



DIOXIN SYMPOSIUM

# Toxicologia das Dioxinas e Furanos

Rúbia Kuno

Divisão de Toxicologia Humana e Saúde Ambiental

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo

[rkuno@sp.gov.br](mailto:rkuno@sp.gov.br)

Pedro Leopoldo, MG

19 e 20 de dezembro de 2016

# Fontes de contaminação do alimento animal

- Atividades de insetos e microrganismos Vegetação (toxinas)
- Poluição Ambiental

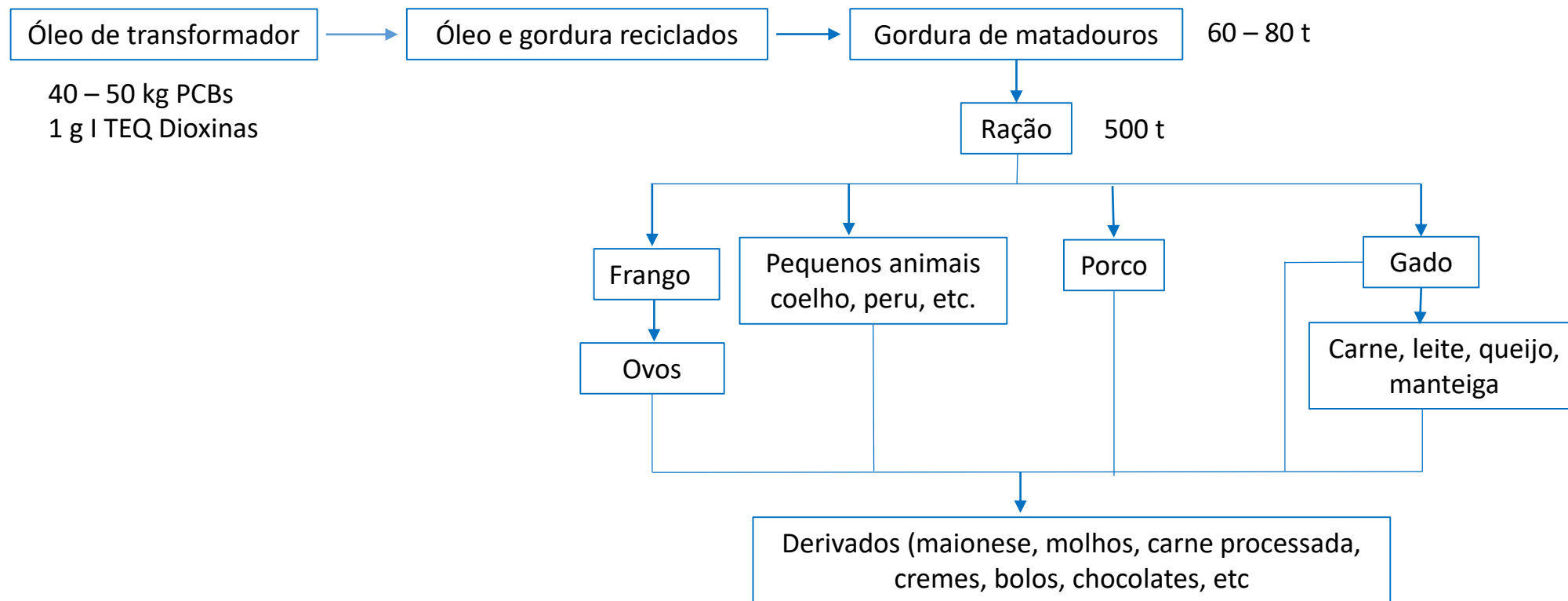
***Praguicidas*** - Organoclorados, organofosforados e piretróides

***Poluentes industriais*** - Dioxinas - 1999, contaminação da gordura adicionada a ração animal, Bélgica, França, Holanda e Alemanha, contaminação de carnes e ovos; e PCBs

***Radionuclídeos*** – Chernobyl, 1986, Césio 134 e Césio 137, contaminação leite e ovelhas

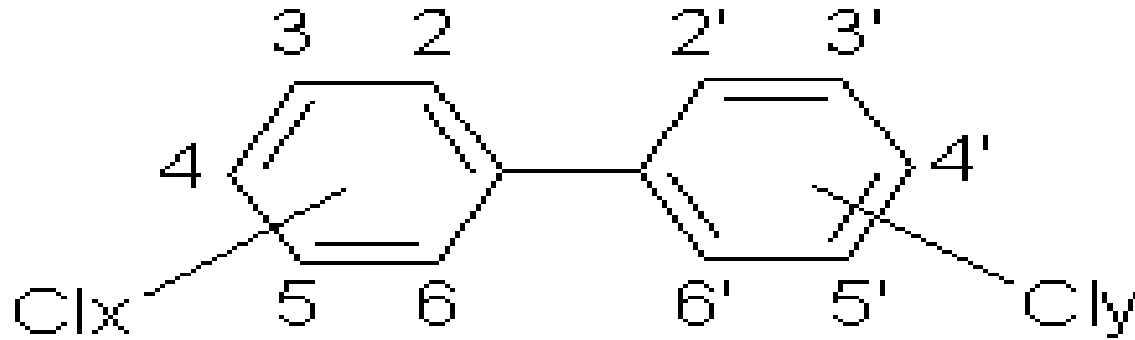
***Metais Pesados*** – Cd (fertilizantes), Pb (industrial, poluição urbana), Hg (farinha de peixe)

# Caminho das Dioxinas e PCBs na cadeia alimentar durante o incidente de contaminação na Bélgica



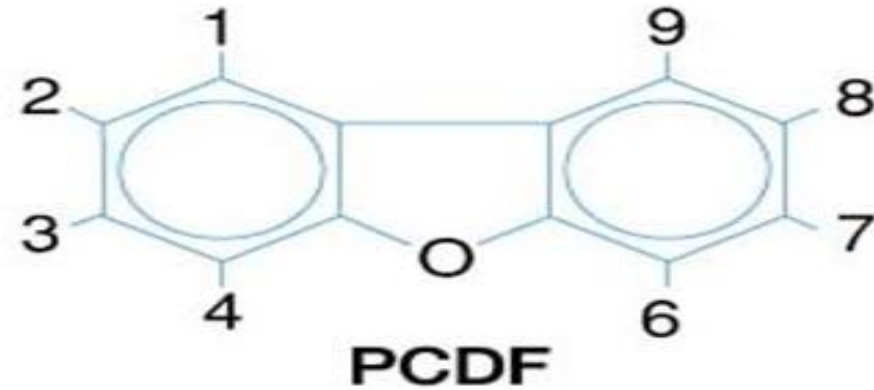
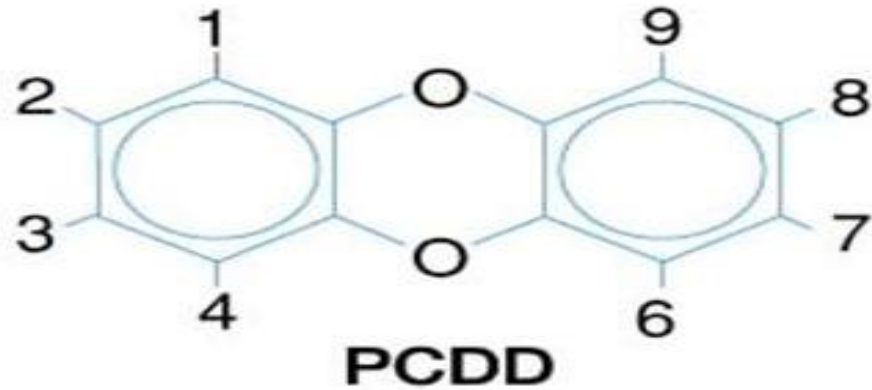
van Larebeke et al. EHP, v.109, number 3. March 2001

# PCBs – Bifenilas policloradas



1 – 10 átomos de Cl → 209 estruturas diferentes  
“Congeneres”

# Dioxinas e furanos



**Dibenzo-p-dioxinas policloradas:**

**1 - 8 átomos de cloro:  
75 congeneres**

**Dibenzofuranos policlorados:**

**1 - 8 átomos de cloro:  
135 congeneres**

# Dibenzodioxinas e dibenzofuranos - Fontes

## ➤ Sub-produtos não intencionais

- Processos industriais - fundição, branqueamento na indústria de papel e produção de alguns herbicidas e agrotóxicos;
  - Incineradores não controlados são os principais. Incineração de carvão, turfa, madeira, resíduos hospitalares e municipais;
  - Emissão veicular; e
  - Resíduos de PCBs
- ## ➤ Naturais – erupção vulcânica e incendios florestais
- ## ➤ Dos 210 dioxinas e furanos, 17 são misturas tóxicas
- ## ➤ 2,3,7,8- tetraclorodibenzo para dioxina (TCDD) – o mais tóxico

# Exposição humana às dioxinas

- Mais de 90% da exposição humana via alimento, principalmente carne e laticínios, pescado e moluscos bivalves
- Em geral, contaminação dioxina introduzida via alimentação animal contaminada. Alguns casos: dioxinas em leite ou alimento animal devido a cal, gordura ou pellets de polpa cítrica usados na produção de ração.

# Toxicidade das dioxinas

- Alto potencial tóxico. Afetam diversos órgãos e sistemas.
- Uma vez no organismo, permanecem longo tempo devido à sua estabilidade química e habilidade de ser absorvida pelo tecido gorduroso, onde ficam armazenadas. Vida média de 7 a 11 anos. Acumulam na cadeia alimentar. Animais no topo da cadeia têm concentrações mais altas de dioxinas.



# Toxicidade das dioxinas

- Problemas na reprodução e de desenvolvimento, danos ao sistema imunológico, interfere nos hormônios e causa câncer.
- Todas as pessoas tem exposição background, à qual não espera-se efeitos na saúde. Mas, devido ao alto potencial tóxico, deve-se tomar ações para reduzir a exposição background.
- Prevenção ou redução da exposição – controle rigoroso dos processos industriais para reduzir a formação de dioxinas.

# Efeitos dos contaminantes na saúde do animal

**DIOXINAS:** Incidente Bélgica – Janeiro de 1999

Início de fevereiro – Primeiros sinais, várias fazendas de criação de aves:

- declínio na produção de ovos de aves
- queda na eclosão de ovos
- redução no ganho de peso, e aumento na mortalidade dos pintainhos (ascite, edema subcutâneo do pescoço, distúrbios neurológicos ataxia)
- Doença de “edema do pintainho” (descrito 1950-1970) na intoxicação de aves por hidrocarbonetos halogenados, com excesso de fluido no pericárdio e cavidade abdominal, outros sintomas edema subcutâneo e necrose do fígado, acompanhados de alta mortalidade começando em cerca de 3 semanas.

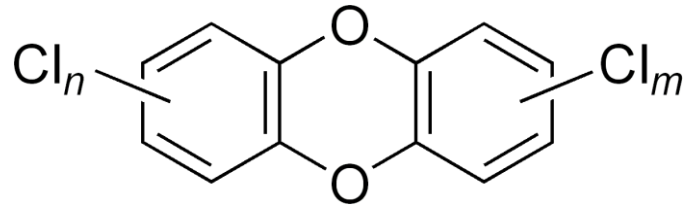
# Incidente da Bélgica

- >50.000 análises de PCBs e 500 dioxinas. Cerca de 2.500 fazendas afetadas.
- Maiores níveis de PCBs e Dioxinas/Furanos em aves, animais de reprodução (galinhas e pintainhos). Confirmada a intoxicação por dioxinas, concentrações elevadas de dioxinas em ração, carne e ovos dos animais afetados.
- Há diferenças no metabolismo dos animais em relação ao PCB e Dioxinas/furanos
- Somente produtos com <200 ng PCBs/g de gordura foram liberados para consumo humano.
- 2 milhões de frangos destruídos
- Exposição da população – 4 meses (Fev-Maio). Improvável efeito adverso na população geral.

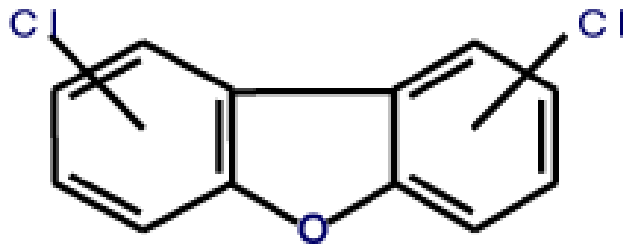
# Incidentes com dioxinas

- Em 2008, Irlanda – toneladas de carne de porco e derivados com concentrações de dioxina até 200 vezes o limite seguro. Um dos maiores “recall” de contaminação química. Avaliação de riscos não indicou risco à saúde pública. Rastreamento indicou alimentação animal contaminada.
- Seveso, Itália, 1976 – Grande quantidade de dioxinas liberada na atmosfera por fábrica de produto químico, incluindo TCDD. Área contaminada, 15 km<sup>2</sup>, 37.000 habitantes.
- TCDD como contaminante no herbicida “Agente laranja” extensivamente usado na Guerra do Vietnã

# Dibenzodioxinas policloradas (PCDDs) e Furanos (PCDFs)



Fórmula geral das dioxinas  
(PCDDs)



Fórmula geral de furanos  
(PCDFs)

*Spiro, Thomas G. / Stigliani, William M. / Química Ambiental (Pearson Prentice Hall)*



Dioxinas: Agente laranja: desfolhante  
(Guerra do Vietnã) – Fonte: Internet

**De 210 tipos de dioxinas e furanos  
(PCDD/F) existentes, somente 17  
são tóxicos ou cancerígenos**

# Acidente de Seveso, Itália - 1976

Causa: Acidente na indústria química produtora de 2,4,5-triclorofenol - liberação de 2,3,7,8- tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD)

- 3.300 animais mortos – aves e coelhos
- 1978: 80.000 animais sacrificados
- 15 crianças hospitalizadas com inflamação dérmica
- 447 lesões de pele e cloracne



Fonte: Internet

# Cidade dos Meninos – Duque de Caxias (RJ)

**Histórico:** 1947 – Instituto Malariologia (MS) – produção de inseticidas organoclorados (HCH). 1961-1965 desativado, 300 a 400 t. 1989 - venda de praguicidas

**Agentes:** isômeros HCH, DDT e metabolitos, triclorofenol, triclorobenzeno, PCDD e PCDF

**Área:** 70.000 m<sup>2</sup>

**População afetada:** 370 famílias (1.400 famílias)

**Principal rota de exposição:** alimentos de origem animal (ovos e leite) – outros: solo, água e ar

**Possíveis efeitos:** Alteração neurológica, hepática, hematológica, endócrina, reprodutiva, renal, imunológica e cancerígena



Cidade dos Meninos - Amostragem de solo.

Fotos: Internet



# Intoxicação por dioxina

Viktor Yushchenko - Presidente da Ucrânia

2004



2005



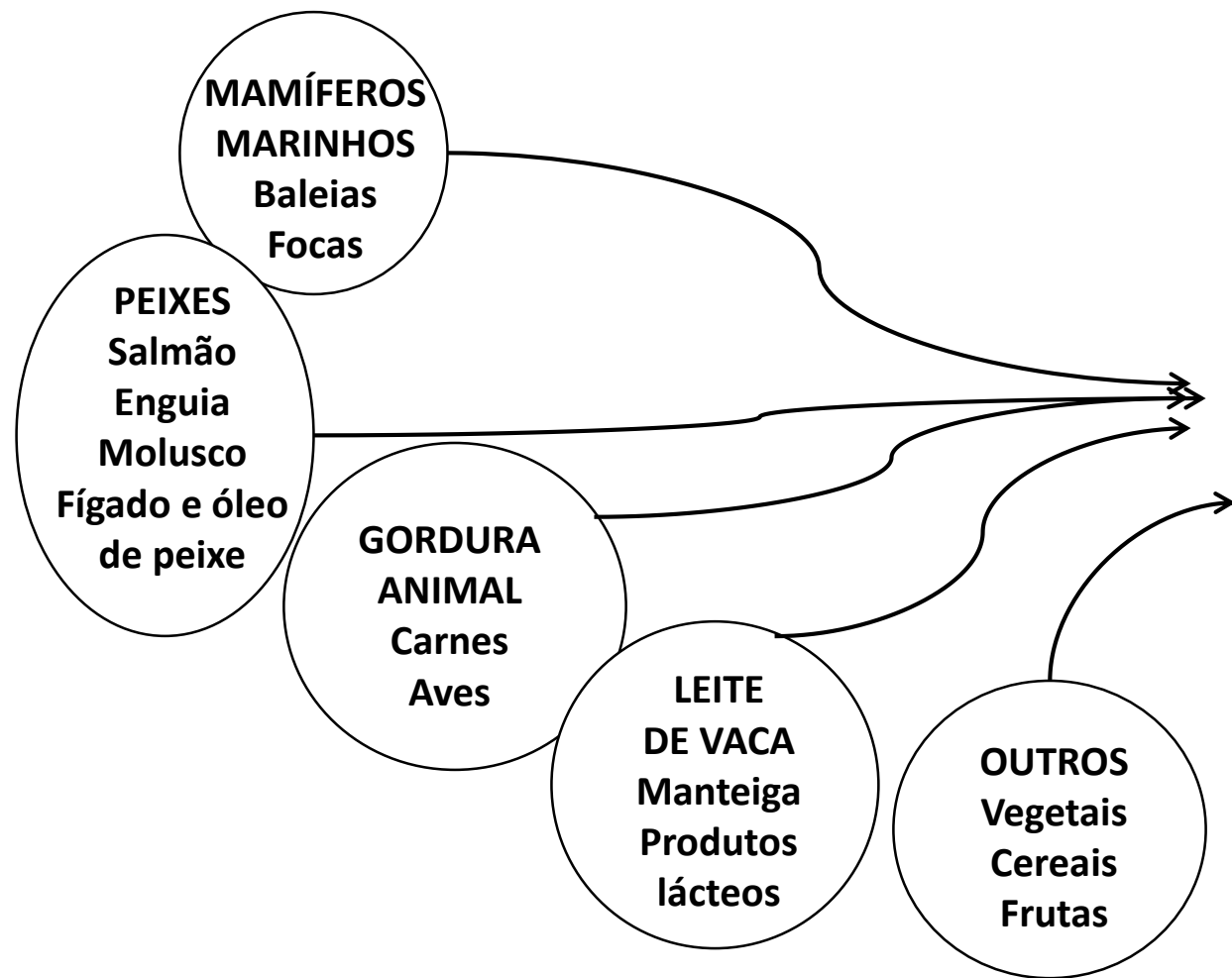
Fonte: AFP



# PCBs – Bifenilas policloradas

- Bifenilas policloradas (do inglês polychlorinated biphenyls - PCBs) - compostos orgânicos aromáticos clorados artificiais, formas líquida ou sólida, sem odor ou gosto.
- Nomes comerciais de diferentes misturas: Aroclor, Pyranol, Pyroclor, Phenoclor, Pyralene, Clophen, Elaol, Kanechlor, Santotherm, Fenchlor, Apirolio, Sovol
- Usos - Fluidos dielétricos em capacitores e transformadores elétricos, turbinas de transmissão de gás, fluidos hidráulicos, resinas plastificantes, adesivos, sistemas de transferência de calor, aditivo antichama, óleos de corte e lubrificantes.
- As PCBs foram banidas em diversos países devido aos potenciais efeitos nocivos à saúde humana e ao ambiente. O comércio, produção e uso de PCBs no Brasil é proibido desde 1981. A Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes, da qual o Brasil é signatário, restringe severamente a utilização das PCBs e determina a adoção de medidas para reduzir ou eliminar a sua liberação não intencional.
- Níveis ambientais – uso passado e liberação não-intencional. Incineradores de resíduos, incluindo co-incineradores de resíduos urbanos perigosos ou de serviços de saúde ou de lodo de esgoto; queima de resíduos perigosos em fornos de cimento; produção de celulose com utilização de cloro elementar ou de substâncias químicas que geram cloro elementar, em processos de branqueamento; e processos térmicos na indústria metalúrgica

# Principais rotas de exposição a PCB: dieta



# PCBs - Efeitos na saúde

- As PCBs apresentam ampla gama de mecanismos de ação para o desenvolvimento de efeitos tóxicos, que variam com o grau de halogenação, bem como a conformação molecular.
- A exposição de animais a altos níveis de PCBs por curto prazo produziu efeitos hepáticos, hematológicos e endócrinos, danos renais e eventualmente a morte.
- Estudos epidemiológicos da exposição crônica às PCBs encontraram alterações hepáticas, imunológicas, oculares, dérmicas e na tireóide, efeitos neurocomportamentais, redução do peso ao nascer, toxicidade reprodutiva e aumento na incidência de tumores.
- A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classifica as bifenilas policloradas como cancerígenas para o ser humano (Grupo 1)

# PCBs - Efeitos na saúde

- ❖ Efeitos em humanos após a exposição a altos níveis:
  - Erupção cutânea, inflamação das pálpebras
  - Hiperpigmentação – CHLORACNE
  - Dor de cabeça, vômito
- ❖ Efeitos da exposição a longo prazo:
  - Toxicidade - hepática, imunológica, reprodutiva e dérmica
- ❖ Exposição de fetos às PCB:
  - Alterações neurais e no desenvolvimento
  - Diminuição do “score” psicomotor
  - Efeitos na memória recente e de aprendizado
  - Efeitos a longo prazo na função intelectual

# PCB: Incidentes com efeitos para a saúde humana

Efeitos tóxicos a altos níveis de exposição, acidental ou ocupacional:

- ❖ Dérmico
- ❖ Ocular
- ❖ Alteração no sangue e na enzima hepática
- ❖ Respiratório
- ❖ Sistema imunológico
- ❖ Sistema neurológico
- ❖ Reprodutivo
- ❖ Desenvolvimento

**“Yusho” (1968-1973) - Japão**

- Óleo de arroz contaminado
- Doentes: 1.200
- Mortos: 22
- Efeitos: hipersecreção ocular
- Erupção acneiforme e hiperqueratose da pele
- Escurecimento da pele, unhas e mucosas
- Fadiga
- Perda da sensibilidade das extremidades
- Forte dor de cabeça
- Náuseas
- Crianças de mães expostas: escurecimento da pele e unhas; secreção nos olhos

# POP – Poluentes Orgânicos Persistentes

## PRAGUICIDAS

Aldrin  
Dieldrin  
Clordano  
DDT  
Endrin  
Heptacloro  
Mirex  
Toxafeno

## SUBSTÂNCIAS INDUSTRIAIS

PCBs (bifenilas policloradas)  
HCB (hexaclorobenzeno)

## SUBPRODUTOS NÃO INTENCIONAIS

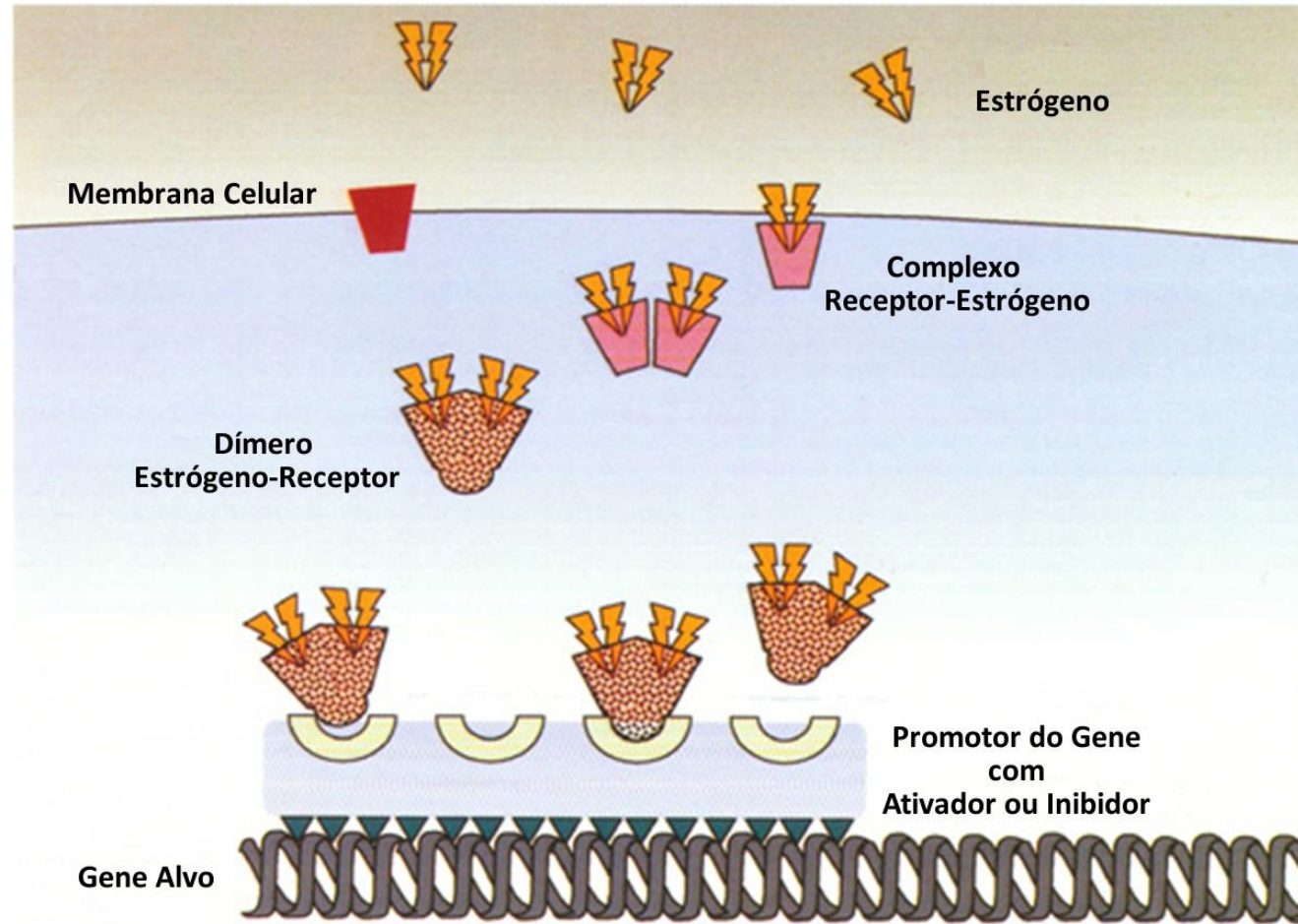
Dibenzodioxinas  
Dibenzofuranos

Convenção de Estocolmo (2004): tratado global aprovado pela comunidade internacional liderada pela UNEP – para eliminar a produção e o uso dos 12 POP.

# Interferência endócrina

- Substância química mimetiza ou antagoniza um hormônio, altera a taxa de síntese ou metabolismo de um hormônio, ou induz genes que alteram a função hormonal
- Estudos da população norteamericana – alterações na idade do início da puberdade, função de tiróide, níveis de hormônios sexuais e aumento da incidência de diabetes relacionada a níveis de PCB, 3 organoclorados (DDE, hexaclorobenzeno e mirex) e chumbo.

# Como o estrógeno ativa a transcrição



Estimula:

- ✓ Proliferação celular
- ✓ Diferenciação celular



# Avaliação de riscos à saúde



SEGURO ?



# Avaliação de risco

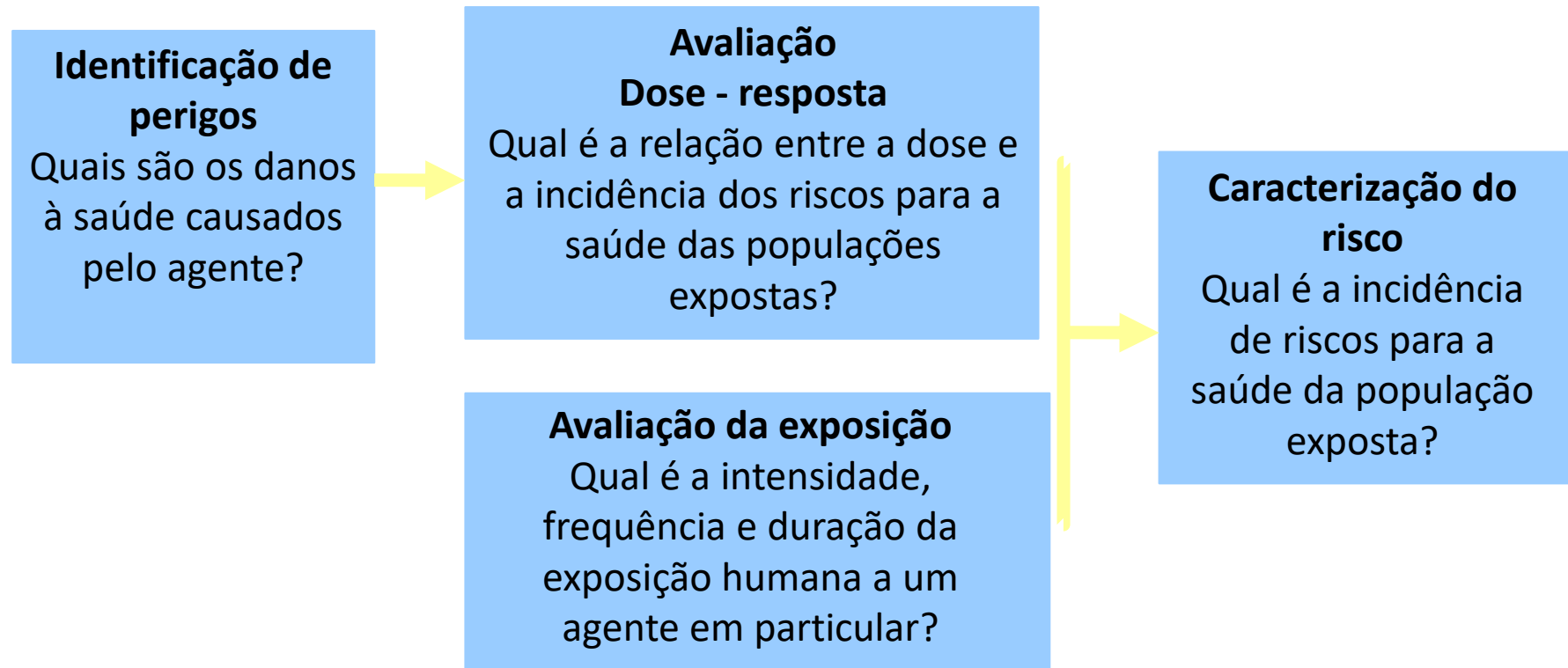
## Risco

- É a probabilidade de ocorrer um efeito nocivo devido a exposição a uma substância química

$$\text{Risco} = \text{Toxicidade} \times \text{Exposição}$$

# Avaliação de risco

Processo que caracteriza de forma sistemática e científica a probabilidade de um ou mais efeitos adversos ocorrerem em indivíduos de uma população humana como resultado da exposição a agentes ou situações perigosas.



## Exemplo: Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

- **Efeitos não-carcinogênicos**

DRf =  $2 \times 10^{-5}$  mg/kg-dia (USEPA, 1996)

Efeitos imunológico e ocular

Alocação: 50% (Voorspoels et al., 2008)

ISTP = 0.07 µg/kg-week

RfD – Dose de referência : estimativa da dose (com incerteza de mais de uma ordem de grandeza) à qual uma população humana pode estar exposta diariamente sem efeitos adversos para a saúde.

ISTP – Ingestão semanal tolerável provisória - quantidade de uma substância que se pode consumir por semana, durante toda a vida sem risco apreciável à saúde

## Exemplo: Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

### EXPOSIÇÃO

$$PIS = \frac{C_m \times IP}{PC}$$

Onde,

PIS = Provável ingestão semanal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ -semana)

$C_m$  = Concentração de PCB totais nos peixes ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

IP = Consumo de pescado (g/semana)

PC = Peso corporal (kg)

Peixe	Bagre	Tilápia
$C_m$	79,62	2,38

	Adultos	Crianças (1-4 anos)	Crianças (5-11 anos)
PC	70	14,4	26,4
IP	420	70	98

## Exemplo: Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

### PIS – Provável ingestão semanal calculada

Peixe	PIS ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo – semana)		
	Adultos	Criança (1-4 anos)	Criança (5-11 anos)
Bagre	0.4777	0.3870	0.2956
Tilápia	0.0143	0.0116	0.0088

## Exemplo: Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

### Quociente de perigo calculado

$$QP = \frac{\text{Exposição}}{\text{Perigo}} = \frac{\text{PIS}}{\text{ISTP}}$$

QP > 1 Há risco

QP < 1 Não há risco

Sendo ISTP\* = 0,07 µg/kg-semana

Peixe	QP		
	Adultos	Criança (1-4 anos)	Criança (5-11 anos)
Bagre	6.82	5.53	4.22
Tilápia	0.20	0.17	0.13

\*ISTP – Ingestão semanal tolerável provisória - quantidade de uma substância que se pode consumir por semana durante toda a vida sem risco apreciável à saúde.

## Exemplo: Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

- Efeitos cancerígenos

$$\text{Limite de Consumo} = \frac{R \times PC}{SF \times Cm}$$

Onde,

Slope factor (SF): 2 por mg/kg-dia (USEPA, 1997)

Risco aceitável (R): 1 em 100.000

Cm: Concentração de PCBs totais nos peixes ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

SF – Fator de inclinação



**Exemplo:** Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

Peixe	$C_m$	Limite de consumo (kg/dia)		
		Adultos (70 kg)	Crianças 1-4 anos (14,4 kg)	Crianças 5-11 anos (26,4 kg)
Bagre	79,62	4,4E-03	9,04E-04	1,66E-03
Tilápia	2,38	1,47E-01	3,03E-02	5,55E-02

**Exemplo:** Risco do consumo de peixe proveniente de área contaminada com PCB

$$\text{Número de refeições} = \frac{\text{Limite de Consumo} \times T}{\text{TR}}$$

Peixe	Número mensal de refeições		
	Adultos	Crianças (1-4 anos)	Crianças (5-11 anos)
Bagre	0,59	0,12	0,22
Tilápia	19,72	4,05	7,44

Onde,

T = Período de consumo (dia) (ex.: 1 mês = 30,44 dias)

TR = Quantidade de pescado equivalente a uma refeição (kg)

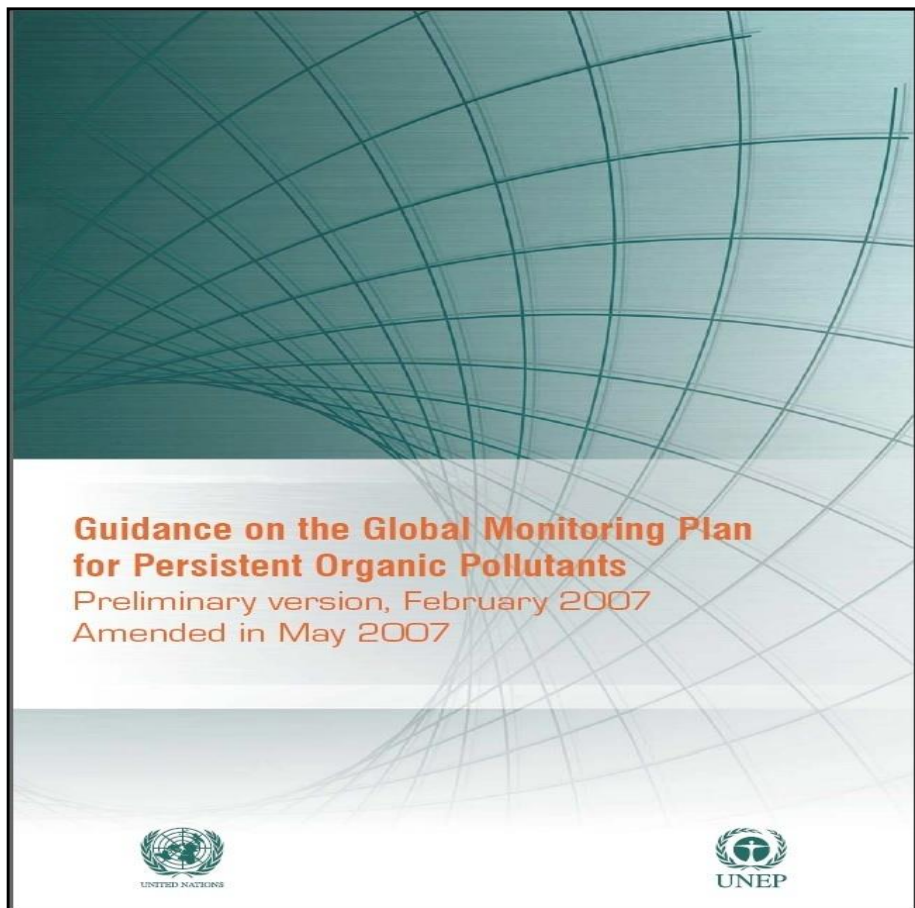
(ex.: 1 refeição de pescado é equivalente a 0,227 kg)

## Recomendações

- As organizações responsáveis pela segurança alimentar e saúde pública devem avaliar cuidadosamente os processos que envolvem riscos de contaminação ambiental, principalmente aquela que pode atingir a cadeia alimentar e implementar monitoramento do alimento animal.
- É muito importante o monitoramento dos compartimentos ambientais pelos órgãos de meio ambiente para tomada de ações de prevenção e remediação de áreas contaminadas.
- Devido aos graves efeitos à saúde das dioxinas e PCBs, principalmente os distúrbios hormonais, medidas devem ser adotadas no sentido de diminuir a exposição a esses contaminantes.



# UNEP – Guidance on the Global Monitoring Plan (GMP)



Transporte regional e global  
Série história (tendência)

<http://www.pops.int>

New Revised edition: 2013

# Capacidade analítica - CETESB

Compostos	Matrizes	Preparação de amostras	Equipamentos
POC PCB	Água Solo/Sedimento Resíduos Sólidos Biota	Ext.: Líq/Líq, soxhlet, microondas Cleanup: GPC, sílica, florisil	GC- $\mu$ ECD GC-MSMS
Dioxinas , Furanos, dl-PCB	Soil/Sedim. Resíduo sólido Biota Ar emissão	Ext: Soxhlet, microondas Cleanup: sílica multicamadas, alumina, carvão	GC-HRMS
POC PCB Dioxinas e furanos	Ar ambiente	Ext.: Soxhlet Cleanup: GPC, sílica, alumina.	GC- $\mu$ ECD (MS-NCI) GC-MSMS GC-HRMS

# POPs em leite humano na Suécia

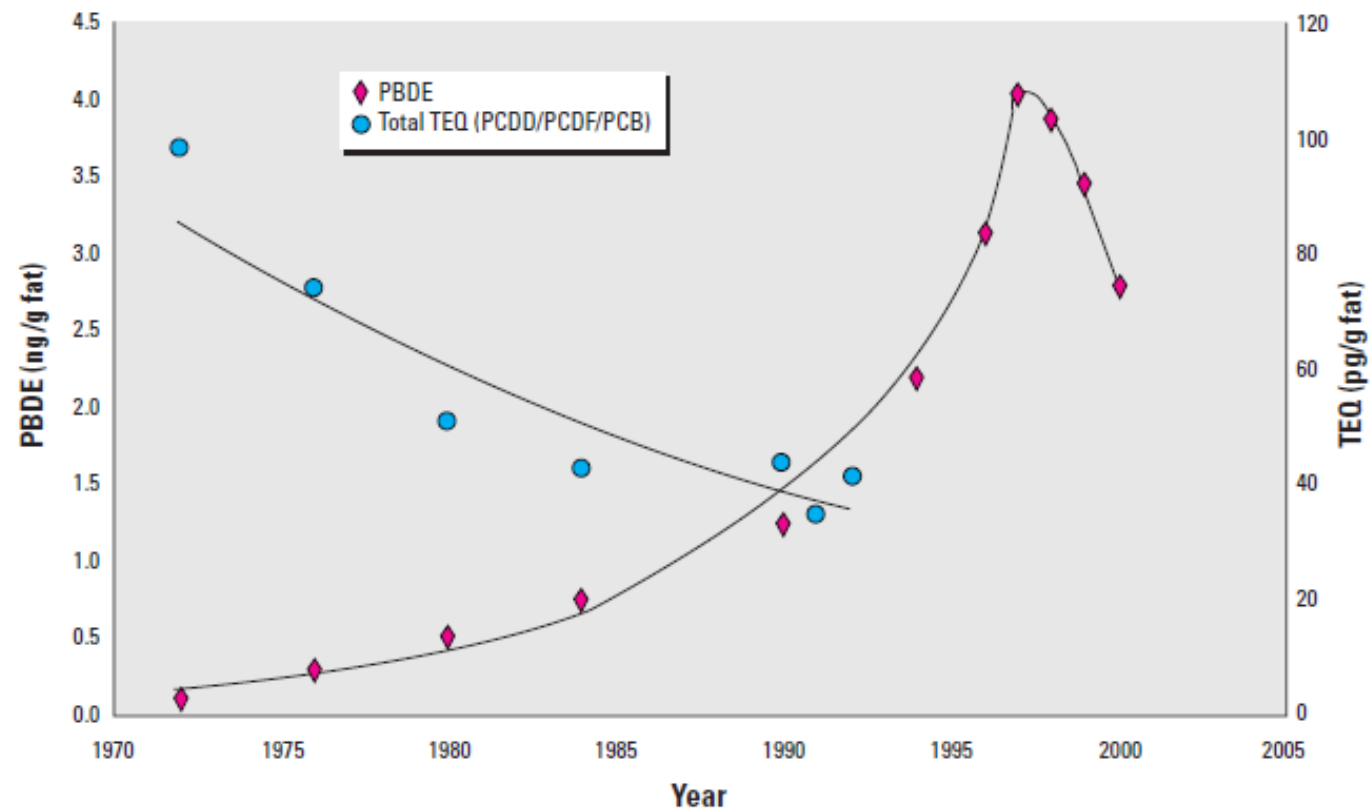
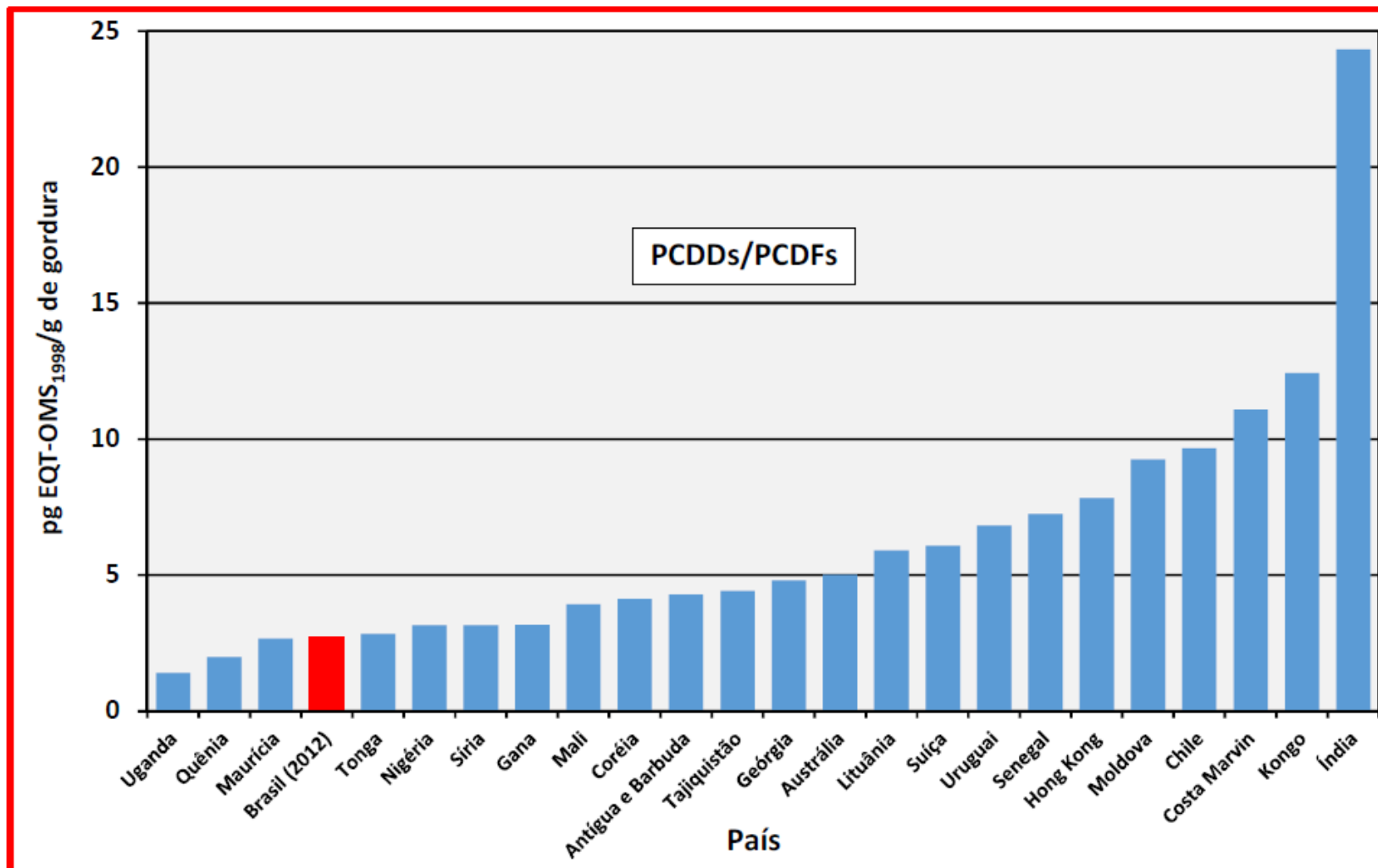


Figure 1. Organohalogen compounds in breast milk in Sweden. Data from Norén and Mieronyté (1) and Guvenius and Norén (2).

Níveis médios de PCDDs/PCDFs encontrados em leite humano de 23 países no período de 2008/2009 comparados com o nível médio encontrado no Brasil em 2012 (adaptado de Malisch et al, 2010)

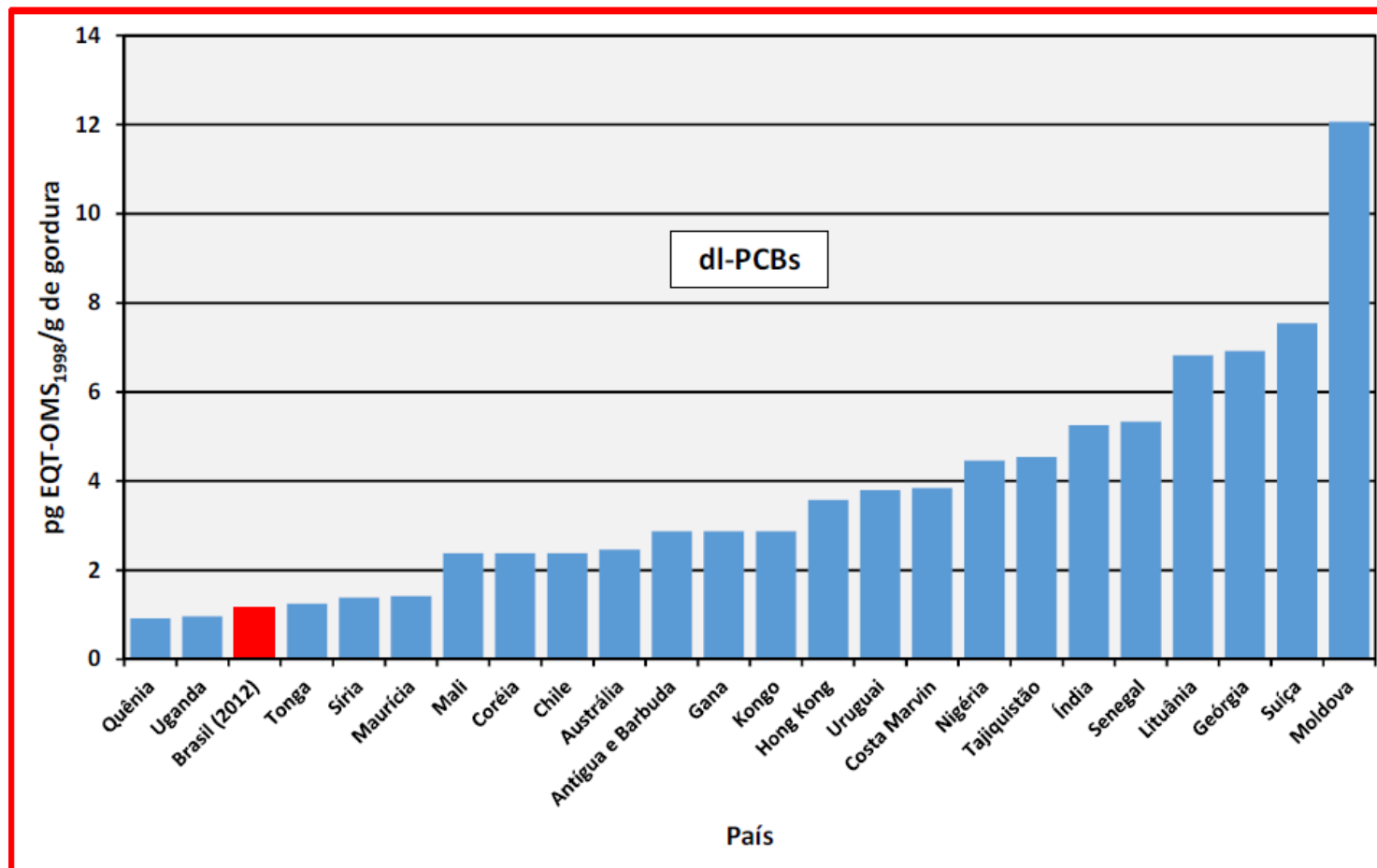


FIOCRUZ, 2014

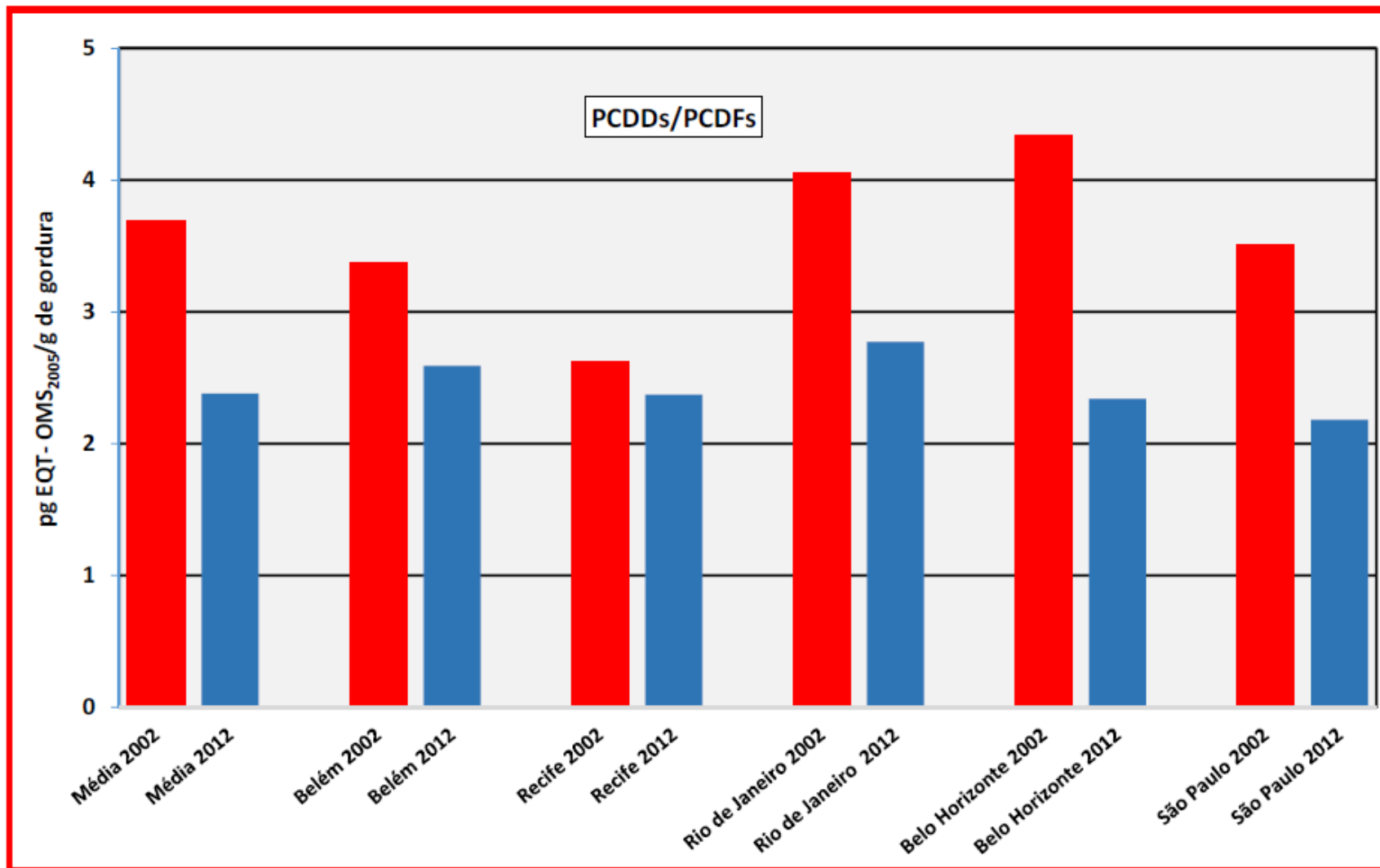




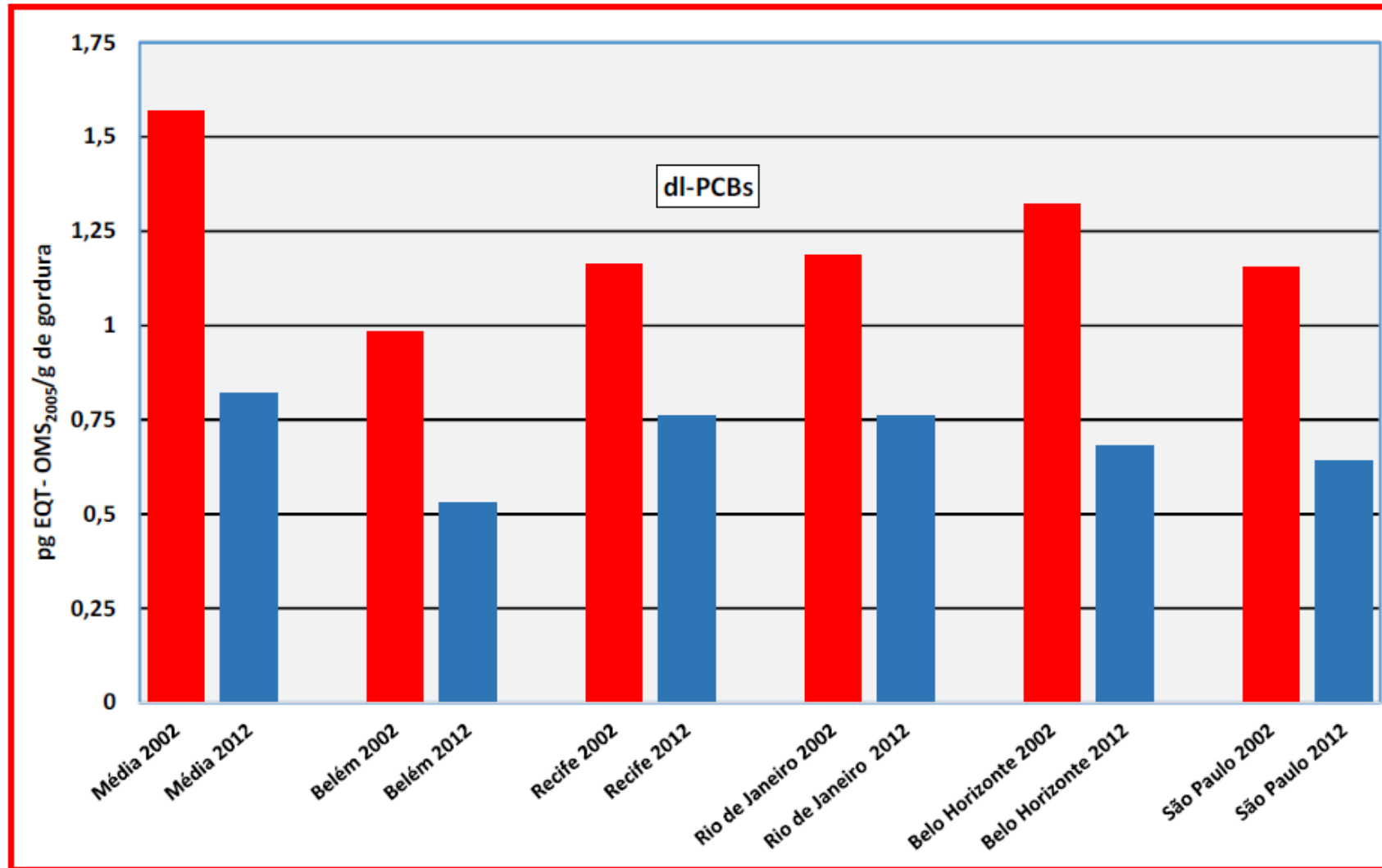
Níveis médios de dl-PCBs encontrados em leite humano de 23 países no período de 2008/2009 comparados com nível médio encontrado no Brasil em 2012 (adaptado de Malisch et al, 2010)



# Comparação dos níveis de PCDDs/PCDFs em leite humano do Brasil encontrados no estudo de 2002 e 2012



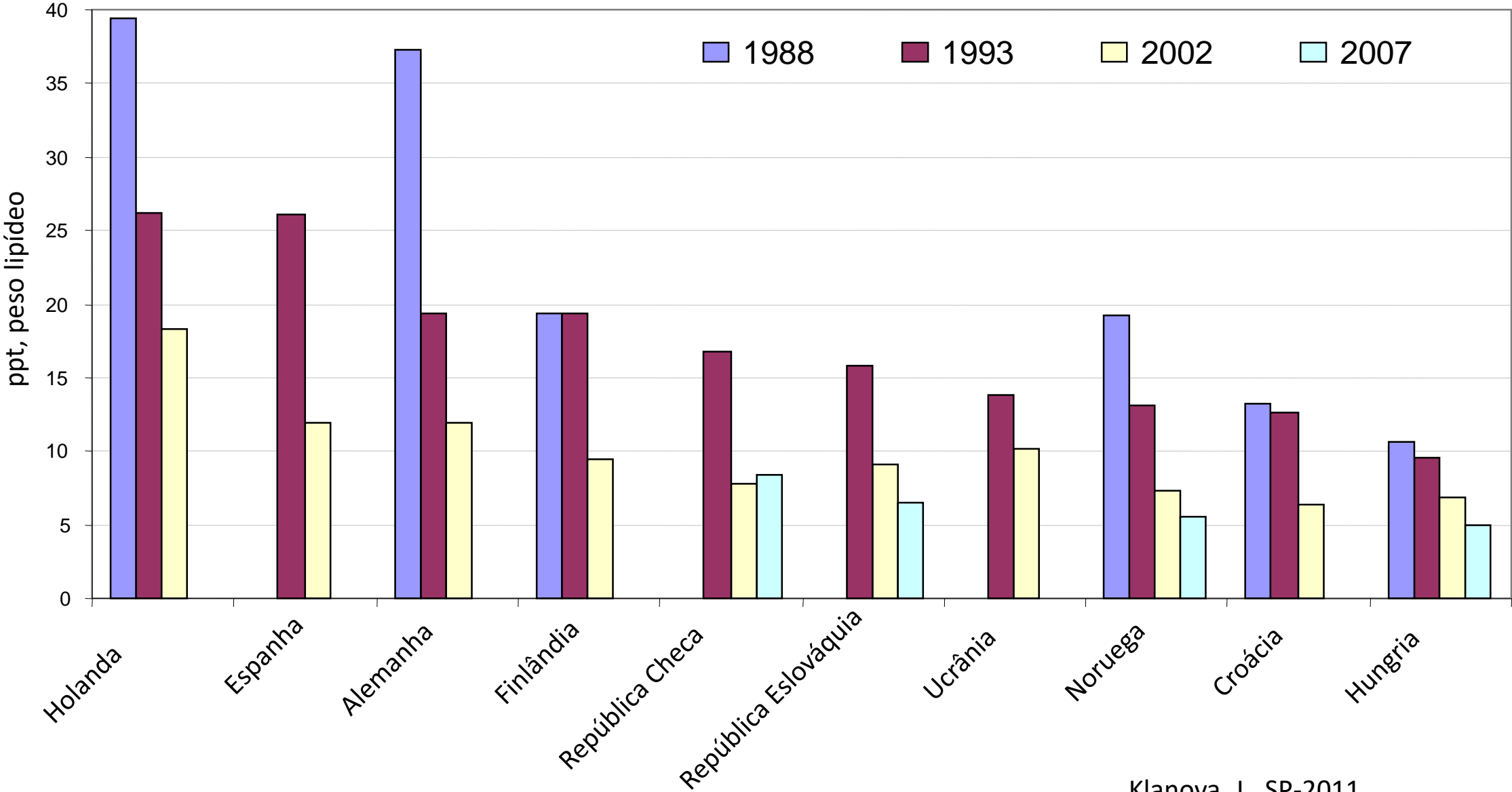
# Comparação dos níveis de dl-PCBs em leite humano do Brasil encontrados no estudo de 2002 e 2012



FIOCRUZ, 2014

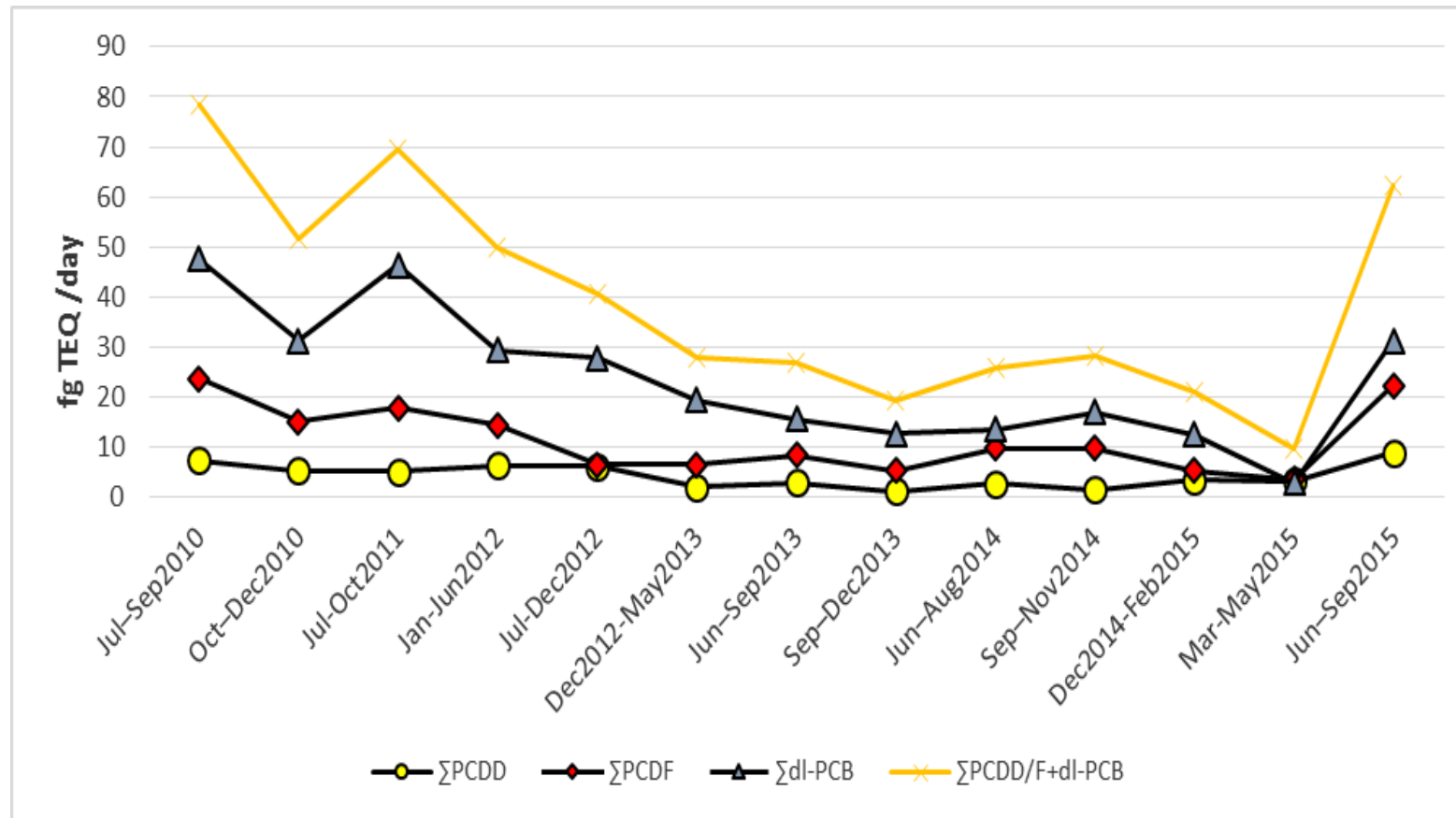


# Time trends in PCDD/F levels in human milk (WHO Exposure Studies)



Klanova, J., SP-2011

# PCDD, PCDF and dl-PCB levels (fg TEQ/day) in São Paulo City, 2010-2015





***Obrigada!***

CETESB - CIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO  
[www.cetesb.sp.gov.br](http://www.cetesb.sp.gov.br)

