

4

Toxicologia dos Ftalatos

Apesar de serem considerados um problema para o ambiente, devido às grandes quantidades despejadas e sua moderada persistência, não existe legislação nacional ou estrangeira, que restrinja o uso especificamente dos ftalatos, porém alguns países já restringem o uso de produtos de PVC para algumas aplicações.

Nas décadas de 40 e 50, os ftalatos foram avaliados por critérios toxicológicos clássicos, e considerados como tendo baixa toxicidade aguda e crônica. Após a década de 60, surgiram informes na literatura médica relatando a preocupação com a possibilidade de efeitos tóxicos causados por equipamentos médicos à base de PVC contendo ftalatos.

Sua absorção pelo solo e potencial assimilação por plantas é de especial interesse, já que tem sido observados efeitos hepatóxicos, mutagênicos e carcinogênicos (Zurmühl, T 1990).

A toxicidade aguda dos ftalatos é baixa, porém existem indícios de toxicidade crônica, especialmente carcinogenicidade. As rotas primárias potenciais de exposição humana são inalação, ingestão e contato dérmico.

A toxicidade aguda dos ftalatos parece decrescer com o aumento do peso molecular. Os resultados de testes de ecotoxicologia variam em muitas ordens de grandeza, porém, testes crônicos, concluíram que efeitos adversos, diretos ou indiretos, a longo prazo no ambiente aquático podem ser causados por DEHP pode ser tóxico para organismos aquáticos.

Podem constituir um problema à saúde por exposição durante sua produção e processamento: polineuropatia foi diagnosticada em trabalhadores da indústria de processamento de PVC. Entretanto, em estudos mais recentes, nenhuma concentração que pudesse ser relacionada com efeitos de saúde ocupacional foi detectada (DEPA 1996).

No caso dos repelentes de insetos (DMP e DBP), estes causam pouca ou nenhuma irritação à pele, porém alta irritação para os olhos e mucosa. Quando

ingeridos em grandes doses, causam irritação gastrointestinal, depressão do sistema nervoso central, tendendo ao coma e hipotensão (Morgan, D. P. 1989).

O envenenamento clínico por ftalatos é caracterizado por grande decréscimo nos impulsos subliminares, com evidências de paralisia. O mais grave efeito patológico é a interferência no sistema nervoso central e periférico (Randall, R. C. 1983).

Os ftalatos podem ser introduzidos diretamente no sistema circulatório pelo uso de equipamentos médicos à base de PVC (seringas, bolsas de sangue). Porém acredita-se que a maior fonte humana de exposição aos ftalatos são os alimentos (90%), que teriam absorvidos tais compostos de suas embalagens ou durante o processo de produção (MAFF a, b 1996). DEHP é o principal contaminante na área médica, ao passo que DBP e DEHP são os mais encontrados em alimentos embalados em plásticos (bolos, biscoitos, gordura vegetal, salsichas, queijos, etc...).



Figura.5 - Avaliação dos Níveis Fetotóxicos de DEHP (Tomita,I. Nakamura,Y., Yagi,Y., Tutikawa,K. , 1982)

Na figura 5, verifica-se que os níveis máximos de exposição via ingestão de alimentos e por transfusão/hemodiálise se encontram muito abaixo dos níveis verificados como fetotóxicos para ratos. Portanto, a princípio, não há motivos para nos preocuparmos.

Apesar das antigas suspeitas, o estudo dos efeitos danosos à saúde provenientes da contaminação alimentar começou apenas nos últimos anos, e indicaram o DEHP como carcinogênico para ratos de ambos os sexos (Lau, O. W. 1996). Felizmente os níveis encontrados nos alimentos situam-se muito abaixo dos valores de consumo diário tolerável para DEHP e DBP, respectivamente 25 e 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de peso corporal (Holadová, K. 1995 e Maff 1995).

Na Europa não há legislação definindo limites para ftalatos; a EPA estabeleceu 6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Peñalver, A 2000) como índice de concentração máxima admissível para o DEHP em águas potáveis; a OSHA (Organização Internacional de Saúde Ocupacional) define 850 $\mu\text{g.g}^{-1}$ para o DBP e 5 mg.m^{-3} de DEHP, como níveis permissíveis de exposição para o ambiente de trabalho.

Estimativas recentes mostram uma exposição diária média aceitável para DEHP de: 2,3-2,8 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ na Europa; 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ nos Estados Unidos e 6 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ no Canadá. Até 69 $\text{mg.kg peso corporal}^{-1}$ por dia não foi observado efeitos danosos, de modo que existe uma margem de segurança de 14 mil vezes sobre a exposição crítica humana ou do meio ambiente (Scholz, N. J. 1998b).

Os principais órgãos atingidos pela toxicidade dos ftalatos são os rins e testículos. Os efeitos renais (ganho de peso e mudanças em enzimas) foram observados após exposição subcrônica à DEHP, de $10^3 - 2 \times 10^3 \text{ mg.kg peso}^{-1}$ por dia (Poon, R. et al. 1997). Segundo Gangolli (1982), efeitos testiculares produzidos por DEHP em ratos são caracterizados por mudanças histológicas e decréscimo do peso relativo do órgão; e também decréscimo de zinco nas gônadas e aumento de sua excreção via urina também foram observados. Estes efeitos também podem ser produzidos por DBP, DPP, DHP e seus monoésteres correspondentes.

Os efeitos de ftalatos no sistema enzimático de ratos, coelhos e porcos foi estudado por Bell (1982), que verificou efeitos bioquímicos diversos, após administração de níveis de 0,1-1,0% (g. peso corporal⁻¹) de DEHP nas dietas dos animais. Os principais efeitos observados foram nos rins e cérebro e decréscimo

de níveis de colesterol. Poon (1997) relatou comportamento tireoidal similar para DNOP e DEHP nas condições estudadas por Bell, sendo verificadas diferenças nos efeitos hepáticos, hematológicos, bioquímicos e testiculares.

Hellwig (1997) verificou que a toxicidade durante a gravidez, pelos ftalatos, é moderada, sendo as mudanças relativas ao peso atribuídas à diminuição da alimentação e aumento na taxa de reabsorção fetal.

4.1

Absorção e metabolismo de Ftalatos na biota

Devido à natureza lipofílica dos ftalatos, os tecidos dérmicos e pulmonares não constituem barreiras para a absorção destas substâncias pela pele ou pulmões, entretanto dados quantitativos nestas rotas não estão disponíveis.

Após administração oral, ftalatos são geralmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo a extensão desta absorção passível de estudo pela monitoração das concentrações na urina.

Tabela 8 - Estimativa de Absorção Intestinal de Ftalatos em Ratos

Composto	Dose	Tempo	% Excretado
Dibutil ftalato	60 mg.kg ⁻¹	48 hrs	90
Mono (2 etil hexil) ftalato	50 mg.kg ⁻¹	24 hrs	70
Di-(2etil hexil) ftalato	03 mg.kg ⁻¹	4 dias	40

Fonte: adaptado de Kluwe, W.M. (1982)

Estudos sobre a distribuição de ftalatos em organismos são dificultados pela baixa solubilidade destes compostos em água. Atualmente, sabe-se que os compostos mais estudados, DEHP e DBP, são rapidamente eliminados do corpo (24 hrs a 3 dias). Em alguns casos observou-se presença de resíduos no fígado, rins e trato intestinal, de onde seriam excretados.

Ftalatos são metabolizados em seu monoéster correspondente e álcool, por enzimas nos organismos, sendo que a toxicidade aparentemente se deve à disponibilidade do monoéster livre (Scholz, 1998 a, b). São prontamente metabolizados em mamíferos e demonstram baixa toxicidade em estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica (Gledhill, W. E. et al, 1980). Resultados recentes demonstram que os ftalatos são prontamente biodegradados e que bioacumulam em taxas bem menores que as previstas (Scholz, 1998a).

Tabela 9 – Comparação entre Fatores de Bioconcentração (BCF) Previstos e Reais para alguns Ftalatos

Ftalato	Log K_{oct}/água	BCF Previsto	BCF Medido
DBP	4,45	1419	1,9
BBP	7,50	> 10.000	30,0
DEHP	4,59	1813	9,4

Fonte: adaptado de Scholz (a 1998)

Segundo Kluwe (1982), ambas as ligações éster dos ftalatos podem ser hidrolisadas, obtendo o ácido ftálico com produto final. A hidrólise do primeiro grupo éster ocorre muito mais rápido que a do segundo. Porém só as enzimas dos rins são capazes de hidrolisar o DEHP completamente a ácido ftálico. Os ftalatos de pequenos grupos alquil (ex.: DMP, DBP) podem ser excretados sem a metabolização, mas os de cadeia maior devem sofrer modificações após a hidrólise para o monoéster ter polaridade suficiente para a excreção renal.

Tabela 10 - Estimativa de Consumo Diário de Ftalatos por Adultos

Ftalato	Consumo Médio (mg/pessoa/dia)	Consumo Máximo (mg/pessoa/dia)
DPrP	0,004	0,009
DIBP	0,008	0,018
DBP	0,13	0,031
DEHP	0,15	0,30

Fonte: MAFF (a 1996)

Como mostrado na tabela 10, as estimativas de consumo de ftalatos são bem menores que os consumos máximos. Para Api (2000), DEP não pode ser considerado tóxico: além de não causar irritação dérmica em humanos (25 voluntários testados), não causa atividade estrogênica em vertebrados *in vivo* e suas doses letais são muito altas para ratos, porcos e coelhos (via oral 1-31 g.kg⁻¹ e via intraperitoneal 1-5 g.kg⁻¹).

A absorção de ftalatos durante transfusões foi testada em trabalhos com macacos. Estes receberam doses de DEHP de 10 a 20 vezes menores que as recebidas por pacientes realizando hemodiálise regular e verificou-se anormalidades hepáticas persistentes até por 26 meses após o tratamento.

4.2

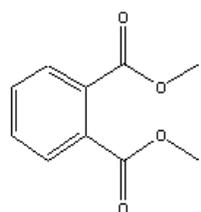
Ftalatos como Interferentes Endócrinos

Para efeitos interferentes endócrinos, apenas três ftalatos - DEHP; BBP e DBP – foram totalmente reconhecidos como sendo estrogênicos (Mayer, F. L. et al. 1972) e outros seis (DMP, DEP, DPrP, DPP, DHP, DNOP) indicados como suspeitos (Figura 6). Em 1974, a EPA incluiu os ftalatos em sua lista de poluentes prioritários. Em 1997, porém, retirou-os todos, exceto o DBP. Em 1999, foram divulgadas conclusões controversas do “American Council on Science and Health” e do “Health Care Without Harm”: o primeiro concluiu que o DEHP não é nocivo aos pacientes, enquanto o segundo chegou à conclusão oposta (ASCH, 1999). Em 23/setembro/2002, a EPA retirou definitivamente os ftalatos da lista de poluentes prioritários (Stanley, M.K, 2002).

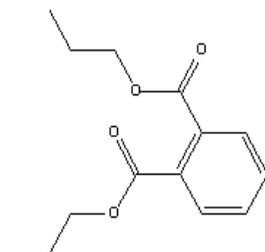
As fontes primárias de exposição potencial humana para os ftalatos são a inalação, ingestão e o contato dérmico. Segundo ARC (1996), em pesquisa de exposição ocupacional, 147.848 trabalhadores, incluindo 50.694 mulheres, são potencialmente expostos ao DEHP nos Estados Unidos.

Alguns ftalatos podem ser degradados no corpo e as taxas de degradação e excreção diferem entre adultos e crianças. Além disso, ftalatos são adsorvidos fortemente pelo solo, onde se biodegradam lentamente, tornando-se uma fonte potencial para exposição constante.

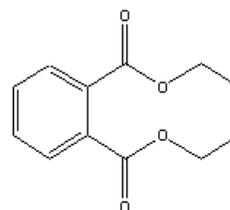
Como já é conhecido desde a década de 70, o DEHP diminui o tamanho de ratos (PACIA 1997) e verificou-se sua carcinogenicidade (ARC 1996) em animais experimentais: quando administrado na dieta, aumentou a incidência de carcinomas hepatocelulares em ratos de ambos os sexos e nódulos neoplásicos nos rins. Stahlschmidt-Allner (1997) sugeriu o provável mecanismo de seus efeitos no sistema endócrino masculino, apresentado na figura 7.



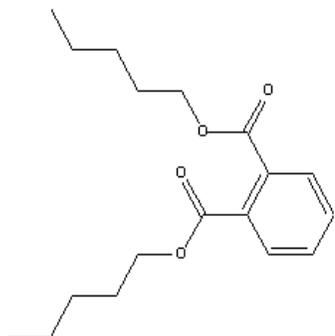
DMP
dimetil ftalato
CAS: 131-11-3
 $C_{10}H_{10}O_4$ PM=194,19



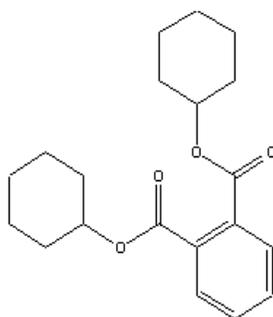
DprP
di (n-propil) ftalato
CAS: 131-16-8
 $C_{14}H_{18}O_4$ PM=250,29



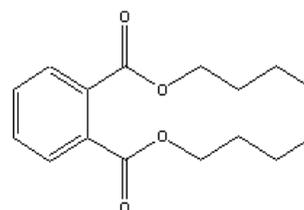
DEP
dietil ftalato
CAS: 84-66-2
 $C_{12}H_{14}O_4$ PM=222,24



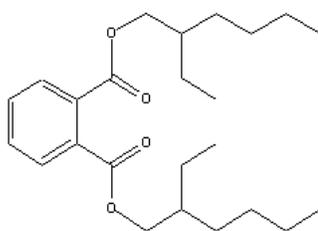
DPP
di (n-pentil) ftalato
CAS: 131-18-0
 $C_{18}H_{26}O_4$ PM=306,40



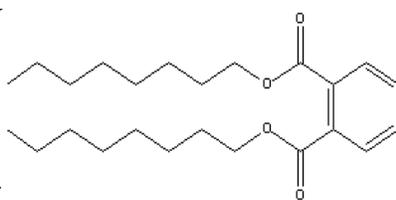
DCHP
di-ciclohexil ftalato
CAS: 84-61-7
 $C_{20}H_{26}O_4$ PM=330,42



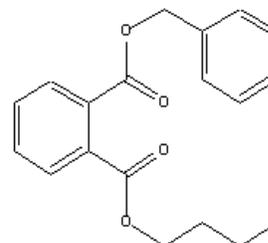
DBP
dibutil ftalato
CAS: 84-74-2
 $C_{16}H_{22}O_4$ PM=278,35



DEHP
di (2-etil hexil) ftalato
CAS: 117-81-7
 $C_{24}H_{38}O_4$ PM=390,56



DNOP
di (n-octil) ftalato
CAS: 117-84-0
 $C_{24}H_{38}O_4$ PM=390,56



BBP
butil benzil ftalato
CAS: 85-68-7
 $C_{19}H_{20}O_4$ PM=312,36

Figura.6- Estrutura dos Ftalatos Interferentes Endócrinos (NTP,1991)

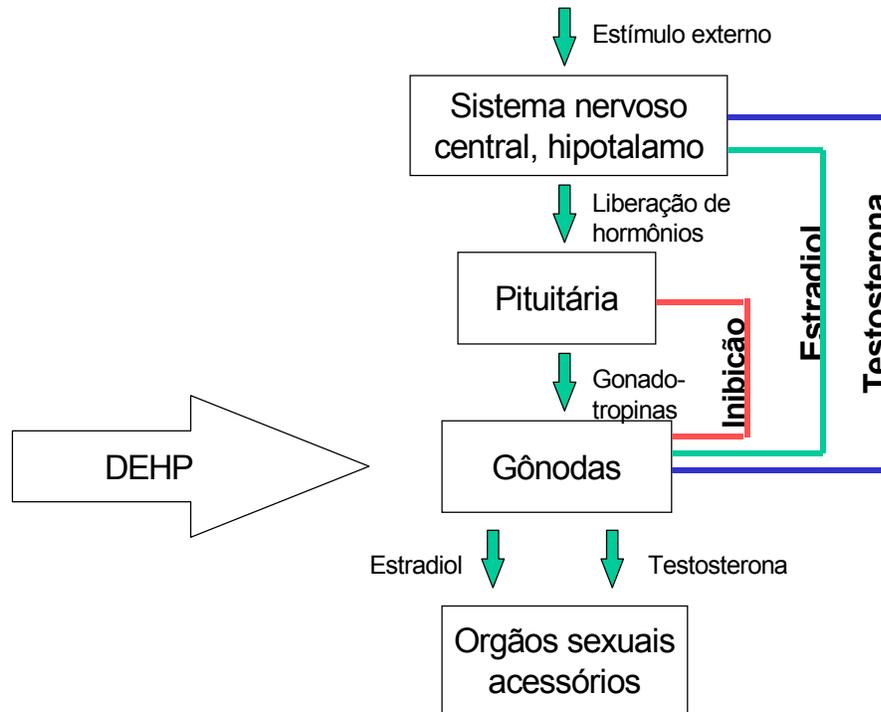


Figura.7 - Efeitos do DEHP no Sistema Endócrino Reprodutivo (adaptado de Stahlschmidt-Allner, P. 1997)

Ftalatos foram indicados como redutores de contagem de esperma em ratos (ENDS 1995; Sharpe 1995) e até responsabilizados pela mídia inglesa pelo declínio observado na contagem de esperma humano (Armstrong, J. 1997). Os diversos ftalatos, em particular DEHP, são tóxicos para testículos. Parte desta toxicidade é atribuída à capacidade de morte e desintegração das células germinais testiculares.

Segundo Bell (1982) os ftalatos migram através das membrana das organelas e perturbam a composição e estado físico do microambiente lipídico ao redor de certas enzimas. Como a resposta da ligação específica membrana-enzima está sujeita a mudanças devido à fluidez da membrana, estes compostos se tornam tóxicos para nível organelar em baixas concentrações.

O DBP é conhecido por induzir efeitos em testículos de roedores há mais de 20 anos, em estudos que mostraram doses agudas e subagudas provocando lesões testiculares rápidas e uniformes em poucos dias. Quando a lesão é aparente, é idêntica por todos os tipos de ftalatos. A toxicidade aparentemente é mediada

pelo metabólito monoéster e os efeitos são mais pronunciados em animais na puberdade que em adultos (Foster, 1997).

Tabela 11 - Efeitos de Ftalatos no Sistema Reprodutivo Masculino de Ratos

Composto	Efeitos
DEHP	degeneração e atrofia testicular, morte fetal precoce e semi-esterilidade, danos histológicos do testículo, decréscimo do peso dos testículos, aumento da testosterona e decréscimo no teor de zinco.
DNOP	decréscimo do peso dos testículos.
DMP	decréscimo do peso dos testículos e aumento das excreções de zinco.

Fonte: Thomas, J.A. et al. (1982)

Estudos em organismos aquáticos (Ratte, H. 1996a) permitiram concluir que o DEHP tem efeitos sobre o crescimento, provavelmente devido a semelhança estrutural entre o plastificante e os hormônios envolvidos.

Em relação à saúde humana, pesquisas laboratoriais identificaram uma grande variedade de efeitos crônicos dos ftalatos (Greenpeace International 1997): lesões de rim e fígado; anormalidades reprodutivas, incluindo atrofia testicular; desenvolvimento alterado de tecidos reprodutivos e efeitos na produção de esperma; transformações de células e cânceres variados.

Em testes in vitro, Harris (1997) verificou efeito mitogênico muito fraco com BBP, DBP, DIBP, DEP e DINP nas células responsáveis pela resposta estrogênica em câncer de seio em seres humanos.

Além disso, os ftalatos são conhecidos como sendo tóxicos para desenvolvimento de embriões, causando má formação e morte. A morte de fetos causada por BBP parece estar ligada à redução dos níveis de progesterona. Uriu-Adams (2001) comprovou que o BBP afeta adversamente a gravidez de ratos, quando as doses são claramente tóxicas à mãe. Exposição ocupacional a altos índices de ftalatos tem sido informada como sendo responsável por abortos espontâneos e outras complicações durante a gravidez.

Segundo Øie (1997), a absorção de DEHP por inalação pode ser significativa, devido à sua extensiva penetração na região pulmonar, podendo

causar inflamação nas vias aéreas, que é característica da asma, via processo de imitação de hormônios nos pulmões.

Em estudos mais recentes (Moore,A.P. 2000) verificou-se que a estrogenicidade de ftalatos *in vivo* e *in vitro* não são relevantes para seres humanos e meio ambiente.

Como os ftalatos são facilmente liberados para os fluidos circunvizinhos (soluções, sangue, etc.). Algumas drogas clinicamente importantes efetivamente aumentam a liberação do DEHP. O laboratório Bristol Myers Squibb adverte que o Taxol, usado no tratamento do sarcoma, nunca deve ser usado em embalagens e catéteres de PVC, porque os níveis de DEHP aumentam em função do tempo e concentração (Macedo,J. 2002).

Hill (2001) concluiu após estudos que não se têm evidências suficientes de efeitos danosos à saúde para não se utilizar DEHP e outros plastificantes em tubos de oxigênio de uso hospitalar.

Baseados nas diferentes interpretações de cientistas sobre o tema, associações de empresas que utilizam os ftalatos como plastificantes (PACIA 1997; VCC 1997) clamam pela inocuidade destes aditivos. Entretanto, movimentos contra o uso de produtos à base de PVC ou que contenham ftalatos ganham força na Europa: alguns hospitais na Dinamarca, Alemanha e Áustria já baniram produtos à base de PVC (Greenpeace International 1992), e cobram-se substitutos das empresas fabricantes de embalagens para leites infantis (Armstrong,J 1997; MAFF(b) 1996; Nuttall,N 1996).

Áustria, Alemanha, Dinamarca, França, Noruega, Finlândia e Suécia baniram ftalatos de brinquedos infantis para menores de 3 anos (Greenpeace International 1997), enquanto que a Grécia baniu todos os brinquedos de PVC macios. Em Bangladesh, o uso de sacolas plásticas está sendo proibido porque ameaçam o sistema de drenagem do país (Macedo,J 2002).

Apesar dessas medidas, todos os estudiosos concordam em um ponto: que a interferência endócrina dos ftalatos requer maiores estudos.