Souza**

---



## 2. AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA POR EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS TÓXICAS

### 2.1. INTRODUÇÃO

A Toxicologia é definida tradicionalmente como a ciência dos “venenos”, e até pouco tempo atrás seus estudos eram focados nos agentes tóxicos e em seus efeitos deletérios aos seres vivos, principalmente aqueles observados sobre a saúde humana. Porém, atualmente a toxicologia possui um caráter preventivo e, entre os seus principais objetivos estão o entendimento dos mecanismos de ação dos agentes tóxicos bem como o cálculo da probabilidade de ocorrência de seus efeitos deletérios de acordo com cenários de exposição. Esse cálculo de probabilidade é normalmente realizado por um processo denominado avaliação de risco, que é uma das principais ferramentas utilizadas pela toxicologia moderna.

A avaliação de risco químico pode ser definida como a caracterização sistemática científica dos efeitos deletérios resultantes da exposição humana aos agentes químicos. Nesse processo o perigo, a exposição e o risco são quantificados. O perigo de um agente químico é a sua capacidade intrínseca de causar efeitos nocivos (toxicidade), enquanto o risco é a probabilidade de ocorrência de um efeito adverso sob condições específicas de exposição (cenário de exposição). As etapas do processo de avaliação de risco são: identificação do perigo, caracterização do perigo (avaliação dose-resposta), avaliação da exposição e caracterização do risco (Figura 1). Associados a essas etapas estão o manejo do risco e a comunicação do risco. Porém para a compreensão do processo de

avaliação de risco dos agentes tóxicos são necessários conhecimentos sobre alguns dos fundamentos da toxicologia, entre eles merecem destaque os conhecimentos sobre toxicocinética e toxicodinâmica.

O objetivo deste módulo é apresentar os fundamentos da toxicologia necessários para a execução e compreensão do processo de avaliação de risco e apresentar e discutir as etapas da avaliação de risco de agentes tóxicos e a sua relevância.

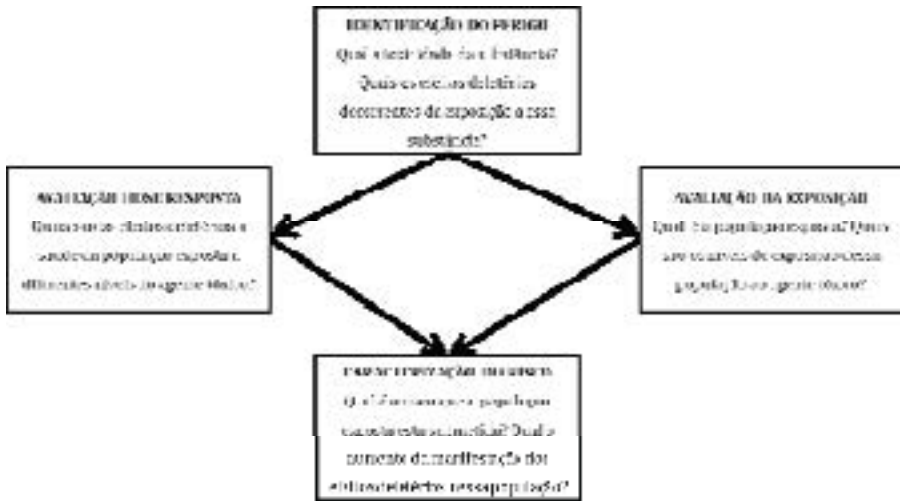


Fig.1 - Etapas do processo de avaliação de risco

## 2.2. FUNDAMENTOS DA TOXICOLOGIA

Qualquer evento estudado em toxicologia possui, no mínimo, três elementos: o agente tóxico, um organismo vivo e o contato entre o organismo e o agente tóxico (exposição) (Figura 2). Após esse contato poderá ou não ocorrer a manifestação de efeitos nocivos. A manifestação de efeitos deletérios depende principalmente da toxicidade da substância, da sua quantidade no momento do contato e das condições de exposição (ex.: via, duração e frequência de exposição, entre outros fatores).



Fig.2 - Elementos essenciais de qualquer evento estudado em toxicologia

### 2.2.1. Conceitos e definições em toxicologia

- **Agente tóxico ou toxicante:** qualquer substância química capaz de causar um efeito considerado nocivo ao sistema biológico quando com ele interage;
- **Xenobiótico:** qualquer substância química estranha ao organismo seja qualitativamente ou quantitativamente;
- **Contaminação ambiental:** pode ser definida como a presença de substâncias químicas em locais onde normalmente não ocorreriam ou ainda acima das concentrações consideradas naturais;
- **Poluição:** é a contaminação que resulta ou pode resultar em efeitos biológicos adversos às comunidades;
- **Disponibilidade química:** processo pelo qual a substância torna-se solúvel ou em forma desagregada no meio;
- **Biodisponibilidade (ou disponibilidade biológica):** processo pelo qual uma substância está disponível para ser assimilada pelo organismo. Esse processo depende das propriedades físicas e químicas da substância, da anatomia e fisiologia do organismo, da sua toxicocinética e da via de exposição envolvida. Disponibilidade não é pré-requisito para biodisponibilidade;
- **Toxicidade:** é a propriedade inerente ou potencial da substância química de provocar um efeito nocivo ao interagir num sistema biológico;
- **Intoxicação:** é o conjunto de sinais e sintomas que revelam os efeitos tóxicos provocados pelas substâncias químicas no organismo. É a quebra do estado homeostático do organismo, ou seja, a presença de uma doença;

- **Dose letal 50%/Concentração letal 50% ( $DL_{50}/CL_{50}$ ):** dose ou concentração de um agente químico que causa a morte de 50% de uma população de organismos, em condições experimentais definidas. Esse nível de efeito é utilizado como medida relativa de toxicidade. Quanto menor o valor de  $DL_{50}$  mais tóxica é a substância e quanto maior a  $DL_{50}$  menos tóxica é a substância. Os valores de  $DL_{50}$  são expressos em unidade de massa da substância por peso do animal (ex.: mg/kg);
- **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level):** maior dose do agente tóxico que não causa efeitos adversos observáveis, em condições experimentais definidas;
- **LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level):** menor dose do agente tóxico capaz de causar efeitos adversos observáveis, em condições experimentais definidas.

### 2.2.2. Fases da Intoxicação

O processo que pode resultar em uma intoxicação é didaticamente dividido em quatro fases:

- **Fase de exposição:** contato de uma ou mais superfícies externas ou internas do organismo com o toxicante (ou mistura de toxicantes). Nessa fase são fatores críticos a via de introdução, a frequência e a duração da exposição, a dose ou concentração do toxicante, suas propriedades físico-químicas e fatores relacionados à suscetibilidade individual do próprio organismo;
- **Fase de toxicocinética:** é todo o movimento do toxicante pelo organismo. Essa fase se inicia com a absorção (ingresso do toxicante no organismo) e termina com a excreção do próprio toxicante ou dos seus produtos de biotransformação. A toxicocinética inclui também a distribuição do agente tóxico pelos tecidos e órgãos, sua biotransformação e em alguns casos, dependendo das características do toxicante e do próprio organismo, o seu armazenamento ou acúmulo;
- **Fase de toxicodinâmica:** é o mecanismo de ação do toxicante propriamente dito. É a sua interação com o sítio de ação no organismo;
- **Fase clínica:** é a manifestação de sinais e sintomas da intoxicação decorrente da interação do toxicante com o seu alvo biológico.

Na fase de exposição o agente tóxico entra em contato com uma ou mais vias de exposição. As principais vias de exposição aos toxicantes presentes nos compartimentos ambientais são a inalatória, gastrintestinal e dérmica, porém



outras vias podem ser importantes para diferentes áreas da toxicologia, como por exemplo, as vias intravenosa e intramuscular.

A dose/concentração do agente tóxico no momento da exposição é um fator determinante para a ocorrência de uma intoxicação, pois em geral quanto maior a quantidade do toxicante maior será a sua absorção. Isso ocorre, pois o principal mecanismo de transporte de agentes tóxicos através membranas celulares é a difusão sem gasto de energia que ocorre a favor do gradiente de concentração (da região de maior concentração para a de menor).

Além da quantidade do toxicante, as suas propriedades físico-químicas têm importante influência na sua capacidade de ingresso nos organismos. Em geral agentes tóxicos lipossolúveis são facilmente absorvidos, porém são de difícil excreção, enquanto os hidrossolúveis são absorvidos com maior dificuldade, porém são facilmente excretados. Além da solubilidade, o tamanho e a carga das moléculas e íons podem tanto favorecer quanto dificultar a sua absorção nos organismos. Moléculas menores são absorvidas com maior velocidade do que moléculas com elevado peso. No caso dos íons a sua carga pode impedir seu transporte por poros e canais das membranas.

Sempre que há o contato de um agente tóxico com um organismo, uma das primeiras medidas que deve ser tomada é cessar esse contato. Por exemplo, quando derramamos uma substância química na pele, em geral, a conduta é lavar a região do contato visando à retirada do agente e assim diminuir ou eliminar a sua absorção. Nesse contexto, o tempo, a frequência e a duração da exposição são determinantes para que o agente tóxico possa ou não ingressar no organismo. Em geral quanto maior o tempo de exposição maior será a quantidade de agente tóxico que ingressa no organismo. Da mesma forma quanto maior a frequência de exposições maiores serão as concentrações do toxicante atingidas no organismo exposto.

A suscetibilidade individual pode ser entendida como características inatas ou adquiridas que tornam um indivíduo ou um grupo de indivíduos mais ou menos sensíveis aos efeitos nocivos de um toxicante. Características genéticas, como o polimorfismo enzimático, podem tornar indivíduos mais ou menos tolerantes aos efeitos decorrentes da exposição a um toxicante. Por exemplo, a expressão reduzida da enzima álcool desidrogenase em indivíduos orientais os tornam mais sensíveis à toxicidade do etanol. Como exemplo de característica adquirida podemos citar as doenças hepáticas que diminuem a capacidade dos organismos de biotransformar os toxicantes, aumentando assim sua permanência no organismo e conseqüentemente a chance de que ocorra uma intoxi-

cação. São normalmente considerados grupos de pessoas suscetíveis as crianças, os idosos, as gestantes, os portadores de doenças crônicas, entre outros.

A toxicocinética estuda o comportamento dos toxicantes nos organismos e engloba o entendimento das etapas de absorção, distribuição, biotransformação, armazenamento (quando ocorrer) e excreção. Nesse sentido é importante considerar sempre que a manifestação e a intensidade dos efeitos tóxicos, observados após o contato do organismo com o toxicante, dependem da quantidade da sua forma ativa que atinge o seu sítio de ação. Embora didaticamente separadas, a toxicodinâmica ocorre no período compreendido entre a absorção e a excreção do toxicante. A Figura 3 apresenta as etapas da toxicocinética e toxicodinâmica e sua inter-relação.

Tanto no momento da absorção, quanto na distribuição e excreção dos toxicantes e/ou seus produtos de biotransformação o transporte através das membranas biológicas é o fator determinante. Assim, é necessário conhecer os principais mecanismos de transporte dos toxicantes através das membranas e entender por qual desses mecanismos o toxicante de interesse é preferencialmente transportado.



Fig.3 - Comportamento toxicocinético e toxicodinâmico do toxicante no organismo

- **Transporte passivo:** mecanismo dependente do gradiente de concentração e das características físico-químicas do agente tóxico. Esse processo engloba a **filtração**, que é a passagem de moléculas hidrossolúveis pelos poros da membrana. A **difusão lipídica** que é a passagem das moléculas lipossolúveis através da porção lipídica das membranas. E a **difusão passiva**

que é o transporte dos toxicantes por carreadores presentes nas membranas celulares, sem haver consumo de energia.

- **Transporte ativo:** nesse mecanismo existe o consumo de energia e pode acontecer contra o gradiente de concentração. Esse processo é mediado por proteínas carreadoras e assim pode ser saturado.

- **Endocitose:** é o transporte de partículas líquidas (**pinocitose**) e sólidas (**fagocitose**) através das membranas celulares.

- **Absorção:** é definida como a passagem do toxicante do meio exterior para o interior do organismo, e é constatada pela sua presença na circulação sanguínea.

-**Absorção por via inalatória:** o aparelho respiratório tem como função primordial a troca gasosa e por isso é uma via que, em geral, permite o ingresso de toxicantes com elevada eficiência. Por essa via podem ingressar partículas sólidas e líquidas presentes em suspensão na atmosfera, os gases e os vapores de substâncias voláteis e em determinados casos semivoláteis. As partículas com diâmetro aerodinâmico menores que 2,5  $\mu\text{m}$  são aquelas que geralmente podem atingir os alvéolos e serem absorvidas ou removidas por via linfática. No caso dos gases e de vapores de substâncias voláteis a absorção é determinada por sua solubilidade no sangue. Assim a absorção depende do equilíbrio entre a fração toxicante presente no ar alveolar e sua fração dissolvida no sangue. O equilíbrio entre as duas frações é atingido rapidamente para os toxicantes pouco solúveis no sangue e lentamente para aqueles muito solúveis. A perfusão sanguínea também pode influenciar na absorção dos agentes tóxicos por essa via.

- **Absorção por via gastrintestinal:** a ingestão por via oral, acidental ou intencional, de agentes tóxicos é de grande importância para a absorção de toxicantes presentes, por exemplo, na água e em alimentos. Virtualmente a absorção por essa via pode se iniciar na cavidade bucal, ocorrendo também no estômago e, devido a suas características fisiológicas e sua extensão, se dá com maior eficiência nas diferentes porções dos intestinos. As propriedades físico-químicas do toxicante vão fazer com que sua absorção ocorra preferencialmente em uma ou em outra porção do trato digestivo. A constante de dissociação ( $\text{pK}_a$ ) do toxicante e o pH do meio são determinantes para a absorção de ácidos e bases fracas no trato

digestivo. Ácidos fracos em pH ácido se encontram em maior proporção na sua forma não ionizada, portanto lipossolúveis e assim atravessam as membranas celulares com maior facilidade. As bases fracas se encontram em maior proporção na sua forma não ionizada em pH alcalino e também são mais bem absorvidas por estarem mais lipossolúveis. Assim os toxicantes de caráter ácido são absorvidos com maior eficiência no estomago e na porção inicial do intestino delgado, enquanto as bases são absorvidas com maior eficiência nas porções distais dos intestinos. As frações ionizadas e não ionizadas dos toxicantes podem ser determinadas pela equação de Henderson-Hasselback:

$$\text{Para ácidos: } pK_a - pH = \log [\text{moléculas}]/[\text{íons}]$$

$$\text{Para bases: } pH - pK_a = \log [\text{moléculas}]/[\text{íons}]$$

É importante ainda ressaltar que os toxicantes absorvidos no trato digestivo normalmente atingem a circulação porta sendo levados diretamente ao fígado, antes de atingir a circulação sistêmica. Esse processo é denominado efeito de primeira passagem e assim pode ocorrer a biotransformação de grande parte do toxicantes nesse processo, diminuindo a probabilidade da manifestação de uma intoxicação.

- **Absorção por via dérmica:** a pele é o tecido de revestimento do nosso organismo e assim tem certas propriedades isolantes. Por ter inúmeras camadas em geral dificulta a absorção dos agentes tóxicos. É relativamente impermeável aos íons e a soluções aquosas, entretanto permite a absorção de certos toxicantes sólidos, gases e líquidos lipossolúveis. Ácidos fortes, bases fortes e outros agentes corrosivos causam seus efeitos nocivos diretamente sobre a pele quando entram em contato. Através da pele os toxínicos são absorvidos preferencialmente por via transdérmica, mas pode ocorrer também a absorção transfolicular e pelos canais das glândulas sudoríparas.

- **Distribuição:** se um toxicante foi absorvido ele ganhou a corrente sanguínea ou linfática e assim pode ser transportado para os diferentes órgão e tecidos. Durante esse transporte o toxicante pode estar ligado, por exemplo, a proteínas plasmáticas como a albumina, ou livre, estando solúvel no plasma. A distribuição dos agentes tóxicos pelo organismo não é uniforme e depende diretamente do aporte de sangue em determinado tecido, da taxa de difusão do toxicante dos vasos sanguíneos para o tecido e de ligantes específicos que aumentam a afinidade do agente por determinados tipos de tecidos. Na fase inicial de distribuição os órgãos mais irrigados rece-

bem maiores quantidades do toxicante, porém após algum tempo os órgãos menos irrigados podem apresentar maiores concentrações desse toxicante, desde que possuam maior afinidade ou maior poder de retenção. O volume de distribuição é um parâmetro muito importante, pois indica a extensão da distribuição de um agente tóxico. Esse índice representa o volume teórico dos compartimentos onde o toxicante estaria uniformemente distribuído. É considerado um elevado valor de volume de distribuição 30 a 45 L para um homem de 75 kg e isso significa que o toxicante estaria distribuído por vários tecidos. Outro fator importante na fase de distribuição é a ligação do agente tóxico a proteínas plasmáticas. A fração do toxicante complexado com proteínas é incapaz de deixar os vasos sanguíneos, e por tanto esta temporariamente inativa, pois para causar sua toxicidade o agente precisa deixar a circulação e chegar até seu alvo biológico. As barreiras biológicas representam um importante fator de proteção contra o ingresso de determinados toxicantes em alguns tecidos específicos. As duas barreiras de maior relevância para a toxicologia são a hematoencefálica (que protege o sistema nervoso) e a placentária (que protege o feto).

• **Biotransformação:** é um conjunto de complexas reações por que passam as substâncias químicas no organismo, mediadas por enzimas, e que visam tornar o composto mais facilmente excretado do organismo, isto é, mais hidrofílico. Porém, durante a biotransformação pode ocorrer ativação do toxicante (ser levado de uma forma não tóxica ou menos tóxica a uma forma mais tóxica) ou detoxificação (que torna o agente menos tóxico ou inativo). As reações de biotransformação são divididas em reações de fase I e de fase II. Um agente tóxico pode ser substrato em uma reação de fase I e na sequência o produto gerado ser o substrato de uma reação de fase II. O toxicante pode ser substrato diretamente de uma reação de fase II. Ou ainda o toxicante pode sofrer várias transformações de fase I seguido por reações de fase II. Nas reações de fase I ocorre o aumento da hidrossolubilidade do toxicante pela introdução ou a exposição de grupos polares (ex.: OH, COOH, NH<sub>2</sub>, SH...), envolvendo reações de oxidação, redução e hidrólise. O sistema enzimático mais importante envolvido nas reações de fase I é o citocromo P450 (CYP450). Na fase II, ocorre a conjugação dos próprios toxicantes ou de produtos de biotransformação mais polares com biomoléculas. As reações de fase II mais importantes são: metilação, acilação, conjugação com ácido glicurônico, conjugação com aminoácidos, entre outras. Tanto as reações de fase I quanto as de fase II são de grande importância para a excreção dos toxicantes.

• **Excreção:** pode ser definida como o processo pelo qual um toxicante é eliminado do organismo. Embora os agentes tóxicos possam ser excretados na sua forma inalterada, normalmente sua maior fração é excretada na forma de produtos de biotransformação mais polares. As vias de excreção mais importantes são a renal, fecal e pulmonar. Embora em outras vias como a excreção pelo leite materno, suor, saliva, cabelo, entre outras possam ganhar importância em determinadas situações. A excreção via leite materno é uma importante fonte de exposição de crianças, durante a lactação, a agentes tóxicos presentes no organismo das mães.

- **Excreção renal:** a urina é a principal via de excreção de toxicantes e dos seus produtos de biotransformação. São basicamente três mecanismos envolvidos na excreção por via renal: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.

- **Excreção pelo trato digestivo:** parte dos agentes tóxicos ingeridos por via oral e não absorvidos são eliminados pelas fezes. Também estão presentes nas fezes os produtos de biontransformação, normalmente resultantes de reações de fase II que são excretados via bile diretamente na luz intestinal. Porém, quando excretados por essa via os produtos de botransformação, podem sofrer ação das bactérias da microbiota intestinal, sofrendo de-conjugação e assim o agente tóxico é reabsorvido, com isso aumentando sua permanência no organismo. Esse processo é chamado de ciclo entero-hepático.

- **Excreção pelos pulmões:** gases e vapores podem ser excretados pelos pulmões. Como na absorção por essa via a solubilidade no sangue e a ventilação pulmonar são fatores limitantes.

Cada toxicante tem seus próprios mecanismos de ação, em muitos casos mais de um, e a sua toxicidade esta relacionada à relevância do papel biológico exercido pela molécula-alvo. A toxicodinâmica estuda o mecanismo pelo qual o toxicante interage com o seu sítio de ação e, se a sua concentração for suficientemente elevada no momento da interação, ocorrem efeitos tóxicos que, em uma intoxicação, se traduzem em sinais e sintomas. Virtualmente todas as biomoléculas endógenas são alvos potenciais para a ação dos agentes tóxicos. Os sítios de ação de maior relevância para a toxicologia são o DNA, as proteínas (incluindo as enzimas) e as membranas celulares. Os toxicantes podem se ligar a molécula-alvo por ligações covalentes e não covalentes e assim altera-las por abstração de hidrogênio, transferência de elétrons ou enzimaticamente. Os efeitos dos toxicantes aos alvos biológicos podem ocorrer genericamente por

disfunção, destruição ou formação de neoantígenos a partir das moléculas-alvo.

### 2.3. AVALIAÇÃO DE RISCO POR EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS TÓXICAS

Avaliação de risco pode ser entendida como o conjunto de procedimentos e técnicas específicas que agrupam e sintetizam informações científicas e julgamentos de especialistas, com o objetivo de identificar, quantificar e avaliar os riscos a saúde humana. Embora outras áreas de estudo tenham outras definições de risco, e também de avaliação de riscos, de maneira geral todas as definições associam o risco com dois fatores: a probabilidade de ocorrência de um evento indesejável e as consequências negativas desse evento, caso ele ocorra. Os objetivos da avaliação de risco são variados, mas entre os mais importantes estão: estabelecer a relação “Risco X Benefício” (ex.: no uso de um novo medicamento ou de um novo agrotóxico...); definir níveis aceitáveis de risco (ex.: estabelecimento de limites para contaminantes em alimentos, para poluentes em água...); definir prioridades para programas ou atividades (ex.: agências regulatórias, indústrias, organizações ambientais, consumidores...); estimar o risco residual ou a extensão da redução do risco após a implementação de medidas para redução de risco.

Entre os dados e elementos necessários para que uma avaliação de risco possa ser conduzida, e que devem ser investigados estão:

- Coleta de dados obtidos em estudos epidemiológicos, clínicos, toxicológicos e investigações ambientais sobre a substância química em questão;
- Se disponíveis informações toxicológicas, em geral, é necessária à extrapolação dos resultados desses estudos para prever e estimar o tipo e a extensão dos efeitos dessa substância química para a saúde humana;
- Deve ser realizada a análise mais realista possível do número e das características dos indivíduos expostos a diferentes intensidades e durações;
- É necessário realizar a expressão da existência e da magnitude do problema a saúde dos indivíduos expostos;
- É necessária a caracterização das incertezas inerentes à inferência do risco.

O processo de avaliação de risco é basicamente dividido em quatro etapas: 1) Identificação do perigo; 2) Avaliação dose resposta; 3) Avaliação da exposição; 4) Caracterização dos riscos (Figura 4). É importante ressaltar que o termo caracterização do risco inclui análises qualitativas e quantitativas.

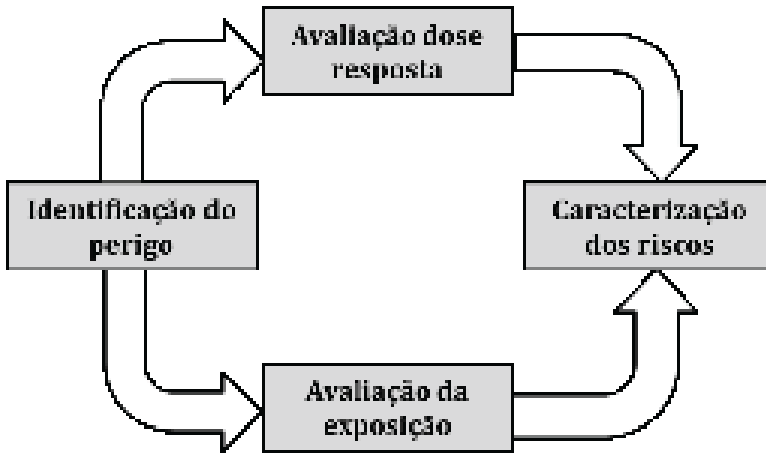


Fig.4 - Etapas do processo de avaliação de risco

### Identificação do perigo

Nessa etapa o principal objetivo é definir se a substância química de interesse é perigosa, ou seja, tóxica, e qual a natureza dos efeitos deletérios causados por ela. Para isso são empregados principalmente dados provenientes de estudos com animais de experimentação, realizados em condições controladas de laboratório. Quando existentes, os dados obtidos diretamente em seres humanos, provenientes de estudos epidemiológicos e de estudos clínicos, esses devem ser avaliados por especialistas e, sempre que possível, devem ser considerados. Estudos toxicológicos *in vitro*, *ex vivo* ou ainda estudos de toxicológicos *in silico* que utilizam, por exemplo, técnicas de modelagem para avaliação da relação estrutura-atividade, podem contribuir na etapa de identificação do perigo.

Nessa etapa inicialmente é necessário o levantamento do máximo de informações disponíveis sobre as características físicas e químicas da substância de interesse e também o máximo de dados toxicológicos disponíveis na literatura científica e em bases de dados especializadas como, por exemplo, a *Integrated Risk Information System (IRIS)* (<http://www.epa.gov/iris/>) da Agência Ambiental dos Estados Unidos. Outra fonte de informações bastante útil é o Toxicology Data Network (TOXNET - <http://toxnet.nlm.nih.gov/>) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos.

Normalmente os dados disponíveis em relação aos experimentos com animais são obtidos em testes de toxicidade aguda, subcrônica, crônica, de geno-



toxicidade, de toxicidade na reprodução, entre outros. Com base nos resultados gerados nesses testes são estabelecidos vários níveis de efeito, entre eles:  $DL_{50}$  (obtida em testes agudos), LOAEL (normalmente obtida em estes subcrônicos), NOAEL (preferencialmente obtida em estes crônicos), entre outros. Considerando que a toxicologia atualmente tem um papel preventivo o ideal é sempre que possível utilizar dados de NOAEL para estimar os riscos. Quando isso não é possível o LOAEL pode ser empregado, porém é necessários adicionar fatores de incerteza maiores para que o risco seja estimado.

- **Testes com animais de experimentação para avaliação da toxicidade aguda:** têm como objetivos demonstrar a ocorrência de um efeito adverso num curto período após o início da exposição ao toxicante, estabelecer a toxicidade relativa da substância ( $DL_{50}$ ), avaliar diferenças interespecies entre outros. São realizados normalmente utilizando-se uma dose única ou exposições repetidas em um período de 24 h, e são considerados os efeitos manifestados em um período de até 14 dias após o período de exposição. Exemplos de testes: teste para determinação da  $DL_{50}$  ou  $CL_{50}$ , teste para avaliação de irritação ocular e dérmica e teste de sensibilização.
- **Testes com animais de experimentação para avaliação da toxicidade subcrônica:** são estudos realizados para avaliar efeitos decorrentes de exposições múltiplas realizados em períodos que não excedam 10% do tempo de vida médio para a espécie animal utilizada. Têm como objetivos conhecer o modo de ação e os principais efeitos tóxicos em exposições repetidas a substância teste, avaliar o tempo de latência entre o início da exposição e a manifestação dos efeitos deletérios, avaliar a reversibilidade dos efeitos observados bem como o estabelecimento da relação entre concentrações sanguínea e nos tecidos. Os resultados destes testes são importantes para orientar os estudos de toxicidade crônica e para estabelecer o LOAEL.
- **Testes com animais de experimentação para avaliação da toxicidade crônica:** os estudos para avaliar a toxicidade crônica são realizados em períodos que variam de três meses até o período de vida total da espécie utilizada. Tem como objetivos a determinação das respostas dos organismos a exposições prolongadas ao toxicante (realizados geralmente com doses baixas), identificar anormalidades e doenças relacionadas à exposição ao toxicante, avaliar as diferenças interespecies e verificar o potencial carcinogênico da substância química. Nesses testes busca-se determinar o NOAEL.

## Avaliação dose-resposta

A avaliação dose-resposta é a base fundamental da relação quantitativa entre a exposição a um agente e a incidência de uma resposta adversa. Tem como objetivo quantificar o perigo anteriormente identificado. A análise das relações dose-resposta deve começar pelo estabelecimento dos efeitos críticos a serem avaliados. Efeito adverso crítico pode ser definido como efeito significativo que ocorre no menor nível de exposição.

Para o estabelecimento da relação dose-respostas são normalmente utilizados os dados obtidos em testes com animais de experimentação, e com isso tornasse necessário extrapolar os dados obtidos em testes realizados com altas doses do agente tóxico para os níveis de exposição ambientais e, ainda a extrapolação dos resultados obtidos em diferentes espécies animais para a espécie humana. Para efeitos carcinogênicos, quando o toxicante envolvido é genotóxico, não há o estabelecimento de níveis considerados seguros. Por precaução se considera que qualquer nível de exposição ao toxicante é capaz de induzir câncer. Para os efeitos não carcinogênicos são apresentados doses abaixo das quais não são observados efeitos (NOAEL). E os NOAEL obtidos na avaliação dose-resposta são empregados para derivar as doses de referência (RfD) e as Ingestões diária aceitável (IDA).

- **Dose de referência (RfD):** doses as quais a população pode estar exposta diariamente sem apresentar risco apreciável de aparecimento de efeitos nocivos a saúde durante toda a vida. No estabelecimento das RfD podem ser consideradas todas as vias de exposição.
- **Ingestão Diária Aceitável (IDA):** são níveis permissíveis para o homem de exposição crônica a resíduos de praguicidas e aditivos alimentares. No estabelecimento das IDA é considerada apenas o trato digestivo como via de exposição.

Tanto para o calculo das RfD como das IDA a equação utilizada é: RfD ou IDA = NOAEL/Fatores de Incerteza (FI).

Fatores de Incerteza (FI) são normalmente fatores de 10 que são multiplicados e que buscam compensar a variabilidade da própria espécie humana, a variabilidade interespecie (dados obtidos com animais para a espécie humana). Quando o LOAEL é utilizado por não haver um NOAEL disponível se também se aplica um FI adicional de 10, e assim por diante. Alguns países limitam o valor dos FI a 3000 enquanto em outros países esse valor pode chegar a mais de 10000.

## **Avaliação da exposição**

Tem como principais objetivos identificar a fonte do toxicante, medir a intensidade, frequência e a duração da exposição humana a um agente tóxico presente no ambiente, ou estimar exposições hipotéticas que podem surgir pelo uso de determinadas substâncias químicas. Nessa etapa, busca-se entender como se dá o contato de uma substância química com as barreiras externas (pele, trato digestivo e trato respiratório), e a partir daí elaborar estimativa qualitativa e quantitativa desse contato. Busca também estimar a porção da substância química que atravessa as barreiras externas, predizendo assim a dose interna, e consequentemente com base nas informações obtidas na etapa de avaliação dose-resposta prever os efeitos deletérios esperados. A avaliação da exposição compreende três etapas: 1) Caracterização da fonte de exposição; 2) Identificação do meio de exposição (ar, água, solo, contato direto ou alimentos); 3) Quantificação da exposição.

Durante essa etapa devem ser avaliadas e consideradas variáveis como as características das populações expostas, os tipos de substâncias a que as populações estão expostas, e se tratamos de uma substância única ou de misturas complexas, a duração e frequência da exposição e por quais vias de exposição o agente tóxico pode estar ingressando.

As concentrações ou doses potenciais de contato podem ser quantificadas por medidas diretas ou indiretas. Entre elas merecem destaque:

- Medição direta da dose potencial de contato que deve ser realizada enquanto ocorre a exposição, mensurando e posteriormente integrando esta dose com o tempo de exposição.
- Medição da concentração do agente químico no meio onde ocorre o contato, realizada por mensurações ambientais em função do tempo de exposição.
- Estimativa de dose potencial que é determinada por biomarcadores após a exposição ter ocorrido.

Dados qualitativos sobre a exposição podem ser obtidos por questionários ou por modelos de dispersão. A avaliação da exposição pode requerer ainda a determinação das emissões, dos meios, das vias de movimentação e da degradação do toxicante de forma a estimar a concentração a qual pode estar exposta a população de interesse.

## **Caracterização dos riscos**

É a etapa final da avaliação de risco e envolve a predição da frequência e da severidade dos efeitos adversos numa população exposta. Integra os dados obtidos na identificação do perigo, avaliação dose-resposta e avaliação da exposição. O Quadro 1 apresenta um esquema simplificado de interpretação do processo de caracterização do risco.

<b>Toxicidade</b>	<b>Exposição</b>	<b>Risco</b>
<b>Alta</b>	<b>Alta</b>	<b>Muito alto</b>
<b>Alta</b>	<b>Média</b>	<b>Alto</b>
<b>Alta</b>	<b>Baixa</b>	<b>Alto/Médio</b>
<b>Alta</b>	<b>Muito baixa</b>	<b>Médio/Baixo</b>
<b>Média</b>	<b>Alta</b>	<b>Alto/Médio</b>
<b>Média</b>	<b>Média</b>	<b>Médio</b>
<b>Média</b>	<b>Baixa</b>	<b>Baixo/Médio</b>
<b>Baixa</b>	<b>Alta</b>	<b>Baixo/Médio</b>
<b>Baixa</b>	<b>Média</b>	<b>Baixo</b>
<b>Baixa</b>	<b>Baixa</b>	<b>Sem importância</b>

Quadro1: Interpretação simplificada do processo de caracterização do risco

Outro índice interessante obtido na caracterização do risco é o Coeficiente de Perigo (do inglês *Hazard Quotient* - HQ) que pode ser calculado pela equação:  $HQ = \text{Ingresso do toxicante} / \text{IDA ou RfD}$ . Quanto maior o HQ maior o risco a saúde decorrente da exposição ao toxicante.

## 2.4. AVALIAÇÃO DE SAÚDE PÚBLICA

No Brasil a partir de 2002, o Ministério da Saúde adotou a metodologia utilizada para avaliar os perigos para a saúde pública utilizando o processo da Agência para Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR) e iniciou sua aplicação em áreas piloto, com o objetivo de se apropriar essa metodologia e desenvolver um instrumento nacional de avaliação de risco à saúde humana. Para otimizar o processo de avaliação de saúde pública da ATSDR é impor-

tante que o órgão ambiental já esteja com a lista de áreas contaminadas, com avaliação de risco à saúde humana confirmada, pois poderão ser selecionados pelo setor saúde em quais locais de resíduos perigosos que devem ser empreendidas ações de saúde pública. Nesse processo, a Avaliação de Risco de Saúde Pública descobre se as pessoas que moram em uma determinada área ou em sua proximidade estão sendo expostas a substâncias perigosas, se tal exposição é de natureza nociva e o que deve ser feito para cessar ou reduzir tal exposição.

As metodologias empregadas pelo órgão ambiental e de saúde são diferentes devido suas finalidades, embora ambas procurem tratar dos potenciais efeitos para a saúde humana decorrentes de baixo nível de exposições ambientais. A metodologia utilizada pelo órgão ambiental de avaliação de risco quantitativa é empregada considerando todos os meios contaminados, independentemente das exposições estarem ocorrendo ou da probabilidade de ocorrerem, e seu objetivo é de investigação e remediação das áreas, como medida corretiva no local, considerando a não descontaminação do local.

A metodologia utilizada pelo órgão de saúde é utilizada para avaliação de saúde pública, identificando possíveis exposições e recomenda ações necessárias à proteção da saúde. Levanta dados de exposição, a partir de investigação no local, considera todas as exposições, passadas, presentes e as potenciais exposições futuras. Procura responder à seguinte questão qualitativamente: As pessoas provavelmente virão a adoecer em decorrência das condições passadas, atuais ou futuras associadas a um determinado local e, em caso afirmativo, quais ações podem ser adotadas a fim de se reduzir esse perigo? A Figura 5 apresenta componentes básicos do processo de avaliação de saúde pública.



Fig.5 - Componentes Básicos do Processo de Avaliação de Saúde Pública

As avaliações de saúde pública têm por objetivo identificar exposições de risco e perigo (passadas, atuais e futuras) decorrentes das áreas e os problemas de saúde que tais exposições podem causar. A avaliação de saúde pública examina fatores de exposição específicos do local, tais como magnitude, frequência e duração da exposição, bem como vários fatores fisiológicos e toxicológicos (ex.: absorção, metabolismo, entre outros) que podem influenciar na possibilidade de ocorrerem efeitos adversos. Devem ter os dados de saúde a fim de se avaliar a incidência de uma doença na comunidade do local. Nas avaliações de saúde pública os cinco fatores a seguir devem ser considerados:

- **Natureza e extensão da contaminação:** qual é a extensão espacial e temporal da contaminação relacionada ao local? Os contaminantes migraram para fora do local? Quais meios foram e/ou continuam sendo afetados (ex.: água, solo, ar, cadeia alimentar e a biota em geral)?

- **Aspectos demográficos (tamanho e suscetibilidade da população):** quem está sendo exposto? Alguma população especial precisa ser considerada (ex.: crianças, idosos...)?

**Vias de exposição humana (passadas, atuais e futuras):** como as pessoas podem ser expostas à contaminação relacionada ao local (ex.: bebendo água, respirando o ar, contato cutâneo direto...)? Quais são as condições de exposição específica do local (ex.: duração, frequência e taxas de exposição...)?

- **Implicações para a saúde pública (potenciais perigos à saúde):** dada as condições de exposição do local (ex.: duração, frequência e magnitude das exposições) quais são os resultados de saúde que se pode esperar?

- **Comparação de dados de morbidade e mortalidade (se apropriada):** foram identificados resultados de saúde plausíveis? Em caso afirmativo, existem dados de registros/ bancos de dados de doenças para permitir o estudo das tendências de doenças específicas do local?

O processo de avaliação de saúde pública envolve duas avaliações científicas básicas: 1) a avaliação de exposição; 2) a avaliação dos efeitos sobre a saúde. Essas avaliações fundamentam-se nos dados ambientais disponíveis, dados de exposição e dados de efeitos sobre a saúde, além das próprias preocupações de saúde da comunidade.

- **Avaliação de Exposição:** A avaliação de exposição é a análise dos dados ambientais a fim de determinar onde existe contaminação e em que quantidade, e como as pessoas podem entrar em contato com essa contaminação.

- **Avaliação dos Efeitos sobre a Saúde:** Se a avaliação de exposição demonstrar que as pessoas tiveram contato ou poderiam vir a ter contato com substâncias perigosas, é necessário avaliar os possíveis efeitos nocivos.

O processo de avaliação de risco possui as etapas listadas abaixo que devem ser seguidas de modo a adquirir os dados e informações necessárias para avaliar os riscos à saúde da população no local:

- **Levantamento e Avaliação da Informação do Local:** nesta etapa o levantamento das informações do local onde ocorre a contaminação com descrição do local, incluindo aspectos históricos, avaliação preliminar das preocupações da comunidade, dados registrados sobre efeitos adversos à saúde, informação demográfica, usos do solo e outros recursos naturais, informações preliminares sobre contaminação ambiental e rotas ambientais.
- **Levantamento das Preocupações da Comunidade:** consiste na identificação dos membros da comunidade envolvidos, desenvolvimento de estratégias para envolver a comunidade no processo de avaliação, manutenção da comunicação com a comunidade por meio de todo o processo de solicitação e resposta dos comentários da comunidade sobre os resultados da avaliação.
- **Seleção dos Contaminantes de Interesse:** inclui o levantamento dos contaminantes presentes no local e fora deste, as concentrações no ambiente, níveis de concentrações basais, verificação da qualidade dos dados, tanto do processo de amostragem quanto das técnicas de análise, cálculo de valores de comparação, inventário das emissões dos compostos tóxicos, busca de informação toxicológica e a determinação dos contaminantes de interesse.
- **Mecanismos de Transporte:** depois de identificar os contaminantes de interesse no compartimento amostrado, e distinguir o possível mecanismo de transporte, devem-se considerar os fatores de natureza química que podem influir no transporte dos contaminantes. As propriedades físico-químicas, tais como solubilidade e densidade, influem no destino e transporte do composto através das interfaces e dos meios ambientais. A dispersão envolve o movimento de gases, líquidos e partículas sólidas no interior de um determinado meio e através de interfaces entre água, solo, sedimentos, ar, plantas e animais, algumas frações do contaminante podem simplesmente mover-se de um lugar para o outro; outras frações poderão ser modificadas física, química ou biologicamente; e outras, ainda, podem acumular em um ou mais meios.
- **Identificação e Avaliação de Rotas de Exposição:** a partir da identificação das possíveis fontes de emissão dos contaminantes são realizadas deter-

minações dos meios ambientais contaminados, mecanismos de transporte, pontos de exposição humana, vias de exposição e populações receptoras. Estas informações permitem avaliar se as rotas de exposição são potenciais ou completas.

• **Determinação de Implicações para a Saúde Pública:** a partir da avaliação toxicológica é feita uma estimativa da exposição e uma comparação das estimativas com o estabelecido como tolerável em normas de saúde, além da determinação dos efeitos à saúde relacionados à exposição e avaliação de fatores que influem nos efeitos adversos para a saúde. Ainda devem ser determinadas as possíveis implicações para a saúde por perigos físicos. Para que se faça uma avaliação dos dados sobre efeitos à saúde, devem ser usados critérios de avaliação e discussão desta informação em resposta às preocupações da comunidade.

• **Determinação de Conclusões e Recomendações:** a determinação de conclusões inclui a seleção de categoria(s) de perigo(s), conclusões sobre informação consideradas insuficientes, sobre as preocupações da comunidade relativas a sua saúde e, por fim, as conclusões sobre rotas de exposição. Na determinação de recomendações tem-se como objetivo proteger a saúde dos membros da comunidade e recomendar ações de saúde pública.

As metas de uma avaliação de saúde pública consistem em:

- Avaliar as condições do local e determinar a natureza e a extensão da contaminação ambiental.
- Definir potenciais rotas de exposição humana relacionada a contaminantes ambientais do local.
- Identificar quem pode estar ou pode ter sido exposto à contaminação ambiental associadas a um determinado local.
- Considerar as implicações para a saúde pública de exposições relacionadas a um local, mediante a análise de dados ambientais, toxicológicos e de saúde.
- Tratar essas implicações mediante a recomendação de ações de saúde pública relevantes a fim de prevenir exposições nocivas.
- Identificar e responder às preocupações de saúde da comunidade e comunicar claramente os resultados da avaliação.

O processo de avaliação de saúde pública permite que priorize e identifique medidas adicionais necessárias para responder adequadamente às questões de saúde pública e também define atividades de acompanhamento necessárias à proteção da saúde pública.



## 2.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxicologia tem recebido grande atenção e reconhecimento em vários campos de atuação da grande área da saúde, incluindo a saúde ambiental. Seu caráter preventivo busca garantir a segurança das populações expostas a contaminantes e poluentes, que normalmente estão presentes na forma de misturas complexas nos diferentes compartimentos ambientais.

Para isso, a toxicologia tem empregado como ferramenta de trabalho o processo de avaliação de riscos químicos, que permite entre outros ganhos o estabelecimento de critérios e padrões ambientais, como por exemplo, os padrões de potabilidade e padrões de qualidade do ar. Essa ferramenta permite ainda que a área de Vigilância a Saúde Ambiental identifique e quantifique os problemas de saúde pública decorrentes da exposição de populações a áreas contaminadas por substâncias químicas. Para isso, existem inúmeras metodologias estabelecidas e aceitas internacionalmente, como por exemplo, a metodologia desenvolvida pela Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). A escolha da metodologia adotada deve estar de acordo com as necessidades de cada situação a ser avaliada.

Quanto melhores forem os dados toxicológicos disponíveis e empregados na avaliação dose-resposta, e quanto mais precisa e realista for a avaliação da exposição, menores serão as incertezas embutidas no processo de avaliação de risco. Com isso melhor será a estimativa do risco a saúde das populações expostas. Não é adequado adotar uma postura extremamente conservadora onde os riscos são superestimados e nem podemos subestimar risco, expondo as populações a riscos inaceitáveis. O ideal é obtermos uma avaliação de risco coerente com os toxicantes presentes e com o cenário de exposição dos indivíduos que queremos proteger.

## BIBLIOGRAFIA

AZEVEDO, F.A.; CHASIN, A.A.M. *As bases toxicológicas da Ecotoxicologia*. São Carlos: Rima, 2003. 340p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Textos de Epidemiologia para Vigilância Ambiental em Saúde*. Brasília, 2002, 132p.

BRASIL. *Manual de vigilância em saúde ambiental para ações em vigilância em saúde relacionada à população exposta a solo contaminado*. Secretaria de Estado da Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica. São Paulo, 2010, 136p.

CENEPI/FUNASA/OPAS/OMS/BR. *Manual de Orientação para Avaliação de Saúde Pública da ATSDR*. Brasília. 2002.

CHAPMAN, P.M. Determining when contamination is pollution - Weight of evidence determinations for sediments and effluents. *Environment International*, v.33, p.492-501, 2007.

HOWARD, F. *Environmental Health – From global to local*. 2.ed. San Francisco: Jossey-Bass, 2010. 1221p.

KLAASSEN, C.D. *Casarett & Doull's Toxicology – The basic science of poisons*. 8.ed. New York: McGraw-Hill, 2013. 1454p.

KLAASSEN, C.D.; Watkins III, J.B. *Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull*. 2.ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012. 460 p.

OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. *Fundamentos de Toxicologia*. 4.ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2014. 685p.

RICHARDS, I.S.; BOURGEOIS, M. *Principles and Practice of Toxicology in Public Health*. 2.ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2013. 522p.

SISINNO, C.L.S.; OLIVEIRA-FILHO, E.C. *Princípios de Toxicologia Ambiental*. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2013.198p.

UMBUZEIRO, G.A. *Guia de potabilidade para substâncias químicas*. São Paulo: Limiar, 2012. 144p.

UMBUZEIRO, G.A.; KUMMROW, F.; Rei, F.F.C. Toxicologia, padrões de qualidade de água e a legislação. *InterfacEHS*, v.5, n.1, p.1-14, 2010.

# 3

## **CONTAMINANTES QUÍMICOS**

**Fábio Kummrow  
Roseane Maria Garcia Lopes de Souza**

---



## 3. CONTAMINANTES QUÍMICOS

### 3.1. INTRODUÇÃO

A contaminação ambiental por produtos químicos perigosos tem despertado grande atenção da comunidade científica e dos profissionais de saúde, tanto pelos efeitos indesejados aos seres humanos, quanto pelos danos causados à biota. Os contaminantes químicos podem ter origem natural (ex.: metais) ou antropogênica (ex.: agrotóxicos), e convencionalmente podem ser classificados em orgânicos e inorgânicos. Devido a sua enorme variedade e ampla distribuição, em geral, os contaminantes orgânicos tem recebido maior atenção, contudo há inúmeros exemplos importantes de contaminação ambiental e de danos, à saúde humana, associados aos contaminantes inorgânicos.

Existem atualmente inúmeras formas de classificar os agentes tóxicos e essas classificações dependem do interesse ou da necessidade do classificador. Os agentes tóxicos podem ser classificados de acordo com o seu uso (ex.: agrotóxicos, solventes, fármacos, entre outros), com a sua origem (toxinas de origem animal ou vegetal), com seu órgão alvos (ex.: fígado, rins, sistema nervoso etc.) ou ainda de acordo com seus efeitos (ex.: agentes carcinogênicos, hepatotóxicos, neurotóxicos etc.). Nesse sentido o termo toxina geralmente é empregado a substâncias de origem biológica, como produtos gerados plantas, animais, fungos e bactérias. Enquanto o termo toxicante normalmente é empregado para designar os agentes químicos de origem antropogênica.

Na toxicologia ambiental é preciso entender como ocorre a interação dos agentes tóxicos com os sistemas biológicos e com o meio físico onde essas substâncias estão presentes. Particularmente no caso de áreas contaminadas é de fundamental importância entender como os agentes se distribuem nos diferentes compartimentos ambientais e como eles poderão atingir a espécie

humana. Com base nesse entendimento é possível tomar decisões visando à segurança das populações expostas.

O objetivo desse módulo é apresentar as principais características de interesse toxicológico das substâncias químicas frequentemente presentes em áreas contaminadas do estado de São Paulo. Além disso, discutir o monitoramento ambiental e biológico de poluentes.

### 3.2. METAIS TÓXICOS

Os metais são, em geral, definidos pelas propriedades físicas do elemento no estado sólido. Suas propriedades gerais incluem: elevada refletividade, alta condutividade elétrica, alta condutividade térmica, maleabilidade e resistência mecânica. Além disso, os metais frequentemente apresentam estados de oxidação variáveis, fator que afeta profundamente a toxicidade desses elementos. É importante ressaltar ainda que os metais são essenciais, como por exemplo, o ferro.

Vários metais são tóxicos nas suas formas quimicamente combinadas, embora alguns desses elementos, especialmente o mercúrio, sejam tóxicos também em suas formas elementares. E do ponto de vista toxicológico a capacidade dos metais de perder um ou mais elétrons quando interagem com sistemas biológicos para formar cátions é de grande importância.

#### 3.2.1. Chumbo (Pb)

O chumbo é um contaminante ubiqüitário, presente em praticamente todos os compartimentos ambientais e componentes da biota. Sua utilização remete a mais de 4000 anos, com seu auge no período da revolução industrial. No Brasil estudos realizados no estado da Bahia foram de extrema importância no esclarecimento de intoxicações ocupacionais e relacionadas ao consumo de água potável contaminada pelo seu transporte em canos de Pb. Porém, nas últimas décadas, os níveis de exposição ao Pb e, conseqüentemente os seus níveis sanguíneos, tem diminuído devido à eliminação gradual do uso de aditivos a base de Pb na gasolina, em soldas, em tintas e como componente dos encanamentos para a distribuição de água.

O Pb, número atômico 82 e massa atômica 217,19, é um metal azulado ou cinza prateado com dois estados de oxidação  $Pb^{+2}$  e  $Pb^{+4}$ , sendo a forma bivalente a mais comumente encontrada. Esse metal possui ponto de fusão de 327,5 °C e de ebulição de 1740 °C. A principal fonte natural de chumbo é a galena, minério que contém o Pb na forma de sulfeto. O Pb também esta pre-

sente no petróleo, no carvão e associado ao minério de outros metais. Em geral os sais inorgânicos de chumbo possuem baixa solubilidade em água, e suas formas orgânicas são geralmente estáveis porque o Pb faz ligações diretamente com os átomos de carbono.

Pode ser utilizado como metal puro ou na forma de ligas metálicas, ou ainda como compostos químicos (principalmente na forma de óxidos). Atualmente a fabricação de baterias e acumuladores consome aproximadamente 70% da produção mundial de Pb. Contudo, merece destaque sua utilização como material protetor contra radiações.

Atualmente a população em geral esta exposta ao Pb presente no ambiente e também em alimentos e bebidas. E, apesar da diminuição dos seus níveis sanguíneos, a exposição de crianças ao Pb continua sendo um grave problema de saúde pública.

**Toxicocinética do Pb:** a Figura 1 apresenta resumidamente a toxicocinética do chumbo.

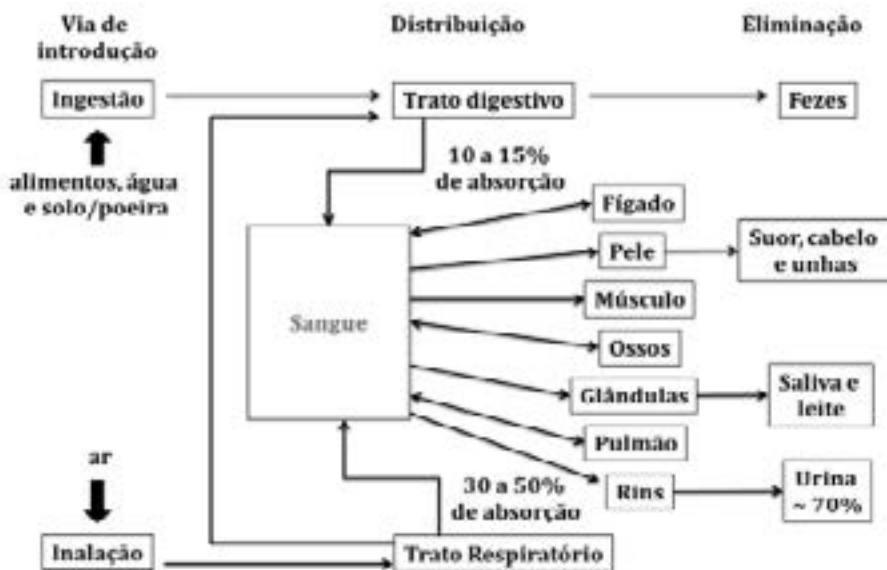


Fig.1 - Toxicocinética do chumbo

• **Absorção:** a **via respiratória** é a principal via de absorção de chumbo em exposições ocupacionais e dependendo da situação pode ter importante papel nas exposições ambientais. Fumos e vapores de Pb apresentam tamanho muito pequeno e assim podem ser absorvidos nos pulmões. Entre 20

e 40% do Pb que entra no trato respiratório permanece no organismo. No homem a deposição respiratória do Pb presente na atmosfera varia entre 30 e 50%, dependendo do tamanho das partículas e da taxa de ventilação pulmonar. Particularmente o chumbo tetraetila (uma das suas formas orgânicas), utilizado no passado na gasolina, apresenta taxa de absorção pulmonar entre 60 a 80%. A absorção pelo **trato gastrintestinal** é influenciada por fatores relacionados à dieta, ao estado nutricional e as formas químicas desse metal. Em geral o Pb ingerido durante períodos de jejum é absorvido em maior extensão do que quando ingerido com alimentos. A absorção do chumbo proveniente da dieta é de aproximadamente 50% em crianças e de 10 a 15% em adultos. Por **via dérmica** a absorção dos compostos inorgânicos de chumbo é baixa. Estudos em animais indicam que a absorção, por essa via, de compostos tetralquilados é extensa e rápida.

- **Distribuição:** a distribuição do Pb é similar independentemente da via de absorção. O Pb é distribuído entre os tecidos moles (sangue, fígado, rins etc.) e rígidos (ossos e dentes), porém esse metal não é distribuído de forma homogeneia podendo ser identificados três compartimentos: sangue, ossos e tecidos moles. Os ossos são os maiores reservatórios de Pb no organismo humano. No sangue o Pb apresenta o menor tempo de meia-vida (cerca de 36 dias) e nos ossos o tempo de meia-vida varia entre 9 a 27 anos. Nos tecidos moles o tempo de meia-vida de aproximadamente 40 dias. Em torno de 96% do chumbo presente no sangue está ligado aos eritrócitos, contudo em adultos cerca de 94% da carga corpórea esta nos ossos, enquanto em crianças apenas 73%. Em gestantes e lactantes o Pb é mobilizado dos ossos para o sangue e é transferido rapidamente para o feto.

- **Eliminação:** o Pb é eliminado do organismo através da urina e das fezes (excreção biliar). Cerca de 60% do Pb absorvido é retido no organismo e apenas 40% é excretado, fator que contribui para o acúmulo desse metal. Sua principal via de excreção é a urinária, responsável por 70% de todo o Pb eliminado. A concentração de Pb no leite materno varia entre 10 e 30% da concentração presente no sangue materno.

**Toxicodinâmica do Pb:** As proteínas ligadas ao cálcio se complexam preferencialmente ao Pb e com isso os processos mediados pelo Ca podem ser ativados ou inibidos rompendo as mensagens que são retransmitidas pelo Ca intracelular. Assim a liberação do neurotransmissor dependente de Ca é prejudicada, alterando a comunicação intercelular. O Pb também pode se ligar a componentes enzimáticos contendo grupamentos sulfidrilas e amidas, levando a diminuição das suas atividades, por exemplo, a inibição das enzimas



responsáveis pela síntese do grupo Heme da hemoglobina, entre elas a ácido delta aminolevulínico desidratase (ALA-D). Os mecanismos de neurotoxicidade não são bem conhecidos, contudo estudos apontam para distúrbios no metabolismo de carboidratos de alguns neurotransmissores, como acetilcolina e catecolaminas, no catabolismo de triptofano e na síntese endógena de nucleotídeos pirimidínicos. No sistema nervoso periférico o Pb promove a desmielinização e degeneração axonal, prejudicando as funções psicomotoras e neuromusculares.

**Efeitos tóxicos do Pb:** Os órgãos mais susceptíveis a ação do Pb são o sistema nervoso em desenvolvimento, os sistemas hematológico, cardiovascular e renal. Em baixas concentrações sanguíneas de Pb pode ser observada elevação da pressão arterial e diminuição da taxa de filtração glomerular. São observados também sinais e sintomas como: fraqueza, câimbras e dores nas articulações, interferência no crescimento dos ossos, retardamento no processo de mineralização dos dentes e aumento na incidência de cáries. Em crianças o Pb inibe a formação de enzimas do sistema citocromo P450. Em exposições ocupacionais a nefrotoxicidade é frequentemente relatada. Em concentrações abaixo de 20 µg/dL ocorre diminuição da filtração glomerular, e em concentrações superiores a 30 µg/dL ocorre enzimúria e proteinúria. Alterações renais severas só são relatadas a partir de 50 µg/dL.

Alterações neurológicas, como por exemplo, encefalopatia, ligadas a exposição ao Pb são de grande importância em adultos e especialmente em crianças. Em crianças ocorrem prejuízos da função intelectual, comprovados por testes de habilidade cognitiva e resultados educacionais. Na reprodução o Pb está relacionado a abortos e partos prematuros, e em concentrações sanguíneas acima de 40 µg/dL a qualidade dos espermatozoides é comprometida. Em relação a sua cercinogenicidade o Pb é classificado como Grupo 2A (IARC), provavelmente carcinogênico para o homem.

### 3.2.2. Cádmio (Cd)

Embora o primeiro cristal de cádmio tenha sido encontrado em 1810, até 1950 havia poucas informações toxicológicas sobre esse metal, e sua utilização só se tornou importante a partir da Primeira Guerra Mundial. Atualmente cerca de 75% de todo o Cd produzido é empregado na fabricação de baterias, principalmente nas de níquel-cádmio, e devido a suas propriedades é utilizado também na galvanoplastia, em ligas resistentes a corrosão, e como pigmento em tintas e plásticos. Como poluente seu ingresso no ambiente está associado

principalmente a resíduos de mineração, efluentes industriais e processos de metalização.

Do ponto de vista químico, o cádmio e o zinco são muito semelhantes e normalmente participam dos mesmos processos. O Cd, número atômico 48 e massa atômica 112,40, é um metal branco-prateado com estado de oxidação +2 e possui ponto de fusão 320,9 °C e de ebulição de 765 °C. Na natureza raramente é encontrado puro e não há evidências de compostos organocádmio. Geralmente está associado a minérios de zinco (ex.: esfarelita – ZnS), e quase sempre é obtido como subproduto dos minérios de zinco, cobre e chumbo.

A principal fonte de exposição da população em geral ao Cd é a dieta. Muitas espécies de plantas, frutos do mar, fígado e rins de animais podem acumular altos níveis de cádmio. Contudo, o hábito de fumar é a principal fonte não ocupacional de exposição ao Cd.

#### **Toxicocinética do Cd:**

- **Absorção:** dados experimentais obtidos em estudos com animais demonstraram que a absorção pulmonar de cádmio é maior que a gastrointestinal. Na atmosfera o Cd está ligado principalmente ao material particulado e as partículas que atingem os alvéolos podem ser absorvidas, transportando esse metal. Estima-se que a absorção do Cd por pulmonar esteja entre 20 e 50%. Em geral a absorção por via dérmica é baixa, contudo estudos sugerem que apesar de lenta a absorção dérmica pode atingir proporções relevantes quando a pele fica exposta por várias horas a soluções contendo cádmio. No trato digestivo a absorção é influenciada pelo tipo de dieta e pelas condições nutricionais do indivíduo exposto, e em média apenas 5% do Cd introduzido por essa via é absorvido.

- **Distribuição:** após a absorção por qualquer uma das via o Cd é amplamente distribuído, atingindo maiores concentrações no fígado e nos rins, que conjuntamente concentram 50% de todo o Cd do organismo. A interação do Cd com as metalotioneínas (proteínas que podem quelar metais) é muito importante, e entre 80 e 90% de toda a carga corpórea de Cd esta ligado a essas proteínas. Na circulação sanguínea esse metal é distribuído na forma de íons ligados aos eritrócitos, à albumina e à tioneína. Os níveis de Cd no leite materno representam de 5 a 10% dos níveis sanguíneos da mãe.

- **Excreção:** O complexo Cd-metalotioneína é excretado principalmente pelos rins. Contudo, as fezes também representam importante via de excreção. A meia-vida do Cd é longa (décadas) e além do seu acúmulo fígado e nos rins, parte do metal é armazenada nos músculos e virtualmente em todos os outros tecidos.

**Toxicodinâmica do Cd:** os mecanismos de ação do cádmio não estão completamente elucidados. Sabe-se que a toxicidade do Cd é observada em vários órgãos, entretanto seus órgãos-alvos são o fígado e os rins. O Cd está ligado ao processo de peroxidação lipídica, e sua toxicidade parece estar ligada também ao complexo zinco-proteína que controla a transcrição do DNA. Os mecanismos cardiotoxicos parecem estar ligados à depleção da superóxido-desmutase e glutatona peroxidase.

**Efeitos tóxicos do Cd:** os efeitos tóxicos associados ao Cd em humanos ainda não estão bem estabelecidos, mas incluem alterações gastrintestinais, hepáticas, endócrinas, dérmicas, oculares, no metabolismo, na reprodução e no desenvolvimento. Os sinais e sintomas de intoxicação mais comuns incluem hipertensão, lesões renais, lesões testiculares e destruição de hemácias. Os danos provocados nos rins variam desde a falência renal até a morte do indivíduo intoxicado. Os danos tubulares aumentam a excreção de proteínas de baixo peso molecular, fato que pode auxiliar no diagnóstico das intoxicações por esse metal, e podem evoluir para danos glomerulares que resultam na deterioração da função renal e da saúde em geral. As mulheres parecem ser mais sensíveis que os homens aos danos renais decorrentes de exposições ao Cd. A exposição oral ao Cd reduz a absorção de ferro e pode levar a anemia. Estudos relacionam o Cd a danos neurofisiológicos. Não há informações suficientes sobre o potencial carcinogênico desse metal. Um dos danos mais severos decorrentes da exposição humana ao cádmio é a doença Itai-itai que se manifesta como uma combinação de osteomalácia e osteoporose.

### 3.2.3. Mercúrio (Hg)

O mercúrio é um componente natural da litosfera e é encontrado associado a diversos minérios. Seu deslocamento e contaminação ambiental derivados de fontes naturais e antropogênicas causam grande preocupação, e diversos danos à saúde humana e a biota. Tem seus efeitos tóxicos conhecidos desde a antiguidade, período em que o Hg estava associado à magia. Inúmeros acidentes envolvendo o Hg e sérios prejuízos à saúde humana fazem parte da história do seu uso. Como um dos principais exemplos é o acidente da baía de Minamata (Japão), que ocorreu na década de 1950, onde o consumo de peixes e outros frutos do mar contaminados por metilmercúrio levou a morte de pelo menos 700 pessoas.

O Hg é o único metal no estado líquido a temperatura ambiente. Seu número atômico é 80 e sua massa atômica é 200,59. É o único elemento, além dos gases nobres, com vapor monoatômico, inodoro e incolor, a tempe-

ratura ambiente. Pode estar presente na forma elementar ( $\text{Hg}^0$ ) e nas formas oxidadas +1 (íons mercurioso -  $\text{Hg}_2^{2+}$ ) e +2 (íon mercúrico -  $\text{Hg}^{2+}$ ). As formas mais importantes do mercúrio são: mercúrio metálico (ou elementar), espécies inorgânicas e as espécies orgânicas do mercúrio. O mercúrio metálico é usado em termômetros, amálgamas odontológicas, lâmpadas fluorescentes, interruptor elétrico, mineração e em alguns processos industriais (ex.: na produção de cloro e de soda caustica). Os compostos inorgânicos de Hg são formados quando o mercúrio se combina com outros elementos, como enxofre e oxigênio, formando compostos ou sais, e podem ocorrer naturalmente no ambiente. Essas formas são usadas em alguns processos industriais e na produção de outras substâncias químicas. Os compostos orgânicos de Hg são formados quando o mercúrio se combina com carbono e são os mais importantes do ponto de vista toxicológico, sobretudo os que contêm radicais de cadeia curta (metil, etil e propil).

#### **Toxicocinética do Hg:**

- **Absorção:** o mercúrio metálico é lipossolúvel e por isso atravessa as membranas celulares, contudo as forma orgânicas do mercúrio são as mais facilmente absorvida. A via pulmonar é a principal via de introdução dos vapores de  $\text{Hg}^0$  nos organismos, e os seres humanos retêm cerca de 80% do vapor inalado. No caso das formas inorgânicas do Hg a absorção pulmonar de aerossóis, por exemplo, de  $\text{HgCl}_2$ , é determinada pelo tamanho das partículas. Os monoalquilmercuriais pode ter absorção de até 80% por via inalatória. Por via dérmica ocorre apenas pequena absorção do  $\text{Hg}^0$ . Os seus sais inorgânicos podem ter alguma absorção por essa via, principalmente pelos folículos pilosos e glândulas sebáceas, e o efeito corrosivo de alguns sais de Hg pode facilitar a sua absorção. O cloreto mercúrico e o iodeto mercúrico de potássio podem ter de 3 a 4% de absorção. As formas orgânicas de Hg apresentam considerável absorção dérmica. No trato digestivo o  $\text{Hg}^0$  praticamente não é absorvido (< 0,01%). Quando transformado em sulfeto na superfície do epitélio intestinal pode ter sua absorção aumentada. Compostos inorgânicos de Hg presentes em alimentos apresentam absorção, por essa via, entre 7 e 8%, e quando presentes na água a absorção aumenta para 15%. Para ocorrer à absorção no trato digestivo os sais de Hg devem estar solúveis. Os compostos orgânicos de Hg são bem absorvidos por essa via, por exemplo, o metilmercúrio pode atingir taxas de absorção de 80 a 95%.

- **Distribuição:** após a absorção dos vapores de  $\text{Hg}^0$  o metal é transportado no sangue ligado aos eritrócitos, e é convertido à forma de  $\text{Hg}^{2+}$ , provavel-

mente por ação da enzima catalase. Pode atravessar as barreiras hemato-encefálica e placentária. Todas as formas de Hg ultrapassam rapidamente a barreira placentária. O mercúrio não oxidado ( $\text{Hg}^0$ ) é distribuído ao cérebro facilmente e, quando atinge o tecido cerebral, se ioniza formando ligações com proteínas dos axônios e com esfingolípídios, permanecendo ligado por longos períodos. As formas inorgânicas de mercúrio no sangue liberam o Hg ionizado, e nessa forma o metal se encontra praticamente todo ligado a proteínas (principalmente a alfa-globulina e albumina). Nos tecidos as concentrações do Hg proveniente dos compostos inorgânicos decrescem na seguinte ordem: rins, fígado sangue, medula óssea, baço, parte superior do aparelho respiratório, mucosa bucal, parede intestinal, pele, glândulas salivares, coração, músculo esquelético, cérebro e pulmão. Existem evidências de acúmulo de sais de Hg nos ossos. No sangue o Hg derivado de compostos organomercuriais se liga principalmente a hemoglobina (até 90%). Os compostos organomercuriais se distribuem de maneira mais uniforme nos tecidos, contudo o cérebro, o fígado e os rins apresentam as maiores concentrações do metal. O transporte do metilmercúrio se dá na forma de complexo cisteína-metil mercúrio. O leite materno pode apresentar 5% da concentração de mercúrio presente no sangue da lactante.

• **Biotransformação:** a biotransformação do Hg se dá por oxidação do  $\text{Hg}^0$  a  $\text{Hg}^{2+}$ , porém essa reação é reversível, e por via reductiva de  $\text{Hg}^{2+}$  é levado novamente à forma  $\text{Hg}^0$ . Ocorre também a conversão de metilmercúrio em mercúrio inorgânico, e reações de metilação do mercúrio inorgânico. As reações de oxidação têm grandes implicações na biotransformação do mercúrio metálico e na manifestação dos seus efeitos tóxicos. Essas reações de oxidação são mediadas provavelmente pela enzima catalase-hidrogênio peroxidase. As formas orgânicas do Hg são convertidas a formas inorgânicas e sua eliminação se dá nas fezes.

• **Excreção:** o  $\text{Hg}^0$  é eliminado do organismo pelos rins, fígado (via bile), mucosa intestinal, glândulas sudoríparas e salivares, pele e leite, contudo suas principais vias de excreção são a urinária e fecal. Cerca de 90% do metilmercúrio é eliminado nas fezes na forma de Hg inorgânico.

**Toxicodinâmica do Hg:** o mercúrio se liga fortemente aos grupamentos sulfidrilas de (-SH) de proteínas, de enzimas e de substâncias de baixo peso molecular. Em ordem decrescente de afinidade de ligação do Hg estão os grupamentos químicos: sulfidril (-SH) > amida ( $\text{CONH}_2$ ) > amina ( $\text{NH}_2$ ) > carboxila ( $\text{COOH}$ ) > fosfato ( $\text{PO}_4$ ). Devido a essa capacidade de ligação ocorrem: interferência por ligação a Coenzima A; inibição da Glicose-6-fosfatase;

inibição da Glicose-6-fosfato desidrogenase; inibição da Hexoquinase; inibição da Isocitrato desidrogenase e Succinato desidrogenase; inibição da Fosfoglicose isomerase; inibição da Fosfatase alcalina; alteração da Catalase; inibição da Xantina oxidase; inibição da Monoamino oxidase (MAO); indução de danos por estresse oxidativo; mutagenicidade entre outras alterações.

**Efeitos tóxicos do Hg:** os efeitos tóxicos agudos causados por fumos de Hg<sup>0</sup> são bronquite, peneumonite, tremores, hiperexcitabilidade e ocasionalmente ocorrem lesões renais. Os efeitos agudos do metilmercúrio são predominantemente neurotóxicos como a constrição do campo visual, disartria, surdez, ataxia, tremores, coma e, nos casos mais graves, a morte. Os efeitos tóxicos crônicos são comuns a todas as formas de Hg e são caracterizados por: efeitos neurotóxicos, psicose tóxica com alterações comportamentais e da personalidade, Parkisonismo mercurial, insuficiência coronária, hipertrofia ventricular, hipertensão, síndrome nefrótica e proteinúria. Os danos cromossômicos estão associados ao metilmercúrio. A tríade hiperexcitabilidade, tremores e gengivite é característica de intoxicação crônica pelo Hg<sup>0</sup>.

### 3.3. AGROTÓXICOS

No Brasil os agrotóxicos são definidos, na Lei n° 7.802 (1990), como os produtos químicos destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e na proteção de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da fauna ou da flora, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, estimuladores e inibidores do crescimento. Atualmente o Brasil é o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, e de acordo com o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), em 2012 foram comercializados em torno de 478.000 toneladas de ingredientes ativos.

O registro de agrotóxicos é concedido no Brasil pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). A avaliação desses produtos é tripartite, sendo realizada pelo MAPA, responsável pela avaliação da eficiência agrônômica; pelo IBAMA, responsável pela avaliação ecotoxicológica; e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável pela avaliação toxicológica. E, normalmente esses produtos são classificados de acordo com o seu uso em: inseticidas, herbicidas, fungicidas, rodenticidas, acaricidas, muluscicidas, larvicidas, pediculicidas, entre outros. Outra impor-

tante classificação é baseada na natureza química desses produtos, por exemplo, organoclorados, organofosforados etc.

O emprego de agrotóxicos é cercado de controvérsia, contudo é necessário analisar os benefícios e os riscos associados e sua utilização. Entre os benefícios merecem destaque o aumento na produção agrícola, o uso no controle de vetores de doenças e o seu uso no controle de pragas domésticas. Entre os riscos merecem destaque a manifestação de toxicidade aguda e crônica para organismos não alvos, incluindo os seres humanos. Assim o uso racional e controlado dos agrotóxicos é fundamental tanto para a segurança da saúde humana quanto para a manutenção dos ecossistemas.

### 3.3.1. Inseticidas organoclorados

Os inseticidas organoclorados incluem os derivados etanoclorados como o DDT e seus análogos, os ciclodienos como aldrin, dieldrin, endrin, clordano, eptacloro e toxafeno, os hexaclorociclohexanos como o lindano e as estruturas fechadas como o mirex e a clordecona. Essa classe de inseticidas foi amplamente empregada, em todo o mundo, na agricultura, silvicultura, em saúde pública e nos ambientes domésticos, porém a partir da década de 1970 a maior parte dos ingredientes ativos dessa classe foi restrita ou proibida. Essas medidas foram tomadas com base na sua elevada persistência, fator que contribui para a sua bioacumulação e biomagnificação.

Em geral os compostos dessa classe possuem toxicidade aguda moderada (menores que os inseticidas organofosforados para os seres humanos), porém apresentam importantes efeitos crônicos como hepatotoxicidade, interferência endócrina e danos ao sistema reprodutor. Quanto as suas propriedades físico-químicas merecem destaque a elevada lipossolubilidade, baixa volatilidade, elevada estabilidade química, baixas taxas de biotransformação e biodegradação, capacidade de bioacumulação e biomagnificação, entre outras.

#### **Toxicocinética dos inseticidas organoclorados:**

- **Absorção:** Todos os compostos dessa classe podem ser absorvidos por via dérmica, pelo trato digestivo e por via respiratória, isso porque sua passagem através das membranas por difusão simples é elevada. Porém sua absorção pode sofrer influencia do solvente do produto contendo como ingredientes ativos os organoclorados, da presença de gorduras e pelo seu estado físico.
- **Distribuição:** ocorre por todo o organismo, principalmente para tecidos com elevado teor lipídico. O tecido adiposo armazena as maiores quantidades de organoclorados nos organismos, com tempo de meia-vida de

aproximadamente 10 anos. Podem se depositar também na medula óssea, fígado, rins, coração e no sistema nervoso central (SNC).

- **Biotransformação:** a maior parte dos organoclorados são indutores enzimáticos, fator que interfere na sua própria biotransformação. Normalmente ocorre a desalogenação oxidativa envolvendo enzimas do sistema citocromo P-450, seguida de conjugação.

- **Excreção:** a excreção de metabólitos desalogenados/conjugados ocorre principalmente por via biliar, mas também ocorre em alguma extensão por via urinária. Muito dos produtos de biotransformação são deconjugados por ação da microbiota intestinal e sofrem reabsorção (ciclo entero-hepático), retardando assim sua excreção pelas fezes. Os inseticidas organoclorados são excretados também no leite materno.

**Toxicocinética dos inseticidas organoclorados:** os inseticidas organoclorados são estimulantes do SNC. Esses compostos interferem no processo de repolarização neuronal, aumentando o tempo de despolarização, e com isso levando a hiperexcitabilidade. Atuam nas enzimas  $\text{Na}^+$ -ATPase e  $\text{K}^+$ -ATPase alterando a cinética do fluxo dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Promovem também distúrbios no transporte do cálcio ou na atividade da enzima  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ -ATEase. O DDT atua nos receptores de sódio voltagem-dependentes, deixando-os abertos durante a despolarização. Os ciclodieno e o lindano atuam como antagonistas dos receptores GABAérgicos. Os mecanismos de ação da clordecona e do mirex ainda não estão elucidados. Os organoclorados também são capazes de sensibilizar o miocárdio às catecolaminas, podendo acarretar em arritmias letais. Recentemente muitos dos inseticidas organoclorados (ex.: DDT, DDE, clordano, endossulfan...) foram classificados como interferentes endócrinos.

**Efeitos tóxicos dos inseticidas organoclorados:** os efeitos nocivos variam com a classe de compostos e podem ter início de 30 minutos a seis horas após a exposição. Os primeiros sintomas estão relacionados ao trato digestivo e incluem náusea, vômito, desconforto abdominal e diarreia. Contudo, os sinais e sintomas mais comuns manifestados por diferentes organoclorados são tontura, cefaleia, anorexia, náuseas, confusão mental, alterações visuais, ansiedade, tremores, hiperexcitabilidade nervosa, fraqueza muscular e convulsões.

### 3.3.2. Inseticidas organofosforados e carbamatos

Os inseticidas organofosforados são derivados de ésteres do ácido fosfórico ou fosforotioicos, e os inseticidas carbamatos são derivados de ésteres do ácido carbâmico. Essas duas classes de inseticidas normalmente são estudadas em



conjunto, pois ambas possuem o mesmo mecanismo de ação, a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE).

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas registraram, em 2009, 11.484 casos de intoxicações por agrotóxicos. Sua distribuição no território nacional é desigual, com 45% dos casos registrados na região sudeste, 24% na região sul, 19% na região centro-oeste e 12% na região nordeste. São Paulo registrou o maior número de intoxicações em todo Brasil com um total de 2.461 casos. O uso ilegal de agrotóxicos acarreta, em alguns casos, na necessidade de sua proibição como ocorreu com o aldicarb que é um dos carbamatos empregados na fabricação do produto denominado “chumbinho”, usado como rodenticida. Assim desde outubro de 2012 estão proibidas a produção e comercialização de produtos a base de aldicarb em todo o território nacional.

Tanto os organofosforados quanto os carbamatos são amplamente empregados como inseticidas na agricultura, em ambientes domésticos e em medicina veterinária, e também podem ser usados como acaricidas, nematicidas, fungicidas e herbicidas. Atualmente estão disponíveis no mercado 29 ingredientes ativos da classe dos organofosforados e 14 da classe dos carbamatos. As principais propriedades físico-químicas, de interesse para a toxicologia, de ambas as classes são semelhantes. Os organofosforados e os carbamatos são insolúveis ou pouco solúveis em água, solúveis na maioria dos solventes orgânicos e não se acumulam no ambiente ou nos organismos.

#### **Toxicocinética dos inseticidas organofosforados e carbamatos:**

- **Absorção:** devido a sua elevada lipossolubilidade os organofosforados são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, pulmões, pele e mucosas. As formulações, contendo carbamatos, do tipo pó ou pó-molhável são pouco absorvidas pelos seres humanos. O solvente das formulações pode favorecer a absorção dos carbamatos. Pelo trato digestivo sua absorção é rápida e eficaz.

- **Distribuição:** os organofosforados são levados a todas as partes do organismo atingindo maiores concentrações no tecido adiposo, fígado, rins, glândulas salivares, tireoide, pâncreas, pulmões e paredes do estômago e intestino. Em menores proporções podem estar no SNC e nos músculos. Os carbamatos têm seus efeitos menos pronunciados no SNC devido a sua dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica. A distribuição dos carbamatos é rápida e as maiores concentrações são atingidas nos órgãos responsáveis pela biotransformação. Não há evidências de acumulação dos organofosforados e dos carbamatos nos tecidos humanos.

• **Biotransformação:** é bastante complexa no caso dos organofosforados. Para compostos que possuem átomos de enxofre ligados ao átomo de fósforo a biotativação é necessária para a manifestação da sua toxicidade. Somente os compostos com o fósforo ligado ao oxigênio são efetivamente capazes de inibir a AChE. Essa etapa de dessulfuração oxidativa ocorre principalmente no fígado e é catalisada por enzimas do CYP-450 gerando as formas denominadas “oxon”. Outro mecanismo importante para a biotransformação dos inseticidas organofosforados é a oxidação de tioésteres com formação de sulfóxido, seguida da formação de sulfona. Sua detoxificação ocorre por hidrólise via enzima paraoxonase. Para os carbamatos a principal via de biotransformação é a hidrólise do grupo éster-carbâmico. Várias reações de oxidação e redução envolvendo enzimas do CYP-450 também estão envolvidas na sua biotransformação.

• **Excreção:** tanto para os organofosforados quanto para os carbamatos a excreção ocorre predominantemente pela urina e em pequena extensão pelas fezes. Para os carbamatos de 80 a 90% da dose absorvida é eliminada em 48h.

**Toxicodinâmica dos inseticidas organofosforados e carbamatos:** os organofosforados são potentes inibidores da enzima AChE. A enzima butirilcolinesterase, também conhecida como pseudocolinesterase (PChE), também é inibida por esses inseticidas. Tanto a inibição da AChE quanto da PChE ocorre nas junções sinápticas e nas hemácias. O bloqueio da AChE é o efeito clinicamente mais significativo dos organofosforados e dos carbamatos, acarretando no acúmulo de elevadas quantidades de acetilcolina nos receptores muscarínicos (presentes em células secretoras colinérgicas) e nos receptores nicotínicos (presentes nas junções neuromusculares e gânglios autônomos) e no SNC. A inibição permanente da AChE (“envelhecimento da enzima”) poderá ser observada quando a ligação entre o organofosforado e a enzima for covalente. Inibição da AChE causada pelos carbamatos é rapidamente reversível, pois os carbamatos não “envelhecem” a AChE e portanto sua toxicidade é mais breve e autolimitada. A toxicidade dos solventes (xileno, ciclo-hexanona, nafta...) dos produtos comerciais deve ser considerada na avaliação de uma intoxicação causada por carbamatos.

**Efeitos tóxicos dos inseticidas organofosforados e carbamatos:** os sinais e sintomas das intoxicações agudas causadas por organofosforados e por carbamatos são semelhantes. As intoxicações por agentes anticolinérgicos são caracterizadas por: aumento da salivação, lacrimejamento e sudorese; miose e visão turva; cólicas abdominais, vômitos e diarreia; aumento da

secreção bronquial e broncoconstrição; alterações na frequência urinária ou incontinência; bradicardia e hipotensão; taquicardia e hipertensão passageira; fasciculações musculares, espasmos, cólicas, fraqueza generalizada e paralisia flácida; tontura, letargia, cefaleia, confusão mental, depressão dos centros respiratórios, convulsões e coma. Alguns organofosforados podem causar a polineuropatia retardada que pode surgir de 2 a 3 semanas após a exposição e é caracterizada por formigamento das mãos e pés seguido de perda sensorial, fraqueza muscular progressiva e flacidez da musculatura esquelética das extremidades superiores e inferiores e ataxia. Os organofosforados podem causar também a síndrome intermediária, que é caracterizada por alterações neurológicas que ocorrem de 24 à 96h após a intoxicação aguda. O tratamento específico das intoxicações por inseticidas organofosforados e carbamatos inclui o agente antimuscarínico atropina e o reativador enzimático pralidoxima (somente para os organofosforados).

### 3.4. POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES (POP)

Os poluentes orgânicos persistentes são substâncias químicas que persistem no ambiente, biomagnificam através da cadeia alimentar e possuem riscos de causar efeitos adversos à saúde humana e ao meio ambiente. Como outros agentes químicos esses compostos podem ser nocivos, mesmo em baixas concentrações ambientais. Além disso, a exposição prolongada a qualquer toxificante aumenta os riscos de manifestação de efeitos tóxicos. Suas principais propriedades de interesse para a toxicologia são:

- **Estabilidade química (persistência):** elevada resistência à degradação biológica, química e fotolítica. Meias-vidas ambientais que variam de meses a anos;
- **Características moleculares estruturais:** presença de anéis aromáticos e substituição de um ou mais átomos de hidrogênio dos anéis por átomos de halogênios (ex.: Cl);
- **Baixa volatilidade:** baixa permanência na atmosfera;
- **Capacidade de bioacumular:** a bioacumulação depende diretamente da solubilidade do poluente em lipídios;
- **Capacidade de biomagnificar:** animais em níveis superiores da cadeia alimentar apresentam níveis maiores dos POP por ingerirem membros de níveis inferiores que bioacumularam esses poluentes;
- **Transporte ambiental:** ocorre por grandes distâncias.

A Convenção de Estocolmo foi adotada e assinada, em 23 de maio de 2001, por 92 países e a Comunidade Europeia. Atualmente conta com a assinatura de 151 países, incluindo o Brasil, que aderiu formalmente a este acordo internacional em 7 de maio de 2004. Inicialmente, estavam incluídos na convenção apenas os poluentes denominados “doze sujos”: adrin, dieldrin, endrin, DDT, clordano, hexaclorobenzeno (HCB), dioxinas, furanos, heptacloro, mirex, bifenilas policlorodas (PCB) e toxafeno. As dioxinas e os furanos são classificados como resíduos ou subprodutos não intencionais, enquanto PCB são classificados como produtos químicos de aplicação industrial.

### 3.4.1. Dioxinas e Furanos

As dioxinas e os furanos são considerados subprodutos gerados não intencionalmente, e particularmente os furanos são essencialmente formados em processos químicos e de combustão. Possuem facilidade em se disseminar no meio ambiente, principalmente através de dispersão atmosférica. As dioxinas penetram no ambiente como resultado da utilização de certos agrotóxicos e de outros produtos clorados. São introduzidas nos corpos hídricos por deposição direta a partir da atmosfera ou por processos de escoamento superficial e erosão, e em geral as dioxinas tendem a permanecer relativamente imobilizadas nos solos e sedimentos.

Uma das fontes relacionadas à liberação de dioxina no solo é a aplicação de lodos de esgoto em fazendas. A partir dos solos, as dioxinas podem retornar à atmosfera com o material particulado ressuspensão ou sob a forma de vapor, já que são compostos semivoláteis. A cal é outra fonte de liberação de altos níveis de dioxina em várias rações animais. A persistência das dioxinas no ambiente varia de composto para composto, podendo, ter um tempo de meia vida de 10 a 12 anos.

Devido ao caráter persistente e por serem altamente lipossolúveis, invadem a cadeia alimentar e se acumulam nos tecidos adiposos dos seres vivos superiores, podendo afetar a saúde humana. Alimentos gordurosos de origem animal, como peixes, leite, ovos e carnes são a principal fonte de exposição humana a esses toxicantes. A exposição da população geral também pode ocorrer pela inalação de dioxinas liberadas durante a incineração de lixo industrial e hospitalar, e por ingestão de água potável. A lactação e a perda significativa de peso aumentam a liberação desses agentes tóxicos no sangue. O leite materno pode conter altos níveis de dioxina, mais elevados do que o leite de vaca, e representa uma importante fonte de exposição para lactentes.

Os resultados da exposição de animais selvagens são a redução da fertilidade, defeitos genéticos e morte de embriões.

**Toxicocinética das dioxinas e furanos:** por serem muito lipossolúveis esses compostos são bem absorvidos pela maioria das vias de exposição. Tendem a ter elevadas concentrações no fígado e se acumulam no tecido adiposo. Sofrem poucas reações de biotransformação e apresentam excreção lenta.

**Toxicodinâmica das dioxinas e furanos:** as dioxinas e os furanos são capazes de se ligarem ao receptor do aril-hidrocarboneto (AhR) no citoplasma, formam heterodímeros com as proteínas nucleares e induzem a transcrição de múltiplos genes. A ativação do receptor AhR por esses toxicantes causa o rompimento de diversas vias bioquímicas envolvidas no desenvolvimento e na homeostase. Ainda por se ligarem nesse receptor as dioxinas e os furanos são classificados como interferentes endócrinos. O provável mecanismo de interferência na regulação gênica das dioxinas por meio da ligação com o receptor AhR é: 1) Inicialmente, a TCDD entra nas células por difusão passiva e no citoplasma se liga aos receptores AhR, formando o complexo TCDD-AhR; 2) Esse complexo é transloucado ao núcleo celular; 3) No núcleo o complexo TCDD-AhR se liga a regiões específicas do DNA denominados elementos responsivos à dioxina (DRE); 4) A ligação do complexo com as DRE resultam no aumento da transcrição gênica de inúmeros genes; 5) Por meio do RNA mensageiro transcrito no citoplasma ocorre a síntese de enzimas do citocromo P-450.

**Efeitos tóxicos das dioxinas e furanos:** os impactos das dioxinas e furanos são similares. Esses toxicantes podem causar efeitos adversos ao meio ambiente e à saúde humana, incluindo disfunções imunoquímicas, neurológicas e no desenvolvimento. A exposição humana a altos níveis de dioxinas ou furanos por curto prazo pode resultar em lesões na pele, como cloracne, e alterações hepáticas. A exposição crônica às dioxinas é associada a danos aos sistemas imunológico, nervoso, endócrino e funções reprodutivas. Estudos com crianças indicaram atraso no neurodesenvolvimento e efeitos neurocomportamentais, incluindo hipotonia neonatal. Foi observada também alteração na taxa de sexo (maior número do sexo feminino em relação ao masculino) em crianças nascidas de pais altamente expostos ao TCDD. O Quadro 1 resume os principais efeitos das dioxinas e furanos nos diferentes sistemas.

<b>Efeitos tóxicos</b>	<b>Comentários gerais</b>
<b>Indução do câncer P405</b>	Acredita-se que a origem de muitos dos efeitos das dioxinas são decorrentes da sua habilidade de se ligar ao AHR (receptor de hidrocarboneto aromático). Essa ligação leva à síntese de enzimas CYP1A2, que por sua vez pode afetar o metabolismo de substâncias importantes como hormônios esteróides, perturbando funções biológicas críticas.
<b>Supressão do sistema imune</b>	Dioxinas são amplamente ligadas a efeitos no sistema imunológico de vários aspectos. Sabe-se que essas substâncias atuam associadas à mortalidade em aves de fazendas e galinhas em áreas expostas entre os anos 1980 e 1990. O mecanismo envolvido nos efeitos sobre o sistema imunológico não são bem conhecidos.
<b>Perícia</b>	Perícia hepática é uma condição na qual ocorre uma interferência no processo de produção hepática de hemoglobina. Dioxinas são reconhecidamente capazes de interferir nesse processo levando a distúrbios sensoriais, perícia e efeitos psicológicos.
<b>Promoção do câncer</b>	A relação entre câncer e exposição a dioxinas é reconhecida e estudos com camundongos sugerem a elevação dos casos de câncer de pele e fígado. Porém dioxinas por si só não são mutagênicas.
<b>Interferência no metabolismo da vitamina A</b>	Dioxinas podem inibir o processo de estocagem de vitamina A no fígado e portanto dos seus níveis no sangue. Esse aumento pode levar a danos fetais, distúrbios de crescimento e mortalidade.
<b>Efeitos sobre as hormônios sexuais</b>	Dioxinas têm apresentado efeitos sobre hormônios sexuais (estrogênio e testosterona). Em estudos com ratos as fêmeas apresentaram diminuição de fertilidade e aumento de tumores e em machos redução dos níveis de testosterona.

Quadro 1: Os principais tipos de efeitos tóxicos comumente associados às dioxinas e furanos.

Estudos epidemiológicos com aplicadores de herbicidas, provavelmente contaminados com 2,3,7,8-TCDD, e de residentes da área contaminada de Seveso indicaram aumento para o risco de câncer. A IARC classifica o TCDD e o 2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurano como cancerígenos para o ser humano (Grupo 1). A dibenzo-para-dioxina, outros PCDD e dibenzofuranos policlorados não são classificáveis quanto à carcinogenicidade para o ser humano (Grupo 3).

Os efeitos críticos mais sensíveis observados na exposição de animais foram: endometriose, perda de audição, efeitos reprodutivos (redução na contagem de esperma, má formação no sistema urogenital feminino), imunotóxicos e no desenvolvimento neurocomportamental. A administração de baixas doses de 2,3,7,8-TCDD por diferentes vias causou tumores em diversos órgãos de roedores.

### 3.4.2. Bifenilas policloradas (PCB)

Bifenilas policloradas é o nome genérico dado à classe de compostos organoclorados resultante da reação do grupo bifenila com cloro anidro na presença de catalisador. Como produtos dessa reação podem ocorrer teoricamente 209 diferentes isômeros e congêneres. As PCB foram produzidas comercialmente a partir de 1929 nos EUA pela Monsanto, e um dos nomes comerciais das misturas de PCBs é Aroclor (ex. Aroclor 1242), sendo os dois últimos números a porcentagem de cloro presente no produto.

Diversos setores industriais empregam PCB: produção de capacitores e transformadores elétricos, componente de óleos para bombas de vácuo, turbinas de transmissão de gás, fluídos hidráulicos, resinas plastificantes, adesivos, plastificante para borracha, sistema de transferência de calor, aditivo antichama, óleos de corte, lubrificantes, agrotóxicos (utilizados como conservantes) e papel carbono. Possuem baixa solubilidade em água e elevada em lipídios e quanto maior o número de cloros na molécula mais lipossolúvel e mais estável no ambiente.

As bifenilas policloradas, uma vez presentes no ambiente, não se decompõem quimicamente com facilidade e permanecem por longos períodos neste meio, incorporando-se com facilidade ao ciclo do ar, da água e do solo. Quando presentes no solo são pouco prováveis de migrarem para águas subterrâneas, em razão das fortes ligações com as estruturas do solo. Assim a exposição humana às PCB pode ocorrer por via oral, respiratória e dérmica, sendo a ingestão de alimentos a principal via de introdução desses toxicantes no organismo. A ingestão de água, ou de solo contaminados, representa uma possível fonte adicional de exposição para as populações que habitam áreas vizinhas aos sítios de resíduos perigosos. Plantas cultivadas em áreas contaminadas também podem expor as populações à contaminação, já que os vegetais encontrados nestas áreas acumulam as PCB presentes no solo.

#### **Toxicocinética das bifenilas policloradas:**

- **Absorção:** em geral a absorção no trato gastrintestinal é maior que 90%.
- **Distribuição:** as maiores concentrações de PCB são encontradas no tecido adiposo. Concentrações intermediárias são encontradas na pele, nas glândulas adrenais e na aorta e baixas concentrações no sangue. As concentrações sanguíneas decaem rapidamente e as do tecido adiposo lentamente.
- **Biotransformação:** a biotransformação das PCB é dependente do número de cloros presentes na molécula. As PCB com menos cloros são biotransformadas com maior velocidade. A biotransformação é mediada pelas

mono-oxigenases de função mista formando derivados hidroxilados com menor número de átomos de cloro. Em seguida esses produtos são conjugados com ácido glicurônico.

• **Excreção:** A principal via de excreção dos produtos de biotransformação das PCB são as fezes e menos que 10% são excretados pela urina.

**Toxicodinâmica das bifenilas policloradas:** as PCB apresentam ampla gama de mecanismos de ação para o desenvolvimento dos seus efeitos tóxicos, que variam com o seu grau de halogenação, bem como com a sua conformação molecular. PCB com 4 ou mais átomos de cloro nas posições meta e para (não nas posições orto) são as espécies químicas responsáveis pela toxicidade das misturas. Entre as 20 possíveis congêneres, as mais tóxicas são 3,3',4,4', tetraclorobifenil; 3,3',4,4',5, pentaclorobifenil; 3,3',4,4',5,5', hexaclorobifenil devido a sua coplanaridade. Essas congêneres se ligam ao receptor AhR levando a indução enzimática e distúrbios endócrinos.

**Efeitos tóxicos das bifenilas policloradas:** os efeitos no sistema reprodutivo incluem redução da concepção e dos nascidos vivos, redução do peso ao nascer, e redução na contagem de espermatozoides. As PCB causam redução do desenvolvimento neurológico (afetando a visão e a memória). Seus efeitos no sistema endócrino incluem diminuição nos hormônios da tireoide. Os principais efeitos no sistema imunológico são a redução do timo, da resposta imune, e diminuição da resposta a vírus e outros agentes infecciosos. São consideradas carcinogênicas aumentando a incidência principalmente de câncer hepático.

### 3.5. SOLVENTES ORGÂNICOS

O termo solvente é a designação geral de uma classe de líquidos orgânicos com diferentes graus de lipossolubilidade e volatilidade, pequeno tamanho molecular e ausência de cargas. Os solventes orgânicos estão incluídos na classe dos compostos orgânicos voláteis (VOC), que inclui as substâncias químicas que evaporam nas condições normais de pressão e temperatura. Em geral a lipossolubilidade dos solventes aumenta com o aumento do seu peso molecular, enquanto sua volatilidade diminui.

A maioria dos solventes é obtida a partir do refino do petróleo. Sua classificação esta ligada principalmente a sua estrutura molecular ou a presença de grupos funcionais. As principais classes de solventes incluem os hidrocarbonetos alifáticos, aromáticos e halogenados, álcoois, éteres, ésteres, cetonas, entre outras.

Os solventes são facilmente absorvidos pelos pulmões, pele e trato digestivo. E sua toxicidade é fortemente influenciada pelo número de átomos de carbono.



no da sua estrutura, por serem estruturas saturadas ou insaturadas (contendo duplas e triplas ligações), por sua configuração espacial (ex.: cadeias cíclicas), e devido à presença de grupamentos funcionais. Pequenas diferenças estruturais podem acarretar em grandes alterações nas propriedades toxicológicas.

A exposição da população em geral aos solventes orgânicos presentes na atmosfera e nas águas subterrâneas ocorre por múltiplas vias. Contudo, historicamente a exposição de trabalhadores a solventes causou inúmeras intoxicações agudas e crônicas no ambiente ocupacional. Assim os riscos toxicológicos relacionados ao uso de solventes são bastante variáveis em função das suas propriedades físico-químicas e dos fatores que podem alterar as fases das intoxicações (exposição, toxicocinética, toxicodinâmica e clínica).

### 3.5.1. Benzeno

O benzeno é um hidrocarboneto cíclico, derivado do petróleo, e atualmente é empregado principalmente como molécula base em síntese química (ex.: síntese de polímeros, de detergentes, de agrotóxicos, de corantes, de plásticos e de resinas). Historicamente foi muito utilizado na indústria como solventes de graxas, de óleos e de borracha natural. Contudo, desde 1982 (Portaria n. 3 do MT) o seu uso como solvente industrial está proibido no Brasil. Mesmo assim ainda pode representar importante risco ocupacional, se considerarmos que o benzeno pode estar presente, como contaminante, em tintas, colas, vernizes, querosene e em solventes como o hexano e o tolueno. E por estar presente também como contaminante na gasolina, com limite máximo no Brasil de 1%, em vigor desde 2014.

Entre as propriedades importantes para a toxicologia o benzeno é um líquido incolor, inflamável, volátil com odor aromático característico, seu ponto de ebulição é 80,1 °C, é menos denso que a água, praticamente insolúvel e água e solúvel em diversos solventes orgânicos (ex. clorofórmio).

#### **Toxicocinética do benzeno:**

- **Absorção:** pode ser absorvido pelas vias pulmonar, dérmica e oral. Por via pulmonar sua absorção é rapidamente com 50 a 90% do benzeno inalado sendo absorvido. Pequena absorção por via dérmica, porque a maior parte é evaporada (aproximadamente 95%) antes que possa ser absorvida. No caso de ingestão o benzeno é bem absorvido, principalmente quando veiculado em água.
- **Distribuição:** no sangue ocorre principalmente na forma ligada a lipoproteínas. Seu principal destino são os tecidos ricos em lipídeos (ex.: SNC, fígado, baço, medula óssea...).

• **Eliminação:** aproximadamente 12% do benzeno absorvido é eliminado inalterado pelo ar expirado e de 0,1 a 0,2% na urina. Entre 84 e 89% é biotransformado no fígado e em menor extensão na medula óssea, sendo seus produtos de conjugação com sulfatos e com ácido glicurônico excretados por via urinária. O seu principal produto de biotransformação é o fenol, contudo o ácido trans,trans-mucônico é o produto empregado como biomarcador de exposição. Em exposições ocupacionais observa-se a excreção urinária em média de: 13 a 50% de fenol; 5% de hidroquinona; 1,3 a 1,6% de catecol; 0,1 a 0,5% de ácido fenilmercaptúrico; 1,3 a 1,4% de ácido trans,trans-mucônico; traços de 1,2,3-tri-hidroxibenzeno.

**Toxicodinâmica do benzeno:** o benzeno é irritante de pele e mucosas, e em exposições agudas é depressor do SNC. Pode gerar radicais livres e em exposições crônicas tem importante ação mielotóxica que resulta em degeneração da medula óssea e aplasia medular. Sua ação está associada à trombocitopenia, leucopenia e anemia aplásica e essas alterações hematológicas aparecem após meses ou anos em exposições ocupacionais. Esses efeitos hematológicos são associados aos produtos de biotransformação hidroxilados.

O benzeno é classificado pela IARC como Grupo 1, substância carcinogênica para humanos. Dados epidemiológicos demonstram que exposição a crônicas a elevadas concentrações de benzeno estão associadas à leucemia (principalmente a mielogênica aguda), porém o mecanismo carcinogênico ainda não totalmente explicado.

**Sinais e sintomas das intoxicações por benzeno:** em exposições agudas a altas concentrações ocorre depressão do SNC com sonolência, tontura, dor de cabeça, delírio, tremores, ataxia, convulsões, perda de consciência, parada respiratória e morte. Existem relatos de fibrilações ventriculares e a sua ação irritante pode causar edema pulmonar e hemorragias. Nas exposições crônicas os principais sinais e sintomas são fadiga, palidez, cefaleia, perda do apetite e irritabilidade. Os sinais de intoxicação crônica não são característicos da sua ação mielotóxica, e quando instalada a trombocitopenia, são observadas hemorragias diversas, epistaxes, menorragia e hemorragia gengival. Quando instalada a leucopenia são frequentes as infecções bacterianas e lesões necróticas das mucosas.

### 3.5.2. Tolueno

O tolueno está naturalmente presente no petróleo e é empregado principalmente na produção de benzeno e outras substâncias químicas. É obtido também como subproduto na produção do coque. Atualmente é largamente

empregado como solventes de tintas, vernizes, colas, celulose, borracha, óleos, resinas etc. O tolueno aparece como um contaminante frequente do benzeno.

Entre as propriedades do tolueno de interesse toxicológico estão sua lipossolubilidade, elevada reatividade (especialmente com compostos nitrogenados), volatilidade (pressão de vapor a 25 °C = 28,4 mmHg). Além disso, o tolueno é um líquido incolor ou de coloração âmbar clara com odor forte semelhante ao do benzeno e seu ponto de ebulição é 110,6 °C.

#### **Toxicocinética do tolueno:**

- **Absorção:** a principal via de absorção do tolueno é a pulmonar (de 40 a 60 %). Seu coeficiente de distribuição sangue/ar está em torno de 11,2 e 15,6, indicando baixa solubilidade no sangue. Devido a sua lipossolubilidade pode ocorrer absorção dérmica e no trato gastrointestinal.

- **Distribuição:** sua distribuição é dividida em três fases de eliminação do sangue: 1) fase inicial ou  $\alpha$ , com  $t_{1/2}$  igual a 3 minutos; 2) fase rápida ou fase  $\beta$ ,  $t_{1/2}$  de 40 minutos; 3) fase lenta ou  $\gamma$  com  $t_{1/2}$  igual a 738 minutos. Sua distribuição para os tecidos é em geral rápida, com aumento das concentrações na medula óssea, tecido adiposo, fígado, rins, cérebro e sangue. É capaz de atravessar a barreira placentária e é secretado no leite materno.

- **Eliminação:** aproximadamente 80% do tolueno absorvido sofre biotransformação hepática. Seus principais produtos de biotransformação são: ácido hipúrico e orto e para-cresol. Sua excreção do organismo é rápida. Entre 18 a 24h após o fim da exposição praticamente todo o tolueno absorvido é eliminado do organismo. Sua excreção na forma inalterada ocorre em pequenas proporções no ar exalado (7 a 20%) e na urina (0,06%).

**Toxicodinâmica do tolueno:** é um agente neurotóxico e irritante de pele e mucosas, e pode apresentar risco durante a gravidez. Em concentrações elevadas pode apresentar efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos. Sua principal ação tóxica ocorre no cérebro em duas fases: 1) em baixas doses ocorre estimulação do SNC, caracterizada por euforia e excitação; 2) em altas concentrações atua como depressor do SNC levando a depressão, desorientação, tremores, alucinações, ataxia, convulsões e coma. A ação neurotóxica parece estar associada ao aumento da concentração de norepinefrina, dopamina, indolamina, serotonina e dos seus metabólitos. O cerebelo é a área mais afetada pelo tolueno e podendo ocorrer alterações reversíveis e irreversíveis, entre elas merecem destaque a degeneração cerebelar e cortical, surdez, neuropatia periférica e atrofia ótica. Estudos sobre a genotoxicidade do tolueno ainda são contraditórios. É classificado pela IARC como Grupo 3, não carcinogênico para humanos.

**Sinais e sintomas das intoxicações causadas por tolueno:** nas exposições agudas sua ação tóxica mais pronunciada ocorre no SNC com sinais e sintomas semelhantes àqueles causados pelo etanol (euforia, dor de cabeça, pressão forte no peito, fraqueza, fadiga e náusea). Nos casos mais severos podem ocorrer distúrbios da visão, tremores, confusão mental, andar cambaleante, paralisia e convulsões, porém, em geral esses efeitos são reversíveis. Nos casos muito graves pode ocorrer a morte por arritmias cardíacas, depressão do SNC, asfixia, insuficiência renal e hepática. Em exposições crônicas os sintomas mais frequentes são anorexia, astenia, hematúria, albuminaria e uremia.

### 3.5.3. Xilenos

Os xilenos ou dimetilbenzenos (isômeros orto, meta e para) são amplamente empregados como solventes para tintas e vernizes na forma do produto denominado thinner. São utilizados em indústrias químicas, de plásticos, de corantes e tinturas, de fibras sintéticas, de couro, de papel e tecidos. Têm sido utilizados também como agentes de limpeza e desengordurantes. Na indústria do petróleo são empregados para aumentar a octanagem da gasolina. No solvente comercial a proporção dos isômeros orto, meta e para-xileno é normalmente de 10, 20 e 70%, respectivamente. Do ponto de vista ocupacional o para-xileno é o mais importante e sua pressão de vapor é 8,9 mmHg a 25 °C.

São líquidos incolores e de elevada lipossolubilidade, com ponto de ebulição: 139 a 144 °C dependendo do isômero, praticamente insolúveis em água e bastante solúveis em solventes orgânicos (ex. benzeno).

#### **Toxicocinética do xileno:**

- **Absorção:** os xilenos sofrem absorção pelas vias dérmica e pulmonar (a mais importante), e é importante ressaltar que existem diferenças na absorção dos diferentes isômeros. A absorção pulmonar é rápida e diretamente influenciada pela atividade física. Seu equilíbrio no ar alveolar é atingido em 10 minutos. Tanto vapores como a forma líquida podem ser absorvidos pela pele, podendo aumentar aproximadamente em três vezes na pele lesada.
- **Distribuição:** os xilenos são distribuídos rapidamente para os tecidos, atingindo maiores concentrações naqueles com elevado conteúdo lipídico, principalmente cérebro e tecido adiposo (4 - 10%), e nos tecidos mais irrigados como o fígado e os rins. Esse solvente atravessa a barreira placentária e está presente também no leite materno.
- **Eliminação:** os xilenos são biotransformados principalmente no fígado por enzimas microsossomais que oxidam os grupamentos metilas ou dire-

tamente o anel aromático. Sua forma inalterada pode ser eliminada pelos pulmões (5 - 10%) e pela urina (~ 1%). Sua eliminação ocorre em duas fases: 1) Primeira fase rápida –  $t_{1/2}$  de 1h; 2) Segunda fase mais lenta -  $t_{1/2}$  mais de 20h. A eliminação dos seus produtos de biotransformação ocorre em média em 35 h.

**Toxicodinâmica do xileno:** os xilenos são irritantes de pele, olhos, mucosas e das vias aéreas superiores. Esse solvente possui ação neurotóxica sob o SNC, porém o mecanismo não está completamente estabelecido. Em elevadas concentrações podem causar nefrotoxicidade e hepatotoxicidade caracterizada pela vacuolização dos hepatócitos e elevação das transaminases séricas. Os xilenos não são classificados como carcinogênicos para humanos.

**Sinais e sintomas da intoxicação causada por xileno:** em exposições crônicas os principais sintomas são cefaleia, fadiga, sonolência, vertigens, distúrbios cardiovasculares, dispneia, náusea, vômito, desconforto epigástrico, conjuntivite, fotofobia e hemorragias nasais. Em casos graves pode ocorrer depressão do SNC, que pode levar a confusão mental, narcoses, coma e morte. Contatos prolongados com a pele podem levar a dermatites ocupacionais e eczemas.

### 3.6. MONITORAMENTO AMBIENTAL E BIOLÓGICO

O monitoramento ambiental pode ser definido como a determinação sistemática da presença ou da quantidade de compostos químicos (contaminantes ou poluentes) nos compartimentos ambientais (solo, água, ar...). Enquanto o monitoramento biológico (ou biomonitoramento) pode ser definido como determinação dos agentes tóxicos presentes no meio ambiente ou seus produtos de biotransformação, alterações bioquímicas ou hematológicas precoces em amostras biológicas.

Na investigação da presença de toxicantes nos compartimentos ambientais ou nos organismos expostos alguns conceitos são de extrema importância, entre eles:

- **Indicador:** é um parâmetro ou valor que reflete a condição de um componente ambiental (ou da saúde humana), geralmente com significado que se estende além da medida ou valor em si. Usado sozinho ou em combinação de indicadores fornecem os meios para avaliar o progresso em direção a um ou mais objetivos.

- **Bioindicador:** é um organismo (ou parte de um organismo ou de uma comunidade de organismos) que contém informações da qualidade do ambiente (ou de parte do ambiente).
- **Biomonitor:** é um organismo (ou parte de um organismo ou de uma comunidade de organismos) que contém informações de aspectos quantitativos da qualidade do ambiente.
- **Biomarcador:** compreende toda substância ou seu produto de biotransformação, assim como qualquer alteração bioquímica precoce, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado, avalie a intensidade da exposição e o risco à saúde.
- **Biomarcador de exposição:** estima a dose interna, através da determinação da substância química ou de seu produto de biotransformação em uma amostra biológica, como sangue, urina, ar exalado e outros.
- **Biomarcador de efeito:** é um parâmetro biológico ou hematológico, medido no organismo, o qual reflete a interação da substância química com os receptores biológicos.
- **Biomarcador de susceptibilidade:** predisposição genética, além de fatores externos, tais como idade, dieta, estilo de vida, que podem influenciar ou afetar a suscetibilidade de indivíduos expostos a substâncias químicas.
- **Valores de referência (VR):** destinam-se a caracterizar a margem superior da exposição basal da população em geral a uma toxina em um determinado momento. Normalmente, o percentil 90 ou 95 dos valores de concentração são determinados a partir desses estudos e esses são definidos como valores de referência.

Para garantir a saúde das populações expostas a toxicantes, presentes nos diferentes compartimentos ambientais, é necessário empregar ferramentas que antecedam os desfechos de morbidade e mortalidade, por isso os biomarcadores, utilizados em bimonitorização humana podem, precocemente, dar informações sobre o estado geral de saúde dos indivíduos expostos e ainda permitem que medidas sejam tomadas para evitar as intoxicações. A biomonitorização humana pode dar informações complementares sobre a qualidade dos ambientes e dar subsídios para os órgãos de saúde quanto à necessidade de tomada de ações preventivas ou corretivas. Contudo, a maior limitação no uso dessa estratégia é que além da necessidade de biomarcadores adequados a cada toxicante, deve se ter capacidade analítica para avaliar as amostras complexas e se conhecer os valores de referência de cada biomarcador na população em geral, para comparações.

Como a determinação dos biomarcadores nas amostras biológicas refletem a exposição a diferentes fontes de exposição humana é necessário poder se correlacionar os dados obtidos com as principais fontes de exposição aos toxicantes. Assim o uso de biomarcadores, medidos na população em geral ou em populações específicas, pode auxiliar, não somente na gestão da saúde dos indivíduos, como também na elaboração de políticas públicas ou implicar o estabelecimento de padrões ambientais adequados.

### 3.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em avaliação de populações expostas a poluentes é necessário sempre o conhecimento das suas formas bem como do seu comportamento ambiental. A simples presença de um toxicante em um compartimento ambiental não implica necessariamente danos à saúde, pois para que os efeitos indesejados ocorram é necessário que o toxicantes entre em contato com os organismos numa forma biodisponível, por uma via que favoreça o seu ingresso nos organismos, e em concentração suficientemente elevada para que as concentrações atingidas nesse organismo sejam altas o bastante para romper o equilíbrio homeostático e assim ocorre a intoxicação. Tanto para poluentes orgânicos como para os inorgânicos, a espécie presente é determinante para os efeitos tóxicos. Em geral, substâncias persistentes consistem em um problema ambiental e de saúde pública maior, uma vez que podem acarretar em exposições prolongadas, bioacumulação e biomagnificação.

As ferramentas de monitorização ambiental e biológica são extremamente úteis na prevenção das intoxicações causadas por poluentes. Essas ferramentas são complementares e de fundamental importância nas ações de saúde ambiental. Contudo, no caso do uso de biomarcadores, quanto mais precoces e mais específicos, maior sua eficiência na prevenção de efeitos tóxicos aos organismos expostos. Porém ainda são poucos os biomarcadores validados internacionalmente e, especificamente no Brasil temos uma enorme carência dos valores de referência desses biomarcadores, impossibilitando comparações adequadas.

### BIBLIOGRAFIA

ANDRADE-FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B. *Toxicologia na prática clínica*. 2.ed. Belo Horizonte: Folium, 2013. 700p.

AZEVEDO, F.A.; CHASIN, A.A.M. *Metais: gerenciamento da toxicidade*. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. 554 p.

JØRGENSEN, S.E. *Ecotoxicology: a derivative of encyclopedia of ecology*. Amsterdam: Academic Press, 2010. 390p.

KLAASSEN, C.D. *Casarett & Doull's Toxicology – The basic science of poisons*. 8.ed. New York: McGraw-Hill, 2013. 1454p.

KLAASSEN, C.D.; Watkins III, J.B. *Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull*. 2.ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012. 460 p.

NEWMAN, M.C. *Fundamentals of Ecotoxicology*. 3.ed. Boca Raton: CRC Press, 2010. 541 p.

MANAHAN, S.E. *Química Ambiental*. 9.ed. Porto Alegre: Bookman, 2013. 912 p.

SISINNO, C.L.S.; OLIVEIRA-FILHO, E.C. *Princípios de Toxicologia Ambiental*. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2013.198p.

OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. *Fundamentos de Toxicologia*. 4.ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2014. 685p.

OLSON, K.R.; ANDERSON, I.B.; BENOWITZ, N.L.; BLANC, P.D.; CLARK, R.F.; KEARNEY, T.E.; KIM-KATZ, S.Y.; WU, A.H.B. *Manual de toxicologia clínica*. 6.ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2014. 813p.

RICHARDS, I.S.; BOURGEOIS, M. *Principles and Practice of Toxicology in Public Health*. 2.ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2013. 522p.

YU, M-H.; TSUNODA, H.; TSUNODA, M. *Environmental Toxicology: biological and health effects of pollutants*. 3.ed. Boca Raton: CRC Press, 2012. 375p.

UMBUZEIRO, G.A. *Guia de potabilidade para substâncias químicas*. São Paulo: Limiar, 2012. 144p.