

TOXICOLOGIA DAS BIFENILAS POLICLORADAS

Claudio Eduardo de Azevedo e Silva^{1,}, João Paulo Machado Torres¹ & Olaf Malm¹*

¹Laboratório de Radioisótopos Eduardo Penna Franca, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Ciências e Saúde, Bloco G, sala 62, subsolo. Ilha do Fundão, Cidade Universitária, CEP - 21941-902 – Rio de Janeiro, Brasil.
E-mails: ceass@biof.ufrj.br

RESUMO

As Bifenilas Policloradas (Polychlorinated Biphenyls - PCBs) são compostos hidrocarbonetos clorados que consistem de dois anéis de benzeno unidos por uma ligação simples de carbono-carbono, com até 10 átomos de cloro. Os PCBs tiveram diversas aplicações comerciais, tendo sua produção comercial iniciada em 1929. Estes compostos apresentam alta resistência à degradação, capacidade de bioacumular e biomagnificar na cadeia trófica e ampla distribuição ambiental, sendo o transporte atmosférico o principal mecanismo para a dispersão global. Devido as implicações à saúde humana e o impacto no ambiente, o uso e a produção de PCBs foram severamente restritos ou banidos em muitos países a partir da década de 70, com a data limite para o seu uso expirando em 2025. Estudos ainda são realizados com o intuito de estimar a exposição dos seres humanos a estes compostos e diminuir o seu impacto ao meio ambiente.

Palavras-chave: Bifenilas Policloradas, organoclorados, toxicidade.

ABSTRACT

TOXICOLOGY OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS. Polychlorinated Biphenyls (PCBs) are chlorinated hydrocarbons formed by two fused benzene rings linked by a single carbon-carbon bond, with until 10 chlorine atoms. PCBs had diverse industrial uses and its commercial production started in 1929. These compounds present high resistance to degradation, capacity for bioaccumulation and biomagnification in the trophic web, and large distribution in the environment, being the atmospheric transport its main mechanism of global dispersion. Due to implications to human health as well as environmental impacts, PCB use and production was restricted in the 1970s, with expiration date for its use scheduled for 2025. Even nowadays, there are studies in progress aiming the assessment of the human exposure to PCBs as well as the reduction of the environmental impact generated by these compounds.

Key-words: Polychlorinated Biphenyls, organochlorine, toxicity.

INTRODUÇÃO

As Bifenilas Policloradas (PCBs) são uma classe de contaminantes formados por dois anéis de benzeno unidos por uma ligação de carbono-carbono, com 1 a 10 átomos de cloro substituindo os átomos de hidrogênio, nas posições 2-6 e 2'-6' dos anéis aromáticos. A sua fórmula geral é $C_{12}H_{(10-n)}Cl_n$, onde $1 \leq n \leq 10$ e sua massa molecular varia entre 188 e 494 g mol⁻¹ (WHO 1992, 2003), ver Figura 1.

Os PCBs são pouco solúveis em água, e a solubilidade decresce com o aumento do número de átomos de cloro na molécula. O seu coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}) aumenta com o número de substituições, com valores de Log K_{ow} variando entre 4,46 e 8,18 (Metcalf *et al.* 1986, WHO 1992).

Os compostos pertencentes à classe dos PCBs são chamados de congêneres, indiferente da posição ou quantidade de átomos de cloro, já a sub-classe com o mesmo número de cloros é conhecida como homólogos e os membros deste grupo são chamados de isômeros (Norstrom 1986).

Os anéis de benzeno podem girar em torno da ligação que os une existindo duas configurações extremas: a planar ou coplanar, onde os anéis estão no mesmo plano e a não planar, onde os anéis assumem uma conformação perpendicular. O grau de rotação dos anéis de benzeno é determinado pelo impedimento estérico produzido pelos átomos de cloro nas posições *orto* (2,2',6,6') e o aumento das substituições nesta posição resulta em uma progressiva obstrução rotacional. O impedimento

estérico deve-se a repulsão eletrostática dos átomos de cloro. A configuração não planar é gerada por múltiplas substituições dos átomos de hidrogênio por átomos de cloro nesta posição. Inversamente, os PCBs sem substituições na posição *orto* e alguns PCBs com uma substituição na posição *orto* são considerados planares, diferentemente designados como coplanares ou mono *orto* coplanares (ATSDR 1998, WHO 2003).

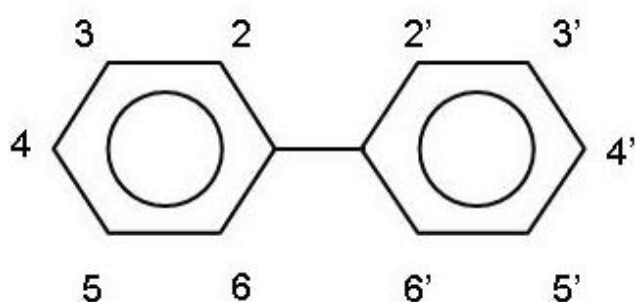


Figura 1. Estrutura molecular geral dos PCBs.

A nomenclatura utilizada para os PCBs segue as regras propostas pela União Internacional para Química Pura e Aplicada (*International Union for Pure and Applied Chemistry - IUPAC*). Entretanto, devido à dificuldade de classificação destes compostos através do método proposto por este órgão, Ballschmiter & Zell (1980) propuseram uma nova sistemática onde os congêneres seriam numerados de 1 a 209 (Pereira 2002). Para exemplificar as duas classificações, o congêneres 2,2',3,3',4,4',5,5'-octaclorobifenila passaria a ser o PCB-194 pela classificação proposta por Ballschmiter & Zell (1980).

Entre os 209 possíveis congêneres de PCBs, cerca de 130 são prováveis de ocorrer em misturas comerciais (UNEP 2002). Estes contaminantes podem ser manufaturados pela progressiva cloração da bifênica em presença de um catalisador apropriado, assim como o cloreto de ferro (WHO 1992).

As Bifenilas Policloradas foram sintetizadas pela primeira vez em 1864 e a sua produção comercial iniciou em 1929 (WHO 1992). Estes produtos foram comercializados em vários países com diferentes denominações, tais como: Phenoclor® na França, Kanechlor® no Japão, Clophen® na Alemanha, Fenchlor® na Itália e Aroclor® no E.U.A.. No Brasil, as misturas de PCBs foram comercializadas com o nome de Ascarel®. Os Estados Unidos e a Alemanha

foram os principais exportadores de misturas técnicas de PCBs para o Brasil (Penteado & Vaz 2001). A sua propriedade dielétrica e elevada estabilidade química e térmica permitiu que os PCBs tivessem diversas aplicações comerciais, tendo sido utilizados em sistemas de transferência de calor, em pesticidas, como óleos de corte, fluido dielétrico em transformadores e capacitadores, fluidos hidráulicos, lubrificantes, plastificantes para tinta, etc. (WHO 1976, Safe 1986, Hoivik & Safe 1998).

Devido às implicações à saúde e impacto ao ambiente, o uso e produção de PCBs foram severamente restritos ou banidos em muitos países. No Japão a sua produção e uso foram banidos em 1972. No mesmo ano a Suécia restringiu a sua utilização e produção, já os Estados Unidos o fizeram em 1977, a Noruega em 1980, a Finlândia em 1985 e a Dinamarca em 1986 (WHO 1976, WHO 2003).

O Brasil proibiu a fabricação, a comercialização e o uso de PCBs, através da Portaria Interministerial 19, de 2 de janeiro de 1981. Entretanto, permite o funcionamento de equipamentos já instalados, até sua substituição integral ou a troca do fluido dielétrico por produto isento de PCBs. Dois anos depois, o Ministério do Interior estabeleceu a Instrução Normativa 001 SEMA/STC/CRC, de 10 de junho de 1983, que disciplina as condições de armazenamento, manuseio e transporte de PCBs e/ou resíduos contaminados (Penteado & Vaz 2001). Em 29 de setembro de 1994, o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) considerando que o depósito desses resíduos representa situação de considerável risco e periculosidade ao meio ambiente e à saúde pública, com a resolução nº 19 autoriza a exportação de resíduos perigosos contendo PCBs, sob todas as formas em que se apresentem (Brasil 1994).

Na Convenção de Estocolmo realizada em 2001, os países participantes levaram em consideração a decisão 19/13C, de iniciar ações internacionais para proteger a saúde humana e o meio ambiente com medidas que irão reduzir e/ou eliminar as liberações e despejos de poluentes orgânicos persistentes (POPs), grupo de substâncias do qual os PCBs fazem parte. A sua produção está proibida e o uso em equipamentos deve seguir medidas para a redução de exposição e riscos, com a finalidade de controlar o seu uso até a sua eliminação em 2025 (UNEP 2001).

Ocorreram dois grandes casos registrados de

intoxicação por consumo de alimento contaminado com PCBs. O primeiro em 1968, nas prefeituras Fukuoka e Nagasaki no Japão mais de 1600 pessoas foram intoxicadas após consumirem óleo de arroz contaminado com PCBs e policlorodibenzofuranos (PCDF). Este desastre ficou conhecido como incidente de Yusho (Yoshimura 2003). Onze anos depois em Yucheng, na Tailândia, ocorreu um acidente semelhante também através de óleo de arroz contaminado, mas desta vez mais de 2000 pessoas foram intoxicadas (Safe 1986).

DINÂMICA NO AMBIENTE

Em 1966, a presença de resíduos de PCB na biota foi descoberta após a pesquisa realizada por Sören Jensen em um programa de investigação de acúmulo do inseticida p,p'-DDT no ambiente (Boon 1986). Desde então, investigações em muitas partes do mundo têm revelado ampla distribuição dos PCBs em amostras ambientais, sendo o transporte atmosférico o principal mecanismo para a dispersão global desses compostos (Lang 1992, Tanabe *et al.* 1987). As Bifenilas Policloradas presentes no solo e em águas superficiais entram na atmosfera pela volatilização. Uma vez na atmosfera estará presente tanto na fase vapor, quanto adsorvida no material particulado. Através de ciclos de volatilização, condensação e deposição, estes compostos podem ser transportados pela atmosfera de áreas de baixa e média latitude em direção a áreas de alta latitude, formando um gradiente translatitudinal conhecido por “efeito de destilação global” (ATSDR 2000).

O transporte destes compostos através de espécies migradoras também pode ocorrer. Em pesquisa realizada com a espécie de salmão *Oncorhynchus nerka*, em lagos no Alasca, foi observado que esta espécie em sua migração de reprodução transportava PCBs para os lagos em que desovavam. Devido a esta espécie morrer após a reprodução, toda a carga corpórea destes compostos era depositada no lago (Krummel *et al.* 2003).

No ambiente marinho, as principais formas de entrada destes contaminantes ocorrem pela descarga dos rios, pelo escoamento continental em áreas costeiras e pela precipitação atmosférica nas áreas oceânicas (Solé *et al.* 2001). A precipitação atmosférica poderá ocorrer por três processos: a

deposição úmida, a deposição seca e a difusão na interface água-ar (Dachs *et al.* 2002). A precipitação atmosférica é a principal fonte de contaminação para águas oceânicas (Schulz *et al.* 1988). Davis (1993) ao avaliar o grau de contaminação de áreas costeiras e oceânicas sugere que os PCBs apresentam maiores concentrações em águas oceânicas.

Enquanto em ambiente dulcícola as principais formas de entrada destes contaminantes ocorrem pelo despejo direto do poluente, pelo escoamento continental e pela precipitação atmosférica. Após entrarem no ambiente aquático, estas substâncias, devido a sua baixa solubilidade em água, tendem a ser adsorvidas pelo material particulado em suspensão e pelo sedimento ou se solubilizar em biofilmes superficiais ou tecidos vivos. Estes compostos são capazes de ser bioacumulados pela biota e biomagnificar através da cadeia trófica (Hoivik & Safe 1998, EPA 1999a, Froescheis *et al.* 2000). A migração de PCBs do solo para a água do lençol freático é pouco favorecida pela grande estabilidade de ligação entre estes compostos e o solo (WHO 2003).

Em peixes, a principal via de assimilação dos PCBs é a alimentação. Embora, os compostos dissolvidos na água possam entrar por difusão através das brânquias e do tecido epitelial. Os peixes teleosteos marinhos bebem grande quantidade de água do mar e excretam o excesso de eletrólitos para minimizar a perda de água para o ambiente hiperosmótico. Portanto, neste caso os PCBs dissolvidos também podem ser absorvidos através do intestino, tal qual o alimento contaminado. Já os elasmobrânquios não precisam ingerir água do mar. Estes animais usam uma combinação de solutos para manter a osmolaridade intracelular e extracelular equilibrada com o ambiente, com a uréia desempenhando um papel relevante para a osmoregulação. Portanto, não há expressiva entrada de contaminantes dissolvidos via sistema digestório. Em espécies bentônicas os poluentes no sedimento também poderão ser absorvidos pelo organismo através da pele (Boon 1986, Ballantyne 1997). A adsorção destes compostos dissolvidos na superfície corporal, com subsequente absorção por difusão é outro importante mecanismo de assimilação para alguns organismos, assim como: o zooplâncton e o fitoplâncton (Miyamoto 1996).

Após terem sido absorvidos pelo organismo, os PCBs são distribuídos pela circulação e estão

sujeitos a excreção, a biotransformação e a estocagem (Miyamoto 1996). A bioacumulação depende da capacidade de absorção e eliminação de um organismo e das propriedades físico-químicas do composto (Borgã *et al.* 2001). Em peixes estes compostos apresentam grande meia-vida. Um estudo realizado com enguias determinou que a meia-vida do PCB-153 era superior a dez anos (UNEP 2002).

No ambiente, a degradação destes compostos depende do posicionamento e do número de átomos de cloro nas moléculas e geralmente a persistência cresce com o aumento do número de átomos de cloro (ATSDR 1998). A maioria dos congêneres de PCB, principalmente aqueles que não possuem moléculas de hidrogênio adjacentes nos anéis, são extremamente persistentes no meio ambiente. Estima-se que os PCBs têm uma meia-vida entre três semanas e dois anos na atmosfera, com exceção dos congêneres com um e dois cloros, e mais de seis anos em solos e sedimentos aeróbicos (UNEP 2002).

METABOLISMO

As três principais vias em que estes organoclorados podem entrar no corpo humano são: oral, respiratória e dérmica. Após a entrada no organismo, o destino e os efeitos destes poluentes são amplamente governados pela presença de várias enzimas que metabolizam xenobióticos. Entre elas, as monoxigenases do sistema citocromo P450 e as enzimas conjugantes que são os dois mais importantes sistemas multi-enzimáticos envolvendo metabolismo e detoxificação de compostos xenobióticos. Estas enzimas estão localizadas principalmente no fígado (García *et al.* 2000).

Na primeira fase do processo de biotransformação os PCBs podem ser transformados em fenóis, dihidrodíóis, epóxidos e díóis. Já na segunda fase, os compostos podem ser conjugados a substâncias como: o ácido glicurônico, o sulfato e a glutatona. A taxa e a via metabólica dependem do padrão e do nível das isoenzimas do citocromo P450 do tecido e do número e posição dos átomos de cloro, com os isômeros menos clorados sendo mais rapidamente metabolizados (ATSDR 1998).

A biotransformação dos PCBs em vertebrados é mediada pelas monoxigenases do sistema citocromo P450 (Safe *et al.* 1985). Existem evidências que diferentes famílias de enzimas do citocromo P450

metabolizam congêneres específicos. Estudos que relacionam a atividade metabólica com a estrutura dos compostos sugerem que a biotransformação dos congêneres de PCB pelo citocromo P450 dependem da presença ou ausência dos átomos de hidrogênio adjacentes na molécula nas posições *orto-meta* e *meta-para* e da quantidade de átomos de cloro na posição *orto*. Os congêneres sem átomos de hidrogênio adjacentes na molécula nas posições *orto-meta* e *meta-para* formam um grupo de congêneres tidos como não metabolizáveis, ou pouco suscetíveis a metabolização. Os PCBs com átomos de hidrogênio adjacentes na molécula apenas na posição *orto-meta* são metabolizados pelas enzimas da subfamília do citocromo P-450 1A. Enquanto que, as moléculas de PCB com átomos de hidrogênio adjacentes apenas na posição *meta-para* são metabolizados pelas enzimas da subfamília do citocromo P-450 2B. Por outro lado, congêneres que apresentam átomos de hidrogênio adjacentes nas posições *orto-meta* e *meta-para* seriam metabolizados pelas isoenzimas das subfamílias do citocromo P-450 2B (CYP2B) e do citocromo P-450 1A (CYP1A), sendo mais facilmente metabolizados (Kannan *et al.* 1995). Em ratos, os PCBs di *orto* são preferencialmente metabolizados pela família CYP2B, enquanto as enzimas CYP1A preferencialmente metabolizam os PCBs sem cloro na posição *orto* (Kaminsky *et al.* 1981).

EFEITOS TÓXICOS

Misturas comerciais de PCBs provocam uma ampla variação de efeitos tóxicos incluindo hepatomegalia, atrofia do timo, imunossupressão, neurotoxicidade, toxicidade dérmica e etc. Estas várias respostas tóxicas são dependentes da via e duração de exposição da mistura de PCBs; da espécie utilizada considerando a idade e sexo do indivíduo e das características da mistura, o que inclui a sua pureza, a quantidade de cloro e a distribuição relativa de congêneres (Hoivik & Safe 1998).

Os PCBs possuem uma ampla variação de mecanismos de ação que dependem do número e do padrão de substituições da molécula. Aqueles congêneres que não contêm átomos cloro na posição *orto*, mas possuem átomos de cloro em ambas as posições *para* e têm no mínimo um par de cloros na posição *meta*, têm alta afinidade com o receptor *aryl hydrocarbon*

(Ah), como a 3,3',4,4'-tetraclorobifenila (PCB-77), 3,4,4',5-tetraclorobifenila (PCB-81), 3,3',4,4',5-pentaclorobifenila (PCB-126) e 3,3',4,4',5,5'-hexaclorobifenila (PCB-169). Os mecanismos de ação bioquímico e toxicológico destes compostos são semelhantes ao da 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD). A afinidade pelo receptor Ah decresce drasticamente com crescimento de substituições na posição *orto*. Apenas alguns congêneres mono *orto* substituídos, tais como a 2,3,3',4,4'-pentaclorobifenila (PCB-105) e o 2,3',4,4',5-pentaclorobifenila (PCB-118) apresentam alguma capacidade em ligar-se ao receptor Ah. As Bifenilas Policloradas que possuem duas ou mais substituições nesta posição não exibem nenhuma toxicidade significativa, tal qual a 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-*p*-dioxina, possivelmente devido à falta de uma interação apropriada com o receptor Ah. (Hoivik & Safe 1998, EPA 1999a, WHO 2003). A resposta tóxica gerada através do mecanismo de ação do receptor Ah inclui a carcinogenicidade, imunotoxicidade, toxicidade dérmica e efeitos adversos na reprodução, no desenvolvimento e no sistema endócrino (Van den Berg *et al.* 1998).

O mecanismo de ação que promove os efeitos induzidos pela dioxina envolve uma série de etapas, que inicia com a ligação do composto no receptor Ah, que no citoplasma está presente em latência. O receptor na configuração inativa está associado com as proteínas *heat shock protein 90 kDa* (hsp90), co-chaperona p23 e *immunophilin-like protein XAP2* (também AIP ou ARA9). O composto ao ligar-se ao receptor induz o deslocamento do complexo AhR-PCB para o núcleo. Neste compartimento o complexo AhR-PCB se liga ao *Ah receptor nuclear translocator protein* (Arnt) formando o complexo PCB-AhR-Arnt. Este complexo se liga ao *xenobiotic responsive elements* (XRE) no DNA e inicia a transcrição de genes específicos. Entre os genes que podem ser induzidos através do receptor Ah, estão: alguns genes de enzimas que metabolizam xenobióticos da fase I e II e alguns genes que estão envolvidos na proliferação celular (TGF- β , IL-1 β e PAI-2), na regulação do ciclo celular (p27 e jun-B) e na apoptose (Bax) (Hanberg 1996, Mimura & Fujii-Kuriyama 2003).

A natureza complexa das misturas compostas por dioxinas, furanos e PCBs complica a avaliação de risco para os seres humanos. Nesse sentido, o conceito de fator de equivalência toxicológica (*Toxic Equivalency*

Factor - TEF) foi desenvolvido e introduzido para facilitar a avaliação de risco e o controle de exposição a estas misturas. Quando aplicamos o conceito do TEF a toxicidade destes compostos é relativa a 2,3,7,8 - TCDD, determinada com base em dados de testes *in vivo* e *in vitro*. Os valores do TEF em combinação com os dados da concentração dos compostos podem ser usados para calcular a concentração de equivalência toxicológica (*Toxic Equivalent* - TEQ) em várias amostras ambientais. O TEQ e TEF são utilizados para caracterizar o risco e propor um manejo adequado para diminuí-lo (Van den Berg *et al.* 1998).

A Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (*International Agency for Research on Cancer* - IARC) incluiu os PCBs no grupo 2A, caracterizado por existir evidências limitadas de carcinogenicidade em humanos e evidências suficientes em animais de laboratório (Larini 1997, ATSDR 2000). Os PCBs têm sido apresentados como eficazes promotores de tumores em ratos e camundongos. A capacidade das misturas de PCBs para gerar tumores hepáticos parece ser relacionada com a porcentagem de cloro das misturas. Estudos sobre carcinogenicidade em fígado promovida por misturas de PCBs foram recentemente reavaliados e concluiu-se que apenas as misturas com alta porcentagem de cloro apresentaram potência carcinogênica (Hanberg 1996).

Os PCBs com múltiplas substituições na posição *orto* possuem outros mecanismos de ação. Estes congêneres são capazes de alterar o desenvolvimento neurológico, a homeostase intracelular do Ca⁺⁺, os níveis de dopamina e promoverem tumores. Os congêneres não planares representam a maior fração dos PCBs encontrados em tecido humano e na vida selvagem, sendo necessário estudos mais profundos quanto à toxicidade deste grupo, para que se possa estimar o risco total da exposição a estes compostos (Fischer *et al.* 1998).

Os PCBs também interferem na homeostase dos hormônios tireoideanos. Em estudos realizados em ratos e macacos, os PCBs causaram redução na concentração de tiroxina (T₄) total e livre no plasma e um concomitante crescimento na concentração de Hormônio Estimulante da Tireóide (TSH). A redução da concentração de T₄ no soro também foi descrito em trabalhadores que foram expostos a estes compostos (Hagmar *et al.* 2001).

Alguns PCBs hidroxilados, um dos principais

metabólitos formados, também exibem atividade tanto estrogênica quanto antiestrogênica dependendo do número e da distribuição dos cloros na molécula (Safe *et al.* 1997). Contudo, PCBs coplanares capazes de interagir com o receptor Ah podem apresentar atividade anti-estrogênica (Hoivik & Safe 1998).

Alterações no sistema imunológico, induzidas por PCBs, também foram constatadas. Mamíferos que foram expostos a PCBs apresentaram depressão da resposta imune humoral e celular (Duffy *et al.* 2002). Um trabalho realizado na Suécia com seres humanos apresentou uma correlação significativa entre a diminuição de células NK e o aumento do nível de PCBs no soro (EPA 1999b). Existem evidências que ambos os mecanismos, independente e dependente do receptor Ah, estão envolvidos na imunotoxicidade das misturas de PCBs (ATSDR 2000).

EXPOSIÇÃO

A maior parte da população está exposta aos PCBs através do ar, da ingestão de água e alimento (WHO 2003). Embora a principal forma de exposição pareça ser através do consumo de alimento contaminado, particularmente carne, peixe e frango (ATSDR 2000). Alguns autores relatam que o consumo de peixes é a principal fonte de exposição humana a contaminantes ambientais como os PCBs (Alcock *et al.* 1998, EPA 1999a, EPA 1999b, Smith & Gandolli 2002, Sidhu 2003, Storelli *et al.* 2003). Em áreas contaminadas com organoclorados, o consumo de peixes pode ser uma fonte significativa destes compostos para os humanos (Bayarri *et al.* 2001).

Os PCBs também são capazes de atravessar a barreira placentária causando uma significativa exposição pré-natal. Além disso, são excretados pelo leite e podem expor recém nascidos a concentrações relativamente altas. Devido a ampla variedade de efeitos destes compostos, a exposição durante o período uterino e pós-natal pode ser crítica, uma vez que os indivíduos em desenvolvimento são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos induzidos pelos poluentes do que os adultos (Krauthacker *et al.* 1998, Walkowiak *et al.* 2001, Dallaire *et al.* 2002). Em trabalho realizado com 98 mulheres lactantes do estado de Nova York, EUA, foi encontrada relação significativa entre os níveis de PCB em leite materno e o consumo de peixe (Kostyniak *et al.* 1999).

Devido à exposição a contaminantes através da alimentação, agências reguladoras nacionais ou internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization - WHO*) propõem valores máximos para ingestão ou limites para a quantidade de contaminantes em diferentes alimentos com o intuito de proteger a população.

A Ingestão Diária Aceitável (*Acceptable Daily Ingestions - ADI*) é um parâmetro proposto pela WHO e pode ser definida como a maior quantidade estimada de uma substância que pode ser ingerida diariamente por longo período de tempo ou por toda a vida sem causar nenhum efeito adverso à saúde. Ingestão Diária Tolerável (*Tolerable Daily Intake - TDI*) é o termo para a ADI de muitos contaminantes ambientais. Outro parâmetro utilizado é Ingestão Semanal Tolerável (*Tolerable Weekly Intake - TWI*) que é o termo mais apropriado para indicar a exposição tolerável para uma substância que acumula no corpo (Pompa *et al.* 2003).

A OMS, em 1998, recomendou o valor de TDI para TEQ Total de 1-4 pg/Kg de peso corpóreo (FAO/WHO 2001). Em 2001, o Comitê Científico em Alimentos da Comunidade Européia (*Scientific Committee on Food - SCF*), propôs um TWI para TEQ Total, de 14 pg/kg de peso corpóreo por semana (OJEC 2002). A soma de Dioxinas, Furanos e PCBs com resposta toxicológica semelhante à 2,3,7,8-TCDD compõem o TEQ Total.

Geralmente, a avaliação de risco toxicológico aos POPs é realizada através da comparação de níveis presumidos ou mensurados de uma certa classe de substâncias no ambiente, com os níveis impostos por lei ou seguindo as orientações propostas por diferentes organizações internacionais. Estas aproximações são genéricas e tendem a proteger a população em geral (Binelli & Provini 2004). As populações com hábitos de alimentação e taxas de consumo diferentes podem apresentar maior exposição às Bifenilas Policloradas, tais como as populações de pescadores de áreas contaminadas por estes compostos, que consomem grande quantidade de pescado (Storelli *et al.* 2003).

Além da estimativa de ingestão, os níveis de PCBs no alimento podem ser comparados aos limites propostos por órgãos nacionais ou internacionais. O nível máximo estabelecido pela Comunidade Européia é de 200ng/g de lipídio (Costabeber *et al.* 2005).

Enquanto, a Agência de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (*U.S. Food & Drug Administration* - FDA) estabeleceu o nível de tolerância para PCBs em peixe, em 2000ng/g de lipídios (ATSDR 2006). O Brasil, através da Instrução Normativa N° 42, de 20 de Dezembro de 1999, estabeleceu o valor de 3000 ng/g de lipídios, como limite máximo para resíduos de PCBs em carne e pescado (Brasil 1999).

Um estudo realizado com macacos Rhesus, que receberam doses diárias por vários meses de Aroclor 1254 (nome comercial de uma mistura de PCB contendo 54% de cloro), apresentou uma relação entre a dose de PCB administrada e o crescimento do peso do fígado e o decréscimo da resposta da imunoglobulina IgG e IgM a hemácia de ovelha. A menor dose estudada, 0,005mg/kg de peso corpóreo por dia, foi identificada como o menor nível onde se observa efeito adverso (*Lowest Observed Adverse Effect Level* - LOAEL) (WHO 2003). Usando um fator de incerteza de 300 (3 para variação interspecífica; 10 para variação intraespecífica e 10 para extrapolação de LOAEL para NOAEL), um valor de ingestão diária tolerável de 0,02µg/kg de peso corpóreo por dia, foi obtido para misturas de PCBs (WHO 2003). O NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) é definido com o nível sem efeito adverso observado. A partir deste estudo, a Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e de Doenças (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* - ATSDR) obteve um Limite de Risco Mínimo (0,02µg/kg de peso corpóreo por dia) para exposição oral crônica de PCBs. A partir de outro estudo um Limite de Risco Mínimo de 0,03µg/kg/dia para exposição oral de duração intermediária a PCBs foi proposto, a partir do LOAEL de 0,0075mg/kg/dia para efeitos neurocomportamentais em macacos jovens que foram expostos a uma mistura de PCBs representando 80% de congêneres normalmente encontrados em leite materno humano (ATSDR 2000). Um estudo realizado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*Environmental Protection Agency* - EPA), com o objetivo de obter uma dose de referência oral para efeitos dérmicos/oculares e imunológicos em macacos, obteve uma dose de referência oral de 0,02µg/kg/dia para o Aroclor 1254. Além de obter o valor para redução do peso de macacos recém nascidos, de 0,07µg/kg/dia para Aroclor 1016 (ATSDR 2000).

CONCLUSÕES

Apesar dos estudos realizados, ainda existem muitas incertezas quanto aos efeitos dos PCBs tanto nos seres humanos quanto em outros seres vivos; impossibilitando uma real análise de seus efeitos nos ecossistemas. Embora estes compostos tenham sido proibidos pela primeira vez na década de 70, a data limite para o seu uso expira em apenas 2025. Ainda é possível encontrar altas concentrações destes compostos no ambiente, permeando a cadeia trófica dos ecossistemas em que se encontram e consequentemente contaminando os seres humanos. Devido a estes fatos, mais estudos e ações mais efetivas devem ser executados, com o intuito de minimizar a contaminação do meio ambiente e diminuir os riscos aos seres vivos.

AGRADECIMENTOS: CNPq-PROSUL (Processo: 490328/2004-0), CAPES, FAPERJ Projetos Temáticos, UNIR, Mount Sinai 1D43TW00640 Fogarty - NIH (USA).

REFERÊNCIAS

- ALCOCK, R.E.; BEHNISCH, P.A.; JONES, K.C. & HAGENMAIER, H. 1998. Dioxin-like PCBs in the environment-human exposure and the significance of sources. *Chemosphere*, 37(8): 1457-1472.
- ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. 1998. *Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (Update)*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. 2000. *Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs)*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. 2006. *Polychlorinated Biphenyl (PCB) Toxicity*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- BALLANTYNE, J.S. 1997. Jaws: The Inside Story. The Metabolism of Elasmobranch Fishes. *Comparative Biochemistry and Physiology B*, 118 (4): 703-742.
- BAYARRI, S.; BALDASSARRI, L.T.; IACOVELLA, N.; FERRARA, F. & DI DOMENICO, A. 2001. PCDDs, PCDFs, PCBs and DDE in edible marine species from the Adriatic Sea. *Chemosphere*, 43(4): 601-610.
- BINELLI, A. & PROVINI, A. 2004. Risk for human health of

- some POPs due to fish from Lake Iseo. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 58(1): 139-145.
- BOON, J.P. 1986. *The Kinetics of individual Polychlorinated Biphenyl (PCB) congeners in marine organisms; a comparative approach.*, Universidade Real Groningen, Tese de Doutorado, Alemanha.
- BRASIL. 1994. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução Nº 19, de 29/09/1994.
- BRASIL. 1999. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa número 42 de 20/12/1999.
- COSTABEBER, I.; SIFUENTES DOS SANTOS, J.; ODORISSI XAVIER, A.A.; WEBER, J.; LEAL LEÃES, F.; BOGUSZ JUNIOR, S. & EMANUELLI, T. 2006. Levels of polychlorinated biphenyls (PCBs) in meat and meat products from the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Food and Chemical Toxicology*, 44(1): 1-7.
- DACHS, J.; LOHMANN, R.; OCKENDEN, W.A.; MEJANELLE, L.; EISENREICH, S.J. & JONES, K.C. 2002. Oceanic biogeochemical controls on global dynamics of persistent organic pollutants. *Environmental Science & Technology*, 36(20): 4229-4237.
- DALLAIRE, F.; DEWAILLY, E.; LALIBERTE, C.; MUCKLE, G. & AYOTTE, P. 2002. Temporal trends of organochlorine concentrations in umbilical cord blood of newborns from the lower north shore of the St. Lawrence river (Quebec, Canada). *Environmental Health Perspectives*, 110(8): 835-838.
- DAVIS, W. J. 1993. Contamination of Coastal versus Open Ocean Surface Waters - A brief meta-analysis. *Marine Pollution Bulletin*, 26(3): 128-134.
- DUFFY, J.E.; CARLSON, E.; LI, Y.; PROPHETE, C. & ZELIKOFF, J.T. 2002. Impact of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the immune function of fish: age as a variable in determining adverse outcome. *Marine Environmental Research*, 54: 559-563.
- EPA - ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY "a". 1999. *Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Update: Impact on Fish Advisories*. www.epa.gov/waterscience/fish/pcbs.pdf. Acesso em 23/01/2007.
- EPA - ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY "b". 1999. *Public Health implications of exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs)*. www.epa.gov/ost/fish/pcb99.html. Acesso em 23/01/2007.
- FAO/WHO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2001. *Food Standards Programme-Codex Committee on Food Additives and Contaminants*. Thirty-third Session, Netherlands.
- FROESCHEIS, O.; LOOSER, R.; CAILLIET, G.M.; JARMAN, W.M. & BALLSCHMITER, K. 2000. The deep-sea as a final global sink of semivolatile persistent organic pollutants? Part I: PCBs in surface and deep-sea dwelling fish of the north and south Atlantic and the Monterey Bay Canyon (California). *Chemosphere*, 40(6): 651-660.
- GARCÍA, L.M.; PORTE, C. & ALBAIGÉS, J. 2000. Organochlorinated Pollutants and Xenobiotic Metabolizing Enzymes in W. Mediterranean Mesopelagic Fish. *Marine Pollution Bulletin*, 40 (9): 764-768.
- HAGMAR, L.; RYLANDER, L.; DYREMARK, E.; KLASSON-WEHLER, E. & ERFURTH, E.M. 2001. Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid hormone levels in women. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 74(3): 184-188.
- HANBERG, A. 1996. Toxicology of environmentally persistent chlorinated organic compounds. *Pure and Applied Chemistry*, 68(9): 1791-1799.
- HOIVIK, D.J. & SAFE, S.H. 1998. *Polychlorinated Biphenyls. Environmental and Occupational Medicine*, Third Edition. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1205-1214.
- KAMINSKY, L.S.; KENNEDY, M.W.; ADAMS, S.M. & GUENGERICH, F.P. 1981. Metabolism of dichlorobiphenyls by highly purified isozymes of rat liver cytochrome P450. *Biochemistry*, 20: 7379-7384.
- KANNAN, N.; REUSCHT, B.H.; SCHULZ-BULL, D.E.; PETRICK, G. & DUINKER, J.C. 1995. Chlorobiphenyls: Model Compounds for Metabolism in Food Chain Organisms and Their Potential Use as Ecotoxicological Stress Indicators by Application of the Metabolic Slope Concept. *Environmental Science & Technology*, 29: 1851-1859.
- KOSTYNIK, P.J.; STINSON, C.; GREIZERSTEIN, H.B.; VENA, J.; BUCK, G. & MENDOLA, P. 1999. Relation of Lake Ontario fish consumption, lifetime lactation, and parity to breast milk polychlorobiphenyl and pesticide concentrations. *Environmental Research*, 80(2): S166-S174.
- KRAUTHACKER, B.; REINER, E.; VOTAVA-RAIC, A.; TJESIC-DRINKOVIC, D. & BATINIC, D. 1998. Organochlorine pesticides and PCBs in human milk collected from mothers nursing hospitalized children. *Chemosphere*, 37(1): 27-32.
- KRUMMEL, E.M.; MACDONALD, R.W.; KIMPE, L.E.; GREGORY-EAVES, I.; DEMERS, M.J.; SMOL, J.P.; FINNEY, B. & BLAIS, J.M. 2003. Delivery of pollutants by spawning salmon. *Nature*, 425: 255-256.
- LANG, V. 1992. Polychlorinated biphenyls in the environment - Review. *Journal of Chromatography*, 595: 1-43
- LARINI, L. 1997. *Toxicologia* (terceira edição). Ed. Manole Ltda, São Paulo.

- METCALFE, D.E.; ZUKOV, G.; MACKAY, D. & PATTERSON, S. 1986. Polychlorinated Biphenyls (PCBs), physical and chemical property data. Hazards, decontamination and replacement of PCB: a comprehensive guide. *Environmental Science Research*, 37: 3-34.
- MIMURA, J. & FUJII-KURIYAMA, Y. 2003. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1619: 263-268.
- MIYAMOTO, J. 1996. Environmental and Health Issues. *Pure and Applied Chemistry*, 68(9): 1737-1748.
- NORSTROM, R. J. 1986. Bioaccumulation of Polychlorinated Biphenyls in Canadian wildlife. Hazards, decontamination and replacement of PCB: a comprehensive guide. *Environmental Science Research*, 37:85-100.
- OJEC - OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. 2002. On the reduction of the presence of dioxins, furans and PCBs in feedingstuffs and foodstuffs, *Chemosphere*, 836: 1-5
- PENTEADO, J.C.P. & VAZ, J.M. 2001. O legado das Bifenilas Policloradas (PCBs). *Química Nova*, 24(3): 390-398.
- PEREIRA, M.S. 2002. *Caracterização de produtos e contaminantes no reaproveitamento térmico de resíduos sólidos orgânicos. Estudo de caso: o processo de conversão à baixa temperatura.* UFF/IQ. Tese de doutorado, Niterói.
- POMPA, G.; CALONI, F. & FRACCHIOLLA, M.L. 2003. Dioxin and PCB contamination of fish and shellfish: assessment of human exposure. Review of the international situation. *Veterinary Research Communications*, 27(1): 159-167.
- SAFE, S.; BANDIERA, S.; SAWYER, T.; ROBERTSON, L.; SAFE, L.; PARKINSON, A.; THOMAS, P.E.; RYAN, D.E.; REIK, L.M.; LEVIN, W.; DENOMME, M.A. & FUJITA, T. 1985. PCBs: structure-function relationships and mechanism of action. *Environmental Health Perspectives*, 60: 47-56.
- SAFE, S. 1986. Polychlorinated Biphenyls-Human Health Effects. Hazards, decontamination and replacement of PCB: a comprehensive guide. *Environmental Science Research*, 37: 51-70.
- SAFE, S.; CONNOR, K.; RAMAMOORTHY, K.; GAIDO, K. & MANESS, S. 1997. Human Exposure to Endocrine-Active Chemicals: Hazard Assessment Problems. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26: 52-58.
- SCHULZ, D.E.; PETRICK, G. & DUINKER, J.C. 1988. Chlorinated biphenyls in North Atlantic Surface and Deep Water. *Marine Pollution Bulletin*, 19: 526-531.
- SIDHU, K.S. 2003. Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(3): 336-344.
- SMITH, A.G. & GANGOLLI, S.D. 2002. Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. *Food and Chemical Toxicology*, 40(6): 767-779.
- SOLÉ, M.; PORTE, C. & ALBAIGES, J. 2001. Hydrocarbons, PCBs and DDT in the Mediterranean deep-sea fish *Mora moro*. *Deep-Sea Research I*, 48: 495-513.
- STORELLI, M.M.; GIACOMINELLI-STUFFLER, R.; D'ADDABBO, R. & MARCOTRIGIANO, G.O. 2003. Health risk of coplanar polychlorinated biphenyl congeners in edible fish from the Mediterranean Sea. *Journal of Food Protection*, 66(11): 2176-2179.
- TANABE, S.; KANNAN, N.; SUBRAMANIAN, A.; WATANABE, S.; MITSUHIRO, O. & TATSUKAWA, R. 1987. Occurrence and Distribution of Toxic Coplanar Pcb's in The Biota. *Chemosphere*, 16(8/9): 1965-1970.
- UNEP - UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. 2001. Conference of Plenipotentiaries on the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, May, Stockholm.
- UNEP - UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. 2002. Evaluación regional sobre sustancias tóxicas persistentes - Informe Regional de Sudamérica Oriental y Occidental. Fondo para el Medio Ambiente Mundial, Diciembre. Suiza.
- VAN DEN BERG, M.; BIRNBAUM, L.; BOSVELD, A.T.; BRUNSTROM, B.; COOK, P.; FEELEY, M.; GIESY, J.P.; HANBERG, A.; HASEGAWA, R.; KENNEDY, S.W.; KUBIAK, T.; LARSEN, J.C.; VAN LEEUWEN, F.X.; LIEM, A.K.; NOLT, C.; PETERSON, R.E.; POELLINGER, L.; SAFE, S.; SCHRENK, D.; TILLITT, D.; TYSKLIND, M.; YOUNES, M.; WAERN, F. & ZACHAREWSKI, T. 1998. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspectives*, 106(12): 775-792.
- WALKOWIAK, J.; WIENER, J.A.; FASTABEND, A.; HEINZOW, B.; KRAMER, U.; SCHMIDT, E.; STEINGRUBER, H.J.; WUNDRAM, S. & WINNEKE, G. 2001. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 358(9293): 1602-1607.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1976. *Polychlorinated Biphenyls And Terphenyls*. Environmental Health Criteria, 140, Geneva.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1992. *Polychlorinated Biphenyls And Terphenyls* (Second Edition). Environmental Health Criteria, 140, Geneva.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2003. *Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects*. Concise International Chemical Assessment Document, 55, Geneva.
- YOSHIMURA, T. 2003. Yusho in Japan. *Industrial Health*, 41(3): 139-148.