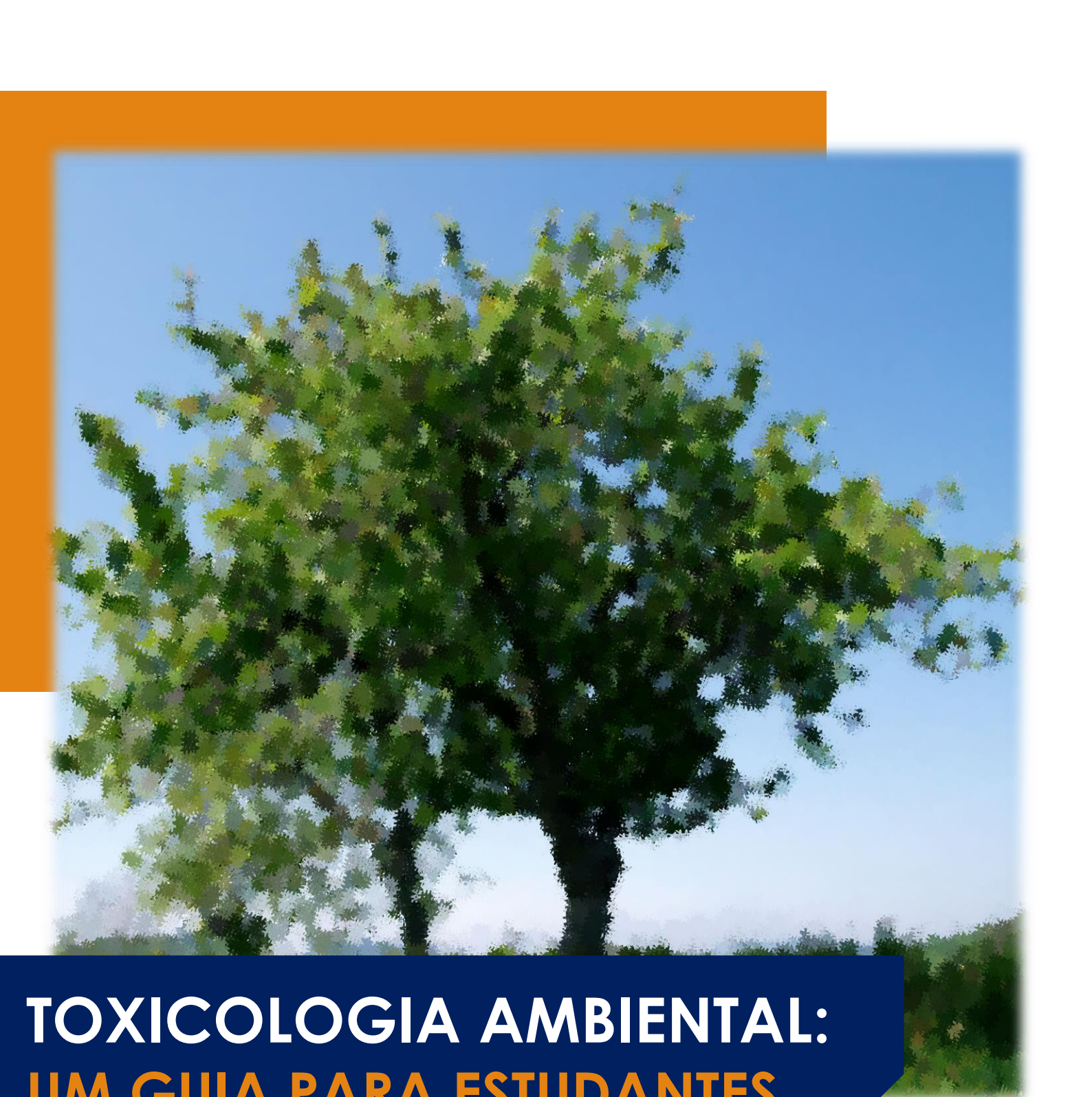




TOXICOLOGIA AMBIENTAL: UM GUIA PARA ESTUDANTES

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Autores: Kelly Polido Kaneshiro Olympio; Adriana de Souza Rodrigues; Elizeu Chiodi Pereira;
Heverton Vieira de Souza; Kamila de Almeida Piai

SÃO PAULO/SP
2025

Kelly Polido Kaneshiro Olympio
Adriana de Souza Rodrigues
Elizeu Chiodi Pereira
Heverton Vieira de Souza
Kamila de Almeida Piai

TOXICOLOGIA AMBIENTAL: UM GUIA PARA ESTUDANTES

<https://doi.org/10.11606/9786588304266>

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
SÃO PAULO
2025



“Esta obra é de acesso aberto. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e a autoria e respeitando a Licença Creative Commons indicada.”

Os autores são exclusivamente responsáveis pelas ideias, conceitos, citações e imagens apresentadas neste livro.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Reitor: Carlos Gilberto Carlotti Junior

Vice-Reitor: Maria Arminda do Nascimento Arruda

FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Diretor: José Leopoldo Ferreira Antunes

Vice-Diretora: Patricia Constante Jaime

Capa

Heverton Vieira de Souza

Imagens da capa

Hellolapomme. Nature, 2008.

Disponível em: Flickr.

Licença: CC BY 2.0

CONSELHO EDITORIAL

Angela Maria Belloni Cuenca (Presidente)

Alisson Diego Machado

Cláudia Raulino Tramontt

Denise Pimentel Bergamaschi

Gizelton Pereira Alencar

José Luiz Negrão Mucci

Lucas Salvador Andrietta

Maria do Carmo Avamilano Alvarez

Maria Tereza Pepe Razzolini

Mônica Mendes Gonçalves

Rodrigo Cardoso Bonicenna

Projeto gráfico e diagramação

Heverton Vieira de Souza

Apoio técnico:

Equipe da Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública da USP

Av. Dr. Arnaldo, 715

01246-904 – Cerqueira César – São Paulo – SP

<http://www.biblioteca.fsp.usp.br>

bibfsp@fsp.usp.br

Catálogo na Publicação

Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública

Olympio, Kelly Polido Kaneshiro

Toxicologia ambiental [recurso eletrônico] : um guia para estudantes / Kelly Polido Kaneshiro Olympio ... [et al.]. -- São Paulo : Faculdade de Saúde Pública da USP, 2025.

PDF (131 p.) il. : color.

ISBN: 978-65-88304-26-6

DOI: 10.11606/9786588304266

1. Toxicologia ambiental. 2. Agente tóxico. 3. Biomarcadores. I. Título. II. Rodrigues, Adriana de Souza. III. Pereira, Elizeu Chiodi. IV. Souza, Heverton Vieira de. V. Piai, Kamila de Almeida.

CDD 615.9

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists
BEI – Biological Exposure Index
BH – Biomonitoramento Humano
CO – Monóxido de Carbono
COHb – Carboxiemoglobina no sangue
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
COVs – Compostos Orgânicos Voláteis
EPTs – Elementos Potencialmente Tóxicos
GC – Cromatografia gasosa
GF AAS – Espectrometria de Absorção Atômica com Forno de Grafite
HPAs – Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos
IB – Indicador Biológico
IBE – Indicadores Biológicos de Exposição
IBMP – Índice Biológico Máximo Permitido
ICP-MS – Espectrometria de Massas com Plasma Indutivamente Acoplado
LC – Cromatografia líquida
LT – Limite de Tolerância
MP10 e MP2,5 – Material particulado
NR - Norma Regulamentadora
OMS – Organização Mundial da Saúde
OSHA – Occupational Safety and Health Administration
PCBs – Bifenilos policlorados
RA – O risco absoluto
RAA – Risco atribuível
RAp – Risco atribuível na população
RAp % – Proporção do risco atribuível na população total
RP – Razão de prevalência
RR – Risco relativo
TLV – Threshold Limits Values
VEBs – Valores Equivalentes para Biomonitoramento
VRs – Valores de Referência

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
1. FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA: AS QUATRO FASES DA INTOXICAÇÃO.....	7
2. COMPORTAMENTO AMBIENTAL, MOBILIDADE E PERSISTÊNCIA DOS AGENTES QUÍMICOS.....	42
3. O AMBIENTE GERAL, O AMBIENTE DE TRABALHO E ATIVIDADES ANTRÓPICAS	57
4. TOXICOLOGIA ANALÍTICA: DA QUÍMICA ANALÍTICA AOS ESTUDOS EM TOXICOLOGIA	67
5. BIOMARCADORES.....	79
6. O FUTURO DOS BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO: O EXPOSSOMA	101
7. OS PRINCIPAIS TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS	115
ÍNDICE	128

APRESENTAÇÃO

Esse material foi desenvolvido para servir como guia de apoio aos estudantes de graduação do curso de Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP), matriculados na disciplina de Toxicologia Ambiental. Trata-se, entretanto, de um conteúdo abrangente, que também poderá apoiar estudantes de diferentes cursos e instituições, bem como profissionais da Saúde Pública e de áreas afins interessados no tema.

A disciplina de Toxicologia Ambiental é ministrada pela Professora Dra. Kelly Polido Kaneshiro Olympio, professora associada do Departamento de Saúde Ambiental, coordenadora do Laboratório de Análises da Exposição Humana a Contaminantes Ambientais (LEHCA), líder do grupo de pesquisa Expossoma e Saúde do Trabalhador (eXsat) e idealizadora do curso de Toxicologia Ambiental.

A motivação para a elaboração deste guia foi disponibilizar um material de apoio para o estudo da Toxicologia Ambiental em língua portuguesa, considerando que a maior parte das referências recomendadas na disciplina está em inglês. Além disso, o acesso a livros-texto nem sempre é possível, o que limita o contato dos estudantes com conteúdos essenciais para a compreensão da Toxicologia Ambiental.

O guia está estruturado em sete capítulos, sendo eles: 1. Fundamentos de Toxicologia: As quatro fases da intoxicação; 2. Comportamento ambiental, mobilidade e persistência dos agentes químicos; 3. O ambiente geral, o ambiente de trabalho e atividades antrópicas; 4. Toxicologia analítica: da química analítica aos estudos em toxicologia; 5. Biomarcadores; 6. O futuro dos biomarcadores de exposição: o Expossoma; e 7. Os principais tipos de estudos epidemiológicos. O início de cada capítulo dispõe de um glossário de termos e, ao final, um breve questionário destinado a estimular a fixação dos principais conceitos relacionados à Toxicologia Ambiental.

Este material, de autoria da Prof^a Dra. Kelly Polido Kaneshiro Olympio, em conjunto com os pós-graduandos sob sua supervisão: Adriana de Souza Rodrigues, Elizeu Chiodi Pereira, Heverton Vieira de Souza e Kamila de Almeida Piai, foi preparado com um cuidado especial para apoiar você, estudante, na introdução ao universo da Toxicologia Ambiental.

BONS ESTUDOS!

1. FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA: AS QUATRO FASES DA INTOXICAÇÃO

Resumo

Os efeitos toxicológicos observados em um organismo são consequências diretas de alterações nas funções normais da célula e, ainda, são dependentes da introdução do agente toxicante no organismo. Esses processos compreendem o estudo das 4 (quatro) fases da intoxicação: Fase I – Exposição; Fase II - Toxicocinética; Fase III – Toxicodinâmica e Fase IV – Fase Clínica.

Conceitos

Agente Tóxico ou Toxicante: Também pode ser denominado “xenobiótico”, quando não parte naturalmente daquele organismo. É uma substância química definida, que tem a capacidade de produzir um efeito nocivo (ou efeito tóxico) através de interações que são estabelecidas com o organismo (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

Carcinogenicidade: aptidão que uma substância (carcinógeno) possui de induzir neoplasias (câncer) (Klaassen; Watkins III, 2021; Sisino; Oliveira-Filho, 2013).

Efeito tóxico: É uma alteração biológica nociva ao organismo, ao resultar em transtornos da capacidade funcional e/ou da capacidade do organismo em compensar nova sobrecarga; ao diminuir perceptivelmente a capacidade do organismo de manter sua homeostasia e ao aumentar a suscetibilidade do indivíduo aos efeitos indesejáveis de outros fatores ambientais, tais como os químicos, os físicos, os biológicos ou os sociais (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

A ele estão atrelados os seguintes aspectos:

a) efeito tóxico local (ocorre no sítio do primeiro local de contato do agente químico com o organismo) (Klaassen; Watkins III, 2021) .

b) efeito tóxico sistêmico (requer absorção e distribuição para o sítio distante de sua via de introdução no organismo, até onde desenvolverá o efeito tóxico) (Klaassen; Watkins III, 2021) .

Genotoxicidade: capacidade que um composto (genotóxico) possui de interagir com o DNA, provocando danos ou mutações estruturais que podem comprometer o resultado da expressão do DNA, além de tornar a célula ou o tecido mais suscetível a outros danos (Klaassen; Watkins III, 2021; Sisino; Oliveira-Filho, 2013).

Perigo: Capacidade que um agente ou substância possui em causar um efeito nocivo (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

Risco: É a probabilidade estatística de uma substância química provocar efeitos nocivos em condições definidas de exposição (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

Toxicidade: É a capacidade do xenobiótico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. Trata-se de uma característica inerente do agente químico, que pode alterar processos bioquímicos ou um sistema enzimático. Em aspectos gerais, substâncias naturais ou sintéticas são potencialmente tóxicas e podem produzir efeitos adversos à saúde, dependendo das condições de exposição (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

1.1 A TOXICOLOGIA E AS QUATRO FASES DA INTOXICAÇÃO

A **Toxicologia ambiental**, nosso campo de interesse, refere-se ao ramo da Toxicologia dedicado ao estudo dos elementos químicos dispostos no ambiente e de seus efeitos sobre os organismos vivos e a saúde humana, como a intoxicação e outras alterações (Sisino; Oliveira-Filho, 2013).

A **intoxicação** é um conjunto de efeitos nocivos que são identificados por manifestações clínicas (sinais e sintomas) ou laboratoriais, que evidenciam os efeitos no organismo produzidos pelas interações entre o agente tóxico e o organismo. A

intoxicação pode se dar de duas formas distintas: a) **intoxicação aguda** e b) **intoxicação crônica**. A primeira se refere ao efeito adverso que surge imediatamente ou poucas horas após a exposição ao agente químico. A segunda, no entanto, trata-se do resultado de uma exposição a pequenas doses durante um período que pode variar de meses a anos (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013; Spinosa; Górnaiak; Palermo-Neto, 2020).

O processo de intoxicação divide-se em quatro fases, sendo elas: a) **Fase I: Exposição**; b) **Fase II: Toxicocinética**; c) **Fase III: Toxicodinâmica**; d) **Fase IV: Clínica**. A Fase I, ou fase de exposição, refere-se ao momento em que o indivíduo entra em contato com o agente toxicante (Moraes; Sznclwar; Fernicola, 1991; Ruppenthal, 2013). Esse contato ocorre por meio das **vias de exposição**, como a via oral, respiratória, dérmica, parenteral e transplacentária, as quais atuam como “porta” de entrada do agente toxicante (Alonzo; Costa, 2022).

Quando a substância tóxica acessa o organismo, inicia-se a segunda fase da intoxicação, também denominada fase de toxicocinética, que corresponde aos percursos que a substância fará no organismo, perpassando pela **absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação** até a **eliminação** da substância pelo organismo (Moraes; Sznclwar; Fernicola, 1991; Ruppenthal, 2013).

A Fase III, ou fase de toxicodinâmica, compreende os eventos em que o agente toxicante interage, do ponto de vista molecular, com componentes celulares específicos, como os sítios de ação. Por fim, quando os danos desencadeados pelo agente tóxico se manifestam por meio de sinais, sintomas e parâmetros bioquímicos, tem-se a Fase IV, ou fase clínica da intoxicação (Moraes; Sznclwar; Fernicola, 1991; Ruppenthal, 2013).

Os danos e a intensidade da intoxicação podem variar de acordo com diversos fatores interferentes em cada fase do processo (Alonzo; Costa, 2022). Sendo assim, este capítulo tem como objetivo explorar e discutir os aspectos relevantes de cada uma dessas fases.

1.1.1 FASE I – EXPOSIÇÃO

Vários fatores podem influenciar a intoxicação na fase de exposição. Entre eles, tem-se a natureza do agente, a rota, a via, a intensidade, a duração, a frequência, a circunstância e a suscetibilidade individual, conforme disposto no Quadro 1.1 (Alonzo; Costa, 2022).

Quadro 1.1 - Fatores envolvidos na fase de exposição

Natureza do agente	Propriedades físicas, químicas e/ou biológicas; quantidade de agentes; e interação entre substâncias químicas: efeito aditivo, efeito sinérgico, potenciação, antagonismo.
Rota	Fonte: antropogênica e não antropogênica; Compartimento; Ponto de exposição; Via de exposição; e população receptora.
Via	Oral; respiratória; dérmica (pele e mucosas); parenteral (IM, IV, IO); e transplacentária (gestação).
Intensidade	Concentração de exposição: mg/Kg, mg/L, mcg/L.
Duração e frequência	Aguda; subaguda; subcrônica; crônica; intermitente; contínua; cíclica; e rara.
Circunstância	Ambiental; ocupacional; residencial; intencional e não intencional.
Suscetibilidade individual	Sexo, peso, idade, fatores genéticos e outros.

Fonte: Adaptado de Alonzo; Costa (2019)

1.1.1.1 A Natureza e as propriedades físico-químicas do agente tóxico

A natureza envolve o conhecimento das características do agente tóxico e de como ele se manifesta durante a exposição. Cada substância apresenta uma ou mais características químicas, físicas ou biológicas que influenciam sua

capacidade de interagir com o organismo e provocar uma reação tóxica (Alonzo; Costa, 2022).

Figura 1.1 - Propriedades físico-químicas que podem influenciar processos biológicos.

Agregação

- Trata-se do processo pelo qual nanopartículas se unem formando agregados maiores.

Aglomeração

- Refere-se a aglomeração de nanopartículas que interagem entre si por meio de forças muito fracas (dipolo-dipolo, Dispersão de London etc).

Hidrofobicidade

- É a tendência das nanopartículas de repelirem a água, devido às características físico químicas das moléculas.

Solubilidade

- Trata-se da capacidade de dissolução que uma nanopartícula pode apresentar em solventes polares, como a água, o etanol e outros.

Carga superficial

- Refere-se a carga elétrica que uma nanopartícula pode apresentar.

Funcionalização

- É a interação de nanopartículas com grupos funcionais específicos, que resultam na alteração das suas propriedades e interação com sistemas biológicos.

Fonte: Adaptado de Landsiedel *et al.* (2014)

A **solubilidade** de uma substância, por exemplo, é determinada pelo seu coeficiente de partição óleo/água (O/A). Quanto mais lipofílica for a substância tóxica, maior será sua capacidade de absorção. Da mesma forma, um coeficiente de partição O/A elevado indica uma maior possibilidade de absorção. Além disso, o grau de ionização também desempenha um papel importante, já que compostos não ionizados normalmente não são absorvidos (Landsiedel *et al.*, 2014).

O **tamanho** da molécula também influencia na absorção. Moléculas muito grandes podem ter dificuldade em atravessar as membranas e serem absorvidas pelo organismo, enquanto moléculas menores possuem maior facilidade nesse processo. De acordo com Bakand e Hayes (2016), é descrito que materiais em menor escala apresentam propriedades diferentes, tais como uma maior **área de superfície de contato** e alterações em suas **propriedades ópticas, mecânicas e eletromagnéticas**, bem como em sua química e **morfologia**. Isso pode resultar em interações distintas com receptores celulares e tecidos biológicos (Bakand; Hayes, 2016). Além disso, também é descrito na literatura que as propriedades físico-químicas, como **agregação, aglomeração, hidrofobicidade, solubilidade, carga superficial e funcionalização** da superfície também podem influenciar nas propriedades biológicas em que um material pode interagir com organismos (Figura 1.1) (Landsiedel *et al.*, 2014).

1.1.1.2 Rota de exposição

Refere-se ao processo que facilita a interação entre indivíduos e substâncias tóxicas, onde frequentemente têm origem em fontes primárias ou secundárias e são transportadas de onde são liberadas até alcançar um indivíduo ou uma população receptora. Durante esse processo, ocorre o contato com o agente tóxico através de uma ou mais vias de exposição (Alonzo; Costa, 2022).

1.1.1.3 Via de exposição

São as vias de introdução das substâncias tóxicas que afetam como a exposição ocorre no corpo, influenciando sua velocidade, extensão e distribuição. Algumas dessas vias podem permitir uma absorção mais rápida e direta, aumentando o risco de intoxicação aguda (Alonzo; Costa, 2022). As principais vias de exposição estão dispostas no quadro 1.2.

Quadro1.2 - Principais vias de exposição

Via oral: É a via pela qual o agente toxicante é ingerido pela cavidade oral e chega ao trato gastrointestinal. Nesse local, o toxicante passa por processos de digestão, metabolização e absorção pelo organismo;

Via respiratória: É o meio pelo qual o agente toxicante, geralmente na forma de vapores, gases ou partículas suspensas, entra em contato com o organismo. A substância entra pelas vias aéreas superiores, atingindo as fossas nasais, faringe, laringe e traqueia, e posteriormente alcança as vias aéreas inferiores, como os brônquios e os alvéolos pulmonares;

Via dérmica: Via em que pode estar em forma líquida, pastosa, vapor ou partículas suspensas no ar, entra em contato com a pele e mucosas. Dependendo da natureza e concentração do agente, isso pode resultar em danos locais, como sensibilização, ou em danos sistêmicos, caso haja absorção através da pele e mucosas;

Via parenteral: O agente toxicante é introduzido diretamente no organismo, seja por inserção intramuscular, intraóssea ou intravenosa. Dessa forma, o toxicante é levado aos órgãos e sistemas por meio da circulação sanguínea;

Via transplacentária: É aquela pela qual o agente toxicante é absorvido pelo organismo de uma mulher em gestação e consegue atravessar a barreira placentária, alcançando o feto em desenvolvimento

Fonte: Adaptado de Alonzo; Costa (2019)

Atualmente, a crescente demanda por plásticos levou a uma poluição global com microplásticos (MPs), que subsequentemente se degradam em nanoplásticos (NPs) na atmosfera devido ao descarte inadequado. Essas partículas podem penetrar profundamente nos pulmões humanos através da **inalação, ingestão e contato dérmico**, representando um risco potencial para a saúde e o meio ambiente. Os MPs frequentemente contêm aditivos químicos, corantes, poluentes orgânicos persistentes (POPs) e desreguladores endócrinos como o BPA, utilizados

em sua produção. Estudos indicam que a inalação de MPs pode causar irritação do trato respiratório, inflamação, bronquite, estresse oxidativo e danos genéticos. No entanto, devido à falta de técnicas avançadas de caracterização, o mecanismo exato pelo qual essas partículas causam danos permanece em grande parte desconhecido, dificultando uma avaliação precisa dos riscos a longo prazo (Choudhury *et al.*, 2023).

Quando as substâncias são ingeridas oralmente e alcançam o fígado, elas passam por um processo chamado metabolização. As células hepáticas têm a capacidade de transformar agentes tóxicos, mas em alguns casos, os produtos resultantes dessa transformação podem ser mais tóxicos que os compostos originais. Por exemplo, o N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) é um metabólito formado na fase I da biotransformação do paracetamol. Em casos de overdose, isso pode causar intoxicação aguda, danificando mitocôndrias, deteriorando proteínas estruturais e levando à hepatotoxicidade (Farias *et al.*, 2021).

1.1.1.4 Intensidade da exposição

Segundo Alonzo e Costa (2019), a exposição de um organismo a determinadas substâncias pode resultar em uma resposta tóxica de intensidade variável, dependendo da interação dessas substâncias com o organismo. Essa interação pode ser afetada por diversos fatores, tais como:

- a) Efeito aditivo:** Resulta de um organismo que entra em contato com uma ou mais substâncias simultaneamente. Contudo, os efeitos de cada substância são medidos de forma individual e somados para determinar o efeito final.
- b) Sinergismo:** É o efeito de pelo menos duas substâncias químicas que ocorrem na mesma direção.
- c) Potenciação:** Dois medicamentos combinados interagem resultando em um efeito maior do que os efeitos isolados. Ocorre por interferência na absorção, biotransformação e/ou eliminação.
- d) Dose e concentração:** A intensidade de uma exposição a uma substância tóxica pode variar de acordo com a concentração dela. A dose

representa a quantidade que o organismo absorve, enquanto a concentração indica a quantidade presente por unidade específica de volume ou peso. Quantidades maiores influenciam significativamente na relação entre a dose e seus efeitos, podendo aumentar a ocorrência de efeitos adversos e intoxicação relacionados à maior exposição à substância. A resposta biológica também está diretamente relacionada à dose, sendo que quanto maior a dose, maior será a resposta biológica, mediados por fatores de suscetibilidade. Além disso, Cada substância possui seus próprios limiares de toxicidade, representando os níveis específicos de dose nos quais ocorrem efeitos adversos mensuráveis. Outro ponto importante é o fator de diluição durante a exposição, que é conhecido como concentração da exposição. A concentração da exposição indica a quantidade da substância presente em um meio como água, ar, gases ou poeira, sendo avaliada por análises quantitativas e expressa em unidades de medida específicas.

e) Antagonismo: Ocorre quando duas ou mais substâncias químicas interferem uma na outra, podendo acontecer de diferentes formas:

- ✓ **Antagonismo funcional:** Ocorre quando as substâncias têm efeitos opostos sobre uma função fisiológica no organismo.

- ✓ **Antagonismo químico ou inativação:** Ocorre quando substâncias reagem entre si e resultam em produtos de menor toxicidade.

- ✓ **Antagonismo disposicional:** Ocorre quando uma das substâncias reduz a concentração ou facilita a eliminação de outra substância tóxica pelo organismo.

- ✓ **Antagonismo de receptores ou bloqueadores:** Ocorre quando uma substância bloqueia o efeito de outra ou, quando administradas em conjunto, os efeitos combinados das duas substâncias são menores do que os efeitos individuais de cada uma. Resulta da interferência no efeito de uma substância e outra, ou quando administradas simultaneamente, os efeitos combinados das duas substâncias são menos pronunciados do que os efeitos individuais de cada uma delas.

1.1.1.5 Duração e frequência da exposição

Para Alonzo e Costa (2019), uma exposição de curto prazo é geralmente menos prejudicial do que uma exposição de longo prazo, pois pode resultar em efeitos biológicos diferentes. Portanto, uma frequência elevada de exposição está diretamente associada a uma dose mais alta do agente tóxico. Para classificar as exposições, leva-se em consideração o período em que ocorrem, sendo classificadas em:

a) Exposição aguda: Ocorre um contato de curto prazo com um agente tóxico, geralmente ocorrendo por menos de 24 horas. Podem ocorrer em uma única vez, independentemente de ser uma dose única ou múltipla. Nesses casos, a resposta tóxica com o surgimento de sinais e sintomas tende a ser imediata.

b) Exposição subaguda: São caracterizadas por um contato de médio prazo, no qual ocorrem repetidas vezes ao longo de um período inferior a um mês. Nesses casos, a resposta tóxica pode ser imediata ou retardada. Nesses casos, a manifestação dos sinais e sintomas pode ou não ocorrer de forma imediata.

c) Exposição subcrônica: Ocorre quando há um contato de médio prazo, podendo ocorrer repetidamente ao longo de um período superior a um mês e inferior a três meses. Nesses casos, a resposta tóxica pode ser imediata, ocorrendo após cada repetição, ou ao longo de um período prolongado, com a presença ou ausência de sinais e sintomas.

d) Exposição crônicas: São descritas por repetidos contatos ao longo de um período que excede três meses e pode se estender por anos. Os efeitos tóxicos podem surgir a cada exposição ou em intervalos de tempo mais longos e variáveis.

e) Exposição intermitente: Refere-se a um contato que ocorre periodicamente, caracterizada com momentos de presença e ausência da substância ou agente tóxico ao longo do tempo.

f) Exposição reiterada: É caracterizada por um contato repetitivo e sistemático, ocorrendo de forma contínua ou recorrente ao longo do tempo.

g) Exposição múltipla: Envolve o contato com diversos fatores ou agentes causadores de danos à saúde, podendo ocorrer simultaneamente ou em proximidade temporal.

1.1.1.6 Circunstância da exposição

A circunstância da exposição se refere ao local e à forma como a exposição ocorre. O ponto de ocorrência ou da exposição é o lugar onde houve o contato do indivíduo com o agente tóxico. Algumas das exposições mais comumente encontradas (Alonzo; Costa, 2022):

a) Exposições ocupacionais: Ocorrem em ambiente de trabalho durante atividades laborais.

b) Exposições residenciais: Ocorrem em ambiente domiciliar e peridomiciliar, ou seja, em uma área ao redor do domicílio.

c) Exposições ambientais: Ocorrem a partir ou por meio do meio ambiente.

d) Exposições intencionais: Ocorrem de forma intencional. Neste caso, a exposição engloba a utilização de drogas ilícitas e lícitas, tentativas de suicídio e aborto.

e) Exposições não intencionais: Ocorrem de forma acidental, como em casos de contato com agentes tóxicos e tóxicas de animais peçonhentos, ingestão de medicamentos e alimentos contaminados.

1.1.1.7 Suscetibilidade individual

A suscetibilidade individual refere-se às diferenças na resposta aos agentes tóxicos, influenciadas por fatores genéticos, idade, sexo, peso, saúde e exposições prévias. Desta forma, a suscetibilidade pode afetar a reação de cada pessoa à substância tóxica, tornando alguns mais resistentes e outros mais sensíveis aos efeitos. Variações genéticas também podem influenciar a metabolização e eliminação de toxinas, aumentando o risco (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011;

Alonzo; Costa, 2022). Algumas particularidades sobre os fatores de suscetibilidade individual estão descritas abaixo:

a) Idiossincrasia: É uma predisposição individual do organismo de uma pessoa que a faz reagir de maneira peculiar a agentes externos (Alonzo; Costa, 2022).

b) Sexo: Devido as distinções biológicas entre em homens e mulheres, diferenças hormonais, composição corporal e metabolismo (Alonzo; Costa, 2022).

c) Idade: A idade influencia em como o corpo reage a xenobióticos. Em crianças, a exposição a esses compostos pode causar danos permanentes devido ao desenvolvimento biológico em andamento, à menor massa corporal e à alta taxa metabólica. Em idosos, ocorre uma diminuição da função renal e hepática, enfraquecimento do sistema imunológico e, geralmente, a presença de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, que alteram o metabolismo e podem agravar a exposição a substâncias tóxicas (Scharf *et al.*, 2022).

d) Peso: Em compostos lipossolúveis, uma maior quantidade de gordura promove maior retenção de substâncias, resultando em maior bioacumulação. Além disso, também existe a diferença da massa corporal em crianças, onde uma dose de uma substância apresenta maior toxicidade (Alonzo; Costa, 2022).

e) Patologias: Como nefropatias e hepatopatias, que são doenças que afetam os rins e o fígado, respectivamente, podendo comprometer a filtragem e metabolização de substâncias (Alonzo; Costa, 2022).

f) Hábitos: Como tabagismo e consumo de álcool podem agravar as exposições devido a produção de EROs que causam danos hepáticos e pulmonares, e podem aumentar o risco de desenvolver doenças cardíacas. Além disso, a prática de atividade física e o enriquecimento ambiental influenciam a suscetibilidade individual à exposições, pois podem fortalecer o sistema imunológico, melhorar condições como a função cardiovascular e renal, promover saúde física e mental, e consequentemente diminuindo a intensidade e magnitude dos efeitos adversos das exposições (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011; Hazlehurst; Nurius; Hajat, 2018; Alonzo; Costa, 2022).

1.1.1.7.1 Polimorfismo de Nucleotídeo Único

Além dos fatores supracitados, algumas variantes genéticas também podem influenciar na **suscetibilidade individual** aos agentes tóxicos, como é o caso dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011). Define-se **polimorfismo de nucleotídeo único** a mudança de um único nucleotídeo (alelo) em um gene específico com frequência alélica maior que 1% na população (Nussbaum, 2023). Embora seja uma definição bastante simples, para compreendê-la bem, se faz necessário resgatar alguns conceitos da biologia celular e molecular.

Toda a informação genética dos seres humanos está armazenada no **ácido desoxirribonucleico (DNA)**. O DNA é uma molécula biologicamente ativa com formato de dupla hélice. Essa molécula é constituída por nucleotídeos, que são compostos por uma cadeia de carboidrato (desoxirribose), um grupamento fosfato e uma das quatro bases nitrogenadas: **adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G)** (Junqueira, 2022), que interagem entre si por meio de ligações de hidrogênio, que são responsáveis pela estrutura helicoidal do DNA.

Segmentos específicos de DNA são chamados de **genes**, os quais são responsáveis pela codificação e formação das proteínas que estruturam as células, os tecidos humanos e outros compartimentos funcionais do organismo, como as enzimas e/ou proteínas. Em outras palavras, os genes são segmentos específicos de nucleotídeos, que, conforme mencionado, são cadeias de desoxirribose unidas a um grupamento fosfato e uma base nitrogenada (Junqueira, 2022).

Uma base nitrogenada em um *lócus* (região) específico do gene pode ser chamada de **alelo**. Quando esse alelo varia da forma comum (ou selvagem), ele é definido como **alelo variante**. Quando o alelo variante é frequente em mais de 1% da população, define-se como **polimorfismo de nucleotídeos único** (Figura 1.2) (Nussbaum, 2023). Conforme o **Dogma Central da Biologia Molecular**, uma teoria bem estabelecida, cada três nucleotídeos presentes em um gene formam um *códon*, que corresponde a um aminoácido (a unidade básica das proteínas) (Junqueira, 2022). Portanto, se houver a alteração de um nucleotídeo (alelo

variante) no códon (trinca de nucleotídeo) a proteína resultante poderá ser modificada (Nussbaum, 2023).

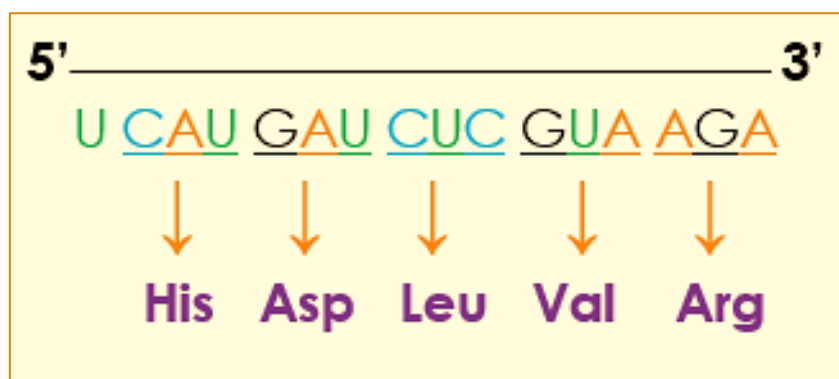
Figura 1.2 - Alelo variante e polimorfismo de nucleotídeo único

	5					10					15				
GENE	T	T	T	C	T	A	G	G	T	A	A	C	T	...	
ALELO SELVAGEM	T	T	T	C	T	A	G	G	T	A	A	C	T	...	
ALELO VARIANTE	T	T	T	C	C	A	G	G	T	A	A	C	T	...	

Fonte: Adaptado de Nussbaum (2023)

Todos esses eventos se tornam mais compreensíveis quando consideramos os mecanismos de transcrição e tradução. Desta forma, **transcrição** é o processo no qual um gene do DNA é copiado (transcrito) para uma molécula de RNA mensageiro (mRNA), enquanto **tradução** é a conversão do mRNA em uma sequência de aminoácidos, resultando na formação de uma proteína (Junqueira, 2022). A tradução **sempre** ocorre no sentido **5'-3'** ("sentido da vida), através da enzima DNA polimerase (Figura 1.3) (Junqueira, 2022).

Figura 1.3 - Esquema de códons e aminoácidos formados



Fonte: Adaptado de Junqueira (2022)

A alteração da proteína pode ser prejudicial ou não ao organismo. Isso se dá com base na sequência do códon (trinca de nucleotídeos). Se o alelo variante modifica o códon, mas o aminoácido formado é o mesmo que seria formado na presença de um alelo selvagem (comum), o polimorfismo é chamado de **sinônimo**; por outro lado, se o aminoácido codificado for diferente, a proteína e suas

funcionalidades também serão e, neste caso, esses polimorfismos são classificados como **não sinônimos** (Nussbaum, 2023).

Os **polimorfismos não sinônimos** recebem um grande destaque na Toxicologia e outras ciências da saúde, uma vez que algumas proteínas alteradas podem impactar de forma extremamente negativa no metabolismo do agente tóxico e suscetibilidade a intoxicação (Chiarella; Capone; Sisto, 2023).

Alguns exemplos práticos de polimorfismos de nucleotídeo único que influenciam na suscetibilidade individual a agentes tóxicos descritos na literatura científica são os polimorfismos presentes em enzimas de metabolização, principalmente os citocromos P450 (CYPs). Essas variações genéticas podem levar a diferenças de risco em relação a fármacos metabolizados por enzimas altamente polimórficas, como CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Muitas drogas e outros produtos químicos no ambiente, bem como compostos endógenos, são lipofílicos e precisam ser metabolizados para se tornarem mais solúveis em água antes da excreção, principalmente pelos rins. Desta forma, os CYPs nas famílias 1–3 representam, aproximadamente, 75% de todo o metabolismo de fase I de drogas usadas clinicamente e estão envolvidos no metabolismo de outras substâncias químicas (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011).

Pesquisadores relataram diversos polimorfismos no CYP450. O tramadol, um fármaco metabolizado pelo CYP2D6, sendo o O-desmetiltramadol o produto farmacologicamente ativo agonista do receptor opioide analgésico, onde a resposta é relacionada ao genótipo do CYP2D6 e pacientes com polimorfismo no CYP2D6 UMs (metabolizadores ultrarrápidos, carregando mais de duas cópias de genes ativos) correm o risco de apresentar respostas tóxicas ao tratamento com tramadol (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011).

O polimorfismo do gene CYP2A6 tem influência no metabolismo da nicotina e no comportamento de fumar. Estudos têm investigado a relação entre o alelo CYP2A6*4 e a suscetibilidade ao câncer de pulmão. A CYP2A6 é a enzima responsável pelo metabolismo da nicotina, e um portador do alelo CYP2A6*4 defeituoso necessitaria de menos cigarros para alcançar níveis suficientes de

nicotina no sangue. Isso pode estar associado a um maior risco de desenvolver câncer de pulmão (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011).

O polimorfismo em enzimas que codificam genes, responsáveis pelo metabolismo de drogas anticancerígenas, é de extrema relevância devido à estreita faixa terapêutica desses medicamentos. Um polimorfismo de grande importância em relação à toxicidade é o UGT1A128, especialmente no tratamento do câncer de cólon com o fármaco irinotecano, em que o metabólito ativo SN58 é metabolizado pela enzima UGT1A1. Indivíduos portadores do alelo UGT1A128 comum, que apresentam uma repetição TA extra na região promotora, resultando em menor expressão enzimática, têm maior risco de sofrer reações adversas a medicamentos (RAMs) (Johansson; Ingelman-Sundberg, 2011).

1.1.2 FASE II – TOXICOCINÉTICA

A toxicocinética estuda o percurso pelo qual um agente tóxico passa no organismo. O caminho se dá por meio da **absorção**, da **distribuição**, do **armazenamento**, da **biotransformação** e da **eliminação** do organismo (Spinosa; Górnaiak; Palermo-Neto, 2020). Os avanços obtidos na toxicocinética permitiram não só a compreensão, como também a melhoria do conceito de dose-resposta. Para uma resposta tóxica proveniente de uma exposição aguda, espera-se que quanto maior a concentração no sítio de ação do agente tóxico, maiores serão os efeitos toxicológicos observados. Cabe destacar, entretanto, que mesmo que a concentração do xenobiótico seja proporcional à dose, podem ocorrer variações nas concentrações devido às propriedades toxicocinéticas do agente químico e da suscetibilidade individual do organismo que está exposto (Alonzo; Costa, 2022).

1.1.2.1 Absorção

Entende-se a absorção como sendo a passagem do agente tóxico para a corrente sanguínea do indivíduo exposto. Nesse sentido, os principais locais de absorção correspondem, diretamente, às principais vias de exposição, sendo elas: **a) dérmica; b) ingestão; c) respiratória**. Na **absorção dérmica** (ou cutânea), o

contato com o xenobiótico ocorre através da pele, que, juntamente com o cabelo e as unhas, compõem o sistema tegumentar. É importante notar que a pele é o maior órgão do corpo humano e que, também, reveste tecidos, órgãos e músculos. A constituição da pele se dá por múltiplas camadas de células justapostas, que formam a epiderme (parte mais externa) e a derme (parte mais interna). A maior parte da absorção de agentes tóxicos nessa via se dá por meio do estrato córneo, que é a camada mais externa da epiderme e contém células altamente queratinizadas (Alonzo; Costa, 2022; Klaassen; Watkins III, 2021). Nesse tipo de absorção, os toxicantes são majoritariamente absorvidos pelo organismo por difusão passiva. De acordo com Klaassen e Watkins III (2021), fatores como a integridade dos tecidos, hidratação aumentada, variações na temperatura local acabam aumentando a absorção por essa via. Esse processo de absorção é bastante notório em trabalhadores dos setores agrícolas, onde há a aplicação recorrente de agrotóxicos com resíduos sendo depositados diretamente nas partes descobertas da pele ou, ainda, sobre a vestimenta, que pode apresentar permeabilidade. Através da pele é possível que ocorra a absorção tanto de substâncias polares, que apresentam propriedades físico-químicas hidrofílicas (se dissolvem em solventes polares), quanto as lipídicas, que são lipossolúveis (se dissolvem em solventes apolares), como os pesticidas organoclorados, o metilmercúrio e outros. Além disso, regiões do corpo como o rosto, o pescoço, o couro cabeludo e as axilas, que são altamente capilarizados, são as regiões de maiores absorções (Vega, 1985).

A **absorção pelo trato gastrointestinal/digestório**, é uma das principais formas de absorção, uma vez que a ingestão (alimentos, bebidas, contaminantes etc.) aparece como uma das vias mais comuns de exposição a agentes tóxicos, seja de forma proposital ou acidental. Nesse sentido, a absorção do agente tóxico ocorrerá durante todo o trato gastrointestinal (da boca até o reto), de maneira que esse processo sofrerá variações em virtude das características do agente toxicante e do meio em que ele se encontra (mais ácido, ou mais alcalino) (Alonzo; Costa, 2022). Além disso, a absorção desses agentes toxicantes é dependente de fatores como o pH, irrigação sanguínea local e das propriedades físico-químicas do agente, de

maneira que as substâncias com maiores coeficientes de partição, isto é, mais apolares ou lipossolúveis, são mais facilmente absorvidas pelo organismo, diferentemente das substâncias mais polares (hidrossolúveis). Outro fator importante na absorção gastrointestinal é relacionado à alimentação do indivíduo, de forma que os alimentos podem influenciar o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal, influenciando na velocidade e, conseqüentemente, na quantidade de agentes tóxicos absorvidos (Teixeira, 2023).

Por fim, na **absorção pelo trato respiratório**, antes do toxicante chegar à corrente sanguínea, eles precisam passar pelas fossas nasais, faringe, laringe, brônquios, traquéia e os alvéolos pulmonares (Teixeira, 2023). Aqui, os agentes toxicantes se encontram na forma de gases, vapores voláteis, aerossóis e/ou material particulado encontrado no ar (Alonzo; Costa, 2022).

No que se refere a absorção de gases e vapores, quanto maior sua solubilidade no meio, maior será sua absorção. No caso de moléculas hidrossolúveis, que são pouco solubilizadas no organismo, estas podem ficar retidas na mucosa nasal e não serem transportadas para os pulmões, mas, caso a exposição seja continuada, a cada respiração o indivíduo acabará inalando mais toxicante, facilitando sua chegada aos alvéolos pulmonares, de forma a serem absorvidas e distribuídas na corrente sanguínea (Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

No caso de moléculas (gases ou vapores) que apresentem baixa solubilidade, a absorção está relacionada com o nível de circulação sanguínea nos pulmões (coeficiente de partição sangue/gás, que é a relação entre a solubilidade entre dois meios e que é específica para cada gás), ao passo que, para moléculas que apresentam alta solubilidade, a taxa de absorção é dependente do volume inalado, isto é, da frequência respiratória e da extensão da respiração (Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

No caso dos materiais particulados, a absorção é dependente do tamanho das partículas, de forma que, quanto menor a partícula, maior será a sua absorção, já que sua chegada aos alvéolos pulmonares é facilitada. Cabe ressaltar que, para partículas maiores (acima de 2,5 micrômetros), a absorção pode ocorrer em outros locais que não sejam os alvéolos pulmonares, caso estas sejam solúveis (Alonzo;

Costa, 2022; Klaassen; Watkins III, 2021; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021). A via respiratória aparece, portanto, como a mais importante via de absorção de poluentes atmosféricos, provenientes de processos industriais, queima de combustíveis fósseis e ou inalação proposital de drogas, como a cocaína (Brasil, 2004; Alonzo; Costa, 2022).

Existem outras vias de absorção menos importantes, mas cabe destaque à **intravenosa**, onde o processo de absorção é eliminado, uma vez que o toxicante é inserido diretamente na corrente sanguínea, como é o caso de injeção de drogas ou mordidas de animais peçonhentos profundas o suficiente para atingirem a corrente sanguínea (Alonzo; Costa, 2022).

1.1.2.2 Distribuição

Esse processo é baseado na disponibilidade do agente toxicante na corrente sanguínea e no seu transporte para os órgãos e tecidos, de forma que a taxa de distribuição é dependente do fluxo sanguíneo, pela taxa de difusão para fora do leito capilar e pela afinidade do xenobiótico por determinados órgãos e tecidos (Alonzo; Costa, 2022; Klaassen; Watkins III, 2021).

Nesse sentido, órgãos como o coração, cérebro e fígado, os quais são altamente irrigados, o equilíbrio da distribuição é mais facilmente alcançado, quando comparado com órgãos como os ossos, dentes e tecido adiposo, onde o processo de distribuição ocorre de forma mais lenta (Teixeira, 2023). Cabe ressaltar, entretanto, que órgãos que apresentam menos irrigação sanguínea, como os mencionados anteriormente, podem acumular maior quantidade de xenobióticos, caso eles apresentem afinidade com a química dos sítios de ligação, a exemplo do que acontece com a exposição ao chumbo, que, inicialmente, passa pelo fígado, mas que após o processo de distribuição, bioacumula-se nos ossos (Alonzo; Costa, 2022; Klaassen; Watkins III, 2021; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

Outro aspecto importante a ser considerado é relacionado ao **volume da distribuição**, que é um indicativo da extensão da taxa de distribuição do xenobiótico no organismo (Alonzo; Costa, 2022). O volume da distribuição é

definido, portanto, como a quantidade necessária de uma determinada droga/xenobiótico que precisaria ser distribuída de maneira uniforme para que se tenham as concentrações observadas no sangue. De forma sucinta, é calculada considerando a quantidade de xenobiótico presente no organismo pela sua concentração no sangue e/ou plasma (Alonzo; Costa, 2022). Quando o que se observa é um grande volume de distribuição, o valor indica que o toxicante tem grande distribuição no organismo, onde uma pequena fração permanece no plasma. Por outro lado, valores baixos de distribuição são um indicativo de que a maior parte do toxicante se manteve no plasma, muito provavelmente, por estarem ligados às proteínas (Alonzo; Costa, 2022; Klaassen; Watkins III, 2021; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021). É válido ressaltar que existem diversos fatores que influenciam a distribuição de um agente toxicante no organismo, e que estão ligados a aspectos físico-químicos das moléculas, como a solubilidade, grau de ionização e oxidação e afinidade química (Alonzo; Costa, 2022).

1.1.2.3 Armazenamento

Os agentes toxicantes são capazes de se bioacumularem em órgãos ou tecidos, os quais, não necessariamente correspondem à ação tóxica do contaminante, de maneira que esses locais podem se tornar depósitos toxicologicamente inativos em equilíbrio constante com as frações ativas, sendo as proteínas plasmáticas, tecidos adiposo e ósseo, fígado e rins os mais comuns (Alonzo; Costa, 2022).

De acordo com Alonzo e Costa (2019), a toxicidade de um agente é dada pela fração livre que está disponível na corrente sanguínea, isto é, que não está ligada a nenhuma proteína ou depositada em tecidos. Ainda de acordo com os mesmos autores, agentes tóxicos lipofílicos concentram-se, majoritariamente, no tecido adiposo, o que reduz as frações livres dos agentes toxicantes e, conseqüentemente, a ação tóxica no organismo. Entretanto, essas frações podem aumentar à medida que o tecido adiposo diminui, como, por exemplo, com a prática de exercícios físicos.

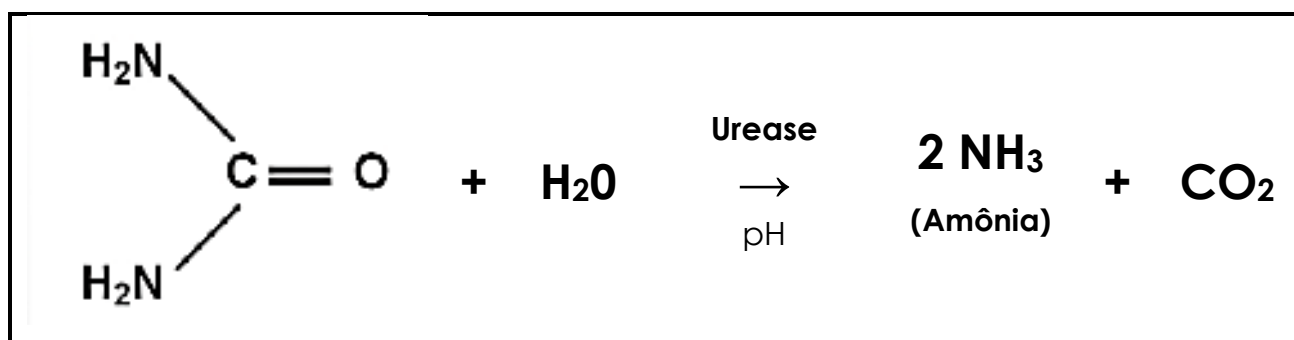
1.1.2.4 Biotransformação

A **biotransformação** é o processo no qual o organismo metaboliza os agentes toxicantes possibilitando sua excreção. Nesse sentido, a ação do agente toxicante no organismo depende, dentre outros fatores, das suas características físico-químicas (Alonzo; Costa, 2022). Assim, para que a eliminação do agente ocorra, é necessário que as moléculas sejam transformadas quimicamente, tornando agentes antes lipossolúveis em hidrossolúveis. (o termo “biotransformação” é comumente utilizado como sinônimo de “metabolismo”, embora o segundo seja melhor empregado para denotar todo o processo do agente xenobiótico no organismo). É importante notar que a biotransformação pode alterar os efeitos biológicos do xenobiótico (Klaassen; Watkins III, 2021) .

Esse processo é realizado por enzimas específicas. A biotransformação ocorre por meio de um número limitado de enzimas no organismo, as quais apresentam alta especificidade com o agente toxicante (Klaassen; Watkins III, 2021) . De acordo com os autores, a expressão gênica das enzimas pode diferir de indivíduo para indivíduo, de forma a modificar as velocidades de biotransformação de um mesmo xenobiótico.

Os processos de biotransformação podem ocorrer em diversos sítios do organismo, sendo o fígado o principal sítio de ocorrência deste processo (reações hepáticas), uma vez que esse órgão apresenta a maior concentração de enzimas catalisadoras do processo de biotransformação. O processo de biotransformação ocorre em duas fases, sendo elas: a) **reações de fase 1** (hidrólise, redução e oxidação) e b) **reações de fase 2** (conjugação e metilação) (Alonzo; Costa, 2022; Klaassen; Watkins III, 2021). No processo de hidrólise, é adicionada uma molécula de água ao agente toxicante, de forma a alterar sua composição e transformá-lo em moléculas menores (Almeida, 2008). A figura 1.4, esquematiza o processo de hidrólise da ureia em urina.

Figura 1.4 - Catálise da hidrólise da ureia em urina

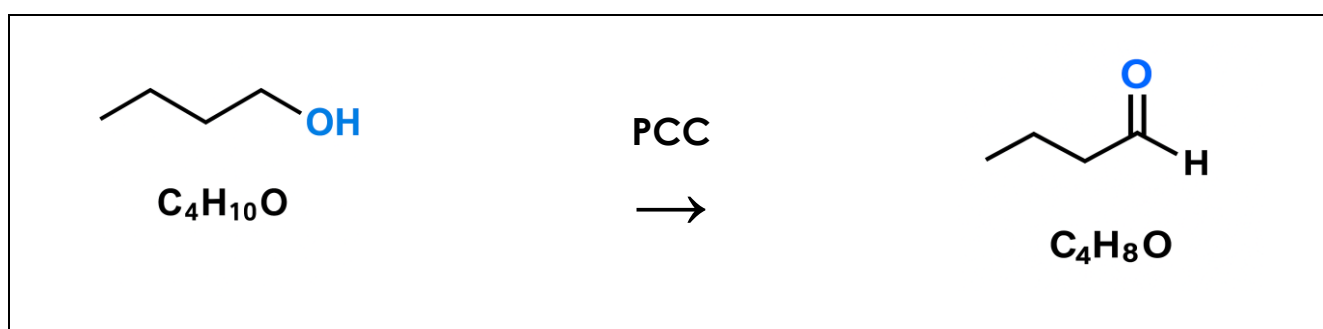


Fonte: Adaptado de Almeida (2008)

Cabe destacar que diversos fatores influenciam não só a velocidade da reação, como a forma como elas acontecem. Em termos de cinética química, fatores como a concentração dos reagentes, superfície de contato e outros são responsáveis pela ocorrência ou não da reação. Outro aspecto importante a ser considerado é relacionado ao meio sobre o qual a atividade enzimática está acontecendo, de forma que a estrutura e a forma do sítio ativo das enzimas (possuem estrutura tridimensional) são afetadas por fatores que podem alterar a conformação das mesmas, como o pH e a temperatura (Almeida, 2008).

A **oxidação**, por sua vez, é o processo no qual uma molécula perde elétrons. No processo de biotransformação, a oxidação pode ocorrer por meio da adição ou remoção de uma molécula (Ashenhurst, 2021). A figura 1.5 esquematiza, de maneira simplificada, um processo de oxidação de uma molécula orgânica.

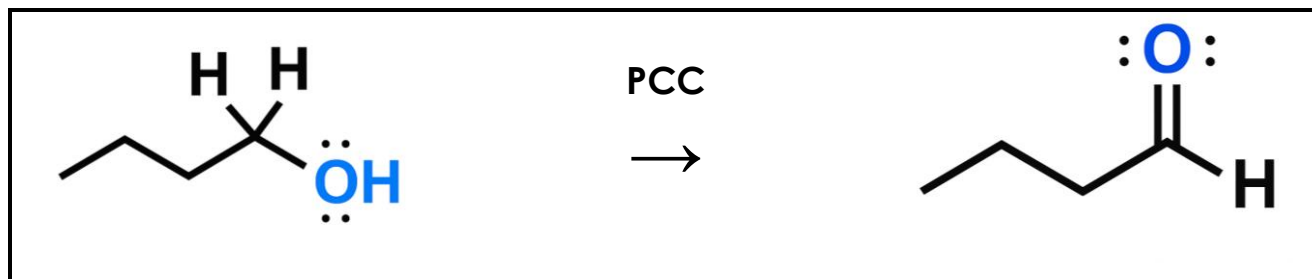
Figura 1.5 - Processo de oxidação do butanol (álcool) ao butanal (aldeído)



Fonte: Adaptado de Ashenhurst (2021)

Na figura 1.6, é possível observar o mecanismo da reação de oxidação dos mesmos compostos apresentados na figura 1.5.

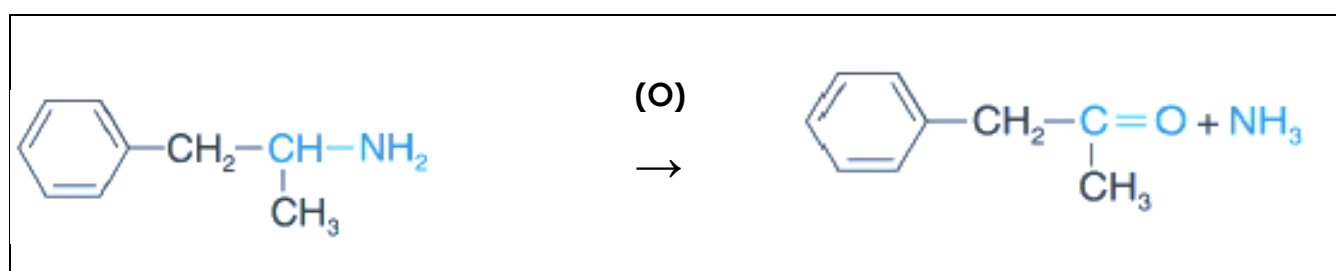
Figura 1.6 - Mecanismo de reação de oxidação do butanol para butanal.



Fonte: Adaptado de Ashenhurst (2021)

Nesse processo de oxidação, há a quebra de uma ligação C-H e a formação de uma ligação C-O, onde o estado de oxidação do carbono ligado à hidroxila (OH), inicialmente, era -1 e, ao término da reação, vai para +1, devido à formação da dupla ligação C=O. A figura 1.7 esquematiza o processo de oxidação de uma anfetamina no organismo, catalisada pelo citocromo P450, onde há a transferência oxidativa de funções químicas presentes na molécula.

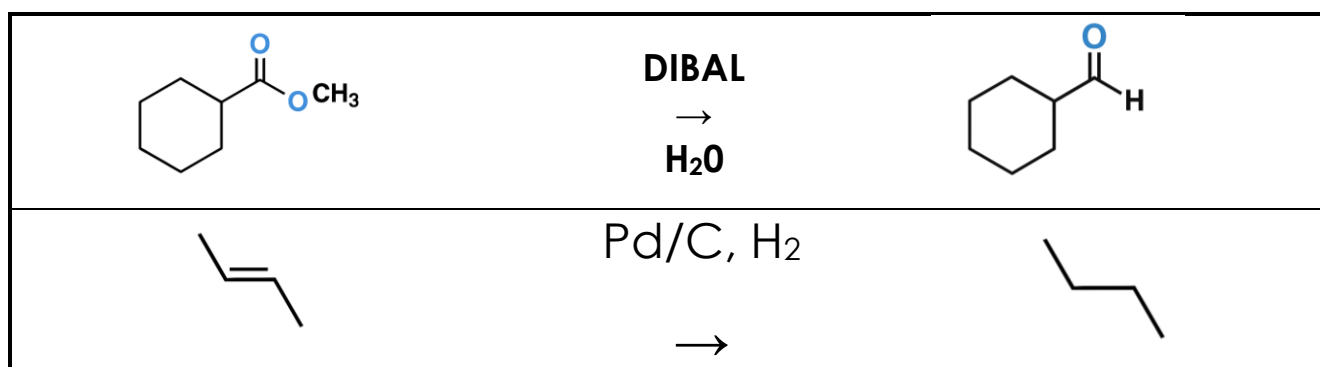
Figura 1.7 - Deaminação oxidativa catalisada pelo citocromo P450



Fonte: Adaptado de Klaassen; Watkins III (2021)

Ao contrário do processo de oxidação, no processo de redução há o ganho de elétrons na molécula do xenobiótico. Neste processo, os xenobióticos acabam, comumente, sofrendo ativação no organismo (Alonzo; Costa, 2022; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021). A figura 1.8 exemplifica, de maneira simplória, o processo de redução de uma molécula orgânica.

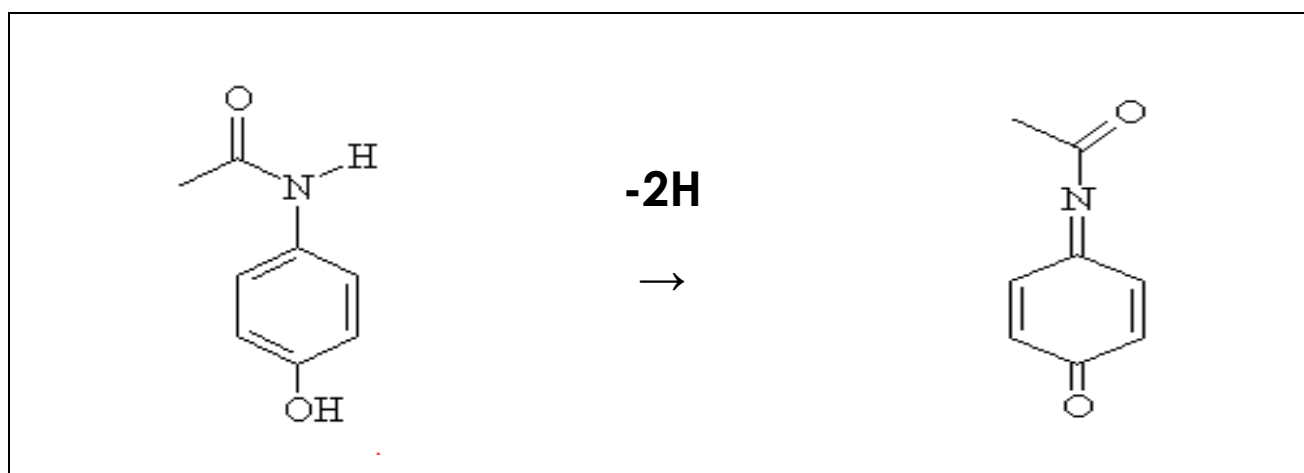
Figura 1.8 - Processo de redução de moléculas orgânicas



Fonte: Adaptado de Ashenhurst (2021)

Observe que na primeira reação, há a saída do grupo OCH₃. Na segunda reação, há a quebra da ligação dupla entre os átomos de carbono (C=C) para uma ligação simples (C-C) e adição de hidrogênios. A figura 1.9 exemplifica a redução do paracetamol a uma imina quinona, por meio da perda de 2 átomos de hidrogênio e formação de novas ligações duplas.

Figura 1.9 - Redução do paracetamol por meio da perda de 2 átomos de hidrogênio

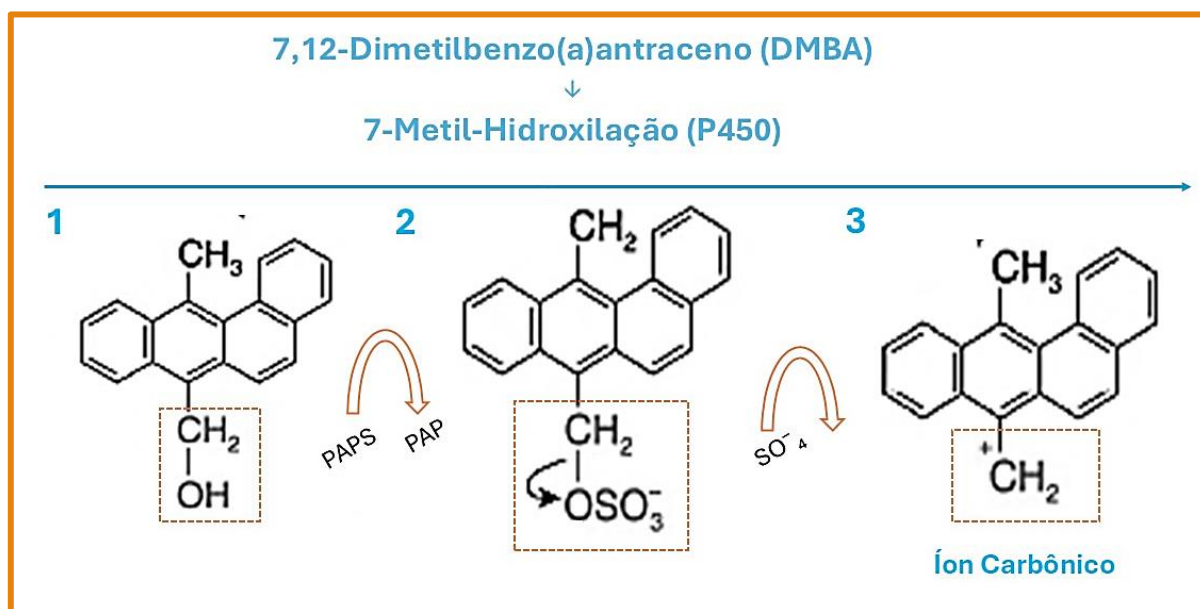


Fonte: Adaptado de Chemwiki (1996)

As **reações de segunda fase (fase II)** ocorrem de maneira sequencial às de fase I, com exceção de casos quando o xenobiótico já apresenta em sua estrutura funções químicas que lhe conferem características hidrofílicas. Na fase de **conjugação**, os xenobióticos se ligarão a moléculas do organismo, de maneira a formarem metabólitos maiores, os quais são mais facilmente eliminados e menos

tóxicos (Alonzo; Costa, 2022). As reações de conjugação incluem glicuronidação, sulfonação, acetilação, metilação, conjugação com glutatona e conjugação com aminoácidos (Klaassen; Watkins III, 2021).

Figura 1.10 - Sulfatação na formação de metabólito cancerígeno

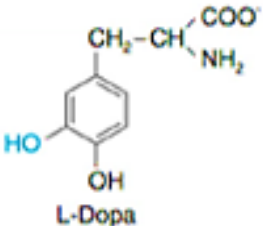
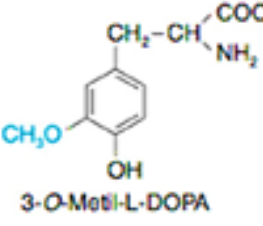
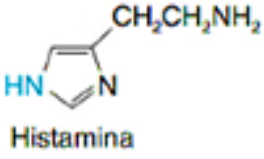
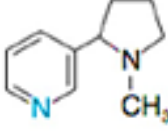
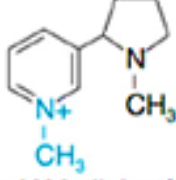


Fonte: Adaptado de Klaassen; Watkins III (2021)

A figura 1.10 apresenta mecanismos de reações de conjugação, que resultam na formação de compostos responsáveis pela formação de cânceres no organismo.

Quanto a **metilação**, que conforme Alonzo e Costa (2019) ocorre a partir da transferência de um grupo de metila (CH_3) nos agentes toxicantes, sendo uma reação importante em processos biológicos comuns ao organismo, como a síntese de aminoácidos. Entretanto, esse processo é uma via minoritária na biotransformação e, geralmente, resulta na formação de compostos com menor solubilidade em água e mascara grupos funcionais que poderiam se ligar a enzimas (Klaassen; Watkins III, 2021). A figura 1.11 apresenta o mecanismo de metilação.

Figura 1.11 - Processo de metilação de xenobióticos

O-Metilação		
 L-Dopa	SAM →	 3-O-Metil-L-DOPA
N-Metilação		
 Histamina	SAM →	 N-Metil-histamina
 Nicotina	SAM →	 Íon N-Metilnicotínio

Fonte: Adaptado de Klaassen; Watkins III (2021)

Neste caso, a metilação está ocorrendo em três átomos específicos, sendo eles: oxigênio, nitrogênio e enxofre. As ligações formadas estão destacadas em azul.

1.1.2.5 Excreção

Os agentes tóxicos são eliminados pelo organismo por diversas vias e, normalmente, esse processo ocorre após a biotransformação, que possibilita a excreção de agentes antes hidrofóbicos (Klaassen; Watkins III, 2021). Dentre as vias mais comuns de excreção, cabe destaque à urina, suor, saliva e leite materno, além da excreção fecal e pulmonar (Alonzo; Costa, 2022).

a) Excreção urinária: Os processos de excreção urinária ocorrem pelos mesmos mecanismos utilizados pelos rins para remoção dos produtos finais do metabolismo (filtração glomerular, excreção tubular por difusão passiva e secreção tubular ativa). Ainda, compostos que apresentam massa maior ou igual a 60kDa são filtrados nos glomérulos, sendo que o grau de ligação a proteínas plasmáticas afeta diretamente a taxa de excreção do xenobiótico, já que os complexos formados entre as proteínas e os xenobióticos são grandes demais para atravessar os glomérulos. No caso de toxicantes que ficam retidos nos glomérulos, os mesmos podem permanecer no lúmen tubular e serem reabsorvidos, voltando à corrente sanguínea e, conseqüentemente, a desempenharem a ação tóxica. Para crianças, como a função renal não é completamente desenvolvida após o nascimento, alguns xenobióticos são eliminados de forma mais lenta, quando comparados à taxa de eliminação em adultos (Klaassen; Watkins III, 2021) .

b) Excreção fecal: Na excreção fecal, há a possibilidade de serem encontrados xenobióticos que foram absorvidos ou não, os quais se misturam a produtos provenientes da alimentação e são eliminados. O processo de eliminação dos xenobióticos por essa via pode acontecer via biliar, intestinal ou pela parede e flora intestinal (Klaassen; Watkins III, 2021) .

c) Excreção pulmonar/via ar exalado: Ocorre para substâncias que estão na fase gasosa em temperatura corporal, além de líquidos voláteis. Uma aplicação prática desse processo é observada nos etilômetros utilizados nos testes de bafômetro. Nesse caso, a eliminação de gases é inversamente proporcional à taxa de absorção, de modo que a taxa de eliminação de gases com baixa solubilidade ocorre por perfusão e com alta solubilidade por ventilação (Klaassen; Watkins III, 2021) .

d) Outras vias importantes de excreção: Diversas são as vias de excreção e as que mais contribuem para a eliminação dos xenobióticos do organismo já foram mencionadas anteriormente. Entretanto, outras vias merecem destaque neste processo, como a excreção através do **fluido cerebrospinal**, onde os toxicantes são removidos através do transporte ativo do sistema nervoso central. O **leite materno** também é uma importante via de excreção, uma vez que o agente

tóxico pode passar da mãe para criança no ato da amamentação e, ainda, os agentes toxicantes podem ser transferidos do leite de animais para os seres humanos. Por fim, o **suor** e a **saliva** apresentam baixas taxas de excreção e a realização desse processo por essas vias está associada ao aparecimento de dermatites de contato e absorção gastrointestinal (no caso da saliva, onde o xenobiótico é reinserido no organismo) (Klaassen; Watkins III, 2021) .

No processo de **excreção**, dois outros subprocessos ditam a **taxa de eliminação do xenobiótico** do organismo, sendo eles: a) **clearance** (velocidade/eficiência de eliminação de um xenobiótico); e b) **tempo de meia vida** (tempo necessário para redução pela metade das concentrações do xenobiótico no sangue e/ou plasma (Klaassen; Watkins III, 2021) .

1.1.3 FASE III – TOXICODINÂMICA

Diferentemente da toxicocinética, que estuda os caminhos possíveis de um agente toxicante no organismo, a toxicodinâmica estuda os efeitos toxicológicos destes agentes no organismo após passarem por todos os processos estudados anteriormente (absorção; distribuição; armazenamento e/ou biotransformação e excreção). Nesse sentido, a toxicodinâmica refere-se a **interação entre as moléculas do agente toxicante e os componentes celulares do indivíduo exposto, como os sítios de ação**, específicos ou não, fator que pode se estender aos tecidos e órgãos, podendo gerar o desequilíbrio homeostático (Alonzo; Costa, 2022).

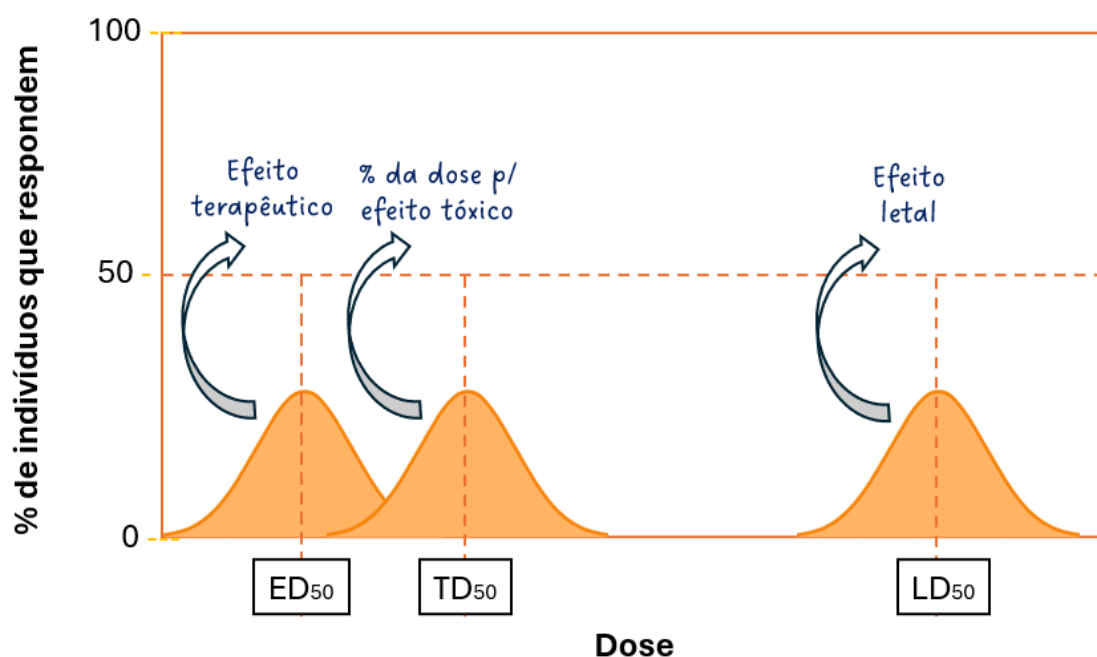
No caso da toxicodinâmica, alguns parâmetros são cruciais para expressar o grau da toxicidade de agentes tóxicos, como o **LD50 (dose letal a 50% de uma população)**, o **DE50 (dose efetiva para 50% de uma população)**, e a correlação existente entre a LD e a DE, a qual permite a determinação do índice terapêutico e da margem de segurança de uma determinada substância (Alonzo; Costa, 2022). No caso dos efeitos tóxicos observados, estes podem ser imediatos ou se desenvolverem após longos períodos de latência. Além disso, os efeitos toxicológicos podem ser reversíveis, quando ocorrem no tecido hepático, por exemplo, o qual apresenta altas taxas de regeneração, mas também podem ser

irreversíveis, como é o caso de lesões no sistema nervoso central (Klaassen; Watkins III, 2021) .

1.1.3.1 Dose-resposta

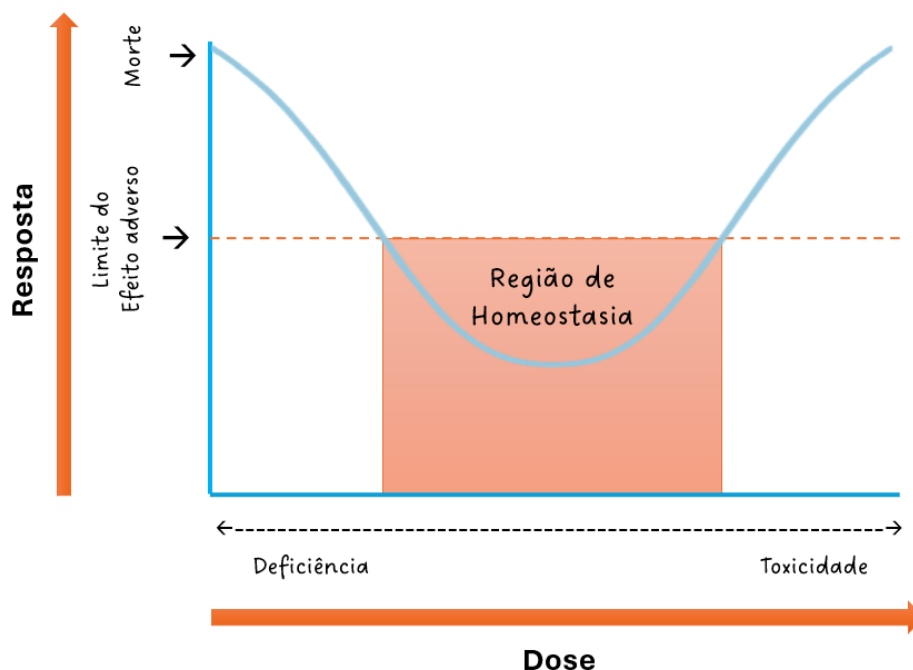
A dose-resposta é um parâmetro responsável por relacionar as características da exposição a um agente e seus respectivos efeitos toxicológicos, sendo considerado um conceito fundamental e abrangente da toxicologia (Klaassen; Watkins III, 2021) . O gráfico abaixo apresenta um esquema para os conceitos toxicodinâmicos abordados até aqui. A figura 1.12 apresenta a esquematização da dose-resposta à uma substância não essencial e a figura 1.13 de uma substância essencial ao organismo. No caso das substâncias essenciais, doses observadas abaixo ou acima do mínimo (região de homeostase) podem estar associadas a efeitos adversos à saúde.

Figura 1.12 - Relação dose-resposta para uma determinada exposição



Fonte: Adaptado de Golan *et al.* (2014)

Figura 1.13 - Relação dose-resposta para uma substância essencial

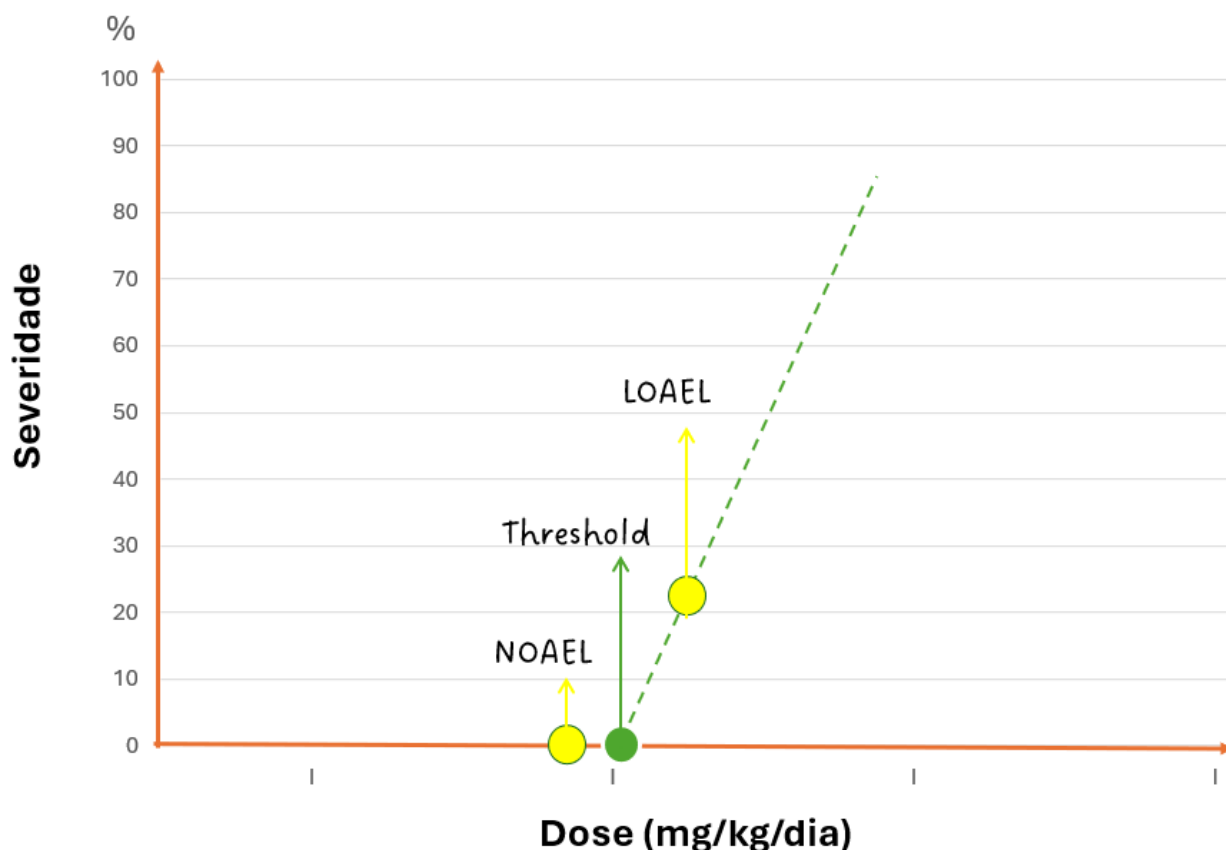


Fonte: Adaptado de Klaassen; Watkins III (2021)

1.1.3.2 Conceitos importantes

Assim como na toxicocinética, na toxicodinâmica, alguns conceitos são imprescindíveis para o bom entendimento do tipo da exposição a qual indivíduos estão suscetíveis. Nesse sentido, o **índice terapêutico** é entendido como a relação entre a dose necessária para produção de um efeito tóxico e a obtenção da resposta terapêutica esperada (Klaassen; Watkins III, 2021) . Assim, o índice terapêutico costuma ser entendido como a dose necessária para que seja obtida uma resposta em 50% da população estudada.

Figura 1.14 - NOAEL, LOAEL e *Threshold*



Fonte: Adaptado de Levin (2016)

FASE IV -CLÍNICA

Na fase clínica, é perceptível o aparecimento de sinais, sintomas, alterações patológicas, as quais podem ser detectadas por meio de diagnósticos, que identificam as interações entre o xenobiótico e o organismo. De acordo com a Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA) da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, o diagnóstico de uma suspeita de intoxicação deve ser realizado considerando-se o histórico de exposição, exames físicos e complementares de rotina, além dos toxicológicos. Ainda de acordo com o órgão, o tratamento envolve medidas de descontaminação como lavagem gástrica, doses de carvão ativado e antídotos e outros (São Paulo, 2017).

1.2 CONCLUSÕES

A toxicocinética e a toxicodinâmica são essenciais para o entendimento da dinâmica de um determinado xenobiótico no organismo. Diversas são as ferramentas tecnológicas para avaliação de uma exposição e de seus respectivos efeitos adversos à saúde dos indivíduos expostos. Desta forma, o entendimento dos processos toxicocinéticos e toxicodinâmicos, além da suscetibilidade individual, são essenciais para o conhecimento das ações dos xenobióticos, bem como podem ser utilizados em ações de prevenção e terapia de uma intoxicação (Alonzo; Costa, 2022).

1.3 QUESTIONÁRIO

- 1) Diferencie toxicocinética e toxicodinâmica.
- 2) Quais são os principais órgãos/tecidos responsáveis pela biotransformação de xenobióticos no organismo?
- 3) Explique as principais vias de absorção de xenobióticos no organismo humano.
- 4) O que difere os compostos hidrossolúveis dos compostos lipossolúveis?
- 5) Por que, no processo de biotransformação, é necessário que os xenobióticos sejam alterados quimicamente para se tornarem hidrossolúveis? Quais são as funções químicas responsáveis por essa hidrossolubilidade?
- 6) Consulte o artigo recomendado abaixo e responda:

Artigo recomendado:

Moreira FR, Moreira JC. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2004;9(1):167–81. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232004000100017>.

- a) Qual a principal via de intoxicação por chumbo?

- b) Por que mulheres tendem a ter recirculação de chumbo no organismo após certa idade?
- c) Explique o porquê de as crianças serem mais suscetíveis aos efeitos toxicológicos do chumbo. Isso se aplica a exposição a outros xenobióticos?
- d) O que é carcinogenicidade e genotoxicidade?

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Vanessa Vivian de; BONAFÉ, Elton Guntendorfer; STEVANATO, Flávia Braidotti; SOUZA, Nilson Evelázio de; VISENTAINER, Jeane Eliete Laguila; MATSUSHITA, Makoto; VISENTAINER, Jesuí Vergílio. **Catalisando a hidrólise da ureia em urina**. *Química Nova na Escola*, n. 28, p. 42-46, maio 2008. Disponível em: <https://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc28/10-EEQ-5506.pdf>. Acesso em: 17 out. 2025.

ALONZO, Herling Gregorio Aguilar; COSTA, Aline de Oliveira. **Bases de toxicologia ambiental e clínica para atenção à saúde: Exposição e intoxicação por agrotóxicos**. São Paulo, SP: Hucitec Editora, 2022.

ASHENHURST, J. **Alcohols, epoxides and ethers: oxidation and reduction in organic chemistry**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.masterorganicchemistry.com/2011/08/01/oxidation-and-reduction-in-organic-chemistry/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

BAKAND, Shahnaz; HAYES, Amanda. Toxicological considerations, toxicity assessment, and risk management of inhaled nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 929, 14 jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17060929>. Acesso em: 30 jun. 2023.

BRASIL. **Vigilância ambiental em saúde: textos de epidemiologia**. [S. l.: s. n.], 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_ambiental_saude_textos_e_pidemiologia.pdf. Acesso em: 30 jun. 2023.

CHEMWIKI. **Paracetamol (Acetaminophen)**. 1996. Disponível em: https://www.chm.bris.ac.uk/~paulmay/misc/motm/paracetamol/paracet_text.htm. Acesso em: 30 jun. 2023.

CHIARELLA, Pieranna; CAPONE, Pasquale; SISTO, Renata. Contribution of genetic polymorphisms in human health. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 912, 4 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph20020912>. Acesso em: 30 jul. 2023.

CHOUDHURY, Anmol; SIMNANI, Faizan Zarreen; SINGH, Dibyangshee; PATEL, Paritosh; SINHA, Adrija; NANDI, Aditya; GHOSH, Aishee; SAHA, Utsa; KUMARI,

Khushbu; JAGANATHAN, Saravana Kumar; KAUSHIK, Nagendra Kumar; PANDA, Pritam Kumar; SUAR, Mrutyunjay; VERMA, Suresh K. Atmospheric microplastic and nanoplastic: The toxicological paradigm on the cellular system. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 259, p. 115018, jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115018>. Acesso em: 30 jul. 2023.

DORTA, Daniel Junqueira; YONAMINE, Mauricio; DA COSTA, José Luiz; DE MARTINIS BRUNO SPINOSA. **Toxicologia forense**. [S. l.]: Editora Edgard Blucher, 2022.

FARIAS, Manoel Thomáz De; CAVALCANTI, Carlos Humberto Marques; ALBUQUERQUE, José Rodrigo Alves; FILHO, Álvaro Sérgio Soares Falcão; ARAÚJO, Paola Xavier; MELO, Alanna Barbosa Mendonça; JESUS, Robson De. Aspectos moleculares e citotóxicos do paracetamol: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. e8511, 9 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e8511.2021>. Acesso em: 30 jul. 2023.

GOLAN, David E.; TASHJIAN JR., Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2014.

HAZLEHURST, Marnie; NURIUS, Paula; HAJAT, Anjum. Individual and neighborhood stressors, air pollution and cardiovascular disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 472, 8 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15030472>. Acesso em: 30 jul. 2023.

JOHANSSON, Inger; INGELMAN-SUNDBERG, Magnus. Genetic polymorphism and toxicology—with emphasis on cytochrome P450. **Toxicological Sciences**, [s. l.], v. 120, n. 1, p. 1–13, mar. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq374>. Acesso em: 30 jul. 2023.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos. **Biologia Celular E Molecular**. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2022.

KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III., John B. **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doull**. [S. l.]: Amgh, 2021.

LANDSIEDEL, Robert; SAUER, Ursula G; MA-HOCK, Lan; SCHNEKENBURGER, Jürgen; WIEMANN, Martin. Pulmonary toxicity of nanomaterials: A critical comparison of published *in vitro* assays and *in vivo* inhalation or instillation studies. **Nanomedicine**, [s. l.], v. 9, n. 16, p. 2557–2585, nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/nnm.14.149>. Acesso em: 30 jul. 2023.

LEVIN, E. D. **The complex nature of “No Effect”**. [S. l.], 2016. Disponível em: <https://sites.nicholas.duke.edu/superfund/the-complex-nature-of-no-effect/>.

Acesso em: 30 jul. 2023.

MORAES, E. de Camargo Fonseca; SZNELWAR, Rywka Bandkrajder; FERNICOLA, Nilda A.G.G. de. **Manual de toxicologia analítica**. [S. l.]: Roca, 1991.

MOREAU, Regina Lúcia de Moraes; SIQUEIRA, Maria Elisa Pereira Bastos de. **Ciências farmacêuticas: toxicologia analítica**. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2014.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. [S. l.]: Artmed, 2021.

NUSSBAUM, Robert. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro, RJ: Grupo Gen, 2023.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de toxicologia**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Atheneu, 2021.

OLEJNIK, Anna; SEMBA, Julia Anna; KULPA, Adam; DAŃCZAK-PAZDROWSKA, Aleksandra; RYBKA, Jakub Dalibor; GORNOWICZ-POROWSKA, Justyna. 3D Bioprinting in skin related research: Recent achievements and application perspectives. **ACS Synthetic Biology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 26–38, 21 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00547>. Acesso em: 30 jul. 2023.

RUPPENTHAL, Janis Elisa. **Toxicologia**. [S. l.]: CTISM - Colégio Técnico Industrial de Santa Maria, 2013.

São Paulo. **Manual de toxicologia clínica**: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. 2017.

SCHARF, Pablo; RIZZETTO, Felipe; XAVIER, Luana Filippi; FARSKY, Sandra Helena Poliselli. Xenobiotics delivered by electronic nicotine delivery systems: potential cellular and molecular mechanisms on the pathogenesis of chronic kidney disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 18, p. 10293, 7 set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms231810293>. Acesso em: 30 jul. 2023.

SISINNO, Cristina Lucia Silveira; OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino. **Princípios de toxicologia ambiental**. [s.l.] : Editora Interciência, 2013.

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; PALERMO-NETO, João. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. [S. l.]: Manole, 2020.

TEIXEIRA, Alyne Graziela. **Toxicologia**. [S. l.]: Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2023.

VEGA, S. G. Evaluacion Epidemiologica de Riesgos Causados por Agentes Químicos Ambientales. [S. l.]: **PAHO**, 1985. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55259/EERCAQA_4_1985_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 30 jul. 2023.

2. COMPORTAMENTO AMBIENTAL, MOBILIDADE E PERSISTÊNCIA DOS AGENTES QUÍMICOS

Resumo

Os efeitos das substâncias químicas lançadas no meio ambiente podem exercer inúmeros danos sobre os indivíduos e comunidades de organismos, além de afetar o ser humano. Desta forma, conhecer o comportamento ambiental de substâncias nocivas ao meio ambiente e à saúde humana torna-se fundamental para a gestão pública ambiental e da saúde humana.

Conceitos

Compartimento ambiental (matriz ambiental): Unidade ou sub-unidade do meio ambiente onde ocorre a entrada, dispersão e ou transformação do contaminante. A água (superficial ou subterrânea), o ar, o solo (subsolo ou sedimento) e a biota, entre outros, são exemplos de compartimentos ou matrizes ambientais (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Contaminação antropogênica: Ocasionada por atividades humanas (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Contaminação biológica: Ocorre quando um microrganismo (bactéria, vírus ou protozoário) se encontra em um substrato ao qual não pertence ou que pertence, mas está em concentrações acima dos naturais (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Contaminação física: entrada indevida de uma matéria ou energia em um substrato, bem como, a presença dessa matéria ou energia em níveis excedentes aos naturalmente encontrados (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Contaminação natural: Causada por atividades da natureza, a partir de produtos tóxicos de ocorrência natural, como aqueles sintetizados por planta, fungos, bactérias e algas (Dorta et al., 2022).

Contaminação química: Ocorre quando uma substância química se acumula em um substrato em concentrações acima dos níveis naturais (Moreau; Siqueira, 2014).

Contaminação: É a entrada de uma determinada matéria, substância, energia ou organismo vivo de forma indevida ou indesejada em um ambiente e que cause dano à saúde humana (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Dispersão: Processo de movimentação do contaminante no meio ambiente (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Ecotoxicologia: É o ramo da toxicologia voltado para o estudo dos efeitos adversos das substâncias sobre os ecossistemas, possui abordagem necessariamente integrativa, entre ecologia e a toxicologia (Klaassen; Watkins III, 2021).

Emissão: Lançamento do poluente para o meio ambiente (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Fonte: Ponto ou área de origem do resíduo. Podem ser pontuais, lineares, em área, estacionárias, móveis, antropogênicas e não-antropogênicas (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Persistência: É o tempo em que a substância química leva para perder aproximadamente 95% da sua atividade, ou se decompor em estruturas químicas mais simples. As substâncias que não são persistentes levam de 1 a 3 semanas para serem degradadas, as de persistência moderada, levam de 1 a 18 meses e as persistentes, 2 ou mais anos (Brasil, 2003).

Poluentes primários: Originados diretamente da fonte de emissão (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Poluentes secundários: Originados por reações químicas, com produção de novos compostos (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Poluição: É um termo empregado em relação direta aos efeitos do poluente sobre o ambiente, sendo também utilizado para casos em que a substância causa danos evidentes à matriz ambiental (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Rota: É um processo que permite o contato dos indivíduos com os contaminantes originados através de uma fonte. Trata-se do caminho que o poluente percorre desde a fonte de emissão até o receptor (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

2.1 ASPECTOS GERAIS

O final do século XIX marca a entrada da humanidade em uma nova era, a era química, em que houve expansivo aumento das indústrias nos países desenvolvidos e consequentemente aumento do uso de produtos químicos. As consequências deste aumento e as interações destas substâncias (seja no ambiente ou nos seres vivos), ocasionaram efeitos desastrosos, tais como mortes, doenças, desequilíbrios de ecossistemas e desaparecimento de espécies, tudo isso fez surgir preocupações sobre as consequências indesejáveis da contaminação química (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013). Como exemplo, podemos citar a exposição ambiental ao cádmio e os efeitos tóxicos para a saúde humana devido a contaminação química ambiental de corpos d'água usados para consumo humano, além de alimentos, principalmente o arroz. Neste caso, o governo japonês declarou, em 1968, a doença Tai-itai (uma doença óssea, com fraturas e dor intensa) como sendo relacionada a exposição ambiental ao cádmio, ao constatar que os rejeitos contendo altos níveis de cádmio emitidos por uma mina nas montanhas, sofriam dispersão através do rio Jinzu para a planície e contaminava as plantações de arroz (Nordberg, 2009).

Neste sentido, entender a dinâmica das substâncias químicas no meio ambiente, suas fontes de contaminação e rotas de exposição para a população são ferramentas poderosas para direcionar ações que visem atenção integral à

saúde (Alonzo; Costa, 2022). Neste exemplo de contaminação química ambiental por cádmio, você pode perceber que a principal **fonte** de contaminação é a mina; a **via** de exposição é a oral (devido ao consumo de água e arroz contaminados) e a **rota** é a água do rio Jinzu contaminada por cádmio (utilizada tanto para o próprio consumo de água, quanto para a irrigação de arroz) (Nordberg, 2009).

2.1.1 CONTAMINAÇÃO E POLUIÇÃO AMBIENTAL

É muito importante entender a diferença entre os conceitos de contaminação e de poluição, pois não são sinônimos. A **contaminação** é um termo que pode ser utilizado quando se pretende evidenciar a relação direta aos efeitos sobre a saúde humana, como a água do rio Jinzu contaminada por cádmio, sendo consumida pela população, que apresenta evidências da associação com efeitos tóxicos sobre a saúde (Nordberg, 2009). E o termo **poluição**, quando se pretende evidenciar a relação direta aos efeitos sobre o meio ambiente (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

A contaminação pode ser **biológica, química ou física**. **Biológica**, quando um microorganismo ocupa um substrato que não é comum a ele, ou está em concentrações muito acima do natural, esta contaminação reflete condições higiênicas deficientes, são relativamente fáceis de serem controladas com melhora das condições higiênicas, saneamento básico e educação em saúde. Um exemplo de contaminação biológica pode ser evidenciado no documentário “Mulheres das águas”, devido aos relatos das mulheres que trabalham nas águas e episódios de vaginose bacteriana de repetição, ocasionada por *cocobacilos*. A referida contaminação biológica é gerada através da emissão de esgoto bruto direto na praia, sendo que as práticas de engenharia recomendam distâncias de 1 a 2 km mar adentro, para que o volume de esgoto frente ao volume do mar gere uma diluição que evita maiores prejuízos (Mulheres das águas, 2016).

Física, quando uma forma de energia está em um substrato e excede os níveis naturais, tais como a contaminação térmica, radioativa e por ruído, possuem efeitos sutis, em longo prazo, com associação entre a causa e o efeito mais difíceis de serem estabelecidas. Um exemplo de contaminação física são os resultados

evidenciados por Raavi *et al.* (2016) ao observar que profissionais de saúde expostos ocupacionalmente à radiação ionizante (Raio-X), a baixas doses possuem risco significativo de desenvolver alterações nas células em comparação com voluntários saudáveis, tais alterações são notadas em células cancerígenas após a exposição à radiação ionizante, pacientes submetidos a radioterapia e nos funcionários do estudo após realizar tomografia computadorizada.

A contaminação é denominada **química**, quando uma substância química se acumula em um substrato em concentrações que excedem aos níveis naturais. Segundo o *Chemical Abstract Service* (CAS), existem cerca de 54 milhões de substâncias químicas comercializadas, entretanto, apenas 283 mil são reguladas, além de não existir uma compreensão dos efeitos de tantas substâncias, tanto no meio ambiente, quanto para a saúde humana, ao serem liberadas no meio ambiente, estas substâncias sofrem transformações e interações complexas que incrementam ainda mais o seu número (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013). Por isso, identificar as principais fontes de contaminação, bem como os compartimentos ambientais e os elementos que compõem as rotas de exposição podem fornecer estratégias protetoras importantes à saúde da população.

2.1.2 ROTA

A rota de exposição é um processo que, em última análise, culmina no contato do indivíduo com o contaminante. A rota de exposição pode ser analisada através de cinco elementos (Alonzo; Costa, 2022):

- a)** Fonte de contaminação: É a origem da contaminação ambiental;
- b)** Compartimento Ambiental: São muitos, tais como água superficial, água subterrânea, ar, solo, subsolo, sedimento, biota, etc;
- c)** Ponto de Exposição: Local em que ocorre o contato humano com o compartimento ambiental contaminado;
- d)** Via de Exposição: Caminhos de entrada do contaminante no organismo humano;

e) População Receptora: Pessoas expostas ou potencialmente expostas.

Uma questão que deve ser enfatizada, é que **rota e via não são sinônimos**. A **rota**, como exposto acima, é um processo que permite o contato do indivíduo com o agente toxicante, como se fosse o caminho que leva o contaminante até o receptor. Já a **via** de exposição, se refere à forma como ocorre a entrada de determinado agente no organismo, as vias de exposição são: oral (sinônimo: ingestão), respiratória (sinônimo: inalatória), dérmica (sinônimos: cutânea e tópica), parenteral (as vias intramuscular, intraóssea e endovenosa são todas parenterais, mas não são sinônimos entre si) e transplacentária. Usando o exemplo das plantações de arroz no Japão, que estavam contaminadas por cádmio. A população ingeria arroz e água contaminados, logo a via de exposição é a oral (Nordberg, 2009).

A seguir, você poderá observar as questões relacionadas a fonte e aos compartimentos ambientais, como foi evidenciado no trabalho de Nordberg (2009), sobre a contaminação das plantações de arroz por cádmio, através da água do rio Jinzu, no Japão. Qual foi a fonte da exposição, mesmo? (a mina) e o compartimento ambiental afetado? (água superficial do rio Jinzu).

2.1.3 FONTE

A identificação das fontes auxilia na identificação dos compartimentos ambientais que serão afetados e como as substâncias perigosas entrarão em contato com a população. Como exemplo de fontes, podem ser citados chaminés, aterros sanitários, área de treinamento de tiro, campos de detonação, áreas de armazenamento de lodos residuais, áreas abertas de incineração, etc. Algumas considerações importantes sobre fontes de contaminação (Alonzo; Costa, 2022):

- a) Cada fonte de contaminação indica a localização de onde determinado contaminante chega ao meio ambiente através de um mecanismo de transporte;
- b) Um local de risco pode ter uma única fonte de contaminação ou múltiplas;

- c)** No caso de múltiplas fontes, pode ser difícil identificar a fonte original;
- d)** Em muitas situações, não será possível identificar a fonte de contaminação. Nestes casos, o compartimento ambiental contaminado pode ser considerado uma fonte intermediária de contaminação;
- e)** Para entender se existe contaminação ou entender o risco de que ela ocorra deve-se considerar a localização do contaminante, histórico das condições de armazenamento, taxa de emissão, frequência da eliminação ou da descarga, período e condições atuais. Para entender a localização, deve-se considerar construções (tubulações, tanques, lagoas, jazidas minerais, açudes, etc);
- f)** Avaliar as concentrações de amostras de matriz ambiental à montante (acima) e à jusante (abaixo) das montanhas, correntes e ventos, isso auxiliará a decidir se o ponto de emissão é uma fonte de contaminação.
- g)** Um local, ponto ou área pode ser considerado uma fonte de contaminação quando as concentrações do contaminante diminuem com a distância do ponto de suspeita e também quando a concentração não aumenta na direção contrária.

2.1.4 COMPARTIMENTOS AMBIENTAIS

Ao identificar a fonte de contaminação, o próximo passo é identificar o compartimento ambiental que pode ser afetado através do transporte do contaminante, desde a fonte até a população, que pode sofrer a exposição. Para identificar o compartimento ambiental que sofreu contaminação, a realização de análise ambiental é fundamental (estas análises são chamadas de monitorização ambiental e serão tratadas nos capítulos seguintes). Além disso, é importante também identificar o processo de dispersão, ou seja, como ocorre a movimentação e transformação do contaminante no meio ambiente. Outra questão importante é identificar o ponto de exposição, ou seja, o ponto de contato entre o meio contaminado e as pessoas. Neste sentido, alguns exemplos podem ser dados, sobre possíveis pontos de exposição e o respectivo compartimento ambiental afetado (Quadro 2.1) (Alonzo; Costa, 2022).

Quadro 2.1 - Pontos de exposição e o respectivo compartimento ambiental

Ponto de Exposição	Compartimento Ambiental
Água superficial	Fontes de água utilizada na irrigação, abastecimento, uso da indústria e pecuária, e recreação.
Água subterrânea	Poços e nascentes de abastecimento ou recreação.
Solo	Pode ser ponto de exposição para os residentes ou para os trabalhadores.
Subsolo	Pode ser ponto de exposição para trabalhadores nas escavações.
Ar	O ponto de exposição envolve partículas voláteis ou que são absorvidas por partículas suspensas. Áreas na direção do vento podem ser ponto de exposição pelo arraste das substâncias.
Cadeia alimentar	Os pontos de exposição se apresentam se as pessoas consumirem plantas, animais ou alimentos que tenham tido contato com o solo, sedimento, resíduo industrial, água superficial, ar ou biota contaminados.
Outros	Os sedimentos podem servir como reservatórios de contaminantes para organismos aquáticos; materiais de construção contaminados podem ser usados em outros locais; lodos de processo de tratamento que estiverem contaminados podem ser ponto de exposição se forem empregados como enriquecedor de solo.

Fonte: Adaptado de Alonzo; Costa (2019)

2.1.5 COMPORTAMENTO AMBIENTAL E MOBILIDADE

Os contaminantes químicos ambientais, após serem produzidos, são emitidos por suas fontes e são dispersados no meio ambiente, onde sofrem processos de interação com elementos constituintes do compartimento ambiental em questão, sofrem transformação e podem sofrer também degradação (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

2.1.5.1 Emissão

Os riscos ambientais que podem provocar efeitos negativos ao meio ambiente e à saúde são diversos. Entretanto, a trajetória de todos é similar. O ponto de partida é, geralmente, uma ação antropogênica ou, mais raramente, um processo natural, os quais lançam os contaminantes/poluentes para o ambiente, processo conhecido como emissão (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013). Os veículos a motor são um importante exemplo de fonte de emissão antropogênica. As emissões incluem muitas espécies orgânicas e inorgânicas na fase de partícula, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e elementos potencialmente tóxicos, essas emissões contribuem para redução da qualidade do ar e podem levar a efeitos adversos à saúde da população exposta (Albuquerque; Andrade; Ynoue, 2012).

2.1.5.2 Dispersão

Uma vez no ambiente, os poluentes podem ser dispersados pelo ar, água, solo, organismos vivos e/ou produtos humanos como, por exemplo, os alimentos. Existem diversas rotas de dispersão, dependendo tanto da fonte de emissão quanto do contaminante/poluento. As taxas e os padrões de dispersão também dependem de grande parte das condições ambientais (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

2.1.5.3 Padrões de dispersão no ar

A dispersão da poluição do ar, por exemplo, é influenciada pelas condições climáticas (especialmente pela velocidade e direção do vento, pela estabilidade atmosférica e pela altura da emissão) e pela topografia local e regional. Em geral, a dispersão ocorre na direção do vento e denomina-se pluma (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013). O estudo realizado por Wikuats *et al.* (2023) realiza avaliação de risco à saúde humana devido a exposição a poluição do ar em São Paulo e considera a topografia (ao evidenciar que a cidade é cercada por morros de 1200 m e está localizada em um planalto a 860 m acima do nível do mar) e também questões meteorológicas locais (ao evidenciar a ocorrência frequente de inversão térmica).

Estas questões relacionadas ao relevo e meteorologia devem ser consideradas já que dificultam a dispersão dos poluentes do ar, principalmente durante o inverno (Albuquerque; Andrade; Ynoue, 2012).

2.1.5.4 Padrões de dispersão no solo

No solo a dispersão depende das características do contaminante, das características do solo e de outros fatores (pH, temperatura, quantidade de matéria orgânica presente, etc). Os principais fenômenos que interferem na movimentação de um contaminante no solo são (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013):

- a)** Adsorção: Retenção na superfície de partículas sólidas;
- b)** Percolação: Transporte através de um meio líquido;
- c)** Difusão: Deslocamento de uma área de maior concentração para outra de menor concentração;
- d)** Advecção: Fluxo de água no solo, etc;
- e)** Características do solo: Estrutura, textura, grau de compactação e características de drenagem;

- f) Dispersão por organismos vivos ou produtos humanos: Padrão de movimentação, contato e trocas que ocorrem;
- g) Diluição: Mistura com o meio de transporte, o ar ou a água;
- h) Seleção e segregação dos poluentes: Tamanho, massa ou densidade;
- i) Reações químicas: Quebra do poluente original ou conversão em novos compostos;
- j) Deposição: Remoção do meio de transporte (efeito da gravidade, chuva, plantas etc).

A revisão sistemática de Ettler (2016) evidencia conclusões importantes sobre 160 estudos que abordaram a contaminação do solo perto de fundições de metais não ferrosos. A direção predominante do vento é um fator chave que influencia a dispersão das emissões com posterior deposição nos solos, principalmente nas zonas áridas. A maior carga de contaminação está nas camadas superficiais do solo, mas ocorre a migração descendente de metais em numerosos sítios. A contaminação afeta significativamente tanto as plantas como os organismos do solo.

2.1.5.5 Padrões de dispersão na água

Considerando os processos de transporte entre compartimentos ambientais, a lixiviação e o carreamento superficial merecem destaque. O carreamento superficial favorece a contaminação das águas superficiais, à medida que ocorre o transporte de contaminantes adsorvidos às partículas do solo erodido ou em solução na água de escoamento. A lixiviação dos contaminantes através do solo tende a resultar em contaminação das águas subterrâneas e, neste caso, as substâncias químicas são carregadas juntamente com a água que alimenta os aquíferos freáticos e os aquíferos confinados. No ambiente aquático, o processo de dispersão é muito mais complexo do que na atmosfera, são muitas as diferenças em volume de diluição, velocidade de transporte e característica de misturas nos diversos corpos d'água (lagos, rios, mares, oceanos e estuários). Contudo, geralmente, um contaminante no compartimento aquático sofrerá dispersão,

seguido de interação com o material particulado em suspensão, sedimentação e posteriormente, absorção biológica (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Como exemplo, o estudo de Dellamatrice e Monteiro (2014), que avalia os principais aspectos da contaminação de corpos d'água por agrotóxicos, no Brasil. Os agrotóxicos podem ser introduzidos no ambiente aquático devido ao seu uso em plantações agrícolas próximas de rios ou nascentes. Estes contaminantes podem sofrer dispersão em toda a bacia e a depender de suas características físico-químicas podem se ligar ao material particulado em suspensão, se depositar no sedimento de fundo ou até mesmo ser absorvido por organismos aquáticos e bioacumulados. Outras questões também precisam ser consideradas, tais como o estado físico do composto e a estabilidade; a velocidade do fluxo do rio e pH; as características do sedimento, tais como teor de argila e de matéria orgânica, entre outros. Variações temporais nos níveis de poluição são igualmente importantes. A medida de exposição variará de acordo com o momento em que a amostragem é realizada e a duração das medidas individuais (tempo médio). Essas variações no tempo influenciam o modo de expressar o grau de exposição e possibilitam o uso de diferentes indicadores; por exemplo, média, pico máximo, percentil, frequência de ultrapassagem de um determinado nível ou duração acumulada deste excesso. A escala de tempo de interesse e o indicador específico escolhido dependerão do efeito à saúde que se deseja estudar e do conhecimento etiológico existente sobre o processo exposição-efeito. Os níveis de poluição mostram diferentes tendências em diferentes escalas temporais.

2.1.5.6 O destino dos contaminantes: Transformações e Sumidouros

Após a emissão e a dispersão dos contaminantes, estes podem ser transformados em diferentes formas, ou ainda transferidos entre os diferentes compartimentos ambientais. A maioria dos processos químicos geram subprodutos e resíduos que sofrem transformação e são introduzidos em compartimentos ambientais, e vale ressaltar que alguns desses subprodutos podem ser mais tóxicos do que a substância original. Por exemplo, o mercúrio, que no sistema aquático sofre

metilação e se transforma em metilmercúrio, espécie química muito mais tóxica que a original e que pode ser introduzida pela biota, concentrando-se ao longo da cadeia alimentar (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

2.1.5.7 Persistência

A disposição final de um contaminante químico é denominada de sumidouro. O tempo entre a emissão, transformação e destinação final de um contaminante no meio ambiente varia bastante e depende tanto das características da substância, quanto do compartimento ambiental. Um dos mecanismos mais importantes para a destinação final das substâncias químicas é o processo de biodegradação. Neste sentido, algumas substâncias são resistentes à biodegradação, isso significa que são persistentes e, portanto, quando são introduzidas na cadeia alimentar podem ser bioconcentradas, bioacumuladas ou biomagnificadas (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

O termo **bioconcentração** significa que uma substância química alcançou uma concentração mais elevada em um organismo do que a concentração observada no meio ambiente ao qual este organismo está exposto. O termo **bioacumulação** significa aumento progressivo na concentração de uma substância química em um organismo, e ocorre devido a taxa de absorção ser maior que a capacidade de eliminação. Já o termo **biomagnificação** significa que os níveis tróficos mais altos das cadeias alimentares possuem níveis mais elevados de concentração da substância química (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013). Um exemplo de biomagnificação pode ser observado nos resultados de um estudo que determinou as concentrações de metilmercúrio na água e na biota aquática da Baía de Guanabara. A transferência trófica de metilmercúrio foi observada entre os níveis tróficos, desde a presa (microplâncton, mesoplâncton e peixes com diferentes hábitos alimentares) até o predador no topo da cadeia alimentar (peixes demersais pelágicos). Os peixes do topo da cadeia alimentar apresentaram as concentrações mais elevadas do contaminante químico (Kehrig *et al.*, 2011; Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

2.2 QUESTIONÁRIO

- 1) Explique a diferença entre contaminação e poluição.
- 2) Explique a diferença entre rota e via de exposição.
- 3) Quais são os tipos de contaminação? Dê exemplos.
- 4) O que é um sumidouro?
- 5) Uma substância química persistente leva quanto tempo para se decompor no meio ambiente?

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Taciana Toledo De Almeida; ANDRADE, Maria De Fátima; YNOUE, Rita Yuri. Characterization of atmospheric aerosols in the city of São Paulo, Brazil: comparisons between polluted and unpolluted periods. **Environmental Monitoring and Assessment**, [s. l.], v. 184, n. 2, p. 969–984, fev. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10661-011-2013-y>. Acesso em: 5 set. 2025.

ALONZO, Herling Gregorio Aguilar; COSTA, Aline de Oliveira. **Bases de toxicologia ambiental e clínica para atenção à saúde: Exposição e intoxicação por agrotóxicos**. São Paulo, SP: Hucitec Editora, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Exposição humana a resíduos organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

DELLAMATRICE, Priscila M.; MONTEIRO, Regina T. R. Principais aspectos da poluição de rios brasileiros por pesticidas. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 1296–1301, dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-1929/agriambi.v18n12p1296-1301>. Acesso em: 5 set. 2025.

DORTA, Daniel Junqueira; YONAMINE, Mauricio; DA COSTA, José Luiz; DE MARTINIS BRUNO SPINOSA. **Toxicologia forense**. [S. l.]: Editora Edgard Blucher, 2022.

ETTLER, Vojtěch. Soil contamination near non-ferrous metal smelters: A review. **Applied Geochemistry**, [s. l.], v. 64, p. 56–74, jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2015.09.020>. Acesso em: 5 set. 2025.

KEHRIG, Helena A.; MALM, Olaf; PALERMO, Elisabete F. A.; SEIXAS, Tércia G.; BAÊTA, Aída P.; MOREIRA, Isabel. Bioconcentração e biomagnificação de metilmercúrio na baía de Guanabara, Rio de Janeiro. **Química Nova**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 377–384, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000300003>. Acesso em: 5 set. 2025.

KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doull**. [S. l.]: Amgh, 2021.

MOREAU, Regina Lúcia de Moraes; SIQUEIRA, Maria Elisa Pereira Bastos de. **Ciências farmacêuticas: toxicologia analítica**. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2014.

NORDBERG, Gunnar F. Historical perspectives on cadmium toxicology. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], v. 238, n. 3, p. 192–200, 1 ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.015>. Acesso em: 5 set. 2025.

MULHERES das águas. Direção: Beto Novaes. [S.l.]: VideoSaúde Distribuidora ; Rio de Janeiro: UFRJ, 2016. 1 vídeo (32 min). Publicado pelo canal VideoSaúde Distribuidora da Fiocruz. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=P62sFliw7K8>. Acesso em: 5 set. 2025.

RAAVI, Venkateswarlu; BASHEERUDEEN, Safa Abdul Syed; JAGANNATHAN, Vijayalakshmi; JOSEPH, Santosh; CHAUDHURY, Nabo Kumar; VENKATACHALAM, Perumal. Frequency of gamma H2AX foci in healthy volunteers and health workers occupationally exposed to X-irradiation and its relevance in biological dosimetry. **Radiation and Environmental Biophysics**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 339–347, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00411-016-0658-1>. Acesso em: 5 set. 2025.

SISINNO, Cristina Lucia Silveira; OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino. **Princípios de toxicologia ambiental**. [s.l.] : Editora Interciência, 2013.

WIKUATS, Caroline Fernanda Hei; NOGUEIRA, Thiago; SQUIZZATO, Rafaela; DE FREITAS, Edmilson Dias; ANDRADE, Maria De Fatima. Health Risk Assessment of Exposure to Air Pollutants Exceeding the New WHO Air Quality Guidelines (AQGs) in São Paulo, Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 5707, 2 maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph20095707>. Acesso em: 5 set. 2025.

3. O AMBIENTE GERAL, O AMBIENTE DE TRABALHO E ATIVIDADES ANTRÓPICAS

Resumo

Atividades antropogênicas são as maiores responsáveis pelo desequilíbrio dos ecossistemas. Estas atividades, por vezes, lançam no meio ambiente diversos produtos químicos. Desta forma, faz-se necessário a monitorização ambiental como ferramenta de gestão pública ambiental. Além disso, o ambiente de trabalho pode levar a exposição de trabalhadores a agentes químicos, físicos e biológicos sendo necessário a monitorização tanto do ambiente de trabalho quanto a biomonitorização dos indivíduos expostos. Assim como também se faz necessária a biomonitorização da população geral em áreas com risco potencial de contaminação, como por exemplo, no entorno de indústrias.

Conceitos

Avaliação de risco: Identificação de riscos, controle e prevenção da exposição de indivíduos aos contaminantes, bem como avaliação e estimativa de potenciais danos e elaboração de estratégias de precaução (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Contaminante: Matéria, substância, energia ou organismo vivo presente forma indesejada em um ambiente (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Dose biologicamente efetiva: Quantidade de poluente que alcança um órgão humano, podendo causar efeitos adversos relevantes (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Dose interna ou dose absorvida: Quantidade do agente absorvida e, portanto, passível de ser metabolizada, distribuída, acumulada ou eliminada pelo organismo (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Monitorização Ambiental: Determinação dos agentes presentes no ambiente para avaliar a exposição ambiental e o risco à saúde, comparando-se os resultados obtidos com referências apropriadas (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Monitorização humana ou biomonitoramento: Estudo de xenobióticos e seus metabólitos para avaliação do risco à saúde, considerando as variabilidades e suscetibilidades biológicas individuais, comparando com valores de referência (Kuno; Roquetti; Gouveia, 2010).

Monitorização: Atividade sistemática, contínua ou repetitiva, relacionada com o estado de saúde, finalizando, se necessário com a adoção de medidas corretivas (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

3.1 MONITORIZAÇÃO

As **atividades antrópicas** são ações realizadas pelo ser humano que podem causar contaminação e outros impactos ambientais, alterando o ecossistema e, conseqüentemente, afetando a saúde humana, além do bem-estar de diversos outros seres vivos igualmente importantes. O desmatamento, as emissões de poluentes por veículos automotores e indústrias, além do descarte inadequado de resíduos, são exemplos típicos dessas atividades (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Com a presença do ser humano nos mais diferentes ambientes, tornou-se necessário controlar e fiscalizar muitas dessas ações por meio da **monitorização**, definida como o acompanhamento sistemático e regular, utilizando metodologias específicas para avaliar as atividades antrópicas e seus respectivos impactos sobre a saúde ambiental e humana. Nesse contexto, a monitorização pode assumir, principalmente, duas formas: a) **monitorização ambiental** e b) **monitorização humana** (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

3.1.1 MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL E HUMANA

A **monitorização ambiental** analisa os níveis de contaminação em compartimentos ambientais e pode ser parte integrante dos programas de proteção à saúde humana, pois a contaminação que afeta o meio ambiente, afetará também a saúde humana (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013). A **monitorização**

humana, também conhecida como **biomonitoramento humano**, analisa a exposição humana a contaminantes ou os efeitos à saúde gerados devido a exposição (Kuno; Roquetti; Gouveia, 2010).

3.1.2 MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL

Consiste na coleta, na análise e na avaliação sistemática de amostras ambientais objetivando determinar a concentração de contaminantes ambientais em um meio. Ela pode ser realizada em ambientes internos (gerais e ambientes de trabalho) e também, em ambientes externos. Nos ambientes internos, deve-se considerar o fluxo e a velocidade de correntes de ar, umidade, temperatura, tamanho de partículas em amostras de ar, etc. Como por exemplo, o estudo de revisão sistemática realizado por Nardocci *et al.* (2023) sobre a poluição do ar interna, pode-se evidenciar que dos 33 estudos selecionados para compor a revisão, a maioria caracteriza com precisão o tipo de partícula analisada e o tamanho; além disso, constata que o lugar mais perigoso para as crianças no ambiente doméstico, é a cozinha, devido à proximidade com o fogão, já que em muitos países, são utilizados combustíveis não limpos, como lenha. Uma recomendação importante é manter o ambiente ventilado durante o preparo e as crianças longe, reduzindo os efeitos à saúde, principalmente os respiratórios. Para os ambientes externos podem ser consideradas amostras de ar, poeira, água, solo, etc. De forma geral, deve-se considerar, também, outros aspectos, tais como a localização da fonte de contaminação; fatores meteorológicos; animais e vegetação afetados; populações vizinhas e características do contaminante. A monitorização ambiental pode ser realizada em caráter sistemático (anual, mensal, semanal, etc) ou intensivo (diário ou horário) e devem ser consideradas algumas particularidades em cada compartimento, conforme descrito abaixo (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

3.1.2.1 Particularidades da Monitorização na Água

Para Sisinnio e Oliveira-Filho (2013), alguns aspectos são essenciais na monitorização da água, como:

- a)** Deve ser realizada pelo menos um período na estação seca e outro na estação chuvosa;
- b)** Deve-se considerar pH, salinidade e temperatura da água;
- c)** Deve-se considerar variações na vazão e partículas em suspensão.

3.1.2.2 Particularidades da Monitorização no Sedimento

A monitorização de sedimentos pode ser útil para estabelecer a fonte de contaminação e a seleção de locais críticos para investigação, pois alguns contaminantes quando descarregados na água, rapidamente são absorvidos pelo material particulado e sedimentam, e por isso não são detectados na análise da água.

- a)** Deve-se considerar granulometria do sedimento;
- b)** Pode ser realizado semestralmente ou anualmente.

3.1.2.3 Particularidades da Monitorização no Ar

- a)** Deve-se considerar variações sazonais meteorológica e variações da intensidade de emissão/vazão dos contaminantes pela fonte;
- b)** Ao realizar avaliação de material particulado, deve-se considerar o diâmetro dos poros dos filtros, para o tamanho do material particulado que se deseja avaliar;
- c)** Deve-se considerar o fator de dispersão.

3.1.2.4 Particularidades da Monitorização no Solo

- a) Deve-se considerar a distância da fonte contaminante até a área de estudo, podendo-se estabelecer área de influência;
- b) Deve-se considerar o teor de matéria orgânica, o pH, a umidade e a composição mineralógica do solo;
- c) O solo é um compartimento sem mobilidade e por isso indica resultados mais precisos e cumulativos.

3.1.2.5 Particularidades da Monitorização Ambiental nos Ambientes de Trabalho

Os resultados da amostragem ambiental no ambiente do trabalho são comparados com os **Limite de Tolerância (LT)** para agentes físicos, químicos e biológicos. O LT são os valores máximos admissíveis no ambiente e que são regidos no Brasil pela Norma Regulamentadora n. 15 (NR-15). O texto da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)* foi utilizado como base para a elaboração da NR-15. A ACGIH é atualizada anualmente e deve ser utilizada em casos não contemplados pela norma brasileira. Os valores estabelecidos para LT para determinada substância representam condições de exposição em que não causará danos à saúde do trabalhador durante toda a sua vida laboral e são equivalentes ao *Threshold Limits Values (TLV)* da ACGIH, versão de 1976 (Brasil, 2020a).

3.1.2.6 Monitorização Humana ou Biomonitorização Humana (BH)

A BH consiste em uma medida de um biomarcador, também denominado **Indicador Biológico (IB)**, que consiste em uma substância exógena ou de seus metabólitos ou ainda de produtos de interação, em amostras de material biológico humano. A BH, de forma geral, pode ser realizada tanto no ambiente geral, como no ambiente de trabalho, e terá suas especificidades a depender do ambiente (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

O objetivo da BH é avaliar o quanto de uma substância foi absorvida, distribuída, metabolizada ou bioacumulada pelo organismo humano, como consequência de uma exposição ambiental ou ocupacional, e seus resultados podem subsidiar a formação ou aprimoramento de políticas públicas. A BH é utilizada há mais de meio século na medicina do trabalho em indústrias e com o aperfeiçoamento da química analítica, com instrumentais que possibilitam determinar compostos em diversas matrizes biológicas em doses muito baixas, a BH se tornou um instrumento importante na avaliação da exposição ambiental da população geral. Em tese, a população geral possui níveis de exposição mais baixos do que os trabalhadores e conhecer estes níveis basais de exposição da população é fundamental para estabelecer os valores máximos admissíveis (Kuno; Roquetti; Umbuzeiro, 2010). Muitos **Indicadores Biológicos de Exposição (IBE)** foram definidos e são utilizados para biomonitorização ambiental, conforme o quadro 3.1.

Quadro 3.1 - Substâncias químicas e respectivo IBE ambiental

Substância	IBE
Monóxido de Carbono (CO)	COHb (carboxiemoglobina) no sangue
Chumbo (Pb)	Pb no sangue
Bebidas alcoólicas	Etanol no ar exalado
Cigarro	Cotina na urina

Fonte: Adaptado de Kuno; Roquetti; Umbuzeiro (2010)

3.1.2.7 Particularidades da Biomonitorização Humana no Ambiente de Trabalho

A monitorização da exposição ocupacional integra os programas de prevenção dos riscos à saúde do trabalhador e da trabalhadora, é preconizado pela Norma Regulamentadora n. 9 (NR-9), do Ministério do Trabalho e Emprego, e possui como objetivo monitorar a exposição a agentes físicos, químicos e biológicos, permitindo a detecção aguda de agentes perigosos, identificação de fontes de emissão, prevenção e avaliação das medidas de controle. Este controle deve ser

realizado sistematicamente, em um período não superior a um ano (Brasil, 2020b). A monitorização da exposição ocupacional não é absoluta, ou seja, não se pode constatar que todos os indivíduos estejam expostos às mesmas condições, portanto, existem outros fatores que devem ser considerados para avaliar a associação da exposição e seus efeitos, tais como (Alonzo; Costa, 2022):

- a) Intensidade;
- b) Duração;
- c) Variações dos hábitos domésticos, alimentares, ocupacionais e gerais;
- d) Variações individuais (idade, sexo, raça, metabolismo, estado nutricional, etc).

O estudo de Esteves *et al.* (2024) realizou avaliação do ambiente de trabalho, analisando a concentração interna e externa de material particulado (MP_{10} e $MP_{2,5}$) no quartel de bombeiros portugueses para verificar a associação com os resultados da biomonitorização humana, através da análise de biomarcadores de efeito genotóxico, foi realizada coleta amostra biológica de sangue e esfregaço bucal. Foi realizado um inquérito em saúde, avaliando variações de hábitos domésticos, alimentares, ocupacionais, além de variáveis individuais e constataram um aumento significativo da frequência dos parâmetros de morte celular com o consumo de café, enquanto o consumo diário de legumes a diminuiu significativamente.

Os resultados da biomonitorização humana no ambiente de trabalho são comparados com o **Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP)** que representa:

“O valor máximo do indicador biológico para o qual se supõe que a maioria das pessoas ocupacionalmente expostas não corre risco de danos à saúde. A ultrapassagem deste valor significa exposição excessiva” (Brasil, 2021).

Estes valores de IBMP são regidos no Brasil pela Norma Regulamentadora n. 7 (NR-7) (Brasil, 2020c). O IBMP é equivalente ao *Biological Exposure Index* (BEI) da ACGIH. Muito cuidado deve ser tomado para não se interpretar que todos os indivíduos que estejam dentro do IBMP estejam livres de apresentar respostas

biológicas negativas às exposições consideradas. Muitas vezes, a regulamentação não acompanha o conhecimento científico mais atual. Por exemplo, o estudo de Ferron *et al.* (2020) avalia a exposição ocupacional de trabalhadores de centros de reciclagem em São Paulo, através da biomonitorização dos níveis de cádmio, chumbo e mercúrio, comparando com população de referência, através da matriz biológica sangue. Os resultados mostraram que as concentrações médias de cádmio ($0,47\mu\text{gL}^{-1}$) e chumbo ($39,13\mu\text{gL}^{-1}$) foram significativamente mais altas que na população de referência, enquanto a média de mercúrio ($1,46\mu\text{gL}^{-1}$), não foi significativamente mais alta que na população de referência.

Veja, que a NR-7 (Quadro 3.1) estabelece níveis de IBMP, para alguns agentes químicos, como é o caso do cádmio, com valor de $5\mu\text{g}$ creatinina. No entanto, não estabelece valor de referência para chumbo ou mercúrio. Nestes casos devemos buscar a legislação internacional como referência. No caso do chumbo, o valor de referência no sangue pode ser consultado no *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), que atualmente é de $3,5\mu\text{g dL}^{-1}$ (baseado no percentil 97,5 em crianças com idades compreendidas entre 1 e 11 anos), importante enfatizar que não se conhece um nível seguro de exposição ao chumbo, mesmo havendo um valor de referência (Centers For Disease Control And Prevention, 2024).

3.2 QUESTIONÁRIO

- 1) Conceitue o Limite de Tolerância (LT).
- 2) Conceitue o Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP).
- 3) No Brasil, a monitorização dos trabalhadores é regida por qual Norma Regulamentadora?
- 4) O que são atividades antrópicas?
- 5) Leia o artigo abaixo e responda:

KUNO, Rubia; ROQUETTI, Maria Helena; GOUVEIA, Nelson. Conceitos e derivação de valores de referência para biomonitorização humana de contaminantes ambientais. **Rev Panam Salud Publica**; 27 (1), 2010.

- a) Defina valor de referência (VR) e descreva três possíveis formas de aplicação no campo da saúde pública.

REFERÊNCIAS

ALONZO, Herling Gregorio Aguilar; COSTA, Aline de Oliveira. **Bases de toxicologia ambiental e clínica para atenção à saúde: Exposição e intoxicação por agrotóxicos**. São Paulo, SP: Hucitec Editora, 2022.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 158–170, jun. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2003000200009>. Acesso em: 7 jan. 2024.

BRASIL, 2020a. Norma Regulamentadora No.15. NR 15. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-emprego/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/conselhos-e-orgaos-colegiados/comissao-tripartite-partitaria-permanente/normas-regulamentadora/normas-regulamentadoras-vigentes/norma-regulamentadora-no-15-nr-15>. Acesso em: 7 jan. 2024.

BRASIL, 2020b. Norma Regulamentadora No. 9. NR 9. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-emprego/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/conselhos-e-orgaos-colegiados/comissao-tripartite-partitaria-permanente/normas-regulamentadora/normas-regulamentadoras-vigentes/norma-regulamentadora-no-9-nr-9>. Acesso em: 7 jan. 2024.

BRASIL 2020c. Norma Regulamentadora No. 7. NR 7. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-emprego/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/conselhos-e-orgaos-colegiados/comissao-tripartite-partitaria-permanente/normas-regulamentadora/normas-regulamentadoras-vigentes/norma-regulamentadora-no-7-nr-7>. Acesso em: 7 jan. 2024.

BRASIL. Portaria nº 672, de 8 de novembro de 2021. Protocolo para a utilização de indicador biológico da exposição ocupacional ao benzeno. Diário Oficial da União, Seção 1, Brasília, DF, 11 nov. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-emprego/pt-br/assuntos/inspecao-do-trabalho/seguranca-e-saude-no-trabalho/portaria-672-anexo-v.pdf>. Acesso em: 4 out. 2025.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **CDC Updates Blood Lead Reference Value**. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/lead-prevention/php/news-features/updates-blood-lead-reference-value.html>. Acesso em: 14 out. 2025.

ESTEVES, Filipa; SLEZAKOVA, Klara; MADUREIRA, Joana; VAZ, Josiana; FERNANDES, Adília; MORAIS, Simone; DO CARMO PEREIRA, Maria; TEIXEIRA, João Paulo; COSTA, Solange. Firefighters' occupational exposure in preparation for wildfire season: Addressing biological impact. **Toxics**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 201, 5 mar. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxics12030201>. Acesso em: 14 out. 2025.

FERRON, Mariana Maleronka; KUNO, Rúbia; CAMPOS, Anali Espindola Machado De; CASTRO, Francisco José Viana De; GOUVEIA, Nelson. Cadmium, lead and mercury in the blood of workers from recycling sorting facilities in São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 36, n. 8, p. e00072119, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00072119>. Acesso em: 14 out. 2025.

KUNO, Rúbia; ROQUETTI, Maria Helena; UMBUZEIRO, Gisela A. **Indicadores biológicos de exposição: ocupacional x ambiental**. *InterfaceHS – Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade*, v. 4, n. 1, 2010.

KUNO, Rubia; ROQUETTI, Maria Helena; GOUVEIA, Nelson. Conceitos e derivação de valores de referência para biomonitorização humana de contaminantes ambientais. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 74–79, jan. 2010. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9576>. Acesso em: 14 out. 2025.

NARDOCCI, Adelaide Cassia; NOGUEIRA, Thiago; DE ALMEIDA PIAI, Kamila; CAVENDISH, Thais Araújo; KUMAR, Prashant. Indoor environment exposure and children's health. **Current Opinion in Environmental Science & Health**, [s. l.], v. 32, p. 100449, abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2023.100449>. Acesso em: 14 out. 2025.

SISINNO, Cristina Lucia Silveira; OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino. **Princípios de toxicologia ambiental**. [s.l.] : Editora Interciência, 2013.

4. TOXICOLOGIA ANALÍTICA: DA QUÍMICA ANALÍTICA AOS ESTUDOS EM TOXICOLOGIA

Resumo

A toxicologia analítica é uma das aplicações possíveis para esse ramo da ciência. Neste tópico, serão abordados aspectos voltados à investigação experimental da ocorrência, da natureza, da incidência, os mecanismos e fatores de risco dos efeitos deletérios de compostos químicos e suas formas de identificá-los e quantificá-los. Serão abordados mecanismos de detecção de agentes tóxicos ou parâmetros bioquímicos que sejam relacionados com uma dada exposição a ele em fluidos biológicos, alimentos, água, ar e solo com o objetivo de diagnóstico e prevenção de patologias.

Conceitos

Cromatografia: método físico-químico de separação de misturas, no qual os componentes da amostra a serem separados são distribuídos em duas fases, sendo elas (Moreau; Siqueira, 2014):

- 1) **Fase estacionária:** material fixo do sistema que retem algumas substâncias por afinidade química.
- 2) **Fase móvel:** substância que se desloca através da fase estacionária, carregando os elementos da amostra conforme a afinidade química.

A cromatografia também pode ser classificada de acordo com a natureza da fase móvel, em (Moreau; Siqueira, 2014):

- a) **Cromatografia líquida (LC):** utiliza uma substância líquida como fase móvel.
- b) **Cromatografia gasosa (GC):** utiliza uma substância gasosa como fase móvel.

Espectroscopia: Técnica de levantamento de dados físico-químicos baseadas em absorção ou reflexão da energia incidente em uma determinada amostra (Moreau; Siqueira, 2014).

Espectrômetro de massas: Equipamento utilizado para a identificação e quantificação de substâncias químicas, comumente utilizado acoplado ao cromatógrafo (Moreau; Siqueira, 2014).

4.1 APLICAÇÕES DA TOXICOLOGIA ANALÍTICA

A **toxicologia analítica** é o ramo da toxicologia que se propõe a realizar a detecção, identificação e quantificação das substâncias de interesse toxicológico e seus respectivos metabólitos (Moreau; Siqueira, 2014). Suas metodologias podem ser empregadas em outras diversas áreas da toxicologia que influenciam diretamente no nosso cotidiano. Na **toxicologia de alimentos**, por exemplo, é estudada a toxicidade de contaminantes em alimentos, os quais produzem resultados responsáveis pelo estabelecimento de limites seguros de consumo. A **toxicologia ambiental** realiza o estudo das ações e dos efeitos nocivos de substâncias químicas sobre os organismos vivos. Por sua vez, a **toxicologia ocupacional** é o estudo das ações e dos efeitos nocivos de substâncias usadas no ambiente de trabalho e os seus respectivos efeitos adversos na saúde dos trabalhadores. Os estudos em toxicologia refletem na sociedade rotineiramente, como em testes de bafômetro, testes de antidoping, estudos por intoxicação de agrotóxicos e outros (Dorta *et al.*, 2022).

Como em algumas áreas da ciência, os estudos em toxicologia são interdisciplinares. Sobretudo nos estudos de toxicologia analítica, a química aparece como uma ferramenta essencial para o entendimento da exposição e da determinação de limites seguros a diversos contaminantes. No caso das exposições ocupacionais, por exemplo, os limites são estabelecidos com base em padrões fixados por **agências regulatórias**, como a OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*), nos Estados Unidos, com a finalidade de promoção da proteção e

segurança do trabalhador (Klaassen; Watkins III, 2021) . Assim, é essencial que, para que esses estudos sejam conduzidos, um bom entendimento a respeito de técnicas e abordagens químicas.

4.1.1 CONCEITOS QUÍMICOS IMPORTANTES

A química é a ciência que estuda as transformações da matéria. Entretanto, assim como a física e a biologia, esta ciência é subdividida classicamente em quatro áreas, que conforme Nascentes, Korn e Boldrin (2017), são:

1) Química orgânica: Nesta área, o carbono é considerado com o átomo central, isto é, quase todas as reações químicas que acontecem envolvem carbono. É importante notar que, embora o carbono seja considerado o átomo principal desta área, existem outros compostos orgânicos que não contam com o carbono em sua composição, como é o caso dos fosfatos orgânicos, por exemplo. Aqui, o principal tipo de ligação química que se tem é a covalente, isto é, onde há o compartilhamento de elétrons entre as espécies químicas, de maneira que seja permitida a realização de uma ligação química.

2) Química inorgânica: É a área da química focada no estudo de compostos inorgânicos, como é o caso de ácidos, bases, sais e óxidos. Todos os átomos da tabela periódica podem ser estudados aqui isoladamente ou sendo constituintes de compostos. O principal tipo de ligação química para esta classe de compostos é a iônica, ou seja, quando há a doação de elétrons de um átomo para outro.

3) Físico-química: Nesta área, a química se junta à física para explicar fenômenos observados, considerando conceitos como temperatura, pressão, volume, energia, trabalho, equilíbrio químico, concentração e outros. Alguns dos tópicos abordados nessa área são: ligações intermoleculares, cinética química, termodinâmica, estados físicos da matéria etc.

4) Química analítica: É uma das subáreas da química que se detêm a avaliar substâncias químicas, bem como, os níveis de concentração nas matrizes estudadas.

É importante destacar que as disciplinas citadas acima são apenas algumas das áreas nas quais a química classicamente se divide (Nascentes; Korn; Boldrin, 2017). Outras áreas como a biologia molecular e engenharia de materiais também são diretamente relacionadas à química, assim como a medicina e a biologia.

4.1.2 QUÍMICA ANALÍTICA E A TOXICOLOGIA ANALÍTICA

A química analítica é uma ferramenta extremamente importante para a toxicologia analítica. Aqui, os conceitos de toxicologia e de química se encontram. Desta forma, a química analítica é uma ciência metrológica, onde objetiva-se o desenvolvimento, otimização e a aplicação de ferramentas analíticas (em termos de instrumentação e métodos de análise) para a obtenção de informações como a composição, a estrutura e a concentração de determinado composto. A química analítica é, portanto, classificada como **qualitativa** (se tem um determinado composto/xenobiótico ou não em uma determinada amostra) e a **quantitativa** (quando de um determinado composto/xenobiótico há nessa amostra) (Klaassen; Watkins III, 2021; Moreau; Siqueira, 2014).

No que se refere à Toxicologia Analítica, a química analítica entra como ferramenta fundamental para o desenvolvimento de técnicas de separação, identificação e quantificação de elementos ou compostos químicos no meio ambiente e/ou em matrizes biológicas, de forma a possibilitar o diagnóstico da intoxicação, qualificação e quantificação da cinética e da dinâmica química do agente tóxico, possibilitando o tratamento (Klaassen; Watkins III, 2021; Moreau; Siqueira, 2014).

4.1.2.1 Sequência analítica

Figura 4.1 - Sequência analítica



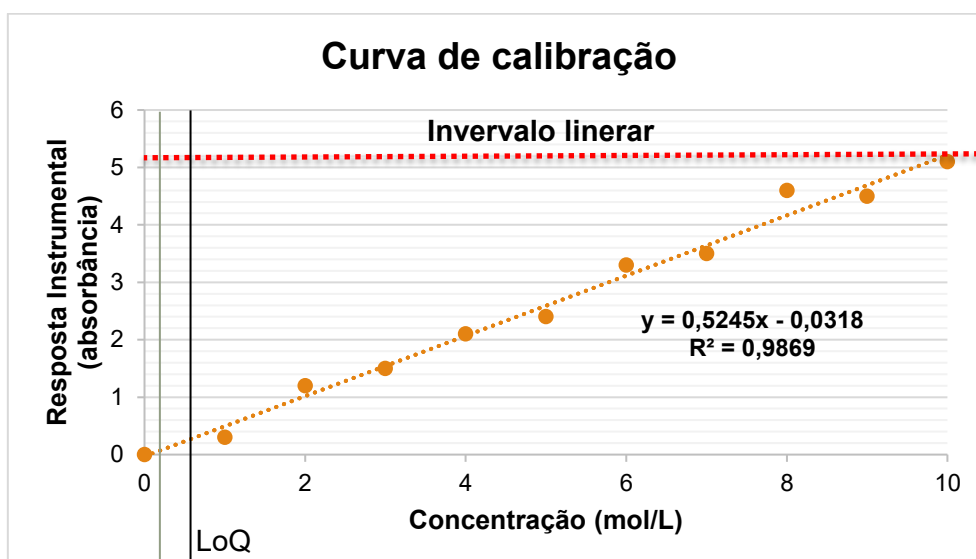
Fonte: Adaptado de Moreau; Siqueira (2014)

Para que seja realizada uma análise química de uma determinada amostra (biológica ou não), esta amostra precisa passar por tratamentos químicos prévios para que seja possível a utilização de instrumentação para detecção e quantificação de uma molécula ou elemento alvo. Para isso, o analista precisa estar familiarizado com a **sequência analítica**, que conta com uma série de procedimentos (Moreau; Siqueira, 2014), como pode ser observado na figura 4.11. Nesse sentido, é importante destacar que o preparo da amostra é uma etapa que exige atenção e seriedade redobradas, uma vez que ela é responsável pela maioria dos problemas identificados.

4.1.3 CALIBRAÇÃO DO EQUIPAMENTO

A calibração dos instrumentos utilizados para as análises químicas é realizada através de uma função matemática de primeiro grau ($y = ax + b$). Assim, é obtido um gráfico que é capaz de mostrar a resposta do sistema de detecção (equipamento) para o método utilizado, em função de quantidades conhecidas de um analito. Também é muito comum a utilização de um material de referência (considerado uma espécie de padrão externo), adição de padrão, compatibilização de matriz e outros. O método mais comumente utilizado para calibração é conhecido como **calibração externa**. Neste método, é construída uma curva de calibração a partir de concentrações conhecidas de um determinado analito (Barros Neto; Pimentel; Araújo, 2002; Pimentel; Galvão, Araújo, 2008). Por exemplo, o analista pretende determinar as concentrações de cádmio em amostras de urina de indivíduos fumantes. Para construir a curva de calibração o analista deverá ter à sua disposição soluções padrão (compradas prontas de diversos fornecedores) e deverá construir um gráfico com diferentes concentrações, como o gráfico mostrado abaixo (Figura 4.2).

Figura 4.2 - Exemplo de curva de calibração



Fonte: Autoria própria.

Note que a curva contém um intervalo linear e é determinada pela equação matemática $y = 0.5245x - 0.0318$, com um $R^2 = 0.9869$. Essa equação será utilizada para o cálculo dos resultados que serão obtidos através do equipamento utilizado. Ponto importante a ser considerado é que, caso os resultados encontrados estejam abaixo ou acima das concentrações utilizadas para construção da curva de calibração, será necessária a construção de uma nova curva, com valores maiores ou menores. A curva de calibração também traz informações valiosas como o **limite de detecção**, o qual se refere à menor concentração que pode ser determinada com exatidão para o método analítico empregado e o **limite de quantificação**, que é a menor quantidade de um analito em uma amostra que pode ser quantificado com precisão e exatidão aceitáveis (Barros Neto; Pimentel; Araújo, 2002; Pimentel; Galvão, Araújo, 2008).

4.1.4 MÉTODOS UTILIZADOS EM TOXICOLOGIA AMBIENTAL

Alguns métodos analíticos se destacam na determinação e quantificação de xenobióticos de interesse da toxicologia ambiental (Moreau; Siqueira, 2014). Comumente esses métodos são fundamentados na espectroscopia, isto é, o estudo dos diferentes tipos de radiação, principalmente a luz, com a matéria. O termo **espectroscopia** é utilizado para toda técnica de levantamento de dados físico-químicos baseadas em absorção ou reflexão da energia incidente em uma determinada amostra e teve início ainda no século 17, a partir dos estudos de Sir. Isaac Newton. Diversas são as técnicas utilizadas pelos pesquisadores, cabendo destaque para as técnicas: espectroscopia de absorção e emissão atômica, espectrometria UV-Vis, espectroscopia de emissão de massas com plasma indutivamente acoplado, espectroscopia de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado (Harris; Lucy, 2023).

Essas técnicas podem ser monoelementares (determinar um elemento por vez, por exemplo, o chumbo) ou multielementares (vários elementos por vez) e deve ser escolhida de acordo com a necessidade do analista e a disposição do equipamento no laboratório de análise. Todos esses equipamentos têm em comum a necessidade de: uma fonte de radiação estável (luz), um monocromador (para ajuste dos comprimentos de onda específicos), um detector (para identificação dos analitos de interesse) e um amplificador do sinal (para quantificação) (Harris; Lucy, 2023).

Quando se trata de **compostos orgânicos**, a **cromatografia** é uma das técnicas utilizadas. Dessa forma, a **cromatografia** é um método físico-químico de separação de misturas, no qual os componentes da amostra a serem separados são distribuídos em duas fases, sendo elas: **1) fase estacionária** e **2) fase móvel**. A cromatografia pode ser a **gás** (separa componentes gasosos utilizando propriedades físico-químicas como a volatilidade dos analitos) e a **líquida** (separa os analitos dissolvidos em uma fase móvel líquida por processos físico-químicos, como interações intermoleculares e outros). Quando acoplada a um sistema de massas, a **cromatografia** também pode realizar a quantificação de compostos, isto

é, determinar as concentrações nas quais um determinado analito de interesse encontra-se numa determinada amostra (Moreau; Siqueira, 2014; Jones *et al.*, 2017).

4.1.5 EXEMPLOS DE ESTUDOS E APLICAÇÃO DOS MÉTODOS ANALÍTICOS EM TOXICOLOGIA AMBIENTAL

a) Determinação de Elementos Potencialmente Tóxicos (EPTs) em amostras biológicas por Espectrometria de Massas com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS)

O estudo realizado por Ferreira *et al.* (2019) realizou a avaliação dos seguintes EPTs em amostras de sangue: Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Sn, Sb, Hg e Pb em trabalhadores informais do ramo de joias e bijuterias de Limeira, no interior do Estado de São Paulo, objetivando investigar as associações entre os níveis de EPTs no sangue dos trabalhadores e o trabalho informal no ambiente doméstico e domiciliar, comparando com um grupo controle, composto por indivíduos que não trabalhavam no ramo de joias e bijuterias, mas que tinham características socioeconômicas e demográficas similares aos trabalhadores. Os autores encontraram diferença estatisticamente significativa para os elementos Pb, Cd e Sn, que estavam em maiores concentrações nas amostras biológicas indivíduos trabalhadores. Esses resultados são importantes, pois indicaram a inadequação das condições de trabalho desses indivíduos dentro de suas casas, evidenciando a importância de medidas de saúde pública para a proteção da saúde dessas pessoas.

b) Determinação de EPTs em unhas de crianças pré-escolares e estudo da viabilidade dos níveis de EPTs como biomarcadores de exposição subcrônica, utilizando ICP-MS

O estudo de Oliveira *et al.* (2021) explorou a aplicabilidade dos níveis de chumbo e cádmio na matriz biológica unha como biomarcadores de exposição

subcrônica em crianças pré-escolares da Região Metropolitana de São Paulo. Os pesquisadores encontraram que os níveis de chumbo nas unhas podem ser utilizados para uma triagem inicial para exposição a esse elemento e, sobretudo, quando recursos financeiros forem escassos, visto que se trata de uma amostra biológica de mais fácil coleta, transporte e armazenamento do que o sangue, urina e saliva, por exemplo.

c) Determinação das concentrações de chumbo e cádmio em utensílios plásticos destinados ao uso de crianças por ICP-MS e Espectrometria de Absorção Atômica com Forno de Grafite (GF AAS)

O estudo de Pereira *et al.* (2022) avaliou as concentrações de chumbo e cádmio em utensílios plásticos supostamente destinados ao uso de crianças através de testes de migração específica com soluções simulantes de comidas e bebidas (ácido acético, água) que poderiam entrar em contato com esses materiais através da técnica de ICP-MS. Para o chumbo, os valores encontrados foram maiores em mais de 180 vezes do que o limite permitido pela legislação brasileira para o ácido acético e 13 vezes para a água. O mesmo foi observado para o cádmio, que ficou 50 vezes acima do limite estabelecido pela legislação. Os autores também realizaram testes de migração específica utilizando bebidas como suco de laranja, refrigerante de cola, leite e vinagre e, utilizando a técnica GF AAS, quantificaram as concentrações de chumbo, que ficou 380 vezes acima dos valores máximos permitidos pela legislação, evidenciando a necessidade de melhores regulações e fiscalizações das produções/importações desses produtos.

4.2 QUESTIONÁRIO

- 1) Como a evolução dos métodos analíticos instrumentais podem ser úteis para a saúde pública? Considere, em sua resposta, os valores limites que são estabelecidos por órgãos e agências como a Organização Mundial da Saúde

(OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, em inglês: *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para elementos potencialmente tóxicos como o Pb, Cd e outros e justifique sua resposta.

- 2) Como a química tem contribuído para estudos em saúde pública e qual o reflexo dessa contribuição na sociedade?
- 3) Escolha um dos artigos citados anteriormente: Ferreira *et al.* (2019), Oliveira *et al.* (2021) ou Pereira *et al.* (2022) e explique a sequência analítica adotada pelos autores. Evidencie o problema em discussão e as contribuições em termos de saúde pública. Como a química analítica e a toxicologia analítica foram importantes para esses estudos?

REFERÊNCIAS

BARROS NETO, Benício De; PIMENTEL, Maria Fernanda; ARAÚJO, Mário César Ugolino. Recomendações para calibração em química analítica: parte I. Fundamentos e calibração com um componente (calibração univariada). **Química Nova**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 856–865, set. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000500024>. Acesso em: 14 jun. 2025.

DORTA, Daniel Junqueira; YONAMINE, Mauricio; DA COSTA, José Luiz; DE MARTINIS BRUNO SPINOSA. **Toxicologia forense**. [S. l.]: Editora Edgard Blucher, 2022.

FERREIRA, Ana Paula Sacone Da Silva; PEREIRA, Elizeu Chiodi; SALLES, Fernanda Junqueira; SILVA, Fabio Ferreira Da; BATISTA, Bruno Lemos; HANDAKAS, Evangelos; OLYMPIO, Kelly Polido Kaneshiro. Home-based and informal work exposes the families to high levels of potentially toxic elements. **Chemosphere**, [s. l.], v. 218, p. 319–327, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.083>. Acesso em: 14 jun. 2025.

JONES, Deanna R.; JARRETT, Jeffery M.; TEVIS, Denise S.; FRANKLIN, Melanie; MULLINIX, Neva J.; WALLON, Kristen L.; DERRICK QUARLES, C.; CALDWELL, Kathleen L.; JONES, Robert L. Analysis of whole human blood for Pb, Cd, Hg, Se, and Mn by ICP-DRC-MS for biomonitoring and acute exposures. **Talanta**, [s. l.], v. 162, p. 114–122, jan. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.09.060>.

HARRIS, Daniel C.; LUCY, Charles A. **Análise Química Quantitativa**. 10. ed. RIO DE JANEIRO, RJ: Ltc-Livros Técnicos E Científicos Editora Ltda, 2023.

KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doull**. [S. l.]: Amgh, 2021.

MOREAU, Regina Lúcia de Moraes; SIQUEIRA, Maria Elisa Pereira Bastos de. **Ciências farmacêuticas: toxicologia analítica**. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2014.

NASCENTES, Clésia Cristina; KORN, Maria Das Graças Andrade; BOLDRIN, Maria Valnice. Química Analítica no Brasil: atualidades, tendências e desafios. **Química Nova**, [s. l.], 3 jul. 2017. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=6627&nomeArquivo=AG20170138.pdf. Acesso em: 14 jun. 2025.

OLIVEIRA, A.S.; COSTA, E.A.C.; PEREIRA, E.C.; FREITAS, M.A.S; FREIRE, B.M.; BATISTA, B.L.; LUZ, M.S.; OLYMPIO, K.P.K. The applicability of fingernail lead and cadmium levels as subchronic exposure biomarkers for preschool children. **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 758, p. 143583, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143583>. Acesso em: 14 jun. 2025.

PEREIRA, Elizeu Chiodi; LEROUX, Isabelle Nogueira; LUZ, Maciel Santos; BATISTA, Bruno Lemos; OLYMPIO, Kelly Polido Kaneshiro. Study of controlled migration of cadmium and lead into foods from plastic utensils for children. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 29, n. 35, p. 52833–52843, jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-022-19433-2>. Acesso em: 14 jun. 2025.

PIMENTEL, Maria Fernanda; GALVÃO, Roberto Kawakami Harrop; ARAÚJO, Mário César Ugulino De. Recomendações para calibração em Química Analítica parte 2: calibração multifatorial. **Química Nova**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 462–467, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000200047>. Acesso em: 14 jun. 2025.

5. BIOMARCADORES

Resumo

Os produtos químicos sintéticos estão presentes em muitos bens de consumo e produtos de saúde. Embora esses produtos tenham trazido benefícios para a sociedade, a exposição em longo prazo a essas substâncias pode representar um risco para a saúde humana. Isso porque muitos desses itens contêm contaminantes químicos que podem gerar efeitos nocivos, tanto ambientais quanto no corpo humano. Para avaliar o risco à saúde resultante da exposição e diagnosticar possíveis efeitos tóxicos em populações expostas a produtos químicos, o Biomonitoramento Humano (BH) é frequentemente utilizado. Biomarcadores são determinados a fim de avaliar a exposição, os efeitos nocivos e a susceptibilidade, bem como para elucidação de causa-efeito e dose-efeito. O BH também pode ser utilizado no diagnóstico clínico de intoxicação e no prognóstico a partir da análise de biomarcadores específicos no sangue, urina ou outros fluidos corporais. O uso de biomarcadores também pode auxiliar a identificar a fonte de exposição a produtos químicos e a prevenir exposições futuras. Este tópico abordará a compreensão dos biomarcadores, identificação de matrizes biológicas, bem como retomada dos principais conceitos abordados no Capítulo 1, acerca da toxicocinética e toxicodinâmica.

Conceitos

Biomarcadores: Parâmetro biológico mensurável que pode ser utilizado como um indicador de determinada função fisiológica ou patológica em estudo (World Health Organization, 1993; Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Biomonitoramento: Processo de medição de produtos químicos ou metabólitos em amostras biológicas a fim de avaliar a exposição ambiental e os efeitos à saúde humana com auxílio de biomarcadores (Sisinno; Oliveira-Filho, 2013).

Efeito: Mudança observada na saúde de um indivíduo ou da população, positivo ou negativo, resultante de uma exposição a um determinado fator de risco ou condição de saúde (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Suscetibilidade: Tendência de um indivíduo ou população em desenvolver uma doença ou condição de saúde específica quando exposto a um fator de risco (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Toxicocinética: Estudo do movimento de substâncias tóxicas no organismo, desde a absorção, distribuição, metabolização e excreção (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

Toxicodinâmica: Estudo dos efeitos biológicos dos toxicantes no organismo, envolvendo a interação dessas substâncias com o organismo e a forma como afetam as funções celulares e fisiológicas (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

Xenobiótico: Substância estranha ao organismo que pode causar efeitos tóxicos ou prejudiciais à saúde (Spinosa; Górnjak; Palermo-Neto, 2020).

5.1 BIOMARCADORES

Como visto na seção anterior, o BH é uma técnica utilizada para avaliar a exposição humana a agentes estressores presentes no ambiente, na dieta e no local de trabalho. A técnica envolve a medição de biomarcadores em fluidos corporais, que indicam a presença e a quantidade desses compostos no corpo humano. O objetivo é mapear padrões de exposição a contaminantes ambientais a longo prazo (Alonzo; Costa, 2022).

O BH permite avaliar os efeitos da exposição destes agentes químicos na saúde humana, determinar a eficácia das medidas de controle e prevenção de riscos ocupacionais, estabelecer valores de referência e IBMP para exposição e identificar grupos populacionais mais suscetíveis à exposição e aos efeitos adversos dos agentes químicos (Alonzo; Costa, 2022).

As vantagens do BH incluem a possibilidade de avaliar exposições de longo prazo, avaliar a carga corporal total de agentes químicos e fornecer informações

sobre a absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreção de agentes químicos no corpo humano (Alonzo; Costa, 2022).

Para Moreau e Siqueira (2014), os **biomarcadores** são medidas quantitativas ou qualitativas de parâmetros biológicos que podem indicar exposição, efeitos ou suscetibilidade a um agente químico. Nesse sentido, conforme os autores, os biomarcadores podem ser classificados em:

a) Biomarcadores de exposição: Aqueles que indicam que o indivíduo foi exposto a uma determinada substância, a ponto da mesma substância ou algum de seus metabólitos, possam ser encontrados no material avaliado;

b) Biomarcadores de efeito: Aqueles que indicam algum efeito biológico em decorrência da exposição a uma determinada substância.

c) Biomarcador de suscetibilidade: Aqueles que indicam maior suscetibilidade de efeito em casos de uma possível exposição a uma determinada substância.

O uso de biomarcadores tem sido amplamente empregado em estudos epidemiológicos para avaliar exposições ambientais e seus efeitos na saúde humana (Gupta, 2019; Alonzo; Costa, 2022). Podem ser usados também na avaliação de risco, monitorização ambiental e diagnóstico clínico para confirmação de intoxicação aguda ou crônica, avaliação da efetividade de tratamento e do prognóstico (Amorim, 2003). A interpretação desses indicadores deve levar em consideração diversos fatores, como a toxicocinética do biomarcador, a variabilidade biológica, a exposição prévia e concomitante a outros agentes químicos, sua toxicidade, potência e mecanismo de ação (Gupta, 2019; Alonzo; Costa, 2022).

De modo geral, as características toxicocinéticas de um biomarcador se referem ao comportamento do agente toxicante no organismo, incluindo sua absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreção. Esses processos são importantes para determinar a concentração do indicador biológico em diferentes tecidos e órgãos do corpo e, conseqüentemente, a sua utilidade como indicador de exposição ambiental (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

A toxicocinética de um biomarcador pode influenciar a sua utilidade como indicador de exposição ambiental. Por exemplo, biomarcadores com rápida

absorção e excreção podem ser indicativos de exposições recentes, enquanto biomarcadores com meia-vida longa podem indicar exposições crônicas ou acumulativas. Além disso, o tempo de meia-vida biológica também deve ser considerado, uma vez que é o tempo necessário para que metade da quantidade de uma substância seja eliminada do organismo. Biomarcadores com meia-vida curta são indicativos de exposições recentes, enquanto biomarcadores com meia-vida longa podem indicar exposições mais antigas ou crônicas (De Vocht *et al.*, 2011)

Na seleção de um biomarcador, é importante considerar critérios como a facilidade de coleta da amostra biológica, a disponibilidade de métodos analíticos sensíveis e específicos para sua medição, a estabilidade da substância durante o armazenamento e transporte e o custo do teste. A interpretação e análise dos dados obtidos envolve a comparação dos valores medidos com valores de referência estabelecidos em estudos garantindo sua confiabilidade e validade (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Por fim, Um biomarcador deve ser específico para a exposição ou efeito que se deseja avaliar, de forma que sua medição seja capaz de refletir a presença do agente ambiental ou sua resposta biológica no organismo (Amorim, 2003).

5.1.1 TIPOS DE BIOMARCADORES

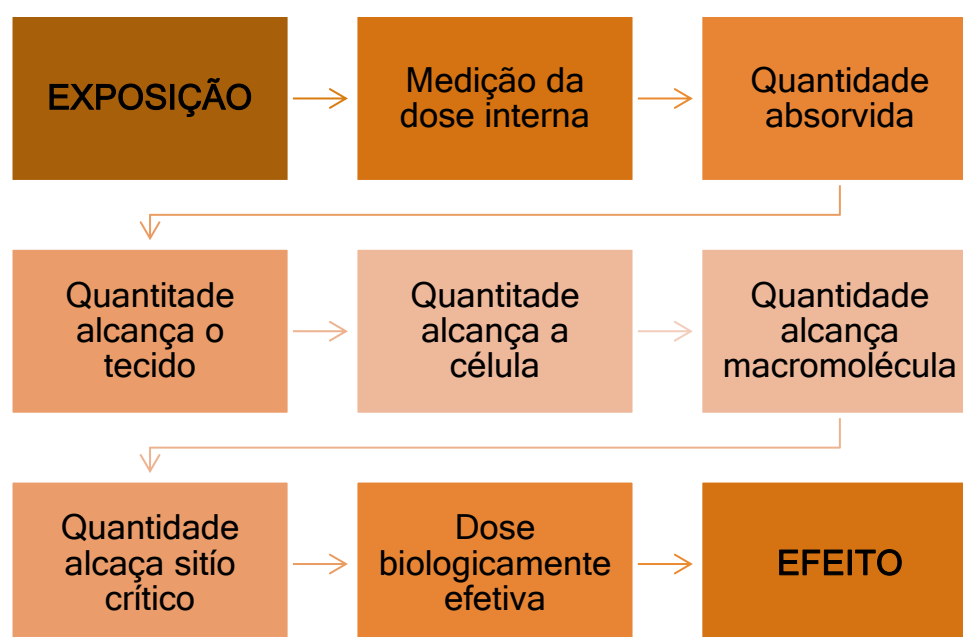
Biomarcadores são indicadores biológicos ou eventos de sinalização em sistemas ou amostras biológicas que podem ser mensuráveis a nível molecular, bioquímico, celular, fisiológico, patológico ou comportamental em resposta a um agente tóxico. Podem ser usados para avaliar a exposição, efeitos e riscos à saúde em resposta a essas substâncias químicas, podendo variar desde a fase subclínica (não possuindo manifestações clínicas evidentes) à fase clínica (aparecimento de sinais e sintomas) e as informações obtidas se referem aos mecanismos moleculares da toxicidade. Dessa forma, são classificados como biomarcadores de exposição, efeito e susceptibilidade (Gupta, 2019).

5.1.2 BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO

O **indicador biológico de exposição** determina a dose interna de um agente tóxico ou seu produto de biotransformação em fluídos biológicos, o que permite quantificar a quantidade absorvida da substância química no organismo. Para isto, a toxicocinética do agente precisa ser conhecida, pois a medida de exposição é baseada na relação entre a exposição e a resposta biológica do organismo, além de definir o local e momento de coleta mais adequado (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

De modo geral, os biomarcadores de exposição são classificados como biomarcadores de dose interna por refletirem a distribuição através do organismo. Desta forma, a dose interna se refere à concentração do agente tóxico ou seu metabólito presente no ambiente em contato com o organismo, onde somente uma parte será absorvida e metabolizada através dos diversos níveis biológicos, como tecidos, células e macromoléculas até atingir o sítio alvo e a dose ser biologicamente efetiva, conforme observado na Figura 5.1 (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

Figura 5.1 - Mecanismo de interação entre a exposição, interação molecular e efeito



Fonte: Adaptado de Amorim (2003)

Dentre as diversas aplicações na saúde pública, os biomarcadores de exposição podem ser utilizados na avaliação do risco ambiental e ocupacional, bem como a monitorização da exposição de trabalhadores à agentes toxicantes, como por exemplo metais, compostos orgânicos, solventes, pesticidas, medicamentos e drogas ilícitas, dentre outros (Moreau; Siqueira, 2014).

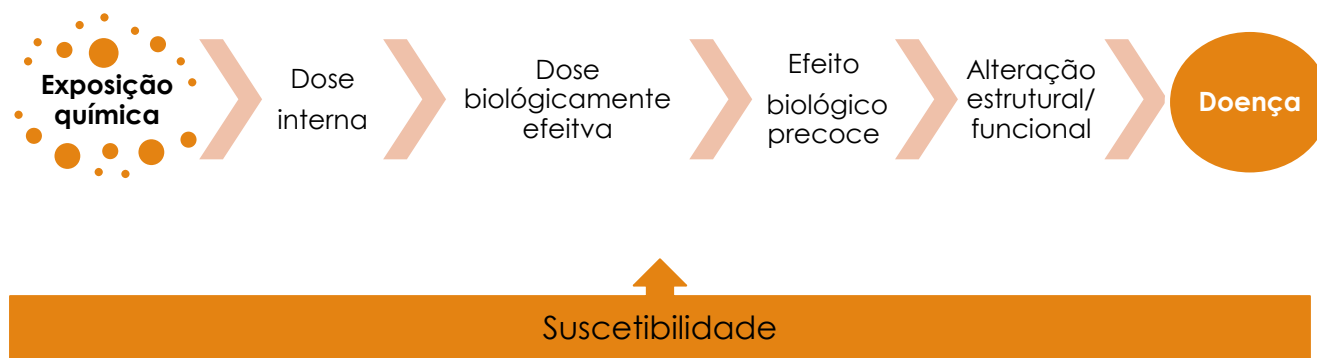
A dose interna de biomarcadores pode variar dependendo da meia-vida da substância em questão. Por exemplo, no caso de biomarcadores com meia-vida curta, como a concentração de solventes orgânicos no sangue, a dose interna representa a quantidade média da substância que foi recentemente absorvida, ou seja, a exposição recente. Já para biomarcadores com meia-vida intermediária, como os metabólitos de solventes orgânicos na urina, a dose interna é uma estimativa da exposição ocorrida durante o(s) dia(s) precedente(s) à amostragem. Por fim, no caso de biomarcadores com meia-vida longa, como os adutos de DNA em linfócitos e hemoglobina, a dose interna pode integrar meses de exposição. Em algumas situações, a dose interna pode se referir à quantidade armazenada durante anos, como no caso das bifenilas policloradas em tecido adiposo ou do chumbo inorgânico nos ossos (Azevedo; Chasin, 2006).

5.1.3 BIOMARCADORES DE EFEITO

Os **biomarcadores de efeito** refletem mudanças bioquímicas, fisiológicas ou comportamentais que indicam a presença de uma condição de saúde ou doença, podendo ser mensuráveis e que permitam a identificação de efeitos precoces no organismo, resultado da interação do agente toxicante com os receptores biológicos (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

De modo geral, os biomarcadores de efeito são amplamente empregados na prática clínica na confirmação de um diagnóstico clínico. Quando usado para prevenção, um indicador considerado ideal seria aquele que mede uma alteração biológica em um estágio inicial e precoce, ainda reversível e associado a um menor dano, sendo o organismo capaz de manter sua homeostase (Figura 5.2) (Alonzo; Costa, 2022; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

Figura 5.2 - Relação entre a exposição, a dose interna, os biomarcadores e a progressão da doença



Fonte: Adaptado de Amorim (2003)

5.1.4 BIOMARCADORES DE SUSCETIBILIDADE

Os **biomarcadores de suscetibilidade** indicam fatores genéticos ou adquiridos, pré-existent e independente da exposição, que podem influenciar na resposta do organismo a determinada exposição a um agente toxicante. O funcionamento dos biomarcadores de suscetibilidade é baseado na relação entre a exposição e a resposta genética do organismo. Quando um agente ambiental é absorvido pelo organismo, ele pode interagir com o DNA, levando a alterações genéticas ou epigenéticas que podem afetar a capacidade do organismo de lidar com a exposição. Este indicador identifica indivíduos que possuem uma diferença genética ou adquirida na suscetibilidade para respostas biológicas decorrentes de uma exposição. Desta forma, é possível notar diferenças entre pessoas que sofreram uma exposição ambiental similar, mas que absorveram doses e produziram um nível de resposta completamente diferentes (Alonzo; Costa, 2022; Oga; Camargo; Batistuzzo, 2021).

5.1.5 INTERPRETAÇÃO DOS BIOMARCADORES

A utilização de biomarcadores permite o monitoramento da exposição e detecção de efeitos precoces na saúde, avaliando a suscetibilidade ou prevenindo a incidência de agravos à saúde. Para interpretar corretamente os dados da monitoração biológica é necessário possuir um conhecimento detalhado da cinética e do metabolismo dos agentes químicos, incluindo informações sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção. É importante ressaltar que alguns produtos químicos são rapidamente excretados, o que significa que somente exposições mais recentes podem ser detectadas. Em alguns casos, um tecido ou fluido pode fornecer uma indicação precisa de exposição recente, enquanto em outros casos pode refletir a dose total. Como os agentes químicos precisam ser absorvidos para alcançar um indicador biológico, a dose medida é conhecida como dose absorvida ou dose interna, em contraste com a dose externa, que é estimada a partir de medidas no ambiente (Alonzo; Costa, 2022; Beaglehole, 2009).

Os limites biológicos de exposição ou Valores de Referência (VRs), são parâmetros utilizados para avaliação da exposição humana a agentes químicos tóxicos. Esses limites são baseados na relação entre a dose de exposição e os efeitos tóxicos observados no organismo humano. Esses valores devem ser vistos como níveis de advertência. De modo geral, os limites de exposição estabelecidos para os trabalhadores são maiores do que os estabelecidos para a população geral devido ao ambiente ocupacional ter estabelecido o limite de horário de trabalho diário, enquanto a população geral pode permanecer exposta ao agente tóxico durante as vinte e quatro horas do dia, além de existirem grupos mais suscetíveis a danos, como gestantes, crianças, idosos e indivíduos doentes (Alonzo; Costa, 2022; Beaglehole, 2009).

Os **Valores Equivalentes para Biomonitoramento (VEBs)** são definidos como valores de referência biológicos utilizados para indicar a quantidade máxima de uma substância química ou seu metabólito que uma pessoa pode ter em seu organismo sem ultrapassar os limites biológicos de exposição e prevenir potenciais efeitos negativos à saúde. Diferente dos VRs, os VEBs são estabelecidos com base nas concentrações da substância química ou metabólito presentes em um fluido

biólogo coletado de um grupo de pessoas não expostas à substância de interesse ou de um grupo de referência (Alonzo; Costa, 2022; Beaglehole, 2009).

Para Beaglehole (2009) e Alonzo e Costa (2019), quando os VRs e os VEBs dos trabalhadores estão acima do recomendado, é necessário tomar medidas para reduzir a exposição aos agentes toxicantes. Isso pode envolver a implementação de medidas de controle de engenharia, uso de equipamentos de proteção individual, avaliação dos processos de trabalho identificando as rotas de exposição e implementação de medidas preventivas. Além da capacitação dos trabalhadores sobre os riscos ocupacionais e as medidas de prevenção para reduzir a exposição às substâncias químicas com programas de gerenciamento de risco ocupacional.

5.1.6 SELEÇÃO E VALIDAÇÃO DOS BIOMARCADORES

Ao selecionar e validar indicadores biológicos é fundamental ter cuidado quanto à sua sensibilidade e especificidade, bem como à capacidade de medir a exposição e a manifestação dos efeitos observados. A validação é um processo que busca estabelecer a relação quantitativa e qualitativa entre o biomarcador e a exposição, em função da substância química e do objetivo em estudo (Amorim, 2003; Alonzo; Costa, 2022).

A fim de validar ou propor uma substância química, seu metabólito ou uma alteração biológica em uma matriz biológica como biomarcador é necessário que esses elementos apresentem as características apresentadas na figura 5.3.

Figura 5.3 - Elementos necessários para seleção e validação de biomarcador



Fonte: Adaptado de Amorim (2003); Alonzo; Costa (2019)

5.2 Matrizes biológicas para avaliação de biomarcadores

Os materiais biológicos são amostras coletadas de tecidos ou fluidos corporais, como por exemplo: urina, unha, cabelo, sêmen, suor, saliva, leite materno, lágrimas, sangue, dentre outros (Dayon; Cominetti; Affolter, 2022). Para que ocorra o BH, as matrizes biológicas são escolhidas de acordo com a substância química em estudo,

em que fornecerão informações sobre a exposição e, posteriormente, serão analisadas e interpretadas a fim de identificar o agente toxicante e delimitar medidas de prevenção (Alonzo; Costa, 2022; Dayon; Cominetti; Affolter, 2022). A interpretação dos resultados dependerá de fatores como a toxicocinética e toxicodinâmica da substância química em estudo, questões como variabilidade biológica e individual e a relação entre exposição e efeito na saúde, além de considerar valores de referência estabelecidos pelas agências reguladoras de saúde (Dayon; Cominetti; Affolter, 2022). Tratando-se de matrizes biológicas humanas, para estudos toxicológicos, podemos dividi-los em dois grupos conforme a técnica de obtenção desse material amostral, sendo eles: a) obtidos por técnicas invasivas, e b) Obtidos por técnicas não-invasivas.

5.2.1 TÉCNICAS INVASIVAS

5.2.1.1 Sangue e Plasma

A coleta de sangue é uma técnica invasiva, mas relativamente simples e segura, sendo uma das matrizes biológicas mais comumente utilizadas em BH, podendo determinar a presença no corpo humano de drogas ilícitas, medicamentos, metais e contaminantes orgânicos, como por exemplo, agrotóxicos e Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs). A depender do material em estudo, será necessária a coleta do sangue total ou de apenas algum tipo de célula específica a fim de fornecer informações sobre os efeitos da exposição, como por exemplo, a determinação de linfócitos, hemoglobina e hematócrito, a partir do sangue total coletado e/ou fracionado, podendo indicar a presença de anemias ou outras alterações hematológicas associadas à exposição (Alonzo; Costa, 2022).

Li e colaboradores (2020) analisaram diversos biomarcadores para detecção precoce do câncer de mama através da coleta do sangue periférico, em que foi possível analisar no soro biomarcadores, mais especificamente, miRNAs circulantes; fibronectina e proteínas do locus-1 endotelial de desenvolvimento (Del-1), metabólitos; galactose, α -gliceril estearato, metil estearato, e ácidos graxos livres no soro como os C16:1, C18:3, C18:2, C20:4, C22:6 com alto grau de sensibilidade e

especificidade (83,3% e 87,1%, respectivamente) para detecção do câncer de mama em comparação com indivíduos saudáveis.

Elementos Potencialmente Tóxicos (EPTs) como o chumbo, cádmio, mercúrio, arsênio e selênio podem ser detectados no sangue total ou em frações plasmáticas e células sanguíneas, sendo possível estimar a concentração, avaliar a atividade enzimática e o estresse oxidativo e utilizá-los como indicativos de exposição. Normalmente, estes EPTs são frequentemente empregados na indústria, agricultura, mineração e fabricação de produtos químicos e combustíveis fósseis, podendo ser liberados no meio ambiente, transportados pelo ar e água, contaminando a água, o solo e os alimentos. Em contato com o corpo humano, esses elementos podem causar efeitos nocivos à saúde, como danos ao sistema nervoso, cardiovascular, renal e reprodutivo. Desta forma, o BH é essencial para prevenir quadros de intoxicação aguda e crônica a esses metais (Alonzo; Costa, 2022).

Ainda, o sangue pode ser utilizado para uma avaliação de exposição a Pb recente (20-30 dias), de forma que as concentrações desse toxicante na matriz biológica podem ser realizadas tanto para adultos, quanto para crianças (Olympio *et al.*, 2022). Outros pontos a respeito desta matriz biológica, é que não há a necessidade de uma dieta especial para determinação de Pb na matriz, sendo a maior preocupação a contaminação externa, visto que, quando considerado o Pb, se trata de um metal onipresente (Olympio *et al.*, 2022).

Quanto ao plasma, o procedimento para coleta do material biológico é o mesmo do sangue, de forma que o sangue precisa ser coletado por punção venosa, em tubos que contenham anticoagulantes para separação do plasma. Após a coleta do sangue, a amostra precisa ser centrifugada à temperatura ambiente, para separação da parte líquida (plasma) e da parte sólida (hemácias, leucócitos e plaquetas) do sangue (Olympio *et al.*, 2022).

5.2.2 TÉCNICAS NÃO INVASIVAS

As técnicas ditas não invasivas de BH permitem a detecção de substâncias no organismo sem que exista a necessidade de coleta de sangue, sendo as mais populares devido à praticidade e segurança quando comparadas às técnicas

invasivas. Dentre as técnicas não invasivas estão as amostras de cabelo e unhas; usadas na avaliação da exposição a EPTs, como por exemplo, o chumbo e o mercúrio; a saliva, que permite a análise de hormônios ou ingestão de medicamentos, e de ar expirado; utilizada para medir a exposição a produtos voláteis (Alonzo; Costa, 2022). Abaixo estão listadas as principais amostras biológicas classificadas como não invasivas.

5.2.2.1 Urina

A urina é uma das amostras biológicas mais comumente empregadas no BH de metabólitos devido a facilidade de coletas pontuais ou de 24 horas. De modo geral, pode refletir uma exposição recente ou crônica devido a produção de urina ocorrer ao decorrer do dia, das últimas horas ou do dia. Os biomarcadores urinários podem ser usados para detecção de metabólitos de drogas ou medicamentos, pesticidas, arsênio e mercúrio inorgânicos, compostos de rápido metabolismo e excreção como agrotóxicos não persistentes, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) e diversos outros produtos químicos (Alonzo; Costa, 2022).

Pesquisadores detectaram precocemente do câncer de mama através de indicadores biológicos presentes na urina, comparando com indivíduos saudáveis, e encontraram diversos biomarcadores com alta percentagem de sensibilidade e especificidade. Foram analisados microRNAs urinários como os miR-424, miR-423, miR-660 e let7-i, que possuem função de regular a expressão gênica das células por reconhecimento de mRNA e tradução proteica, quando medido em pacientes com câncer de mama primário o perfil de miRNA era diferente quando comparado ao grupo controle. Além disso, foi possível observar o aumento do metabolismo de fosfolipídios como os PC e PE ou seus precursores em tecidos de câncer de mama, os quais reduziram significativamente após cirurgia (Li *et al.*, 2020).

Variabilidades podem ser encontradas nesta matriz biológica, como por exemplo, na variação da concentração dos compostos químicos e a taxa de excreção urinária intraindividual, podendo ser influenciada por dieta, metabolismo e hidratação. Além disso, a amostra pode ser contaminada se não for coletada corretamente, sendo imprescindível a orientação do paciente sobre a limpeza e

coleta adequada (Alonzo; Costa, 2022). Em função das diferenças nos graus de hidratação, que variam de indivíduo para indivíduo, é necessário que sejam adotadas estratégias para que os dados se tornem comparáveis. Assim, uma das estratégias utilizadas é a dosagem de creatinina, a qual é dependente, dentre outros fatores, da massa corporal, da idade, do sexo biológico, de hábitos alimentares e da intensidade da prática de atividades físicas, idade e outras (Kirsztajn *et al.*, 2024). Nesse sentido, um dos métodos amplamente utilizado para dosagem de creatinina é o método colorimétrico de Jaffé, onde a creatinina reage com o ácido pícrico, formando uma solução avermelhada em condições de alcalinidade, que pode ser analisada em um espectrofotômetro UV-Visível no comprimento de onda de 510 nm, que é específico para esse composto. Neste método, a intensidade do sinal obtido no aparelho (absorbância) é convertida na concentração da creatinina na amostra de urina, através da equação $A = \epsilon b C$, onde A é a absorbância, ϵ é o coeficiente de absortividade molar ($L \cdot cm^{-1} / mol$) e C é a concentração do analito (mol/L). Um exemplo desse uso, pode ser encontrado no estudo de Salles *et al.* (2021), onde os pesquisadores fizeram as determinações das concentrações de creatinina na urina de trabalhadores informais do ramo de joias e bijuterias, considerando os aspectos anteriormente citados, para que pudessem comparar os resultados do grupo exposto e do grupo controle, tendo encontrado maiores concentrações de cádmio, um elemento químico considerado carcinogênico, de acordo com a IARC, nos trabalhadores, em comparação com o grupo controle.

Além disso, de acordo com Olympio *et al.* (2022), a urina reflete a absorção recente do toxicante, quando considera do chumbo, por exemplo, sendo mais acessível do que outras matrizes biológicas, visto que o volume de amostra é bem maior. Ainda de acordo com os autores, após a coleta da amostra de urina, a mesma deve ser transportada refrigerada e, posteriormente, deve ser armazenada a $T \leq 20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5.2.2.2 Cabelo

O cabelo é classificado como anexo da pele e é formado por células especializadas, denominadas queratinócitos que crescem a partir do folículo piloso, localizado na derme. A utilização do cabelo como amostra biológica pode ser explicado pelas vantagens associadas a ele, como a facilidade de coleta e armazenamento; não necessitando de condições de refrigeração e, principalmente, pela possibilidade de análise da exposição de forma retrospectiva, crônica e a longo prazo (Appenzeller; Tsatsakis, 2012; Alonzo; Costa, 2022).

É descrito na literatura que a matriz pode ser utilizada na detecção de drogas de abuso, produtos farmacêuticos e avaliação do consumo de drogas em casos de tratamento da dependência, metais como o metilmercúrio, pesticidas como os organoclorados, organofosforados e piretróides, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), bifenilos policlorados (PCBs) e dioxinas (Alonzo; Costa, 2022).

Sauvé e colaboradores (2007) estimaram a produção endógena de cortisol em longo prazo em amostras de cabelo. Os resultados obtidos mostraram uma recuperação média de 87,9% de padrões de cortisol capilar de 100 ng/mL após a extração. Em alguns casos, amostras de cabelo que foram tingidas artificialmente antes da coleta, foi observado que os níveis de cortisol diminuíram. Quando comparados os resultados de cortisol do cabelo com o da urina de 2 horas, ficou evidenciada a relevância significativa de utilizar o cabelo para a detecção do cortisol na avaliação a longo prazo.

Apesar disso, existem limitações quanto ao seu uso em pessoas com cabelo curto, calvície, taxa de crescimento capilar e fatores como sexo, idade, fumo e cor artificial (Alonzo; Costa, 2022). No que se refere às desvantagens da utilização dessa matriz biológica para biomonitoramento, Olympio *et al.* (2022) ressaltam as dificuldades de distinção do xenobiótico endógeno, que é a dose real interna absorvida pelo sangue, e do exógeno, que representa a contaminação externa.

5.2.2.3 Unhas

As unhas são formadas a partir da ectoderme e constituídas por queratina. Seu uso no biomonitoramento pode refletir uma exposição subcrônica, além de terem uma facilidade de coleta, armazenamento e transporte de amostra (Alonzo; Costa, 2022). O uso das unhas como matriz biológica é amplamente descrito na literatura para a avaliação da exposição a elementos potencialmente nocivos por ser capaz de incorporar metais em sua estrutura durante o processo de crescimento. De modo geral, o uso das unhas são relatadas na avaliação da exposição a Elementos Potencialmente Tóxicos (EPTs), como por exemplo Arsênio (As), chumbo (Pb), mercúrio (Hg), cádmio (Cd), cobre (Cu), manganês (Mn), zinco (Zn) e ferro (Fe), na determinação de oligoelementos e consequentemente na avaliação de indicadores de consumo alimentar em distúrbios metabólicos ou fisiológicos (Alonzo; Costa, 2022; Nakaona, 2020; Oliveira *et al.*, 2021). De acordo com Olympio *et al.* (2022), os níveis de Pb nas unhas podem ser utilizadas como biomarcadores de exposição subcrônica a esse toxicante.

Shokoohi e colaboradores (2022) utilizaram amostras de unhas para avaliação da exposição humana a água potável contaminada com arsênico. Os resultados obtidos relataram a presença de arsênico nas unhas de indivíduos que foram expostos à água contaminada e os valores de referência eram maiores quando comparadas aos indivíduos não expostos.

Uma das questões relevantes relacionadas a essa matriz biológica é o risco em potencial de contaminação pelo uso de esmaltes e outros produtos cosméticos. Portanto, é indispensável realizar a lavagem com solventes antes do início dos testes (Alonzo; Costa, 2022). Em um estudo realizado por Oliveira *et al.* (2021), os autores analisaram a aplicabilidade dos níveis de cádmio e chumbo nas de unha de crianças como biomarcadores de exposição subcrônica. Os autores encontraram que os níveis de chumbo podem ser utilizados como biomarcadores para esse tipo de exposição, diferentemente do cádmio. Outro aspecto encontrado, foi relacionado à contaminação exógena das amostras que, mesmo após os procedimentos de lavagem com ácido clorídrico e acetona, diferenças visuais

(unhas normais e anormais, de acordo com categorização dos pesquisadores) apresentaram resultados diferentes, com maiores concentrações de EPTs nas amostras consideradas “anormais” (coloração mais escura), de forma que a utilização dessa amostra para o uso em estudos que façam a inferência de dose externa precisam ser repensados e muito bem avaliados (Oliveira *et al.*, 2021).

Por fim, as unhas configuram um método não invasivo de coleta de amostras biológicas, que é economicamente viável, de fácil transporte, de fácil manuseio e uma opção para um *screening* inicial, embora os níveis de EPTs na matriz não sejam bons biomarcadores de dose interna, podem apresentar problemas com contaminação externa (Oliveira *et al.*, 2021; Olympio *et al.*, 2022).

5.2.2.4 Saliva

A saliva é secretada pelas glândulas salivares. É composta por 99% de água e o restante são moléculas orgânicas (amilase salivar, mucina, lisozimas e mucopolissacarídeo) e inorgânicas (sódio, potássio, cálcio, cloro e íons tiocianato). Devido sua facilidade de coleta tem sido amplamente empregada no diagnóstico de doenças atuando como matriz biológica de biomarcadores com o auxílio das técnicas ômicas (Zhang, 2016; Alonzo; Costa, 2022).

Segundo Zhang e colaboradores (2016), os biomarcadores salivares podem ser utilizados no diagnóstico de diversas doenças bucais, como por exemplo, cárie dentária, doenças periodontais, câncer bucal, síndrome de Sjogren; diagnóstico de doenças sistêmicas, como o diabetes mellitus, doença cardiovascular, infecções virais incluindo a hepatite A, hepatite B, hepatite C, HIV-1, sarampo, rubéola e caxumba, câncer de pâncreas, mama, pulmão e próstata. Alonzo e Costa (2019), também descrevem que esse método é aplicado na pesquisa do metabolismo e excreção de diversas substâncias, incluindo drogas, agrotóxicos, bifenilas policloradas, dioxinas, metais, solventes orgânicos e cotinina.

A saliva é uma ótima alternativa de matriz biológica para o biomonitoramento humano, devido à fácil coleta, que dispensa a necessidade de pessoal médico, além de ser uma técnica não invasiva (Olympio *et al.*, 2022). Ainda de acordo com

os mesmos autores, os níveis de toxicantes na saliva, como o Pb, podem refletir uma exposição recente, embora não haja conflito quando se compara os resultados de sangue para uma mesma exposição.

5.2.2.5 Lágrimas

O fluido lacrimal é composto principalmente por 90% água e eletrólitos e compostos sólidos como anticorpos e hormônios, como por exemplo a prolactina, hormônio adrenocorticotrófico e Leu-encefalina, relacionados à liberação emocional. Estudos apontam que, no fluido lacrimal humano, os níveis de oligoelementos são semelhantes aos encontrados no soro sanguíneo e, por isso, podem ser utilizados como método alternativo ao sangue e urina (Joda; Ward, 2021).

Joda e Ward (2021) utilizaram fluido de lágrima humana para detecção de oligoelementos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e indivíduos saudáveis. O estudo foi capaz de determinar os níveis de vanádio, cromo, manganês, ferro, cobre, zinco, arsênio, estrôncio e cádmio. Os resultados demonstraram níveis elevados de manganês e estrôncio e níveis menores de ferro e zinco em pacientes diabéticos quando comparados com o grupo controle, enquanto os demais elementos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Além disso, as lágrimas têm sido empregadas na descoberta de novos biomarcadores para detecção de câncer, como no caso da SCGB2A1 que é superexpressa em câncer de mama e detectada em 88% dos pacientes, atuando como indicador para micrometástases de linfonodos axilares (Li *et al.*, 2020).

5.2.2.6 Ar exalado

Durante a respiração são liberados Compostos Orgânicos Voláteis (COVs) e compostos semivoláteis resultantes do metabolismo normal ou de distúrbios patológicos. Desta forma, a respiração exalada tem sido estudada como potencial

matriz biológica para detecção de biomarcadores voláteis na respiração (Li *et al.*, 2020).

Os testes respiratórios de COVs têm sido empregados no rastreamento de câncer de mama através de indicadores de estresse oxidativo na respiração em pacientes com câncer, podendo ser detectado com percentual de 94,1% de sensibilidade e 73,8% de especificidade. Este teste foi capaz de detectar com precisão as mulheres afetadas pela doença, sendo um indicativo de atuar potencialmente em processos de triagem primária para detecção do câncer de mama (Li *et al.*, 2020).

5.2.2.7 Suor

O suor é produzido por glândulas écrinas e apócrinas localizadas na epiderme e é composto majoritariamente por água e eletrólitos, como por exemplo o sódio, cloreto e potássio, além de uréia, lactato, peptídeos e piruvato. Algumas condições de saúde podem alterar a concentração destes compostos, alterando a composição fisiológica, podendo ser utilizado como fonte de biomarcadores para determinação de doenças (Katchman, 2018; Li *et al.*, 2020).

Katchman e colaboradores (2018) utilizaram o suor écrino para traçar o perfil de biomarcadores imunológicos com auxílio da técnica de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS). De acordo com os resultados, foram identificadas 220 proteínas únicas, incluindo isotipos de anticorpos como o IgA, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 e IgM, além de citocinas IL-1 α , EGF e ANG.

Existem diversos outros estudos que relatam o teste do suor, como por exemplo, para a detecção de drogas de abuso através da excreção cutânea por canais secretores, diagnóstico de tuberculose e identificação de câncer de pulmão utilizando metabólitos, como a trihexose, tetrahexose, ácido subérico, MG (22:2) e ácido nonanedióico, com 80% e 79% de especificidade e sensibilidade, respectivamente (Li *et al.*, 2020).

5.3 QUESTIONÁRIO

- 1) O que é um biomarcador? Dê exemplos.
- 2) O que é uma matriz biológica? Dê exemplos.
- 3) É correto dizer que o sangue é um biomarcador? Explique.
- 4) Diferencie o que são biomarcadores de exposição, efeito e suscetibilidade.

REFERÊNCIAS

ALONZO, Herling Gregorio Aguilar; COSTA, Aline de Oliveira. **Bases de toxicologia ambiental e clínica para atenção à saúde: Exposição e intoxicação por agrotóxicos**. São Paulo, SP: Hucitec Editora, 2022.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 158–170, jun. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2003000200009>. Acesso em: 22 ago. 2024.

APPENZELLER, Brice M.R.; TSATSAKIS, Aristidis M. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. **Toxicology Letters**, [s. l.], v. 210, n. 2, p. 119–140, abr. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.021>. Acesso em: 22 ago. 2024.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; CHASIN, Alice A. da Matta. **As Bases Toxicológicas da Ecotoxicologia**. [S. l.]: RiMa Editora, 2006.

DAYON, Loïc; COMINETTI, Ornella; AFFOLTER, Michael. Proteomics of human biological fluids for biomarker discoveries: technical advances and recent applications. **Expert Review of Proteomics**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 131–151, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14789450.2022.2070477>. Acesso em: 22 ago. 2024.

GUPTA, Ramesh Chandra. **Biomarkers in toxicology**. 2nd ed. London: Academic press, 2019.

JODA, Baker A.; WARD, Neil I. Use of human teardrop fluid for the determination of trace elements in healthy individuals and diabetic patients. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s. l.], v. 65, p. 126733, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126733>. Acesso em: 22 ago. 2024.

KATCHMAN, Benjamin A.; ZHU, Meilin; BLAIN CHRISTEN, Jennifer; ANDERSON, Karen S. eccrine sweat as a biofluid for profiling immune biomarkers. **PROTEOMICS – Clinical Applications**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 1800010, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/prca.201800010>. Acesso em: 22 ago. 2024.

KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni; SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra Da; SILVA, Artur Quintiliano Bezerra Da; ABENSUR, Hugo; ROMÃO JUNIOR, João Egídio; BASTOS, Marcus Gomes; CALICE-SILVA, Viviane; CARMO, Lilian Pires De Freitas Do; SANDES-FREITAS, Tainá Veras De; ABREU, Patrícia Ferreira; ANDREGUETTO, Bruna Dolci; CORTES, Luiz Gustavo Ferreira; OLIVEIRA, Maria Gabriela De Lucca; VIEIRA, Luisane Maria Falci; MOURA-NETO, José A.; ANDRIOLO, Adagmar. Estimated glomerular filtration rate in clinical practice: consensus positioning of the brazilian society of nephrology (SBN) and brazilian society of clinical pathology and laboratory medicine (SBPC/ML). **Brazilian Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. e20230193, set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2023-0193en>. Acesso em: 22 ago. 2024.

LI, Jiawei; GUAN, Xin; FAN, Zhimin; CHING, Lai-Ming; LI, Yan; WANG, Xiaojia; CAO, Wen-Ming; LIU, Dong-Xu. Non-Invasive Biomarkers for Early Detection of Breast Cancer. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 2767, 27 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12102767>. Acesso em: 22 ago. 2024.

MOREAU, Regina Lúcia de Moraes; SIQUEIRA, Maria Elisa Pereira Bastos de. **Ciências farmacêuticas: toxicologia analítica**. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2014.

NAKAONA, Lukundo; MASEKA, Kakoma K.; HAMILTON, Elliott M.; WATTS, Michael J. Using human hair and nails as biomarkers to assess exposure of potentially harmful elements to populations living near mine waste dumps. **Environmental Geochemistry and Health**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 1197–1209, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10653-019-00376-6>. Acesso em: 22 ago. 2024.

OGA, Seizi; CAMARGO, Márcia Maria de Almeida; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de toxicologia**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Atheneu, 2021.

OLIVEIRA, A.S.; COSTA, E.A.C.; PEREIRA, E.C.; FREITAS, M.A.S; FREIRE, B.M.; BATISTA, B.L.; LUZ, M.S.; OLYMPIO, K.P.K. The applicability of fingernail lead and cadmium levels as subchronic exposure biomarkers for preschool children. **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 758, p. 143583, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143583>. Acesso em: 22 ago. 2024.

OLYMPIO, Kelly Polido Kaneshiro; SALLES, Fernanda Junqueira; AKIBA, Naomi; LUZ, Maciel Santos. Biomarkers of Lead Exposure: Platforms and Analysis. **Biomarkers in Toxicology**. [S. l.]: Springer, Cham, 2022. p. 1–25. Disponível em: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-3-030-87225-0_31-1. Acesso em: 1 jul. 2025.

SALLES, Fernanda Junqueira; TAVARES, David Johnson Braga; FREIRE, Bruna Moreira; FERREIRA, Ana Paula Sacone Da Silva; HANDAKAS, Evangelos; BATISTA, Bruno

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Org.). **Biomarkers and risk assessment: concepts and principles**. Geneva: [s. n.], 1993.

Lemos; OLYMPIO, Kelly Polido Kaneshiro. Home-based informal jewelry production increases exposure of working families to cadmium. **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 785, p. 147297, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147297>. Acesso em: 22 ago. 2024.

SAUVÉ, Brittany; KOREN, Gideon; WALSH, Grace; TOKMAKEJIAN, Sonya; VAN UUM, Stan H. M. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. **Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique Et Experimentale**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. E183-191, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.25011/cim.v30i5.2894>. Acesso em: 11 jul. 2024.

SHOKOOHI, Reza; KHAZAEI, Mohammad; KARAMI, Manoochehr; SEID-MOHAMMADI, Abdolmotaleb; KHAZAEI, Salman; TORKSHAVAND, Zahra. Application of fingernail samples as a biomarker for human exposure to arsenic-contaminated drinking waters. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 4733, 18 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08845-2>. Acesso em: 22 ago. 2024.

SISINNO, Cristina Lucia Silveira; OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino. **Princípios de toxicologia ambiental**. [s.l.] : Editora Interciência, 2013.

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; PALERMO-NETO, João. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. [S. l.]: Manole, 2020.

ZHANG, Chen-Zi; CHENG, Xing-Qun; LI, Ji-Yao; ZHANG, Ping; YI, Ping; XU, Xin; ZHOU, Xue-Dong. Saliva in the diagnosis of diseases. **International Journal of Oral Science**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 133–137, set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.38>. Acesso em: 22 ago. 2024.

6. O FUTURO DOS BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO: O EXPOSSOMA

Resumo

Neste capítulo iremos conhecer a definição e as características do expossoma e algumas particularidades dos estudos que aplicam essa abordagem. Além disso, apresentaremos as tecnologias utilizadas no campo dos biomarcadores, as ômicas, e como elas podem ser promissoras no rastreo precoce das doenças e exposições de risco à saúde humana.

Conceitos

Genes: São sequências específicas de nucleotídeos no DNA que codificam a produção de proteínas, quando transcritos e, posteriormente, traduzidos pelo maquinário genético (Cominetti; Rogero; Horst, 2016).

Genoma: Conjunto completo dos genes de um organismo, incluindo tanto aqueles com função conhecida (que codificam proteínas) quanto aqueles sem função descrita (Cominetti; Rogero; Horst, 2016).

Genômica: Estudo completo do material genético incluindo as sequências de DNA, a expressão gênica, a estrutura cromossômica e as variações genéticas (Cominetti; Rogero; Horst, 2016).

Metabolômica: Estudo dos metabólitos presentes em um sistema biológico (Karahalil, 2016; Marchioni; Gorgulho; Steluti, 2019; Nguyen; Jennen; Kleinjans, 2022).

Proteômica: Estudo das proteínas presentes em uma célula, tecido ou organismo, permitindo a compreensão de suas funções, interações e modificações em sistemas biológicos (Karahalil, 2016; Marchioni; Gorgulho; Steluti, 2019; Nguyen; Jennen; Kleinjans, 2022).

Tecnologias ômicas: Conjunto de abordagens de alto rendimento, como genômica, proteômica, transcriptômica e metabolômica, que permitem a análise abrangente e sistemática de moléculas biológicas, como genes, proteínas, lipídeos e outros metabólitos (Karahalil, 2016; Marchioni; Gorgulho; Steluti, 2019; Nguyen; Jennen; Kleinjans, 2022).

Transcriptômica: Estudo dos transcritos de RNA em uma célula, tecido ou organismo (Karahalil, 2016; Marchioni; Gorgulho; Steluti, 2019; Nguyen; Jennen; Kleinjans, 2022).

6.1 INTRODUÇÃO

Tradicionalmente a literatura técnico-científica das ciências da saúde esteve centrada na **etiopatologia das doenças**, isto é, a origem e desenvolvimento nos indivíduos acometidos como preconiza o modelo biomédico (Rothman, 1976; Barros, 2002). Frente a essa realidade, a epidemiologia clássica tem historicamente subdividido as suas abordagens em dois grandes eixos, sendo eles: **a) a epidemiologia das doenças infecciosas** e **b) a epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis** (Merlin; Giroux, 2024).

Apesar dessa subdivisão, para ambos os eixos, determinar o fator causal da doença é algo primordial (Barros, 2002). Foi partindo dessa perspectiva que então surgiram os **modelos epidemiológicos de causalidade da doença**, que objetivaram desenhar o padrão que determinaria o adoecimento. Dentre os modelos existentes, a epidemiologia das doenças infecciosas adotou a **tríade “hospedeiro-agente-ambiente”**, a qual assume a necessidade da coexistência do hospedeiro, do agente etiológico (ou microrganismo causador) e do ambiente promotor em um mesmo espaço para que haja a ocorrência da doença (Rothman, 1976; Barros, 2002; Merlin; Giroux, 2024). Este mesmo modelo foi também adotado e adaptado pela epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. Esta adaptação, conceituada como **“agente ampliado”**, assumiu os **componentes químicos e físicos** como agentes contribuintes para o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (Rothman, 1976; Merlin; Giroux, 2024).

Os componentes químicos e físicos integram o **ambiente**, aqui definido à luz da epidemiologia clássica, como tudo que está externo ao indivíduo e possui potencial de influenciar no estado de saúde da população (Porta *et al.*, 2014; Merlin; Giroux, 2024). Para a Saúde Pública, este ambiente, que exerce papel crítico na saúde humana, atua como um fator **determinante social de saúde**, uma vez que é inerente ao contexto no qual o indivíduo está inserido em decorrência das suas condições socioeconômicas e pode determinar os desfechos em saúde pública (Organização Mundial Da Saúde, 2024).

A concepção de ambiente (componentes químicos e físicos), bem como, a compreensão do seu potencial de causar perturbações orgânicas corroboraram com o surgimento da **ciência da exposição**, também definida como o estudo dos estressores (agentes) ambientais, as suas fontes de exposição e a dinâmica dos eventos posteriores ao contato humano com esses agentes. Além disso, esta mesma ciência se propõe a investigar a relação dos estressores ambientais com o surgimento de doenças (Lioy, 2010; National Research Council, 2012; Juarez *et al.*, 2014).

Embora tenha partido de uma perspectiva multidisciplinar (Vineis *et al.*, 2009; Rappaport, 2011), tipicamente a ciência da exposição tem se debruçado sobre o impacto de exposições a estressores pontuais ou específicos na saúde humana (Rappaport, 2011; National Research Council, 2012; Juarez *et al.*, 2014), desconsiderando os efeitos cumulativos de diversas exposições em diferentes dimensões (Lioy, 2010; Wild, 2012; Buck Louis; Sundaram, 2012; Juarez *et al.*, 2014).

Visando atravessar essa fronteira, o epidemiologista Christopher Wild (2005), cunhou o conceito de **Expossoma**, definido como o conjunto de todas as exposições ao qual o indivíduo é submetido desde a concepção até a morte, isto é, do começo ao fim da vida, perpassando por todos os ciclos biológicos do desenvolvimento humano.

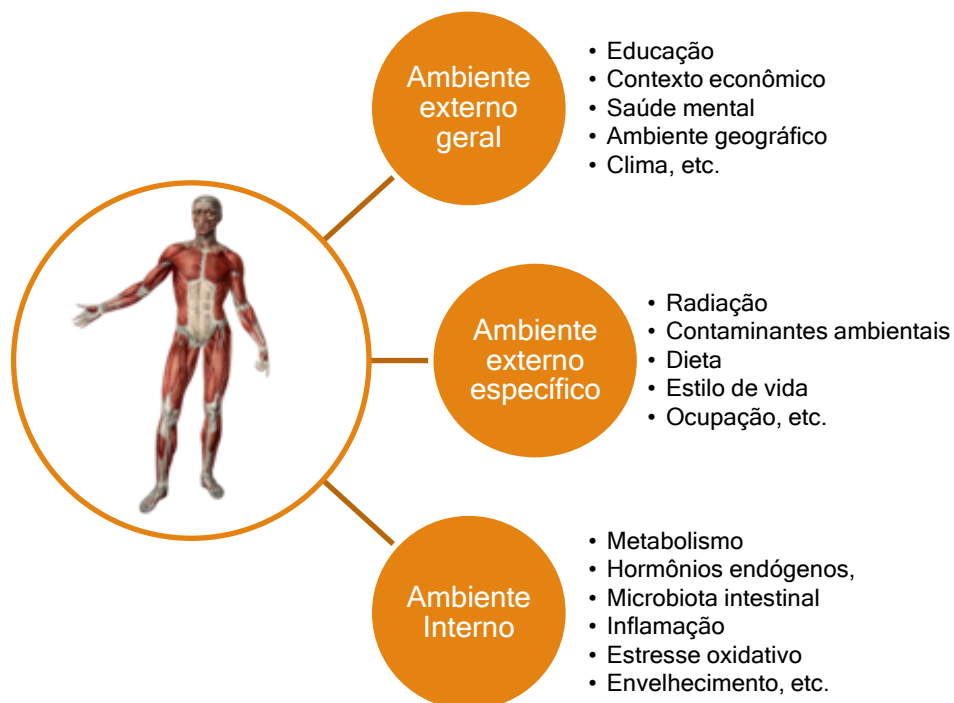
Para Wild (2005), a exposição a um agente pontual não é representativa, uma vez que cada ambiente é formado por uma gama de agentes estressores que culminam em um **perfil particular de exposição**, além do próprio indivíduo exposto apresentar características únicas capazes de modificar as respostas à exposição.

A fim de facilitar a compreensão do quão particular é o perfil de exposição e a resposta do exposto, o autor usa o conceito do Expossoma, dividindo-o em **três domínios** (esferas, áreas ou categorias) que caracterizam a exposição, sendo eles: a) o **ambiente externo geral**, b) o **ambiente externo específico** e c) o **ambiente interno** (Figura 6.1), demonstrando como cada cenário de exposição é único (Wild, 2005).

O ambiente externo geral remete aos aspectos sociais mais amplos da vida e do cotidiano do indivíduo, como a educação, o meio ambiente, o clima, a

localização geográfica, a urbanização, a ruralização, a condição econômica e outros. Quanto ao ambiente externo específico, o mesmo é formado por fatores mais próximos ao estilo de vida como a dieta, o etilismo, o tabagismo, os elementos químicos (e ambientais), as radiações, os agentes infecciosos, o trabalho, o uso de medicamentos e outros. Já no que se remete ao ambiente interno, este é formado por fatores intrínsecos ao biológico do indivíduo e são dotados da capacidade de modificar o contexto celular, como, por exemplo, o microbioma, a inflamação, o estresse oxidativo, o metabolismo, os hormônios, os aspectos anatômicos e outros (Wild, 2012).

Figura 6.1 - Os três domínios do expossoma.



Fonte: Adaptado de Wild (2005); Wan *et al.* (2025); Zafar (2015)

Apesar da didática separação dos três domínios do expossoma, na prática, os aspectos incluídos em cada um deles podem estar **sobrepostos** ou **interligados**. Na sobreposição, um determinado fator pode pertencer a mais de um domínio, como é o caso da atividade física, que pode ser incluída tanto no ambiente externo específico, como ao ambiente interno. Por outro lado (como exposto anteriormente), os fatores de um domínio podem estar interligados aos fatores de

outro domínio, como é o caso do ambiente urbano, da poluição e inflamação. Perceba que o ambiente urbano é um aspecto (ou fator) do ambiente geral externo, no entanto, ele está interligado à poluição do ar, que pertence ao ambiente externo específico e pode levar à inflamação, que faz parte do ambiente interno (Wild, 2012).

Embora a descrição de Wild (2012) apresente uma estrutura lógica, a abordagem holística, integrativa, multidimensional e multicamadas do expossoma (Merlin; Giroux, 2024) é também bastante complexa e trouxe consigo algumas indagações para a comunidade científica. Perguntas como: “Por quanto tempo medir?”, “Como medir?”, “Quais ferramentas utilizar?” foram surgindo e consequentemente contribuindo com o aprimoramento da abordagem do expossoma e sua caracterização, como veremos adiante.

6.1.1 POR QUANTO TEMPO MEDIR O EXPOSSOMA?

O tempo de mensuração está intimamente relacionado aos **tipos de estudos epidemiológicos**. Idealmente, o expossoma defende a avaliação contínua das exposições durante toda vida, iniciando-se no momento da concepção. Muito embora esta afirmação pareça distante e onerosa, estudos de **coorte prospectivos** podem auxiliar na sua concretização, além de estarem entre os melhores tipos de estudo para avaliação do expossoma (Wild, 2012).

Embora a proposta de avaliação do expossoma esteja melhor representada pelos estudos longitudinais (que requerem um maior período ou segmento), autores como Rappaport e Smith (2010) sugerem a avaliação do expossoma em períodos críticos do desenvolvimento humano, como uma estratégia efetiva para contornar essa barreira do tempo, permitindo que os dados do expossoma continuem contribuindo com os achados epidemiológicos e as implicações em saúde pública.

Uma outra possibilidade na perspectiva do tempo de mensuração e avaliação do expossoma, são os estudos transversais, que apesar de demandarem um menor período no seu desenvolvimento, permitem a construção de um retrato do expossoma em um determinado momento (Wild, 2012).

6.1.2 COMO MEDIR E QUAIS FERRAMENTAS UTILIZAR NA AVALIAÇÃO DO EXPOSSOMA?

Por se tratar de uma abordagem multidisciplinar, o expossoma conta com metodologias de diferentes áreas do conhecimento para avaliar os fatores incluídos em seus domínios (Figura 6.1). Instrumentos da biologia celular e molecular, toxicologia, ciências sociais, epidemiologia, bioinformática e outras disciplinas podem auxiliar na construção do expossoma da população em estudo (Wild, 2012).

Representando a biologia molecular, algumas técnicas analíticas têm se sobressaído fortemente nos estudos do expossoma, como é o caso das tecnologias “Ômicas”, as quais, embora não representem o expossoma em sua totalidade, são extremamente promissoras e valiosas, uma vez que podem permitir a avaliação de possíveis “assinaturas” de exposições internas ou externas específicas de interesse (Wild, 2012). O desenvolvimento de novos biomarcadores, além de viabilizarem a identificação precoce de alterações nos sistemas orgânicos e no desenvolvimento de doenças (Fialho; Moreno; Ong, 2008), moldam o expossoma como o futuro dos biomarcadores de exposição.

O Sufixo “Ômica” (do inglês “Omics”) é empregado em técnicas que buscam avaliar algum sistema biológico de forma global (Fialho; Moreno; Ong, 2008). Em termos práticos, essas tecnologias avaliam um conjunto de substâncias (dados) que pertencem a mesma natureza biológica (ou química) (United States, [s.d.]), como as proteínas (proteômica), os lipídeos (lipidômica), os metabólitos (metabolômica), os genes (genômica), os RNAs (transcriptômica), os adutos de DNA (adutômica) e outros (Binneck, 2004).

Perceba que quando mencionamos um “sistema biológico de forma global” não estamos nos referindo a avaliação de uma substância única, mas sim a um grande conjunto delas (Binneck, 2004). Como marco histórico e exemplo extremamente representativo, tem-se o **Projeto Genoma** que, por um período de aproximadamente 13 anos, avaliou (sequenciou) **todos os genes** (genoma) humanos através da tecnologia genômica permitindo até hoje a identificação de vários genes e suas funcionalidades. (Carrasco-Ramiro, Peiró-Pastor; Aguado, 2017).

Como mencionado anteriormente, embora as tecnologias ômicas recebam certo destaque na avaliação do expossoma, outras metodologias também podem ser empregadas, como o uso de sensores, imagens, dispositivos informatizados portáteis e questionários de avaliação de exposição e qualidade de vida (Wild, 2012).

Em outras palavras, essas ferramentas funcionam como recursos metodológicos dedicados à coleta e ao processamento de dados para o estudo do expossoma. No entanto, esses aspectos metodológicos são complementados por Rappaport (2011), que, em consonância com a utilização de múltiplas ferramentas na avaliação do expossoma, sugere duas abordagens para caracterizá-lo: a) *bottom-up* e b) *top-down*.

A primeira abordagem propõe que as exposições sejam mensuradas "de baixo para cima", ou seja, que a presença, disponibilidade e concentração de agentes toxicantes sejam medidas diretamente nas matrizes ambientais de exposição, como alimentos, ar, água e solo. Em contrapartida, a segunda abordagem propõe que essa investigação seja realizada diretamente em amostras biológicas do indivíduo, como sangue e soro (Rappaport, 2011).

Em síntese, é possível afirmar que o expossoma pode ser estudado por meio das abordagens *bottom-up* (avaliando os contaminantes no meio externo ao organismo) e *top-down* (avaliando os contaminantes e suas respostas no meio interno do organismo) (Rappaport, 2011), através da utilização diversas ferramentas, como as tecnologias ômicas, os dispositivos informatizados, os questionários de avaliação e as demais ferramentas disponíveis para o estudo (Wild, 2012).

6.1.3 O EXPOSSOMA NA PRÁTICA: EXEMPLOS DE ESTUDOS

Grandes projetos de estudo do expossoma humano vêm sendo desenvolvidos por importantes centros internacionais. Entre eles, destaca-se o ATHLETE (*Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation*), um extenso projeto financiado pela União Europeia, que tem como objetivo avaliar o impacto da exposição a poluentes ambientais e misturas de interesse para a saúde pública,

a partir das primeiras fases da vida, também apoiando-se nas tecnologias ômicas (ATHLETE Project, 2020).

Um exemplo prático de estudos resultantes do projeto ATHLETE é o trabalho intitulado “*Short- and medium-term air pollution exposure, plasmatic protein levels and blood pressure in children*”, que avaliou um painel de proteínas plasmáticas em 1.170 crianças, com idades entre 6 e 11 anos, frente à exposição domiciliar a poluentes ambientais, como dióxido de nitrogênio (NO₂), material particulado (MP) e outros. Adicionalmente, a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica também foi mensurada (De Prado-Bert *et al.*, 2022).

Para todos os parâmetros (proteínas, poluentes e PA), considerou-se a exposição de curto e médio prazo, sendo: a) Curto prazo: período superior a uma semana e inferior a um ano, e b) Médio prazo: período superior a um ano. Como resultados obtidos, os autores encontraram associações positivas entre os níveis de algumas proteínas, como o fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e a interleucina 8 (IL-8), com a exposição domiciliar de curto prazo aos poluentes NO₂ e PM₁₀. Além disso, a exposição domiciliar de curto prazo também se mostrou relacionada a maiores níveis de pressão arterial sistólica (De Prado-Bert *et al.*, 2022).

Dessa forma, podemos destacar alguns aspectos que nos ajudam a visualizar as características do estudo do expossoma no artigo da autora De Prado-Bert *et al.* (2022), fruto do projeto ATHLETE. Perceba que, além de avaliarem múltiplas exposições, os autores caracterizaram os poluentes presentes no ambiente externo (domínio do expossoma) e a expressão de proteínas no plasma dos indivíduos expostos, representando o ambiente interno (outro domínio do expossoma). Por outro lado, a avaliação dos poluentes no ambiente externo exemplifica bem a abordagem *bottom-up*, sugerida por Rappaport (2011), enquanto a análise das proteínas plasmáticas representa a abordagem *top-down*, proposta pelo mesmo autor.

Não podemos deixar de destacar, que além de caracterizar o ambiente externo (poluentes) e interno (proteínas), De Prado-Bert *et al.* (2022), buscaram as associações com os desfechos de saúde, neste caso a pressão arterial,

demonstrando uma das aplicabilidades do estudo do expossoma na área da saúde pública.

No Brasil, os estudos sobre o expossoma já são uma realidade. Alguns grupos de pesquisa, como o eXsat (Expossoma e Saúde do Trabalhador), liderado pela Prof.^a Dra. Kelly Polido Kaneshiro Olympio, docente do Departamento de Saúde Ambiental da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), têm se destacado nesse campo. Alguns trabalhos do eXsat, apoiados em tecnologias ômicas, têm buscado contribuir para a construção de um retrato do expossoma de determinadas categorias de trabalhadores (Laboratório de Análises da Exposição Humana a Contaminantes Ambientais, 2025), entre os quais se destacam os estudos de Araújo *et al.* (2023) e Salles *et al.* (2023).

Araújo *et al.* (2023) buscaram avaliar a exposição de trabalhadoras informais de um arranjo produtivo de joias e bijuterias do município de Limeira/SP a elementos metálicos como cromo (Cr), manganês (Mn), níquel (Ni), zinco (Zn), arsênio (As), cádmio (Cd), estanho (Sn), antimônio (Sb), mercúrio (Hg) e chumbo (Pb). Além disso, os autores investigaram o perfil de metabólitos (metaboloma) e de proteínas (proteoma) desses indivíduos. Os elementos metálicos e o metaboloma foram avaliados em amostras de sangue, enquanto o proteoma foi avaliado na saliva.

O estudo foi conduzido em dois grupos: a) grupo exposto (aproximadamente 112 indivíduos, entre trabalhadores e familiares) e b) grupo controle (aproximadamente 53 indivíduos residentes em domicílios próximos aos do grupo exposto, mas sem exposição química conhecida). Os resultados indicaram altas concentrações de estanho (Sn) no sangue dos trabalhadores. Além disso, diversas proteínas presentes na saliva apresentaram níveis alterados em relação ao grupo controle, estando correlacionadas com os níveis de chumbo (Pb), antimônio (Sb) e estanho (Sn). Adicionalmente, aproximadamente 73 metabólitos e 40 proteínas com níveis alterados foram avaliados de forma integrada, indicando uma potencial perturbação de sete vias metabólicas, incluindo a via do metabolismo central de carbono no câncer.

De maneira semelhante, Salles *et al.* (2023) avaliaram a exposição a elementos metálicos em outros grupos de trabalhadores e também analisaram o

transcriptoma (conjunto de genes transcritos a partir de RNA mensageiro) no sangue desses indivíduos. Os participantes foram subdivididos em dois grupos de exposição: trabalhadores informais (do arranjo produtivo de joias e bijuterias em Limeira/SP) e trabalhadores formais (de uma siderúrgica em Volta Redonda/RJ). Para cada grupo exposto, foi estabelecido um grupo controle, composto por indivíduos residentes em áreas vizinhas, também sem exposição química conhecida. No caso de Limeira/SP, os trabalhadores informais foram comparados com os controles locais, enquanto em Volta Redonda/RJ os trabalhadores formais foram comparados com os respectivos controles da mesma cidade.

Os achados de Salles *et al.* (2023) revelaram maiores concentrações de cádmio (Cd), arsênio (As) e chumbo (Pb) no sangue dos trabalhadores informais de Limeira, em comparação aos seus controles, além de mais de 33 genes com padrão de expressão alterado nesse mesmo grupo, sugerindo a perturbação de diversas vias biológicas envolvidas em respostas inflamatórias e imunológicas. Por outro lado, entre os trabalhadores formais de Volta Redonda, foram identificados mais de 50 genes com expressão diferencial em relação aos indivíduos do grupo controle, indicando uma possível associação com doenças cardiovasculares. Para os elementos metálicos nesse grupo (trabalhadores formais), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

Ambos os trabalhos (Araújo *et al.*, 2023; Salles *et al.*, 2023) utilizaram a abordagem *top-down*, uma vez que avaliaram a exposição a metais por meio de amostras biológicas, representando o ambiente interno. Além disso, com o uso de diferentes tecnologias ômicas, investigaram o comportamento de distintas classes de moléculas biológicas, caracterizando o ambiente interno e suas possíveis associações com o adoecimento (resposta do organismo), exemplificando, assim, a aplicabilidade prática da abordagem do expossoma.

6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O expossoma é uma abordagem apoiada por múltiplas ferramentas, como a epidemiologia, bioinformática e toxicologia, que possibilita a compreensão de

diferentes desfechos em saúde frente a múltiplas exposições, baseando-se em diversas tecnologias ômicas. Trata-se ainda de uma estratégia valiosa, não apenas pela amplitude das avaliações envolvidas, mas também por complementar informações que as análises genômicas isoladas não foram capazes de responder. Embora possa parecer, à primeira vista, uma abordagem complexa e teórica, o expossoma mostra-se prático, aplicável e altamente relevante para diferentes campos científicos, como a saúde pública.

6.3 QUESTIONÁRIO

- 1) O que é o expossoma humano?
- 2) Descreva as principais tecnologias ômicas utilizadas em estudos de expossoma.
- 3) Quais são os fatores considerados nos domínios do expossoma? Como esses fatores podem influenciar o expossoma humano?
- 4) Quais são os benefícios do uso do expossoma humano como ferramenta de biomonitoramento?
- 5) Como o conhecimento sobre o expossoma humano pode influenciar as políticas de saúde?
- 6) Como você enxerga a utilização dos dados criados através de estudos sobre o expossoma humano na saúde pública?

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Alda Neis Miranda; LEROUX, Isabelle Nogueira; FURTADO, Danielle Zildeana Sousa; FERREIRA, Ana Paula Sacone Da Silva; BATISTA, Bruno Lemos; SILVA, Heron Dominguez Torres; HANDAKAS, Evangelos; ASSUNÇÃO, Nilson Antônio; OLYMPIO, Kelly Polido Kaneshiro. Integration of proteomic and metabolomic analyses: New insights for mapping informal workers exposed to potentially toxic elements. **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 10, 25 jan. 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.899638/full>. Acesso em: 11 jul. 2025.

ATHLETE Project. **About**, 2020. Disponível em: <https://athleteproject.eu/about/>. Acesso em: 30 abr. 2025.

BARROS, José Augusto C. Pensando o processo saúde doença: a que responde o modelo biomédico? **Saúde e Sociedade**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 67–84, jul. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-12902002000100008>. Acesso em: 19 set. 2024.

BINNECK, E. As ômicas: integrando a bioinformação. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, v. 32, p. 28-37, 2004. Disponível em: <https://livrozilla.com/doc/1659882/as-%C3%B4micas---biotecnologia>. Acesso em: 19 set. 2024.

BUCK LOUIS, Germaine M.; SUNDARAM, Rajeshwari. Exposome: time for transformative research. **Statistics in Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 22, p. 2569–2575, 28 set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/sim.5496>. Acesso em: 19 set. 2024.

CARRASCO-RAMIRO, F; PEIRÓ-PASTOR, R; AGUADO, B. Human genomics projects and precision medicine. **Gene Therapy**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 551–561, set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/gt.2017.77>. Acesso em: 19 set. 2024.

COMINETTI, Cristiane; ROGERO, Marcelo M.; HORST, Maria A. **Genômica Nutricional: Dos Fundamentos à Nutrição Molecular**. Barueri: Manole, 2016.

DE PRADO-BERT, Paula; WAREMBOURG, Charline; DEDELE, Audrius; HEUDE, Barbara; BORRÀS, Eva; SABIDÓ, Eduard; AASVANG, Gunn Marit; LEPEULE, Johanna; WRIGHT, John; URQUIZA, Jose; GÜTZKOW, Kristine B.; MAITRE, Léa; CHATZI, Leda; CASAS, Maribel; VAFEIADI, Marina; NIEUWENHUIJSEN, Mark J.; DE CASTRO, Montserrat; GRAZULEVICIENE, Regina; MCEACHAN, Rosemary R.C.; BASAGAÑA, Xavier; VRIJHEID, Martine; SUNYER, Jordi; BUSTAMANTE, Mariona. Short- and medium-term air pollution exposure, plasmatic protein levels and blood pressure in children. **Environmental Research**, [s. l.], v. 211, p. 113109, ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113109>. Acesso em: 19 set. 2024.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Exposure science in the 21st century: a vision and a strategy**. Washington, D.C.: National Academies Press, 2012. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/13507>. Acesso em: 11 jul. 2025.

FIALHO, Eliane; MORENO, Fernando Salvador; ONG, Thomas Prates. Nutrição no pós-genoma: fundamentos e aplicações de ferramentas ômicas. **Revista de Nutrição**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 757–766, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1415-52732008000600014>. Acesso em: 11 jul. 2025.

JUAREZ, Paul; MATTHEWS-JUAREZ, Patricia; HOOD, Darryl; IM, Wansoo; LEVINE, Robert; KILBOURNE, Barbara; LANGSTON, Michael; AL-HAMDAN, Mohammad; CROSSON, William; ESTES, Maurice; ESTES, Sue; AGBOTO, Vincent; ROBINSON, Paul; WILSON, Sacoby; LICHTVELD, Maureen. The Public Health Exposome: A Population-Based, Exposure Science Approach to Health Disparities Research. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 12866–

12895, 11 dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph111212866>. Acesso em: 11 jul. 2025.

KARAHALIL, Benu. Overview of Systems Biology and Omics Technologies. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 37, p. 4221–4230, 5 dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160926150617>. Acesso em: 11 jul. 2025.

LABORATÓRIO DE ANÁLISES DA EXPOSIÇÃO HUMANA A CONTAMINANTES AMBIENTAIS. Faculdade de Saúde Pública – USP, 2025. Disponível em: <https://www.fsp.usp.br/lehca/2019/04/02/exsat/>. Acesso em: 30 abr. 2025.

LIOY, Paul J. Exposure Science: A View of the Past and Milestones for the Future. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 118, n. 8, p. 1081–1090, ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp.0901634>. Acesso em: 11 jul. 2025.

MARCHIONI, Dirce Maria L.; GORGULHO, Bartira M.; STELUTI, Josiane. **Consumo alimentar: guia para avaliação**. Barueri: Manole, 2019.

MERLIN, Francesca; GIROUX, Élodie. Narratives in exposomics: A reversed heuristic determinism? **History and Philosophy of the Life Sciences**, [s. l.], v. 46, n. 3, set. 2024. em: <https://link.springer.com/10.1007/s40656-024-00620-y>. Acesso em: 11 jul. 2025.

UNITED STATES. National Library of Medicine. **Omics, Integrative (MeSH descriptor)**. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Omics%2C+Integrative>. Acesso em: 16 out. 2025.

NGUYEN, Nhan; JENNEN, Danyel; KLEINJANS, Jos. Omics technologies to understand drug toxicity mechanisms. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 103348, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103348>. Acesso em: 11 jul. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Determinantes sociais da saúde. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1. Acesso em: 07 out. 2024.

PORTA, Miquel. **A Dictionary of Epidemiology (DRAFT)**. [s.l.] : Oxford University Press, 2014. Disponível em: <http://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780199976720.001.0001/acref-9780199976720>. Acesso em: 16 out. 2025.

RAPPAPORT, Stephen M. Implications of the exposome for exposure science. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 5–9, jan. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jes.2010.50>. Acesso em: 11 jul. 2025.

RAPPAPORT, Stephen M.; SMITH, Martyn T. Environment and Disease Risks. **Science**, [s. l.], v. 330, n. 6003, p. 460–461, 22 out. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1192603>. Acesso em: 11 jul. 2025.

ROTHMAN, Kenneth J. CAUSES. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 104, n. 6, p. 587–592, dez. 1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112335>. Acesso em: 11 jul. 2025.

SALLES, Fernanda Junqueira; FRYDAS, Ilias S.; PAPAIOANNOU, Nafsika; SCHULTZ, Dayna R.; LUZ, Maciel Santos; ROGERO, Marcelo Macedo; SARIGIANNIS, Dimosthenis A.; OLYMPIO, Kelly Polido Kaneshiro. Occupational exposure to potentially toxic elements alters gene expression profiles in formal and informal Brazilian workers. **Environmental Research**, [s. l.], v. 236, p. 116835, nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116835>. Acesso em: 11 jul. 2025.

VINEIS, Paolo; KHAN, Aneire E; VLAANDEREN, Jelle; VERMEULEN, Roel. The impact of new research technologies on our understanding of environmental causes of disease: the concept of clinical vulnerability. **Environmental Health**, [s. l.], v. 8, n. 1, dez. 2009. Disponível em: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-8-54>. Acesso em: 11 jul. 2025.

WAN, Melissa; SIMONIN, Elisabeth M; JOHNSON, Mary Margaret; ZHANG, Xinyue; LIN, Xiangping; GAO, Peng; PATEL, Chirag J; YOUSUF, Aroub; SNYDER, Michael P; HONG, Xiumei; WANG, Xiaobin; SAMPATH, Vanitha; NADEAU, Kari C. Exposomics: a review of methodologies, applications, and future directions in molecular medicine. **EMBO Molecular Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 599–608, 27 jan. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s44321-025-00191-w>. Acesso em: 11 jul. 2025.

WILD, Christopher Paul. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 1847–1850, 1 ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0456>. Acesso em: 11 jul. 2025.

WILD, Christopher Paul. The exposome: from concept to utility. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 24–32, 1 fev. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>. Acesso em: 11 jul. 2025.

ZAFAR, Qasim. *123- Muscles of the body*. 2015. Fotografia. Disponível em: <https://www.flickr.com/photos/133115863@N08/18441054693>. Acesso em: 11 jul. 2025. Licença: Public Domain Mark 1.0.

7. OS PRINCIPAIS TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Resumo

O Biomonitoramento Humano (BH) envolve a verificação de matrizes biológicas humanas para identificar a presença de uma substância específica ou de seus biomarcadores decorrente de uma exposição. A partir desta análise, é possível obter uma quantificação da exposição ou dose. Estas medidas são valiosas em estudos epidemiológicos, tanto como uma estimativa direta da exposição quanto como uma forma de validar outras técnicas de avaliação de exposição, como o uso de questionários. Este tópico abordará aspectos metodológicos relacionados à utilização de biomarcadores de exposição em estudos epidemiológicos, destacando as características destes indicadores e sua aplicação em diferentes tipos de estudos.

Conceitos

Incidência: Medida de risco que descreve a probabilidade de uma pessoa na população desenvolver a doença em um determinado período (Franco; Passos, 2022).

Prevalência: Medida de frequência que descreve a proporção de pessoas na população que têm a doença em um determinado momento (Franco; Passos, 2022).

Prospectivo: Que acompanha participantes visando eventos futuros (Fletcher, 2021).

Relação causal (nexo causal): Quando uma variável (causa) influencia diretamente ou determina outra variável (efeito) (Almeida Filho; Barreto, 2011).

Retrospectivo: Análise sobre eventos passados (Fletcher, 2021).

Sensibilidade: Capacidade do teste em identificar corretamente as pessoas que têm a doença, ou seja, a proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de pessoas com a doença (Almeida Filho; Barreto, 2011).

7.1 INTRODUÇÃO

Um estudo epidemiológico visa investigar e identificar os determinantes de doenças, lesões e outros eventos relacionados à saúde em uma população específica e avaliar a eficácia de intervenções preventivas e terapêuticas. Esses podem ser realizados em diferentes escalas, desde uma única comunidade até níveis globais. Podem ser conduzidos de forma **retrospectiva**, analisando dados históricos, ou **prospectiva**, acompanhando uma população ao longo do tempo (De Vocht *et al.*, 2011). Existem diferentes tipos de estudos epidemiológicos, cada um com suas próprias vantagens e limitações. Abaixo, estão discutidos os principais pontos e limitações dos principais estudos epidemiológicos.

7.1.1 ESTUDO TRANSVERSAL

O estudo epidemiológico **transversal** permite a obtenção de informações sobre a prevalência ou distribuição de uma determinada doença em uma população em determinado momento. Esse tipo de estudo é frequentemente utilizado para investigar a distribuição de doenças em uma comunidade, permitindo identificar possíveis fatores de risco associados à sua ocorrência. Nesse tipo de estudo, os pesquisadores selecionam uma amostra representativa da população e coletam informações sobre a presença ou ausência da doença em questão, bem como sobre possíveis fatores de risco, como idade, sexo, hábitos alimentares, estilo de vida, entre outros (De Vocht *et al.*, 2011)

Os estudos transversais podem ser divididos em **transversais descritivos**; que fornecem estimativas ou comportamentos de saúde de uma população, como por

exemplo, o hábito e frequência de tabagismo e consumo de álcool ou a prevalência de comorbidades, ou **transversais analíticos**; que coletam dados para investigação e associação com os diferentes parâmetros entre fatores de risco e efeito ou entre indivíduos expostos e não expostos às condições do estudo (Kesmodel, 2018).

A amostragem é um processo de seleção de membros ou subconjuntos de uma população. Os principais métodos de amostragem incluem a probabilística e não probabilística. Os **métodos de amostragem probabilística** incluem a **amostragem aleatória simples**, em que a probabilidade de cada indivíduo de uma população de ser selecionado aleatoriamente é a mesma; a **amostragem sistemática**, em que a cada determinado número de pessoas na população, uma delas estará na amostra; a amostragem aleatória estratificada, em que uma população é segmentada em grupos (estratos) homogêneos e não sobrepostos e são escolhidos aleatoriamente os membros de cada estrato; e a **amostragem agrupada**, em que a população é dividida em grupos, a amostra geral é formada por todos os membros de alguns dos grupos, mas os grupos são selecionados aleatoriamente. Nesse método, as amostras são selecionadas com base na teoria da probabilidade. Os **métodos de amostragem não probabilística** incluem a **amostragem de conveniência**, em que participantes são selecionados com base na disposição em participar da pesquisa; a **amostragem por cotas**, que é proporcional a algum traço ou característica da população; e a **amostragem de julgamento**, que é dependente do julgamento do pesquisador ao escolher os participantes de um estudo (Wang; Cheng, 2020).

Uma das principais vantagens do estudo epidemiológico transversal é a sua rapidez e baixo custo. Além disso, os dados são coletados em um ponto no tempo. Esse tipo de estudo pode fornecer informações importantes sobre a prevalência de uma doença em uma população, permitindo que as autoridades de saúde pública desenvolvam políticas e programas de prevenção e tratamento adequados (De Vocht *et al.*, 2011).

É válido destacar que os estudos transversais apresentam algumas limitações. Como esse tipo de estudo é conduzido em um único momento, ele não permite

estabelecer relações causais entre a exposição a determinados fatores de risco e a ocorrência da doença (De Vocht *et al.*, 2011). Também é comum que existam **vieses de seleção**, como quando a amostra não representa a população. Esses vieses podem incluir a de perda de acompanhamento, alocação inadequada de grupos expostos e não expostos, e a diferença entre pessoas respondentes e não respondentes; onde uma taxa significativa de não resposta pode afetar a representatividade dos resultados. Existem também os **vieses de informação**, como o viés de recordação, em que os participantes podem não se lembrar com precisão a respeito dos eventos passados, e o viés do observador, caracterizado pelo conhecimento prévio do investigador sobre as condições dos participantes do estudo. Além disso, existe a possibilidade dos entrevistados de fornecer respostas socialmente aceitáveis, ao invés de respostas honestas (Kesmodel, 2018; Maier *et al.*, 2023).

A **confusão** também pode introduzir erros nos resultados de um estudo. Essa variável está associada tanto à **variável explicativa (independente)** quanto à **variável de resultado (dependente)**, mas não possui relação causal direta entre elas. Isso significa que a variável de confusão está correlacionada com a variável que está sendo manipulada ou medida como a causa (variável independente) e também com o efeito ou o resultado observado (variável dependente) (Maier *et al.*, 2023). Por exemplo, em um estudo que investiga a relação entre a quantidade de exercícios físicos (variável independente) e incidência de doenças cardíacas (variável dependente), uma variável de confusão seria a prática de dieta. Isso porque indivíduos que possuem uma dieta mais saudável já podem reduzir a incidência de doenças cardíacas, além da prática regular de exercícios, gerando um fator de confusão. Desta forma, se a dieta não for considerada, a análise pode levar a conclusões erradas, sugerindo que os exercícios tem um maior ou menor efeito sobre a redução das doenças cardíacas do que realmente teriam. Portanto, ao planejar estudos transversais, os pesquisadores devem estar cientes desses erros sistemáticos que podem resultar em uma estimativa incorreta da relação entre variáveis de interesse.

7.1.2 ESTUDO DE CASO-CONTROLE

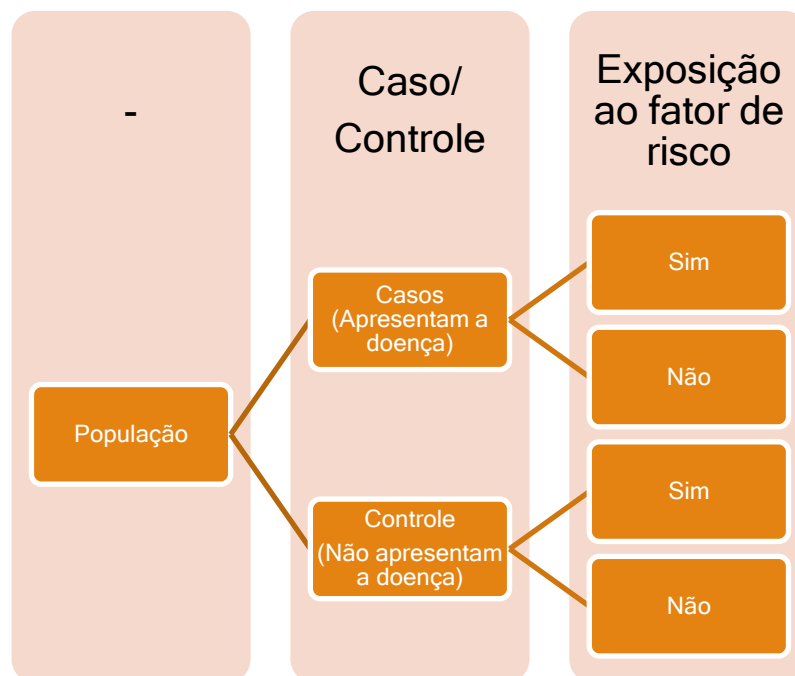
O estudo epidemiológico do tipo caso-controle é uma metodologia de pesquisa que analisa associações entre **exposição e desfecho**, ou seja, grupos de indivíduos com e sem determinada doença para identificar fatores de risco associados à sua ocorrência. Nessa abordagem, os pesquisadores selecionam indivíduos **casos** (que possuem a doença em questão) e indivíduos **controles** (que não possuem a doença) e comparam suas exposições a fatores de risco previamente definidos (Figura 7.1). O objetivo final é identificar fatores de risco e desenvolver estratégias para prevenção e controle da doença em estudo (Beaglehole, 2009; De Vocht *et al.*, 2011). A **razão de prevalência (RP)** é uma medida utilizada nesse tipo de estudo para estimar a força da associação entre exposições e desfechos. Pode ser calculada a partir da divisão da prevalência da exposição nos casos pela prevalência da exposição nos controles. Dessa forma, quanto maior for o valor da RP, maior será a associação entre a exposição e o desfecho estudado (Beaglehole, 2009; De Vocht *et al.*, 2011).

Uma das principais vantagens desse tipo de estudo é a sua capacidade de identificar possíveis fatores de risco em uma amostra relativamente pequena de indivíduos, permitindo a obtenção de resultados de forma rápida e econômica. Também é possível avaliar uma ampla variedade de fatores de risco simultaneamente, o que pode ajudar a identificar associações complexas entre exposições e doenças. Além da capacidade de estudar doenças raras, ou seja, doenças de baixa incidência (Beaglehole; Bonita; Kjellström, 2010; De Vocht *et al.*, 2011).

Existem algumas limitações que o estudo de caso-controle apresenta. Por exemplo, o **viés da memória**, o qual depende da capacidade dos indivíduos selecionados para lembrar com precisão suas exposições a determinados fatores de risco uma vez que se trata de um estudo retrospectivo, ou seja, que é realizado após o surgimento da doença. Além disso, a seleção de casos e controles pode ser influenciada por fatores como a disponibilidade de dados e a identificação precisa dos casos.

Pesquisadores podem adotar medidas para minimizar essas limitações, como por exemplo, o uso de questionários estruturados a fim de coletar informações sobre as exposições dos participantes, treinamento adequado das pessoas responsáveis pela aplicação dos questionários, seleção cuidadosa dos grupos casos e controles, além da utilização de análises estatísticas com objetivo de controlar possíveis fatores de confusão (Beaglehole; Bonita; Kjellström, 2010; De Vocht *et al.*, 2011).

Figura 7.1 - Delineamento de um estudo de caso-controle



Fonte: Adaptado de Beaglehole; Bonita; Kjellström (2010)

7.1.3 ESTUDOS DE COORTE

Coorte é uma palavra que caracteriza um grupo de indivíduos que compartilham uma característica, evento ou condição em comum dentro de um determinado período específico. Normalmente, esse desenho se compara a incidência de doenças entre uma ou mais coortes, descritos como **coorte exposta** e **coorte não exposta**. Existem casos em que o estudo é composto por mais de duas

coortes, das quais são classificadas com diferentes níveis ou tipos de exposição (Rothman; Greenland; Lash, 2011).

Os modelos de coorte são um tipo de estudo **longitudinal** adequados para investigação entre fatores de exposição, como por exemplo um tratamento médico; e resultados, como a progressão ou cura de uma doença. Nesses estudos, geralmente um grupo de pessoas é acompanhado ao longo do tempo. Normalmente, são apropriados para investigar exposições pouco comuns na população ou das quais a um estudo randomizado não é possível por razões éticas. Por exemplo, uma exposição rara é caracterizada pela dificuldade em reunir um número suficiente de participantes para um estudo randomizado. Nesses casos, um estudo de coorte prospectivo é indicado, pois recruta os indivíduos já expostos ou não à condição em estudo, seguindo com o monitoramento ao longo do tempo. Também podem ocorrer situações em que a seleção aleatória não é possível, como por exemplo, seria antiético randomizar grupos de indivíduos para fumar (expostos) ou não fumar (não expostos) por determinado tempo apenas para estudar os efeitos a longo prazo do tabagismo. Desta forma, o estudo coorte retrospectivo pode ser realizado, onde os pesquisadores recolhem os dados da população, já exposta ou não, e analisam retrospectivamente os efeitos dessa exposição sobre o desenvolvimento de determinadas doenças (Euser *et al.*, 2009). Abaixo estão descritos os estudos de coorte prospectivo e retrospectivo.

7.1.4 ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

O estudo epidemiológico do tipo coorte prospectivo é um **estudo observacional** que avalia a associação entre exposições e desfechos **ao longo do tempo** (Figura 7.2). Nesse tipo de estudo, os participantes e a exposição são acompanhados **desde o início e ao longo do tempo**, estudando o desenvolvimento. Os dados são coletados por meio de questionários, exames laboratoriais, registros médicos e outros métodos (Beaglehole; Bonita; Kjellström, 2010; De Vocht *et al.*, 2011). Os estudos de coorte prospectivo permitem o cálculo da **incidência**, ou seja, o número de novos casos ao longo do tempo (Hulley *et al.*, 2013).

A principal característica desse modelo é a coleta de dados **prospectivo**, ou seja, a obtenção de informações de exposição e amostras biológicas antes do diagnóstico da doença ou antes do início do processo da doença. Desta forma, é possível avaliar a história natural da doença, identificar fatores de risco e determinar a magnitude da associação entre exposição e desfecho, permitindo a avaliação do efeito de diferentes níveis de exposição na incidência do desfecho e a interação entre diferentes fatores de risco (Beaglehole; Bonita; Kjellström, 2010; De Vocht *et al.*, 2011).

Uma das principais vantagens desse tipo de estudo é a capacidade de avaliar múltiplos desfechos de interesse, além de possibilitar a avaliação de efeitos moderadores e modificadores de efeitos, tais como fatores de risco ou protetores adicionais. Outra vantagem é a capacidade de medir a exposição de forma mais precisa, reduzindo o potencial para viés de medida (Beaglehole; Bonita; Kjellström, 2010; De Vocht *et al.*, 2011).

Limitações como o alto custo e a dificuldade em manter a participação dos indivíduos ao longo do tempo aparecem neste tipo de estudo. Além da limitação da capacidade de obtenção de resultados em tempo hábil, uma vez que o estudo de coorte prospectivo pode levar anos para ser concluído e exige o acompanhamento de um grande número populacional por um longo período de tempo (Beaglehole; Bonita; Kjellström, 2010; De Vocht *et al.*, 2011).

Figura 7.2 - Delineamento de um estudo de coorte prospectivo

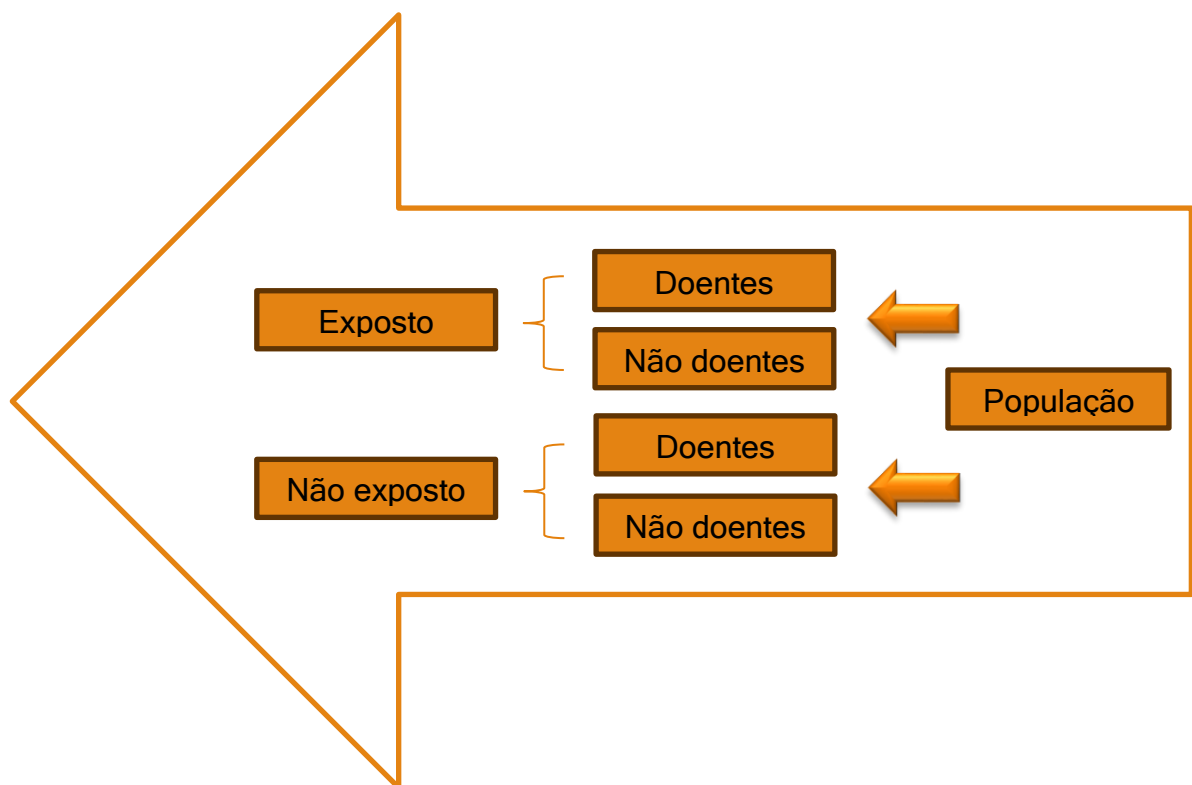


Fonte: Adaptado de Beaglehole; Bonita; Kjellström (2010)

7.1.5 ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO

Neste desenho epidemiológico, os participantes são identificados **retrospectivamente** e selecionados para compor a coorte com base nos critérios do estudo. Esses critérios podem incluir o sexo, idade, presença de determinadas condições de saúde, dentre outros fatores. Após a composição da coorte em grupos expostos e não expostos, as exposições são avaliadas partindo da linha de base do estudo. O desfecho subsequente é estudado ao longo de um período passado, o período de observação (Euser *et al.*, 2009). A diferença do coorte retrospectivo é que a população já foi definida, as amostras já foram coletadas e o acompanhamento já foi realizado. Desta forma, é possível que os dados disponíveis possam estar incompletos, dificultando na análise do desfecho (Hulley *et al.*, 2013).

Figura 7.3 - Delineamento de um estudo de coorte retrospectivo



Fonte: Adaptado de Beaglehole; Bonita; Kjellström (2010)

7.1.6 MEDIDAS DE FREQUÊNCIA

Nos estudos epidemiológicos, é comum estimar a frequência de riscos, probabilidades e taxas. A **probabilidade** é uma medida de ocorrência que está relacionada ao número de eventos que podem ocorrer em um evento futuro, podendo ser mensurável entre 0 e 1, onde 1 indica a certeza absoluta. Este valor pode ser expresso em porcentagem, fração ou decimal. A **taxa** está relacionada a velocidade da mudança de um fenômeno a outro, como por exemplo, saudável à doente. O **risco à saúde** está relacionado a probabilidade de um efeito ou dano à saúde ocorrer em determinado momento e é subdividido em risco absoluto, risco relativo e risco atribuível (Organização Pan-Americana Da Saúde, 2010). O **risco absoluto (RA)** representa um indicador de morbidade e refere-se à incidência da doença (Equação 1) (Branco, 2019).

Equação 7.1 - Cálculo de risco absoluto.

$$RA = \frac{\text{número de doentes}}{\text{população de referência no tempo}}$$

O **risco relativo (RR)** está relacionado a probabilidade de que ocorra um evento relacionado a exposição de grupos expostos e não expostos (Equação 2). A interpretação do risco relativo pode indicar que (Branco, 2019):

- **RR = 1:** não existe uma associação entre a exposição com a doença ou evento;
- **RR > 1:** o risco entre a população exposta é maior do que a população não exposta, indicando que existe uma associação causal relacionada a exposição com a doença ou evento;
- **RR < 1:** o risco entre a população exposta é menor do que a não exposta, indicando que existe um efeito protetor da exposição sobre a doença ou evento.

Equação 7.2 - Cálculo de risco relativo.

$$RR = \frac{\text{risco de doença na população exposta}}{\text{risco de doença na população não exposta}}$$

O **risco atribuível (RAA)** expõe a incidência de determinado evento em função de um fator de risco (Equação 3). Essa medida indica a redução do risco de uma doença ao expressar a diferença entre as **incidências** da população exposta à população não exposta (Branco, 2019).

Equação 7.3 - Cálculo de risco atribuível.

$$RA = \text{incidência da população exposta} - \text{incidência da população não exposta}$$

Caso um fator de risco apresente alta frequência na população, pode-se estimar o **risco atribuível na população (RAp)** e a **proporção do risco atribuível na população total (RAp %)** (Equação 4). Esse fator de risco pode indicar a incidência de determinada doença na população total (Branco, 2019).

Equação 7.4 - Cálculo de risco atribuível.

$$RAp = \text{incidência na população total} - \text{incidência na população não exposta}$$

$$RAp \% = \frac{\text{incidência na população total} - \text{incidência na população não exposta}}{\text{incidência na população total}}$$

7.2 QUESTIONÁRIO

- 1) Quais as vantagens e limitações de um estudo epidemiológico transversal?
- 2) Quais as vantagens e limitações de um estudo epidemiológico caso-controle?
- 3) Quais as vantagens e limitações de um estudo epidemiológico de coorte prospectivo?
- 4) Quais as principais diferenças entre um estudo coorte prospectivo e retrospectivo?

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA FILHO, Naomar de; BARRETO, Maurício L. **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos e aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- BEAGLEHOLE, R.; BONITA, R.; T.KJELLSTRÖN. **Epidemiologia básica**. 2.ed. São Paulo: Santos, 2010. ISBN: 9788572888394.
- BRANCO, S. **Epidemiologia e o conceito de risco**. 2019. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/13754/1/Epidemiologia%20e%20Conceito%20de%20Risco.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- DE VOCHT, Frank; VLAANDEREN, Jelle; POVEY, Andrew C.; BALBO, Silvia; VERMEULEN, Roel. Environmental and occupational toxicants. **IARC scientific publications**, [s. l.], n. 163, p. 163–174, 2011. .
- EUSER, Anne M.; ZOCCALI, Carmine; JAGER, Kitty J.; DEKKER, Friedo W. Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. **Nephron Clinical Practice**, [s. l.], v. 113, n. 3, p. c214–c217, 18 ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000235241>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- FLETCHER, Grant S. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. trad. André Garcia Islabão. 6. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2021.
- FRANCO, Laércio J.; PASSOS, Afonso Dinis C. **Fundamentos de epidemiologia**. 3. ed. Barueri: Manole, 2022. E-book. p.97. ISBN 9786555767711.
- HULLEY, Stephen B. (Org.). **Designing clinical research**. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Disponível em: <https://www.bjcancer.org/Sites/Uploaded/File/2016/11/306361609431156678937582961.pdf#page=101>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- KESMODEL, Ulrik S. Cross-sectional studies - what are they good for? **Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica**, [s. l.], v. 97, n. 4, p. 388–393, abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aogs.13331>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- MAIER, Christian; THATCHER, Jason Bennett; GROVER, Varun; DWIVEDI, Yogesh K. Cross-sectional research: A critical perspective, use cases, and recommendations for IS research. **International Journal of Information Management**, [s. l.], v. 70, p. 102625, jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2023.102625>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Módulo de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades (MOPECE) Medição das condições de saúde e doença na população. Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/modulo_principios_epidemiologia_3.pdf. Acesso em: 11 jul. 2024.

PASSOS, Laércio Joel Franco; Afonso Dinis Costa (Org.). **Fundamentos de epidemiologia**. Santana de Parnaíba, SP: Editora Manole, 2022.

ROTHMAN, Kenneth; GREENLAND, Sander; LASH, Timothy. **Epidemiologia moderna**. 3. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2011.

WANG, Xiaofeng; CHENG, Zhenshun. Cross-Sectional Studies. **Chest**, [s. l.], v. 158, n. 1, p. S65–S71, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.012>. Acesso em: 11 jul. 2024.

ÍNDICE

A

Agente Tóxico ou Toxicante, 7

Avaliação de risco, 57

B

Biomarcadores, 79

Biomonitoramento, 58

C

Carcinogenicidade, 80

Compartimento ambiental (matriz ambiental), 42

Contaminação antropogênica, 42

Contaminação biológica, 42

Contaminação física, 42

Contaminação natural, 43

Contaminação química, 43

Contaminação, 43

Cromatografia gasosa, 67

Cromatografia líquida, 67

Cromatografia, 67

D

Dispersão, 43

Dose interna ou Dose biologicamente efetiva, 57

E

Ecotoxicologia, 43

Efeito, 80

Efeito tóxico, 7

Efeito tóxico local, 7

Efeito tóxico sistêmico, 8

Emissão, 43

Espectrômetro de massas, 68

Espectroscopia, 68

F

Fase estacionária, 67

Fase móvel, 67

Fonte, 44

G

Genes, 101

Genoma, 101

Genômica, 101

Genotoxicidade, 8

I

Incidência, 115

M

Metabolômica, 101

Monitorização, 58

Monitorização Ambiental, 57

Monitorização humana ou biomonitoramento, 58

P

Perigo, 8

Persistência, 43

Poluentes primários, 43

Poluentes secundários, 44

Poluição, 44

Prevalência, 115

Prospectivo, 115

Proteômica, 101

R

Relação causal (nexo causal), 115

Retrospectivo, 115

Risco, 8

Rota, 44

S

Sensibilidade, 116

Suscetibilidade, 80

T

Tecnologias ômicas, 101

Toxicidade, 8

Toxicocinética, 80

Toxicodinâmica, 80
Transcriptômica, 104

X

Xenobiótico, 80