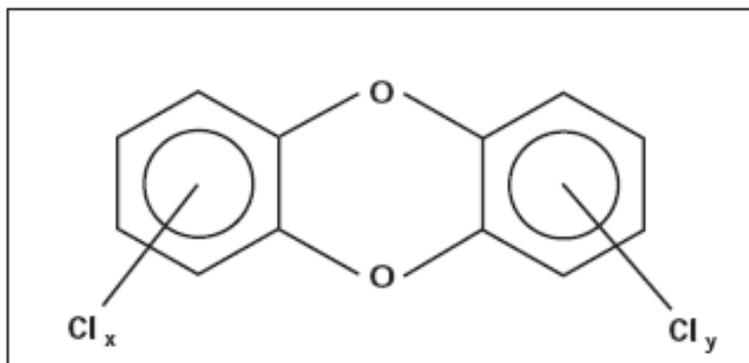
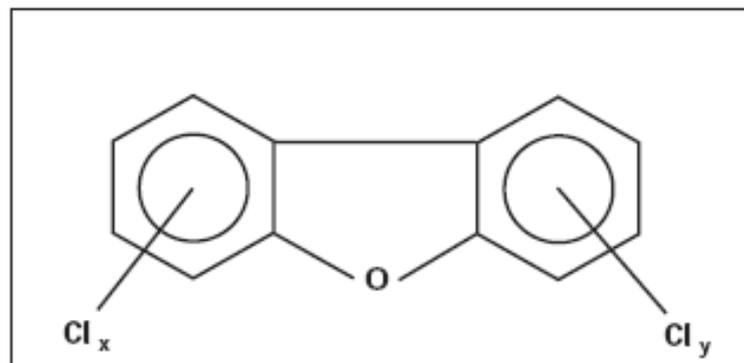


Dibenzodioxinas e dibenzofuranos policlorados



Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), general formula

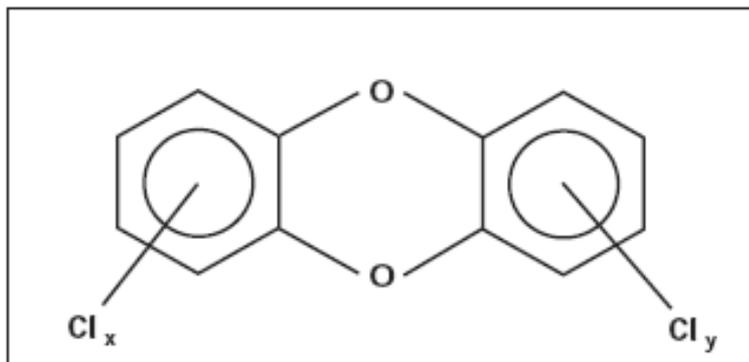


Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), general formula

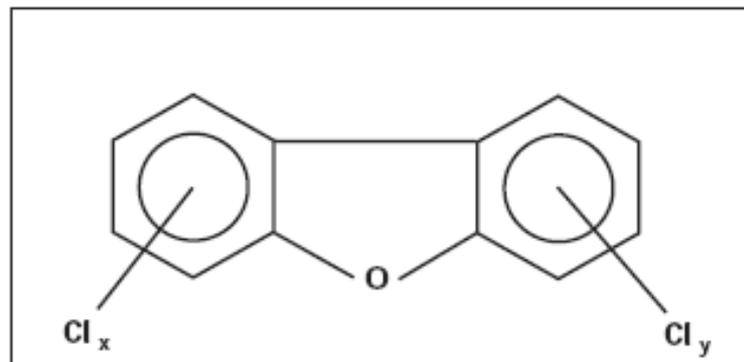
Objetivos da aula

- ▶ Entender o que são dibenzodioxinas e dibenzofuranos policlorados, fontes de contaminação, modos de ação, efeitos tóxicos, procedimentos em caso de contaminação
- ▶ Entender os conceitos de equivalente tóxico (TEQ) e fator de equivalência tóxica (TEF)

O que são?



Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), general formula



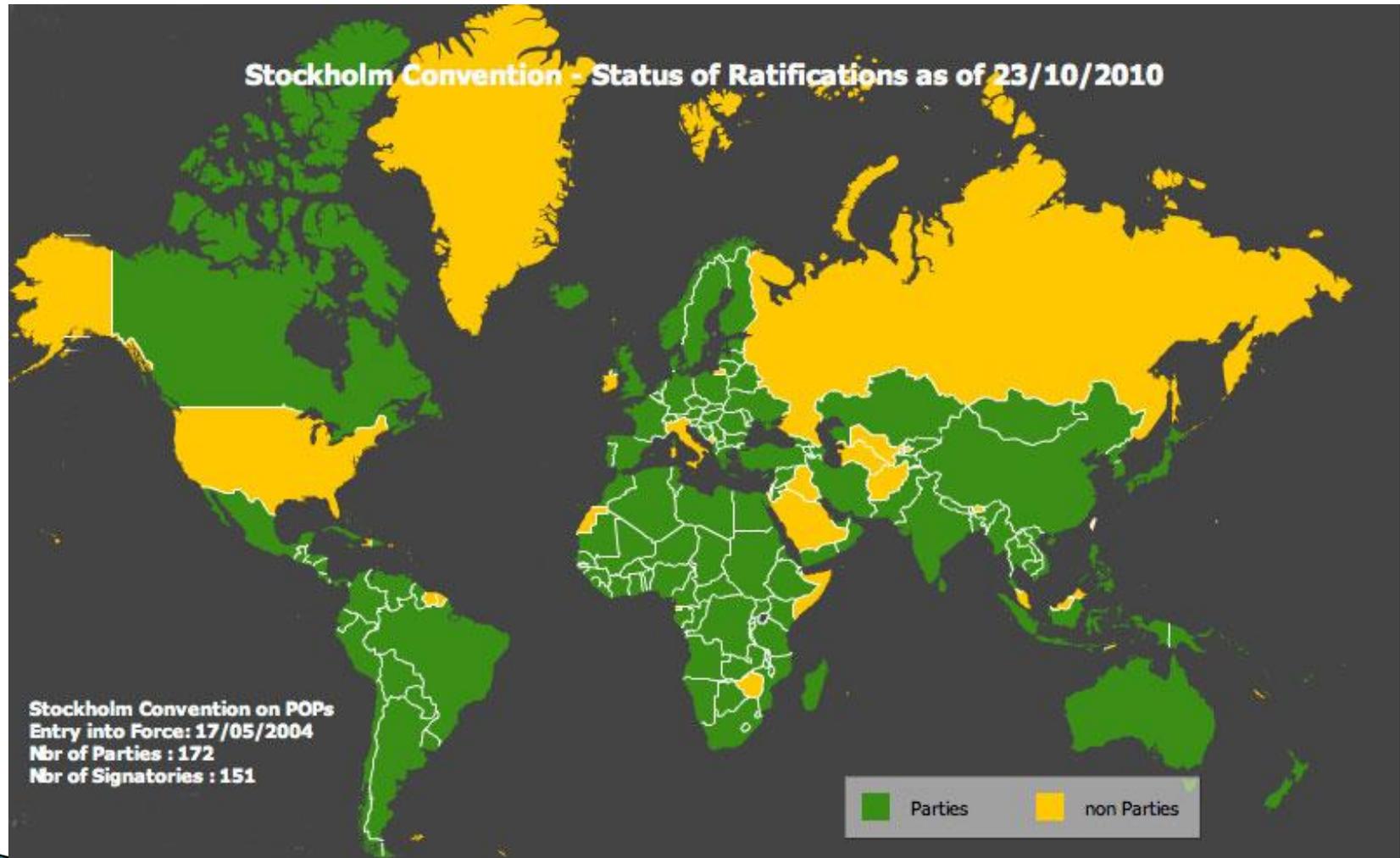
Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), general formula

“**POPs**” – aldrin, clordano, DDT, dieldrin, endrin, heptacloro, mirex, toxafeno, PCBs, hexaclorobenzeno, **dioxinas e furanos**

<http://www.pops.int/TheConvention/ThePOPs/The12InitialPOPs/tabid/296/Default.aspx>

<http://www.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs/tabid/2511/Default.aspx>

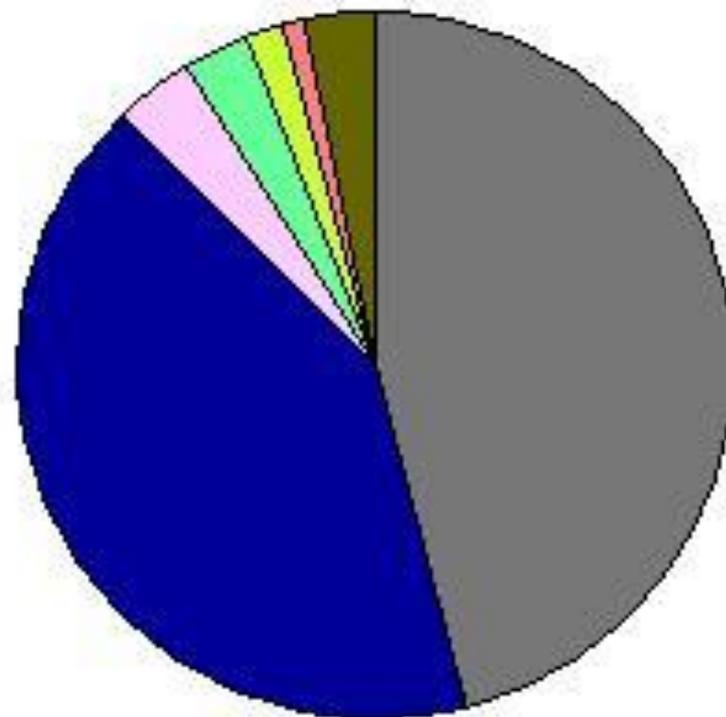
Convenção de Estocolmo (2001)



Acordo internacional para restringir, reduzir e eliminar a produção, o uso, a liberação e o armazenamento de POPs

Fontes de emissão de PCDDs/PCDFs

Indicadores ambientais de atividade antropogênica



- Municipal waste incineration
- Metal smelting/refining
- Hospital waste incineration
- Domestic combustion
- Combustion of coals and lignite
- Traffic (vehicle fuel combustion)
- Other

PCDDs / PCDFs

Propriedades físico-químicas

- ▶ Alto ponto de ebulição
- ▶ Baixa pressão de vapor
- ▶ Solubilidade em água extremamente baixa
- ▶ Quanto maior a massa molecular e maior o número de átomos de cloro, menor a solubilidade em água

PCDDs / PCDFs

- ▶ Bioacumulação
- ▶ Bioconcentração
- ▶ Biomagnificação na cadeia alimentar

Emissões atmosféricas → ar → deposição → cadeias alimentares terrestres/aquáticas → dieta humana

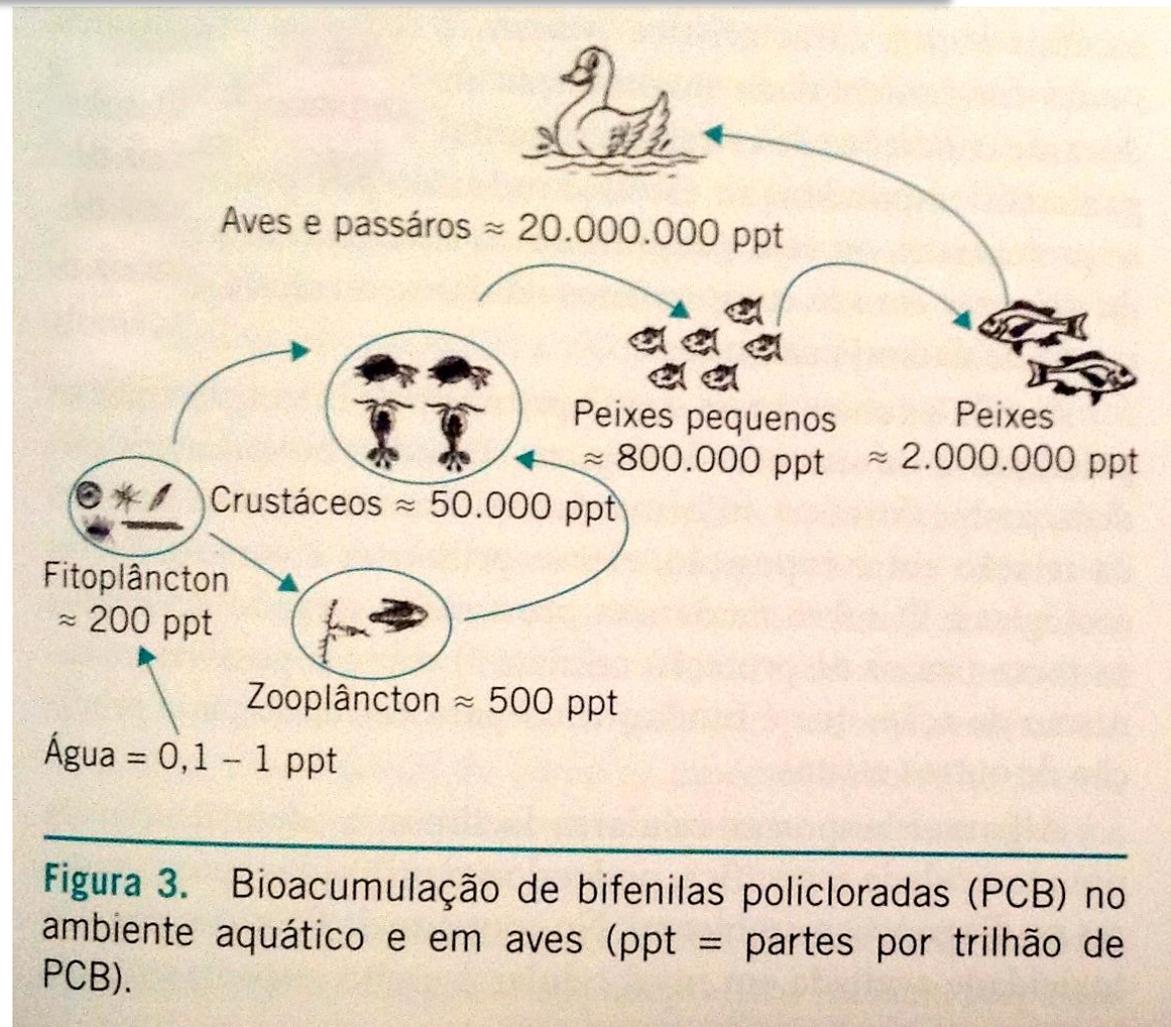
Meia-vida de 7 a 9 anos em humanos

Definições

Bioacumulação

Bioconcentração

Biomagnificação

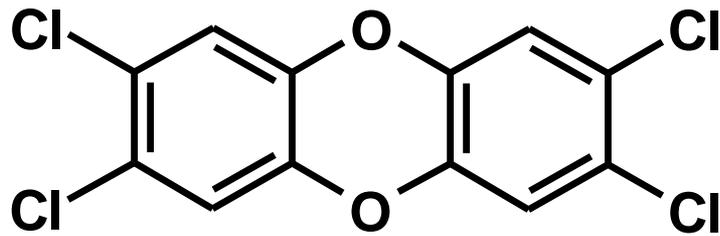


Dibenzodioxinas e Dibenzofuranos

210 congêneres no total

- 75 de PCDDs

- 135 de PCDFs



(2,3,7,8-TCDD)

congêneres mais tóxicos

→ Resíduos da queima de matéria orgânica na presença de produtos contendo cloro

→ Grande parte da exposição humana é atribuída aos alimentos ingeridos (carne, peixe, laticínios)

Fatores de equivalência tóxica (TEF)

Congêneres	WHO-TEF
<u>PCDDs</u>	
2,3,7,8-TCDD	1
1,2,3,7,8-PeCDD	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01
OCDD	0.0001
<u>PCDFs</u>	
2,3,7,8-TCDF	0.1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.05
2,3,4,7,8-PeCDF	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01
OCDF	0.0001

A toxicidade da mistura de congêneres em uma amostra, expressa como **equivalente tóxico (TEQ)**, pode ser calculada multiplicando-se a quantidade ou concentração das substâncias individuais pelo respectivo TEF e somando-se os resultados.

Congêneres de dioxina	Concentração em solo (ng/kg)	TEF	TEQ
2,3,7,8-TCDD	10	1	10
1,2,3,7,8-PeCDD	20	0.5	10
1,2,3,4,7,8-HxCDD	30	0.1	3

Concentração total: 60 ng/kg

TEQ total: 23 ng/kg

Limite na Europa : 100 ng I-TEQ/kg de solo (peso seco) – 100 ppt
 Limite EUA : 1 ng I-TEQ/kg de solo (peso seco) – 1 ppt
 No Brasil não há legislação específica tratando das concentrações de PCDDs/PCDFs no solo e ar

Ingestão diária máxima tolerável (TDI): 4 pg TEQ/kg de peso corpóreo

Há o objetivo de redução para abaixo de 1 pg TEQ/kg de peso corpóreo/dia

Average daily intake of PCDD/Fs
pg/d (I-TEQ)

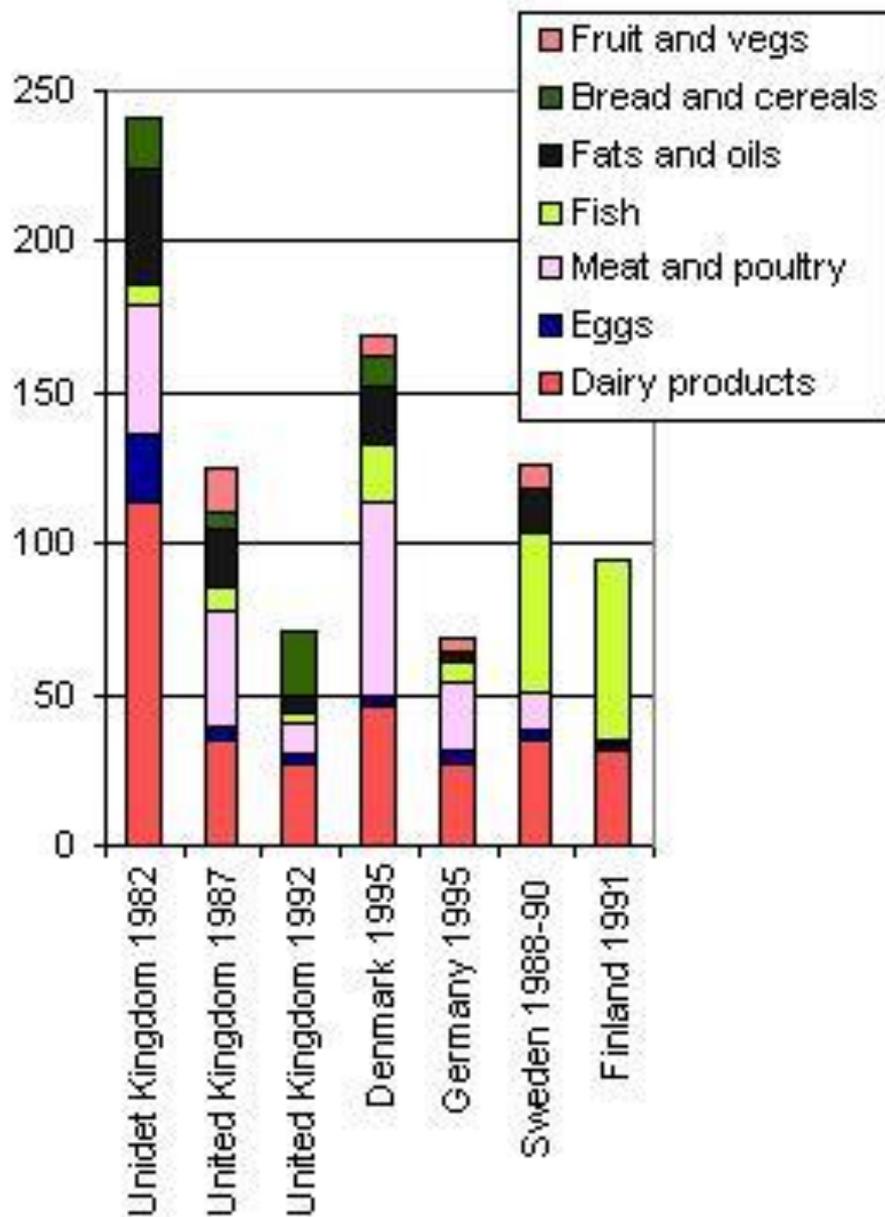
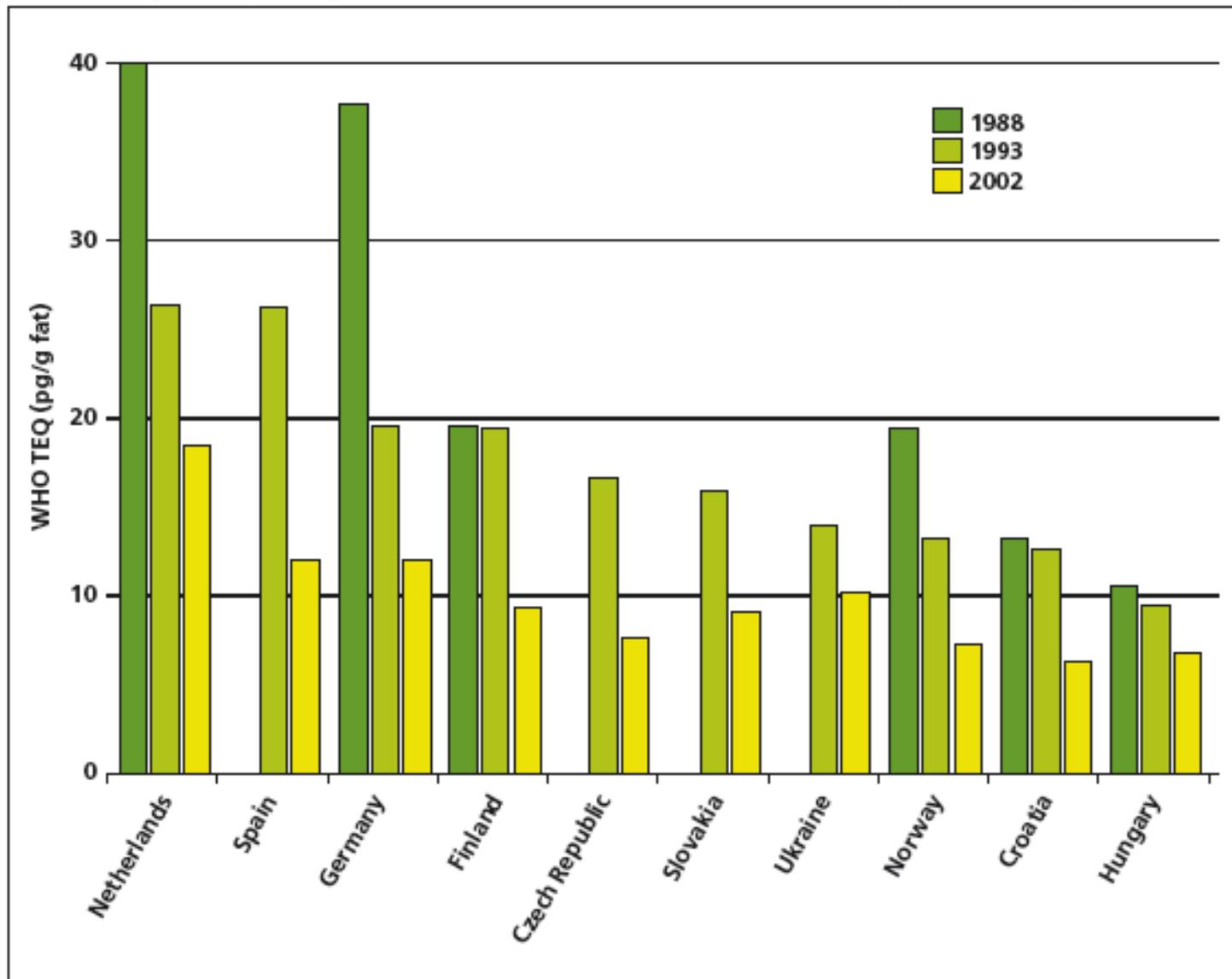


Fig. 6.4. Temporal trends in the levels of dioxins and furans in human milk in various countries participating in consecutive rounds of the WHO exposure study



Source: van Leeuwen et al. 2002.

Leite: uma das vias de excreção

As outras são fezes (bile) e urina

▶ Bebês em fase de amamentação nos EUA:

- Ingestão diária de 35 – 53 pg TEQ/kg de peso corpóreo

Efeitos da exposição

- ▶ indução de CYP1A1 e CYP1A2
- ▶ cloracne
- ▶ estresse oxidativo
- ▶ endometriose
- ▶ dano hepático
- ▶ dano renal
- ▶ interferência no desenvolvimento neurocomportamental, cognitivo
- ▶ interferência no desenvolvimento do sistema reprodutor
- ▶ imunotoxicidade
- ▶ aumento de triglicérides
- ▶ mutagênese, promoção de tumor, carcinogênese, teratogênese

Receptor de hidrocarbonetos aromáticos (AhR)

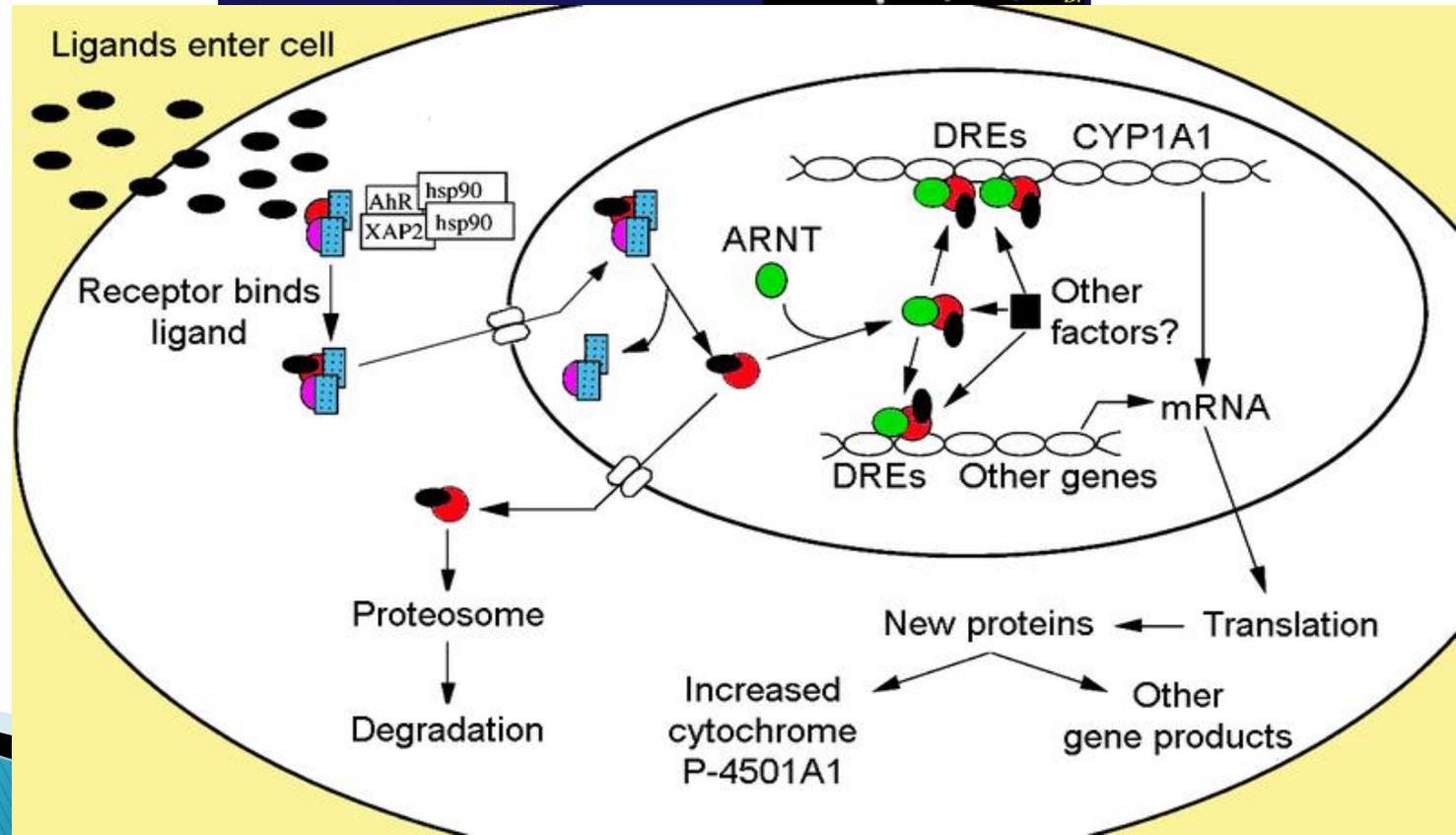
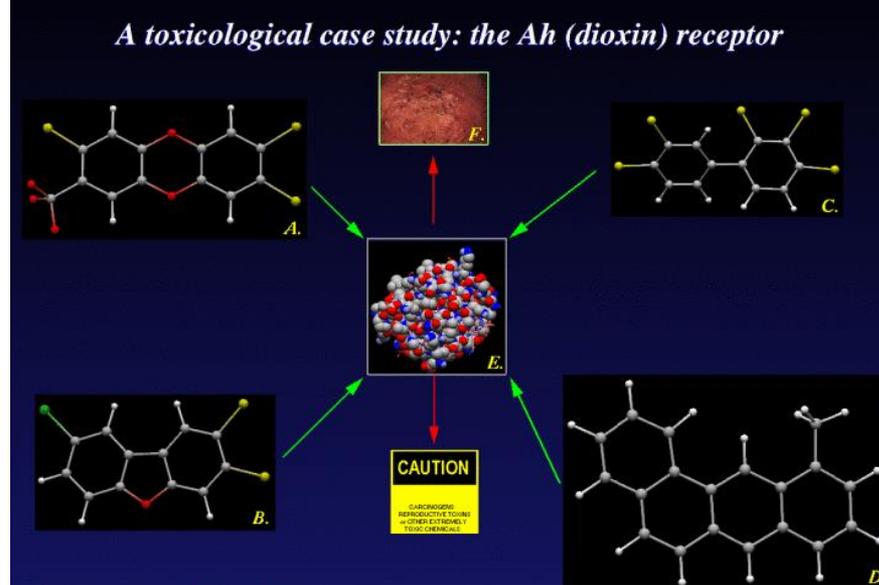


Table 2. Chronic and acute effects of exposure to PCDD/F^{6,8,12}

Properties	Organic, semi-volatile non-degradable, bioaccumulating.
Health effects	Carcinogenic, mutagenic (in vitro and in vivo), teratogenic in animals
Main exposure	Uptake via contaminated crops and grazing livestock as well as their by-products (Milk, meat and fat) and in minor extension contaminated food from some industrial processes
Acute exposure	Tiredness, increase of triglycerides levels, skin irritation (hyperkeratosis evolving into chloracne), headaches, neuropathy, bronchitis, respiratory infections, hypertrophy, hyperplasia, increase of neonatal death and still-births
LD ₅₀ (µg/Kg)	Mouse=0,6-2,0; Rhesus ape=70; Dog=200-300; Rabbit=115; Hamster=1100-5000
Chronic exposure	Tiredness, loss of appetite and libido, increase of infertility in animals and man, Kidney and hepatic lesions evolving to cancer, intestine mucous mutagenesis. Statistic increase of the risks for the following cancers: soft tissue sarcoma, lung, non-Hodigkin lymphoma, multiple myeloma, oral cavity, leukemia, ovarian, thyroid and breast cancer
NOAEL	Rat=1 ng I-TEQ/kg KG/day; Rhesus ape=100 pg I-TEQ/kg KG/day
ADI (p-I-TEQ/kg KG/day)	Kociba <i>et al.</i> =1-10; Bowman <i>et al</i> =1,0

Desordens acneiformes

- ▶ Cloracne → ocorre inicialmente na face e pode se espalhar para outras áreas. Não responde bem a tratamento, pode levar de 2 a 3 anos para melhorar e podem ocorrer feridas



Exposição a substâncias poli-halogenadas (bifenilas policloradas e polibromadas, dibenzodioxinas e furanos policlorados, benzenos, azobenzenos e naftenos policlorados, fenóis clorados, etc)



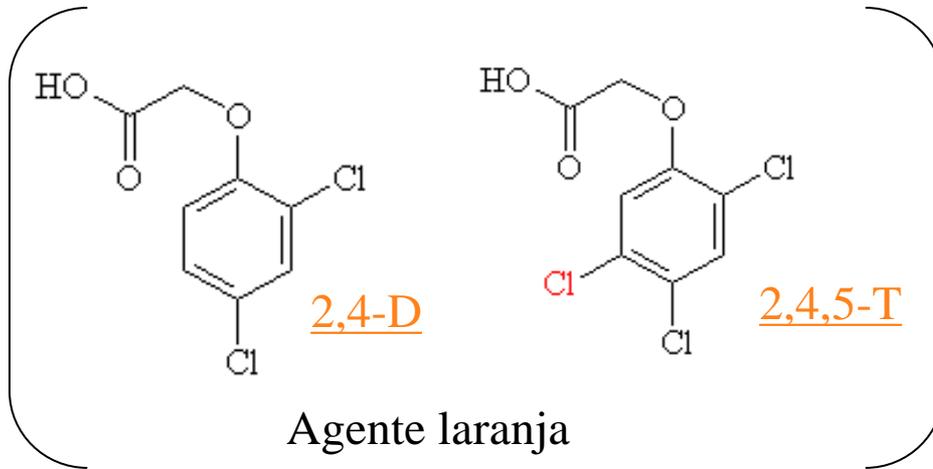
Vítimas do Agente Laranja utilizado na guerra do Vietnam (1959 - 1975)

Liberação de mais de 366 kg TEQ de dioxinas durante a guerra



www.alexisduelos.com

Herbicidas Fenoxiacéticos



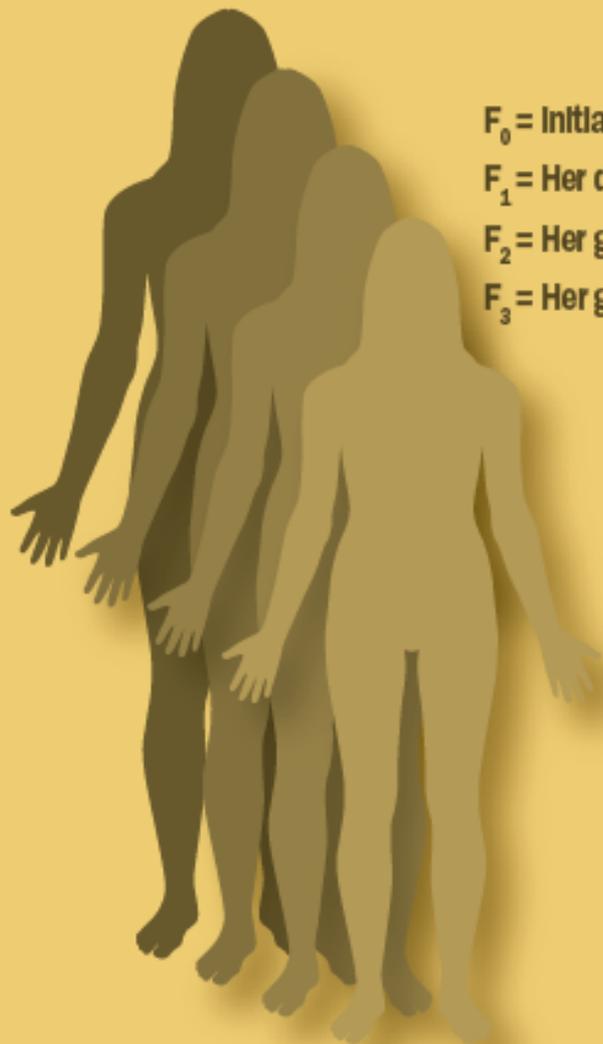
Processo de síntese do 2,4,5-T pode levar à geração de TCDD, a qual contamina a formulação



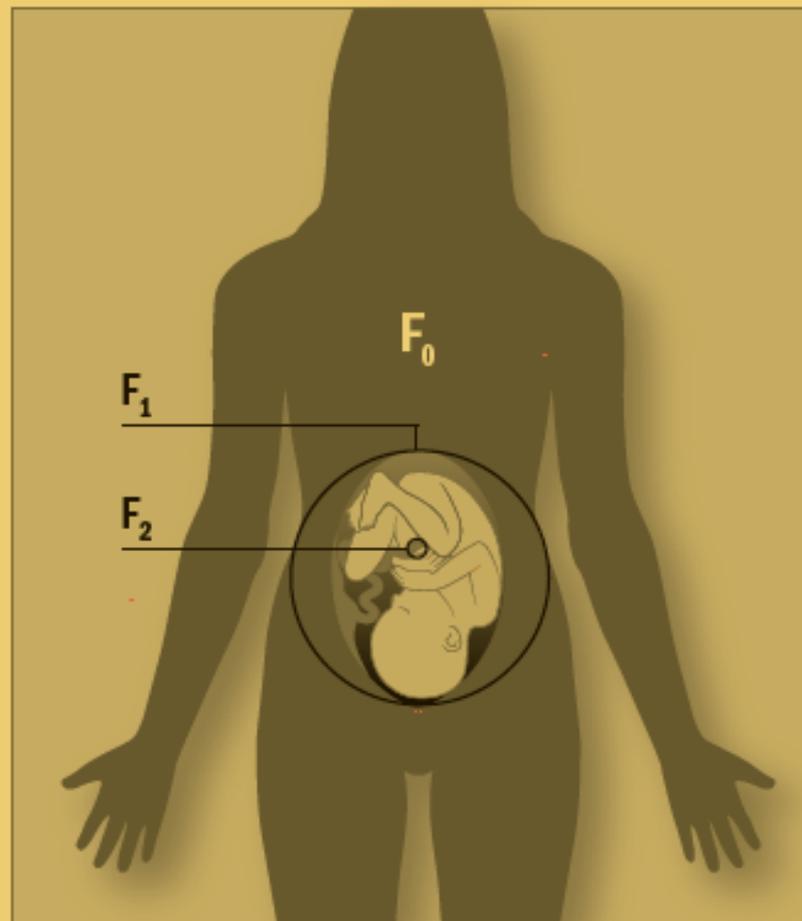
“A light plane sprays some of the 19 million gallons of defoliant used in Vietnam. Each plane could destroy 350 acres of forest per run. A spray run took less than 4 minutes, used 1,000 gallons of Agent Orange and was often sprayed by 3 planes flying side by side. That meant 1 run equaled 1,000 acres of jungle destroyed.”

Uncertain Inheritance

Transgenerational Effects *of* Environmental Exposures



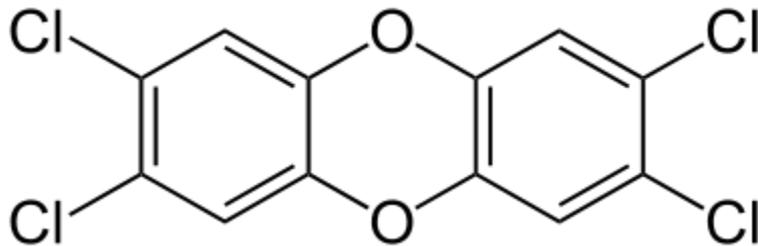
F₀ = Initially exposed woman
F₁ = Her daughter
F₂ = Her granddaughter
F₃ = Her great-granddaughter



When a pregnant woman is exposed to an environmental agent, the exposure extends not only to herself (F₀) and her unborn child (F₁), but also to the germ cells developing within the fetus (F₂). Animal studies have demonstrated chemical effects that extend a generation further still—to the F₃ generation, the first generation not directly exposed to the original agent. Human studies to date have shown effects only through the F₂ generation. Joseph Tart/EHP

Desastre de Seveso, 1976

- ✓ 10 de julho de 1976. Indústria química ICMESA. Acidente liberando vários quilogramas da dioxina (TCDD):



2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

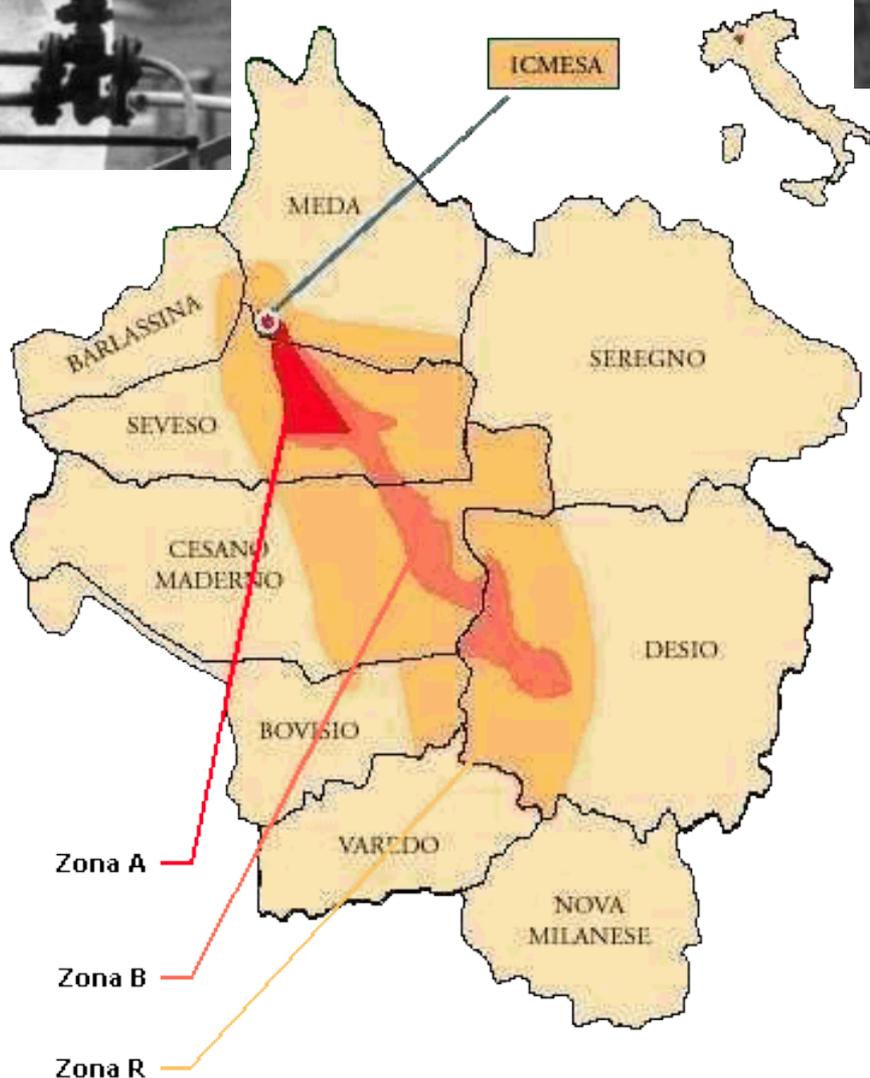


Acidente em Seveso – Itália

- ▶ Em 10/07/1976 houve um acidente em uma indústria de manufatura de triclorofenol próximo a Seveso, resultando em uma das mais altas concentrações de TCDD em uma área residencial (exposição de ~37.000 pessoas)



Após ~1 hora de vazamento, foi estimada a liberação de 30 kg de dioxinas que foram depositadas em uma área de aproximadamente 18 km² ao redor da indústria



- Amostras de sangue de ~ 30.000 vítimas foram coletadas logo após o acidente e congeladas

- 220.000 pessoas passaram a ser acompanhadas clinicamente desde então

Acidente em Seveso – Itália

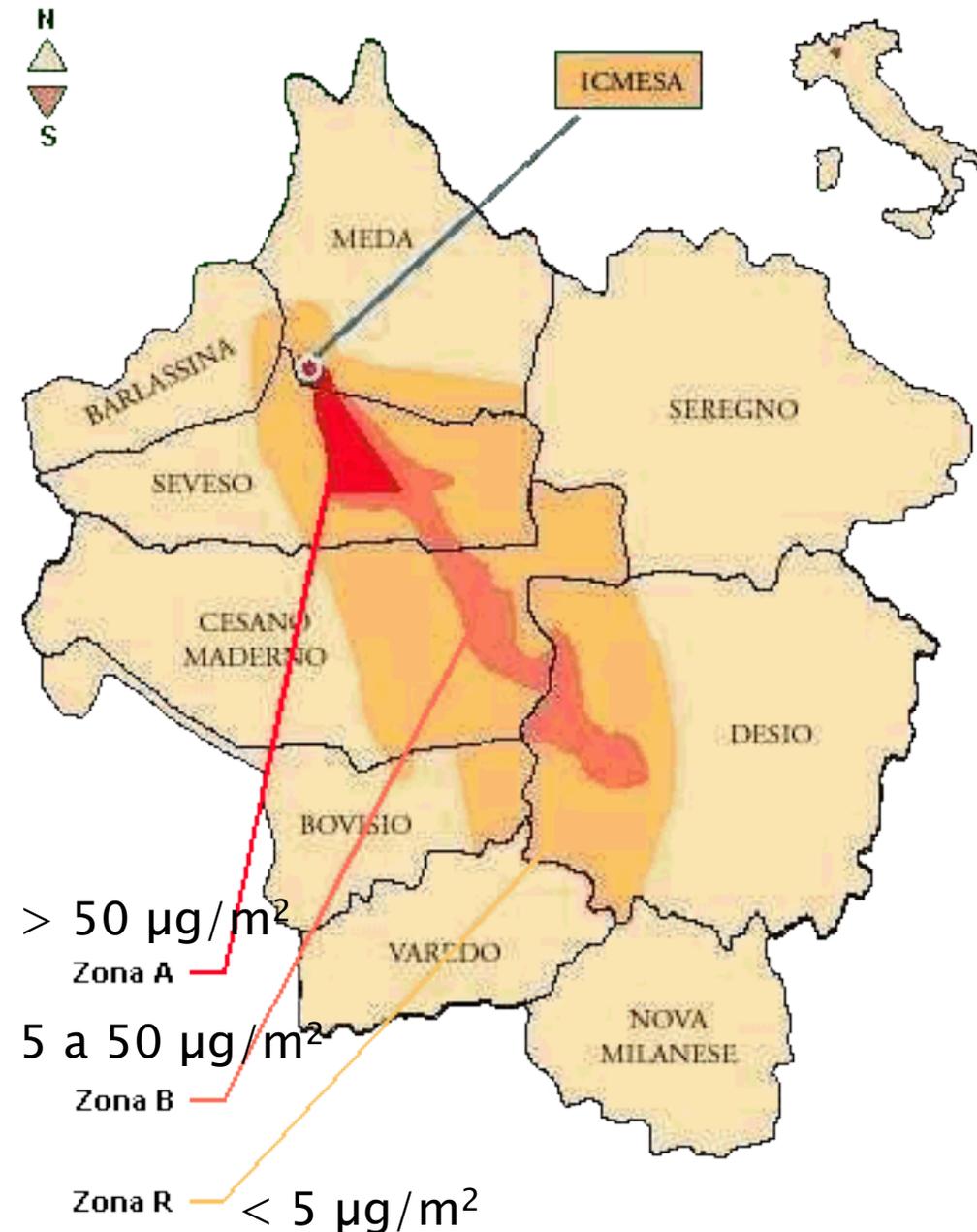
- ▶ Concentrações de TCDD em soro de crianças logo após o acidente: 1.690 – 56.000 ppt
- ▶ Concentrações de TCDD em soro de adultos logo após o acidente: 828 – 10.000 ppt
- ▶ Concentrações basais de TCDD em soro de adultos: 5 – 150 ppt

Acidente em Seveso – Itália

- ▶ Primeiros sintomas observados logo após o acidente: lesões na pele de crianças
- ▶ Cinco dias após o acidente foi verificada grande mortalidade de animais pequenos (pássaros, coelhos)
- ▶ Duas semanas após, cientistas concluíram que dioxinas eram os principais contaminantes
- ▶ Dentro de três semanas, a área ao redor da indústria foi evacuada, vários metros cúbicos de solo foram removidos
- ▶ Três meses após, houve o aparecimento de cloracne na população exposta
- ▶ Mulheres grávidas sofreram abortos
- ▶ Cerca de 4% dos animais das fazendas morreram e ~ 80000 foram mortos para evitar contaminação da cadeia alimentar
- ▶ Em 1983 foi observada alteração da razão de sexos entre as crianças nascidas desde o acidente ($R_{\text{meninas/meninos}} = 1,64$)
- ▶ Desordens neurológicas, cardiovasculares e do sistema imune
- ▶ Aumento de casos de câncer (15 a 20 anos após o acidente)



“Tragédia Anunciada”



- Não foi estabelecido plano de segurança junto às autoridades locais
- Não foi elaborada uma análise de risco dos diversos processos da fábrica
- Os controles de todos os processos da fábrica eram manuais, incluindo o sistema de refrigeração, que era ativado manualmente
- O sistema de alarme do reator não avisava sobre o aumento de temperatura
- Os operários da fábrica desconheciam os riscos de possíveis acidentes e as medidas preventivas

Cidade dos Meninos – Duque de Caxias, RJ

- ▶ Uma fábrica de hexaclorociclohexano (HCH) do governo funcionou na região entre 1949 e 1959. A contaminação do local foi verificada em 1989. Uma área de 13 km² ao redor da fábrica estava contaminada. O método de remediação utilizado foi a mistura do solo com cal para favorecer a degradação de HCH.



Método de remediação favoreceu a formação de PCDDs/PCDFs (13.900 ng I-TEQ/kg de solo)

Concentrações de dioxinas no leite de vaca produzido na região são os maiores em comparação com outras regiões do Brasil.

Polpa cítrica do Brasil e contaminação de laticínios e carne na Europa

▶ 1997 → cal extremamente contaminado com PCDD/PCDF (2,5 milhões pg-TEQ/Kg), PCBs e clorobenzenos (650.000 ng/kg cal) foi utilizado na secagem do bagaço de laranja em uma fábrica de suco de laranja no Brasil

Exportação para países da Europa (França, Bélgica, Holanda, Alemanha), que utilizam o bagaço da laranja na alimentação do gado

A partir de Agosto/1997 passaram a ser observados aumentos das concentrações de PCDDs/PCDFs em derivados do leite nos vários países (de 0,62 pg-TEQ/g de gordura para 0,89 entre set/dez, 1,38 entre jan/fev de 1998 e 7,4 em mar/1998)

Polpa cítrica do Brasil e contaminação de laticínios e carne na Europa

- ▶ A fonte de contaminação foi descoberta a partir da análise do padrão de congêneres nos alimentos contaminados que coincidiu com o padrão encontrado na polpa exportada pelo Brasil

Abril de 1998

Consequências da contaminação no caso da polpa cítrica

- ▶ Remoção dos derivados de leite e carne do mercado dos países Europeus
- ▶ Remoção da polpa cítrica e de toda a ração de gado contaminada com a polpa (destruição de 92.000 t de polpa)
- ▶ Importação de polpa do Brasil foi banida por meses
- ▶ Estabelecimento de um limite máximo de PCDD/PCDF aceito pela comunidade Européia em polpa cítrica: 500 pg-TEQ/Kg

Acidente com PCBs / PCDDs / PCDFs – Bélgica

- ▶ Jan/1999 → ração animal altamente contaminada por PCBs e PCDDs/PCDFs foi introduzida na Bélgica e exportada para a União Européia



100 L de óleo de PCB (Arochlor 1260:1254, 75:25, 2 g-TEQ) contaminado com PCDD/PCDF (1 g-TEQ) foram acidentalmente adicionados a um tanque de estoque contendo gordura animal. A gordura foi vendida para diferentes produtores de ração animal na Bélgica, França, Holanda e chegou ao mercado Europeu algumas semanas depois.

Acidente com PCBs / PCDDs / PCDFs – Bélgica

- ▶ Contaminação foi descoberta em maio/1999 e os principais animais afetados foram galinhas (baixa fertilidade e progênie alterada), frangos, porcos e gado



Boicote contra animais e laticínios Belgas por vários países até que um programa de monitoramento de dioxinas foi adotado pelo governo Belga e o perigo de contaminação afastado

Acidente com PCBs / PCDFs Japão e Taiwan

- ▶ Yusho (ilhas Kyushu, Japão, 1968) / Yusheng (Taichung, Taiwan, 1979)



Óleo de arroz contaminado com formulações de PCB no processo de produção



~4000 pessoas afetadas (paralisia das extremidades, perda de apetite e náusea, comichão na pele evoluindo para pigmentação e cloracne, inchaço dos olhos, efeitos teratogênicos, aumento de casos de câncer e mortalidade decorrente de doença hepática)

Bibliografia

- ▶ Pereira, M.S. (2004) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD), dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated biphenyls (PCB): main sources, environmental behaviour and risk to man and biota. *Química Nova* 27, 934–943.