

4

FORMAS DE CONTAMINAÇÃO POR SN (RISCOS À SAÚDE)

Por ser um elemento de ocorrência natural, o estanho está presente em diversos tipos de solo e pode ser lançado para o ambiente através da poeira de vendavais, estradas e atividades agrícolas⁶. Poeiras e fumos contendo estanho podem ser também lançados no ambiente devido a processos de fusão, refinamento, usos industriais do estanho, queimas de combustíveis fósseis (carvão ou óleo) e incineração de lixo^{5,6}.

A baixa pressão de vapor e alto ponto de ebulição do estanho mostram que esse elemento não é volátil sob condições ambientais. Entretanto, dependendo da forma física, fonte de emissão e propriedades como tamanho e densidade de partículas a que esteja associado, o mesmo pode ser carregado no ar, pela ação dos ventos⁶. Os maiores lançamentos no ambiente, entretanto, podem ser encontrados associados a indústrias de produção de compostos orgânicos de estanho e próximos a jazidas do minério de estanho⁴.

A principal forma de contaminação por estanho inorgânico é através dos alimentos, especialmente enlatados. O metal é utilizado em embalagens de cervejas, frutas, vegetais, tomates e seus derivados¹¹. A dissolução do estanho metálico da parte interna da lata para os alimentos resulta na forma divalente deste elemento. Nesse estado de oxidação, o estanho na comida enlatada pode causar uma resposta toxicológica aguda¹¹. A dissolução do estanho pode ser afetada por diversos fatores tais como tipo de alimento, sua acidez, presença de agentes oxidantes (antocianinas, nitrato, ferro e cobre), presença de ar na embalagem, tempo e condições de armazenamento¹².

A JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) recomenda que a dose tolerável semanal para um adulto de 60kg seja de 120 mg (2 mg.kg⁻¹ peso corpóreo por dia). Desta forma, uma pessoa precisa se alimentar 0,5kg de comida enlatada por semana para que essa massa seja alcançada¹².

A primeira forma de aparecimento de compostos orgânicos de estanho no ambiente é através da metilação biótica e abiótica do estanho inorgânico^{4,6,13}. É sabido que, sob certas condições ambientais, a metilação do estanho inorgânico é realizada por microorganismos⁵. Por outro lado, a metilcobalamina é um doador carbânion que é responsável por converter Sn (IV) em diversas espécies de metilestanho¹³.

A toxicidade dos compostos orgânicos de estanho justifica a preocupação com as formas metiladas do metal, uma vez que menor cadeia alquílica associada a este elemento possui maior toxicidade^{2,4}. Compostos metilados têm elevada atividade biocida e são altamente tóxicos também ao homem. Além disso, a metilação contribui com a bio-recirculação do estanho no meio ambiente, aumentando a volatilidade, toxicidade, adsorvidade e mobilidade, uma vez que compostos inorgânicos possuem baixa toxicidade e em água possui baixa solubilidade⁶.

A relevância ambiental dos compostos orgânicos de estanho é dependente da quantidade produzida e aplicada. A maior fração desses compostos entra no meio ambiente através do seu uso em tintas anti-incrustantes, e como pesticidas⁴ e o uso de TBT e tripropilestanho é a principal forma de entrada de compostos orgânicos de estanho trissubstituídos no meio aquático⁴. A utilização destas substâncias evita que microorganismos se prendam aos cascos dos navios, através da gradual liberação do composto orgânico no meio aquático que cerca o casco, formando uma película protetora que impede a aderência desses microorganismos⁷. Assim, áreas portuárias tendem a acumular as maiores concentrações desses compostos pelo lançamento contínuo do TBT e TPT, tornando essas áreas, pontos de grande interesse para o monitoramento dos níveis desses compostos⁴.

Compostos orgânicos de estanho também são utilizados como preservantes de madeiras. Compostos à base de TBT evitam o ataque da madeira por insetos, fungos e bactérias, sendo aplicados em solução de querosene de 1 a 3% e, após a evaporação do solvente, ficam impregnados na madeira^{3,7}. Como esse procedimento é realizado em câmaras fechadas, o risco de contaminação diminui sensivelmente. Além disso, a baixa pressão de vapor das espécies orgânicas impregnadas faz com que esses produtos não sejam facilmente emitidos para o ambiente, reduzindo, assim, os riscos à saúde⁷. Entretanto, a contaminação pode

ocorrer por derrames acidentais ou descarga dos efluentes. Devido à sua alta toxicidade, compostos à base de TBT estão sendo substituídos por outros, tais como piretróides sintéticos e permetrina³.

Uma das maiores e mais preocupantes fontes de contaminação é oriunda da liberação de compostos metilados, dimetilados, butilados e octilados de estanho usados na estabilização do PVC. Por exemplo, a lixiviação desses compostos em um cano de PVC, com 46 metros de comprimento pode liberar estanho em até $35\text{mg}/\text{m}^3$ em seu primeiro uso e com uma emissão constante de $1\text{mg}/\text{m}^3$ durante o uso regular³. As taxas de lixiviação de compostos orgânicos de estanho do PVC são dependentes do comprimento da cadeia orgânica associadas ao metal, pH, concentração do analito e tipo de solvente⁷. Um estudo realizado em 1996 no Canadá demonstrou que águas potáveis distribuídas por tubulações de PVC apresentou contaminação por monometilestanho (291 ng Sn.L^{-1}), dimetilestanho (49 ng Sn.L^{-1}), monobutilestanho (28 ng Sn.L^{-1}) e dibutilestanho (52 ng Sn.L^{-1}). Entretanto, esses níveis decresceram após o uso contínuo¹⁴.

A aplicação de pesticidas contendo compostos orgânicos de estanho é outra fonte de contaminação, e que pode ser a mais séria dentre todas, uma vez que estes produtos podem contaminar solos, ar e águas superficiais e subterrâneas^{3,7}. Compostos butilados e fenilados de estanho, particularmente espécies tri-substituídas, são conhecidos por serem interferentes endócrinos mesmo que em níveis muito baixos de concentração¹⁵. Existem cinco principais pesticidas que utilizam organoestanosos no combate a pragas: acetato de trifenilestanho, hidróxido de trifenilestanho, hidróxido de triciclohexilestanho, óxido de bis[tris(2-metil-2-fenilpropil)estanho] e 1-triciclohexilestanil-1,2,4-triazola⁷. Entretanto, a organização mundial de saúde classificou os compostos de trifenil estanho como “agrotóxicos seguros” (safe agricultural chemicals), pois a concentração desses compostos em plantações tratadas decresce rapidamente devido à influência da luz, perdas pelo vento e chuva e degradação na atmosfera³.

É importante ressaltar que, quando animais se alimentam de folhas que tiveram aplicação recente do pesticida, esses compostos podem entrar na cadeia alimentar⁷. Contudo, estudos mostram que mesmo em vacas alimentadas com folhas contaminadas por esses compostos, apenas uma fração mínima dos pesticidas pode ser encontrada no leite, concluindo-se então que a assimilação dos organoestanosos por esta rota é baixa^{3,5}.

4.1

Toxicocinética

A entrada do estanho no organismo pode ocorrer através da inalação, ingestão e contato dérmico, tanto para as formas inorgânicas como orgânicas do metal^{5,6}. Mesmo em quantidades relativamente altas, o estanho é pobremente absorvido e retido pelos seres humanos, sendo excretado principalmente pelas fezes. Por outro lado, quanto menor a ingestão do Sn na dieta, mais alta a porcentagem que é absorvida⁶.

Estudos sobre a toxicidade dos compostos de Sn, sugerem que o iSn não é prontamente absorvido por via oral ou inalação e apresenta efeitos limitados por exposição dérmica. Já os compostos orgânicos são mais prontamente absorvidos do que os compostos inorgânicos por estas três rotas de exposição⁵. Estudos realizados com homens e animais mostram que a absorção de iSn através da ingestão é baixa, sendo aproximadamente de 5% em ratos, camundongos, cachorros e macacos, e de 3% para humanos, para uma dieta de 50 mg Sn dia⁻¹ 1.

A absorção de estanho inorgânico é dependente do estado de oxidação deste elemento. Os compostos estanosos (II) são melhor absorvidos pelo trato gastrointestinal do que os estânicos (IV)¹. A administração de 20mg kg⁻¹ de peso corpóreo de Sn II e Sn IV, na forma de fluoreto ou citrato, em ratos, revelou uma absorção de 2,8% e 0,6% para os estados +2 e +4, respectivamente, considerando análise de urina e tecidos⁶. Poucos dados foram encontrados sobre a absorção de estanho inorgânico por inalação ou por exposição dérmica^{5,6}.

O corpo humano adulto médio contém cerca de 17 mg de Sn, com aproximadamente 6 mg nos tecidos moles e a fração restante associados com os tecidos ósseos^{4,5}. O iSn se distribui principalmente nos ossos enquanto que o restante se encontra no distribuído entre os pulmões, fígado, rins baço, nodos linfáticos, língua e pele. Alguns dados indicam que o Sn possui maior afinidade pelo timo do que por outros órgãos⁶.

O Sn inorgânico não se acumula no organismo ao longo da vida, exceto nos pulmões, cujos teores aumentam de acordo com a idade (53–64 mg/kg), em idades de 51 a 84 anos. Os teores de estanho no fígado (48–61 mg/kg), rins (57–60 mg/kg) e pulmões alcançam um máximo durante a infância (1 a 11 anos), mas

concentrações do metal no fígado e nos rins não foram detectados durante o nascimento^{4,5}. A passagem do iSn através da barreira hemato-encefálica e placentária parece, pois, limitada^{4,5}.

Em um estudo realizado na Espanha, a análise dos tecidos de 20 cadáveres sem exposição ocupacional conhecida a estanho encontrou as maiores concentrações nos ossos (média de 6,2 mg kg⁻¹) e as menores, no cérebro (média de 1 mg kg⁻¹)⁶. Relatos de outras pesquisas mostram que, em humanos expostos ambientalmente a estanho, a concentração variou de 2 à 9 µg.L⁻¹ no sangue (para um limite de detecção de 2 µg.L⁻¹), no plasma 11,6 ± 4,4nmol.L⁻¹ e 21,7±6,7 nmol.L⁻¹. Concentrações inferiores a 1 µg.L⁻¹ no soro e urina são associadas a esse tipo de exposição⁶.

Espécies orgânicas de cadeia curta, como trimetil- e trietilestanho, são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI), e possuem elevada toxicidade¹. Já os de cadeias longas são absorvidos em pequeno grau⁴. Monoetilestanho tem uma taxa de absorção de 8% em ratos, enquanto que a absorção de octilestanho é menor que 0,1%. Por outro lado, absorção de dibutilestanho e trifetilestanho é de 10% em ratos^{1,4}.

Produtos de degradação de etilestanho foram identificados em tecidos moles, incluindo cérebro, rins, e fígado após a sua ingestão. Ratos após serem administrados com uma dose oral de 25mg.kg⁻¹ de etilestanho (12mg Sn.kg⁻¹) excretaram 92% dessa dose nas fezes e 1,2% na urina, sugerindo que aproximadamente 8% da dose foi absorvida⁵.

Em peixes e mamíferos marinhos, o tributilestanho é acumulado predominantemente na gordura e no músculo, enquanto que a concentração de dibutilestanho é maior no fígado e rins. A acumulação preferencial de butilestânicos no fígado e nos rins pode estar associada com elevadas quantidades de proteínas associadas a metais como a metalotioneína ou glutatona, que representam um papel importante no processo de desintoxicação de substâncias orgânicas¹.

A análise dos órgãos internos de pacientes chineses mortos por envenenamento após a ingestão de carne de porco contaminada por metilestânicos revelou que as maiores concentrações foram encontradas no fígado (1,93 µg.g⁻¹ DMT; 1,42 µg.g⁻¹ TMT) e rins (1,05 µg.g⁻¹ DMT; 0,47 µg.g⁻¹ TMT). Foi

determinada também concentração das espécies metiladas no coração ($0,1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ DMT; $1,48 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ TMT) e no estômago ($0,10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ DMT, $0,30 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ TMT)¹⁶. Kannan e colaboradores (1999) analisaram as concentrações de compostos orgânicos de estanho no sangue de 32 americanos de diferentes origens e idades. A concentração média detectada foi de $8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de MBT (presente em 53% das amostras), $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de DBT (em 81% das amostras) e $8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de TBT (em 71% das amostras). Os níveis variaram desde concentrações abaixo do limite de detecção até $101 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ do total de butilestânicos no sangue⁴.

A concentração média de estanho inorgânico no sangue é de $0,14\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, encontrada, principalmente nos eritrócitos. Pulmões, glândulas adrenais e fígado apresentam concentrações de 37, 23 e 23 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ respectivamente¹.

A distribuição dos compostos de trimetil e trietil estanho pelos tecidos mostra concentrações mais elevadas no sangue e fígado, com pequenas quantidades nos músculos, baço, coração ou cérebro⁸. Padrão similar de distribuição foi observado para o tetra -propil, -butil e -etil estanho, onde os rins contêm concentrações relativamente altas de todos os três organoestânicos, enquanto que o fígado retém principalmente o tetrabutilestanho¹.

O trifenil estanho acumula-se, principalmente, nos rins; entretanto, também pode ser encontrado no fígado, cérebro, coração e pâncreas. Estudos sugerem que este composto seja capaz de cruzar a barreira hemato-encefálica por ser altamente lipofílico. O tetrafenil estanho se acumula mais rapidamente e, principalmente, no fígado, porém é aí metabolizado mais rapidamente do que nos rins¹.

Existem indícios de que a contaminação por estanho inorgânico pode influenciar na absorção de zinco, metal essencial ao organismo. Um grupo de 10 homens que ingeriu 36 mg de estanho (na forma de cloreto estanoso) junto com 0,5; 4 ou 6 mg de zinco (na forma de solução $\text{Zn}^{65}\text{Cl}_2$) ou com 4 mg de Zn^{65} (na forma de comida turca) apresentou uma inibição na absorção de zinco, medido através do sangue total na contagem do Zn após 7-10 dias. De acordo com os autores, a dose necessária para inibição do zinco nessas condições foi muito elevada quando comparada à dieta normal⁶.

4.1.1

Metabolismo

O estanho inorgânico pode ser metilado por reações químicas e biológicas no ambiente. Entretanto, em humanos ou animais, nenhum estudo foi localizado sobre metabolismo de iSn e oSn após exposição por inalação, ingestão oral ou dérmica⁵.

O oSn é biotransformado (hidroxilado, desalquilado ou desarilado) no organismo para se converter nas espécies tri-, di-, e monosubstituídas e até mesmo para o iSn¹. Estes metabólitos são encontrados principalmente nos rins e fígado⁴.

Apesar da grande utilização de compostos orgânicos de estanho em diversas áreas, acumulações em tecidos humanos são raras³. Estão, na maior parte das vezes, relacionadas às espécies butílicas e, em menor proporção, às espécies metiladas. Estudo realizado em 1999 por Kannan e colaboradores não encontrou diferença significativa entre a concentração de butilestânicos no sangue entre os sexos. Além disso, os autores sugerem que a relativa rápida extração ou a purificação do sangue devido à ligação dos contaminantes com outros tecidos é a razão pela qual o aumento da concentração não é influenciado pela idade do indivíduo³.

4.1.2

Eliminação e excreção

Não foram localizados estudos sobre excreção em humanos ou animais após exposição dérmica ou por inalação a iSn ou oSn⁵. Já é conhecido que, para o iSn ingerido por humanos, fezes e urina são as maiores rotas de excreção. Estanho inorgânico é excretado principalmente nas fezes, com eliminação adicional lenta pela urina. A fração excretada pela bile é < 15%. A concentração média de Sn na urina foi estimada em aproximadamente 0,023 mg L⁻¹. Em humanos e animais, a concentração de Sn é sempre mais elevada na urina do que na bile hepática. A absorção gastrointestinal do iSn é extremamente lenta em ratos. Em experimentos com animais, foi encontrado um tempo de meia vida que variou de 10 – 100 dias. Na literatura, existem relatos discordantes quanto às rotas de excreção de Sn em humanos, assim como quanto ao tempo de meia vida e isso pode ser devido a

diferenças nas formas, doses e rotas de administração^{1,2,5}. A excreção dos compostos orgânicos de estanho depende da sua estrutura química, à qual está relacionada sua solubilidade (natureza hidrofílica ou hidrofóbica) e do modo de administração. O etilestanho é excretado, principalmente, pela via urinária; já o dietilestanho, tanto pela urina como pela bile, enquanto o trietilestanho, o é, apenas em menor grau, pela urina. A eliminação do trifetilestanho acontece lentamente, também pela via urinária⁵.

4.1.3

Efeitos na saúde humana

Toxicodinâmica

O estanho metálico não é muito tóxico, pois é de difícil absorção no trato gastrointestinal. Os estudos em seres humanos e animais têm relatado que a ingestão de grandes quantidades de compostos inorgânicos de estanho pode produzir dores no estômago, anemia, e danos no fígado e nos rins⁶.

Por causa da lipofilicidade, os compostos oSn podem ser considerados como ativos das membranas. Estudos mostram que o tributilestanho altera a membrana do plasma, diminuindo o potencial da célula eritroleucêmica e pode causar a morte da célula¹.

Numerosos estudos têm mostrado serem as mitocôndrias alvos dos compostos orgânicos tri-substituídos de estanho, onde há a alteração na produção de energia, incluindo a interrupção da fosforilação oxidativa, mudanças na permeabilidade exterior da membrana mitocondrial e supressão da atividade da enzima. Estes compostos aumentam o fluxo de cálcio na mitocôndria, contribuindo para sua toxicidade, e podendo causar homeostase da célula¹⁷.

A exposição via inalação de compostos orgânicos de estanho como trimetilestanho e trietilestanho pode interferir no funcionamento do sistema nervoso. Em casos graves, pode causar morte⁸. O trimetil- e trietilestanho causam encefalopatia e edema cerebral. A exposição ocupacional excessiva ao trietilestanho produz dores de cabeça e deficiências visuais assim como alterações eletroencefalográficas (EEG), que podem ser muito lentamente revertidas. Experimentalmente, o trietilestanho produz depressão e edema cerebral. A hiperglicemia resultante pode estar relacionada à depleção centralmente mediada

de catecolaminas das adrenais. O trifenilestanho tem mostrado ser um potente imunossupressor. A inibição da hidrólise da trifosfatoadenosina e um desacoplamento da fosforilação oxidativa, que acontece na mitocôndria tem sido sugerido como mecanismo celular da toxicidade do estanho. Alguns compostos de butil e metil estanho mostraram-se positivos no teste de mutagenicidade⁸. Outros compostos orgânicos de estanho, como dibutilestanho e tributilestanho, podem afetar o sistema imunológico de animais, porém não existem estudos em humanos.

Não há nenhuma evidência de que o estanho e seus compostos sejam carcinogênicos para humanos. Os estudos sobre compostos inorgânicos de estanho em animais são negativos. No entanto, pesquisas com ratos demonstraram que um determinado composto orgânico, o hidróxido de trifenilestanho, pode produzir câncer após exposição crônica por via oral¹⁸.

Os compostos inorgânicos e orgânicos, quando em contato com a pele e olhos, podem ainda, produzir irritação⁶. Outro efeito tóxico do estanho é a estanhose. “A estanhose ocorre por inalação de fumos e poeiras e por deposição de estanho nos pulmões. Não provoca sintomas e apresenta imagens radiológicas dramáticas por sua radiopacidade. Ocorre por deposição de partículas de estanho nas vias aéreas inferiores, que são fagocitadas por macrófagos alveolares. Esses, carregados com material cristalino, agregam-se ao redor de bronquíolos, vasos, septos interlobulares e paredes alveolares, sem fibrose significativa”¹⁹.

A inalação de estanho produz um tipo de pneumoconiose benigna denominada estanhose^{1,5,6}. Está associada à exposição prolongada de trabalhadores à poeira de óxido estânico ou fumos. Esses compostos são acumulados nos pulmões devido à baixa absorção e sua insolubilidade¹ e o tempo de médio de exposição para que seja comprovado algum efeito varia de 10 à 20 anos⁶. Pacientes que apresentaram esse tipo de pneumoconiose tiveram alterações no raio-x do pulmão, como sombras espalhadas, pequenas e densas ou ainda opatócitos nodulares largos e suaves⁶. Entretanto, nenhum dos pacientes teve qualquer prejuízo na capacidade pulmonar ou doença sistêmica⁵. Não foi observada nenhuma evidência de fibrose ou enfisema⁶.

Compostos orgânicos de estanho podem ser absorvidos facilmente pela pele após aplicação dérmica. A exposição à dimetilestanho na concentração de 80mg.kg⁻¹ causa necrose dérmica, com formação de cicatriz negra. Tributilestanho

e dibutilestanho podem causar queimaduras, que são curadas assim que o contato é cessado. A exposição prolongada à organocompostos pode causar dermatite eritematosa¹. Sinais de disfunção hepática, seguidos por um aumento das atividades das enzimas AST e ALT do soro, foram reportados em um caso de exposição ao acetato de trifenilestanho. O paciente, de 39 anos, derramou um pó contendo 19% de composto na pele. O aumento agudo das atividades transaminase foi seguido pelo gradual decréscimo nos 18 dias subsequentes⁵. Uma aplicação única na pele do pesticida Lastanox, contendo aproximadamente 20% de óxido de tributilestanho, causou edema, pápulas com bordas inflamadas, eritema, hemorragias e hiperemia. A recuperação completa foi observada 20 dias após a exposição¹.

Estudos conduzidos em ratos mostram que os compostos orgânicos e inorgânicos de estanho podem afetar o crescimento e o ganho de peso corpóreo. Doses de $23\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ de dicloreto de dioctilestanho, durante duas semanas, produziu uma redução no peso corporal dos ratos de 12%, quando comparados ao grupo controle⁵. Diversos estudos realizados em ratos mostram que sistema linforeticular, especificamente o timo, é o principal alvo dos compostos orgânicos. Doses de $7,7\text{mg}$ de DBT. $\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ causaram uma depressão de 50% no peso do timo, acompanhado de menores reduções no peso relativo do baço e nodos linfáticos popliteais⁵.

Células NK (“Natural Killer”) são tipos de linfócitos, conhecidas pela capacidade de combater células tumorais, células infectadas por vírus e células revestidas de anticorpos. Elas são o primeiro mecanismo de defesa do corpo humano contra tumores e infecções virais. Um estudo realizado em 2005 expôs células NK ao DBT por 1 hora. Essa exposição provocou um decréscimo significativo nos níveis das proteínas granzima B e perforina, causando uma perda de 40% na capacidade citotóxica da célula. Essas proteínas, produzidas pelas células NK, são as principais responsáveis pela destruição dos tumores²⁰. Outro estudo avaliou a influência dos compostos TBT e TPT na atividade da acetiltransferase (HAT). Essa enzima é necessária na regulação da expressão gênica. A exposição a esses compostos acarretou o aumento na atividade da HAT, o que sugere que as variadas toxicidades dos organoestanosos podem ser causadas pela expressão de genes anômalos, seguida da modificação da acetilação da histona²¹.