



19780630

A Sec STAR

P/ Arquivo

14/7/78
JY

CETESB - CIA. DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL

BIBLIOTECA

AV. PROF. FREDERICO HERMANN JR., 345 CEP 05489 PL. HEIROS

SAO PAULO - BRASIL

Pg. (Pj.) nº 19/3 : Pesquisa Bibliográfica sobre efeitos
de Poluentes Específicos : Dioxina

ARQUIVO TECNICO

DATA : 30/06/78

DTX/GEE-AR

Superintendência de Tecnologia do Ar
Diretoria de Saneamento do Ar e de
Controle das Fontes de Poluição.

CLASS	
	023060 021

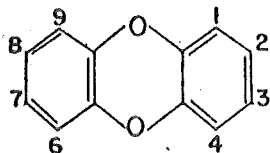
Dibenzo-p-dioxinas policloradas
("dioxinas")

1. FONTES
2. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE
3. TOXICIDADE
4. TOXICOCINÉTICA
5. TOXICODINÂMICA
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

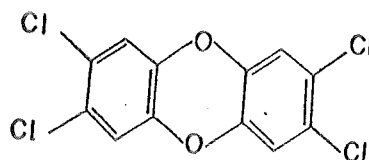
CETESB - CIA. DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL
BIBLIOTECA
AV. PROF. FREDERICO HERRMANN JR., 345 CEP 05489 - PINHEIROS
SÃO PAULO - BRASIL

NOMENCLATURA

A dibenzo-p-dioxina, denominada segundo o Chemical Abstract⁴ dibenzo (b,e) (1,4) dioxina, apresenta a seguinte fórmula química :



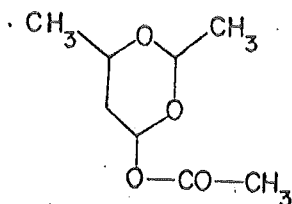
Entre seus derivados clorados destaca-se a 2,3,7,8-tetraclo^urodibenzo-p-dioxina, que, ainda conforme o Chemical Abstract⁴, recebe o nome de dibenzo (b,e) (1,4) dioxina -2,3,7,8-tetraclo^uro, cuja fórmula química é a seguinte :



Este último composto é comumente designado pela sigla TCDD e pelo nome dioxin em inglês¹, dioxine em francês³, diossina - em italiano^{15,20} e dioxina em português.

De acordo com o professor Quintino Mingoa¹⁵ : "A denominação dioxina e a sigla TCDD se referem à 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina."

O uso comum do nome dioxina para o composto referido (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) não deve ser confundido com aque^ule da substância que no Merck Index¹⁴ apresenta-se com a deno^uminação inglesa dioxin, como sinônimo de dimethoxane e que se trata do 2,6-dimetil-n-dioxan-4-ol acetate (C₈H₁₄O₄) cuja fôr^umula estrutural é dada abaixo :



DIBENZO-P-DIOXINAS POLICLORADAS

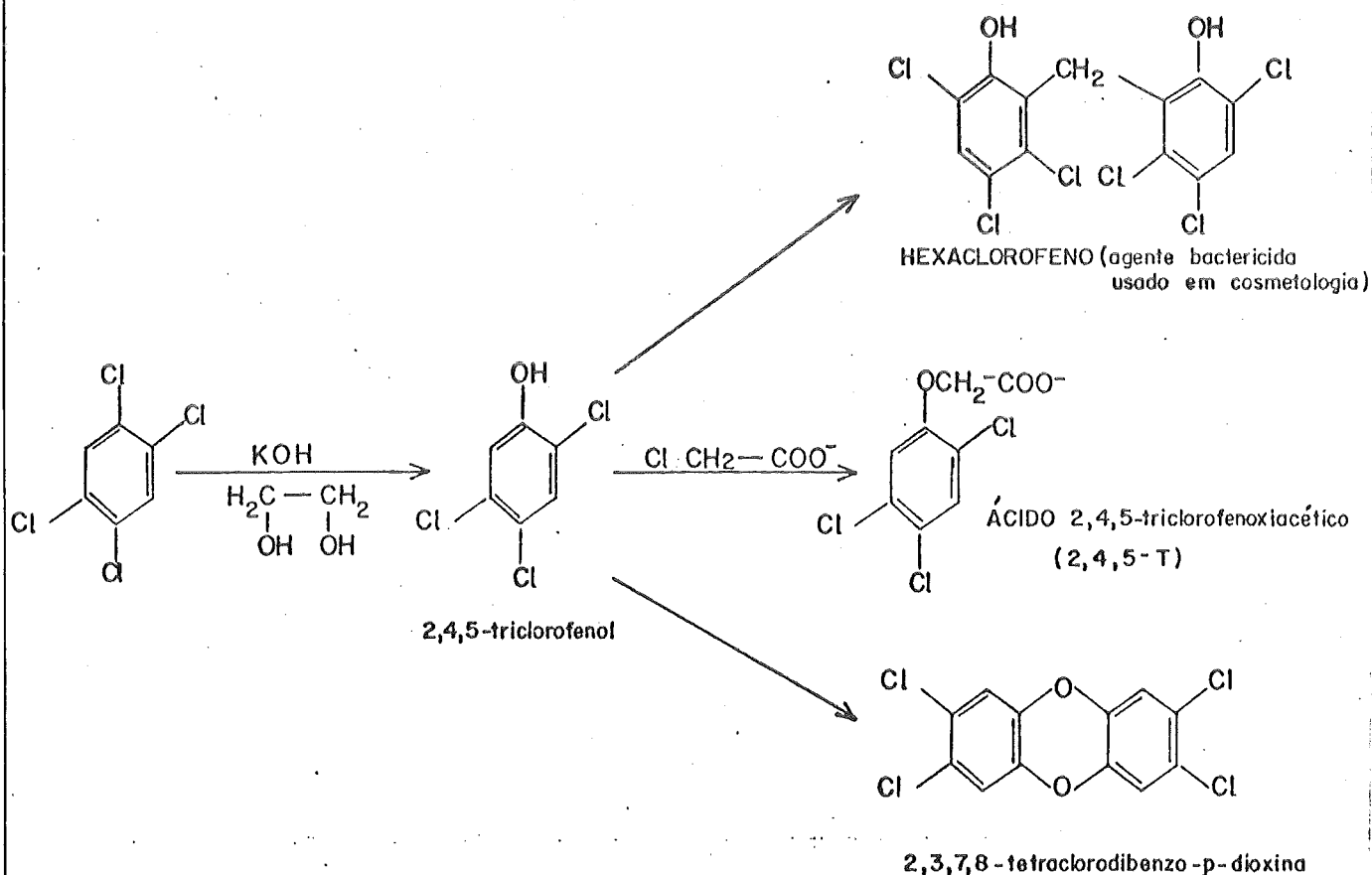
1. FONTES

As dibenzo-p-dioxinas cloradas formam-se pela condensação de dois o-clorofenolatos e suas estruturas dependerão dos clorofenóis presentes.

Na síntese do herbicida 2,4,5-T (ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético) o primeiro passo é a conversão do 1,2,4,5-tetraclorobenzeno a 2,4,5-triclorofenolato. A altas temperatura e pressão e em meio alcalino um contaminante a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD)—é formado pela condensação de duas moléculas de triclorofenolato.

De acordo com a informação disponível, o processo químico adotado para a fabricação do triclorofenol compreende a reação do tetraclorobenzeno com hidróxido de potássio em etilenoglicol e sob aquecimento. (Fig.1)

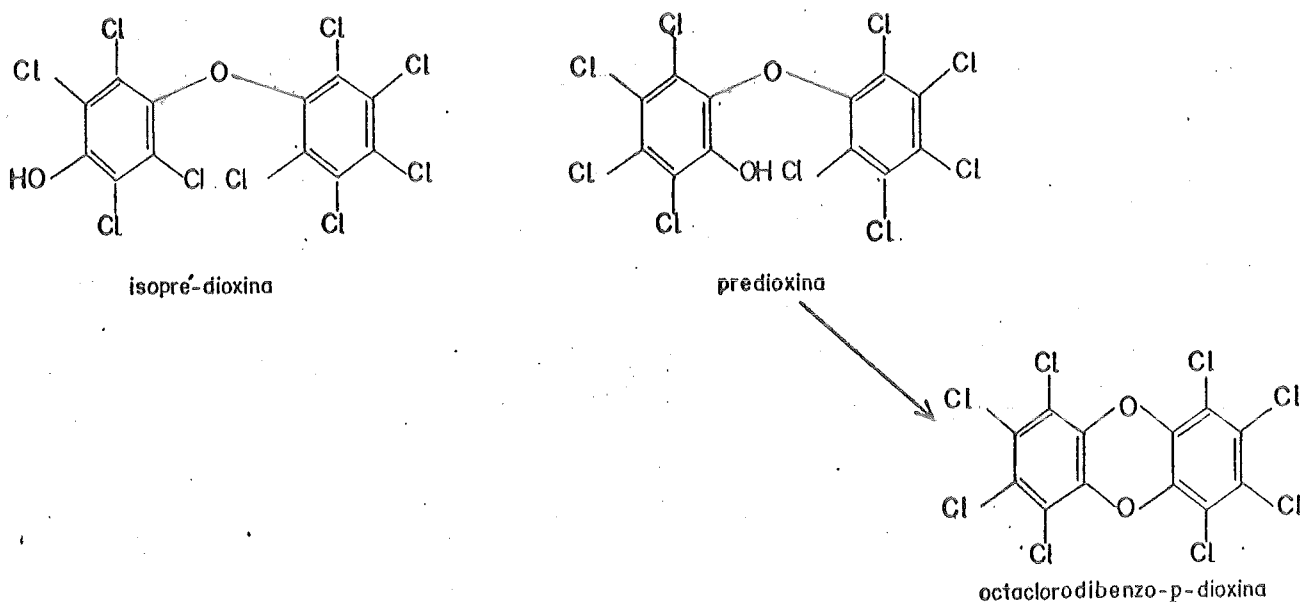
Fig. 1- Formação da 2,3,7,8 - TCDD a partir do 1,2,4,5-tetraclorobenzeno¹⁷



Na síntese comercial do pentaclorofenol, substância largamente usada como bacteriostático e fungicida para preservação da madeira, são formadas octa, hepta e hexaclorodibenzo-*p*-dioxinas.

Em algumas formulações de pentaclorofenol foram detectados níveis de 1000ppm de octaclorodibenzo-*p*-dioxina, mas logo se comprovou que este valor era a soma da dioxina verdadeira e seu precursor hidroxidifenilêter, que recebeu o nome de pré-dioxina. Um outro difenilêter apresenta o grupo hidroxi em posição tal que a formação do anel não é possível, sendo este denominado isopré-dioxina¹⁰ (Fig.2)

Fig. 2 - Formação da octaclorodibenzo-*p*-dioxina



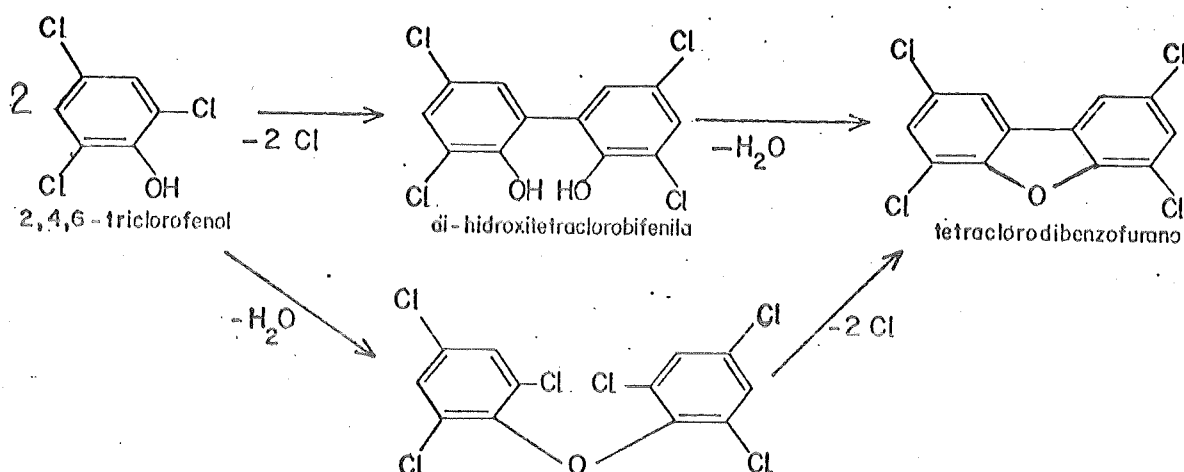
Além destas três substâncias (isopré-dioxina, pré-dioxina e dioxina) pode ainda ser encontrado um análogo desta série, - originado pela reação de uma molécula de pentaclorofenol com outra de tetraclorofenol, a qual pode estar presente como impureza.

Fenóis clorados também podem ser produzidos por cloração do fenol empregando um sal de ferro como catalizador e, neste - caso, contrariamente ao verificado no processo alcalino, não são detectadas dioxinas, mas grandes quantidades de pré-dioxinas e isopré-dioxinas são formadas.¹⁰

Na obtenção do 2,4,6-triclorofenol por cloração direta foram detectadas di-hidroxibifenilas policloradas resultantes da desalogenação de duas moléculas do triclorofenol. Tais bife-
nilas, por desidratação, podem originar dibenzofurano. Este

mesmo dibenzofurano pode ainda ser formado pela desidratação de duas moléculas de triclorofenol e posterior desalogenação¹⁰. (Fig.3)

Fig. 3 — Formação de dibenzofurano policlorado



A TCDD é também produzida quando a vegetação tratada com 2,4,5-T é queimada.⁹

A altas temperaturas a TCDD pode ser degradada e por isto a Comissão Italiana encarregada do problema de Seveso recomendou a construção de um forno para até 1200°C de temperatura a fim de incinerar a vegetação e o material de demolição de edifícios das zonas contaminadas. A incineração a temperaturas iguais às dos incineradores municipais apenas vaporiza a TCDD, auxiliando sua dispersão ambiental.¹⁷

Algumas dibenzo-p-dioxinas cloradas e alguns dibenzofuranos clorados mostram elevada toxicidade e as companhias responsáveis pela presença dessas substâncias em seus efluentes precisam ser alertadas, a fim de adotar medidas adequadas para evitar a contaminação ambiental.¹

Existe a possibilidade de que a TCDD lançada no ambiente se acumule na cadeia alimentar, mercê sua estabilidade química e sua natureza lipofílica.¹

2. COMPORTAMENTO DAS DIBENZO-P-DIOXINAS CLORADAS NO AMBIENTE

Conforme trabalho realizado em 1976, por Crosby e Wong, formulações de herbicidas contendo quantidades conhecidas de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina espalhadas sobre folhas (vegetais), solo e placas de vidro e expostas à luz solar, perderam a maior parte ou totalmente a TCDD após um dia, principalmente em virtude da desalogenação fotoquímica. A despeito da conhecida persistência da TCDD pura, ela não é estável como contaminante de herbicidas espargidos na forma de um filme delgado e expostos à luz solar.

Segundo Matsumura e Benezet¹³ a TCDD não se acumula nos sistemas biológicos da mesma maneira que o DDT. Ainda de acordo com os mesmos autores, de um total de 100 tipos de microorganismos ensaiados e capazes de degradar praguicidas persistentes, apenas 5 mostraram alguma capacidade para transformar a TCDD.

Em julho de 1976 a explosão de uma usina em Séveso, Itália, lançou na atmosfera triclorofenol e quantidades importantes de dioxina. Em outubro algumas famílias residentes nas zonas atingidas puderam voltar às suas casas, uma vez que as análises feitas com amostras de solo superficial revelaram que as taxas de dioxinas presentes haviam diminuído a níveis aceitáveis. Contudo tal diminuição não significava um desaparecimento milagroso da dioxina, já que várias indicações sugeriram que a dioxina foi espalhada para além de Seveso. Este fato não causa surpresa, porque após o uso de desfolhantes no Vietnã, a dioxina foi encontrada em fígados de peixes que viviam em 7 lagoas distanciadas 300 Km do local de aplicação.

3. TOXICIDADE

Nas décadas de 50 e 60 vários episódios de cloroacne foram relatados entre trabalhadores de fábricas de 2,4,5-T e pentaclorofenol na Alemanha, França, EUA, Holanda, Inglaterra e Checoslováquia.^{16,20}

Um episódio tóxico atribuído à TCDD aconteceu no Missouri em 1971, devido ao emprego de óleo usado e contaminado com TCDD para tratamento de pistas de corrida de cavalo com a finalidade de evitar a formação de poeira. O resultado foi a enfermidade de uma pessoa e a morte de 48 cavalos e de numerosos animais menores.¹¹

Kimming e Schulz¹² observaram que a acne podia ser provocada em coelhos pela aplicação dérmica do triclorofenol grau técnico contaminado com várias dibenzo-p-dioxinas cloradas e dibenzofuranos clorados. O mais potente composto desencadeador da acne foi a TCDD.

Bleigberg e colaboradores² observaram em 29 trabalhadores de uma fábrica de 2,4,5-T acne de origem industrial e comprovaram que 11 apresentavam porfirinúria e outros mostravam porfiria cutânea tarda, uma moléstia caracterizada por : (1) produção exagerada de porfirinas pelo fígado, (2) aumento na eliminação das porfirinas urinárias, (3) fragilidade e fotossensibilidade da pele, com formação de bolhas nas áreas expostas ao sol, (4) hiperpigmentação cutânea e hirsutismo. Precauções tomadas visando reduzir as quantidades de TCDD confirmaram ser este o agente causador das alterações descritas - por Bleigberg, visto que a acne e a porfiria diminuíram.

Estudos realizados por Schwetz e colaboradores⁶ conduziram às seguintes conclusões :

1) a 2,7-diclorodibenzo-p-dioxina e a octaclorodibenzo-p-dioxina tem baixa toxicidade a curto prazo.

2) a 2,3,7,8-TCDD apresenta toxicidade extremamente elevada.

3) a hexaclorodibenzo-p-dioxina é altamente tóxica, porém não tanto como a 2,3,7,8-TCDD.

4) as dibenzo-p-dioxinas cloradas não são iguais em suas propriedades tóxicas. As propriedades dos diferentes isôme-

ros variam, tornando-se importante sua identificação. Assim, por exemplo, a 2,3,7,8-TCDD é altamente embriotóxica e um potente produtor de acne, contudo, o isômero 1,2,3,4-TCDD não é embriotóxico e não produz acne.

4. TOXICOCINÉTICA

Nos vertebrados a TCDD é absorvida por via cutânea e digestiva. No rato tende a se acumular preferencialmente no fígado e nas gorduras, onde níveis estáveis são atingidos. No macaco, na pele, trato digestivo e glândulas adrenais. Sua biotransformação é extremamente lenta: no macaco, uma semana após absorção de uma dose de TCDD tritiada, 3,75% da radioatividade é encontrada nas fezes totais e 1% na urina⁶.

O conhecimento da ação sobre o homem deriva principalmente da observação de trabalhadores expostos. A absorção da TCDD ocorre pelas vias digestiva, cutânea e respiratória e a lipossolubilidade do tóxico faz prever sua deposição nos tecidos adiposo e nervoso²⁰.

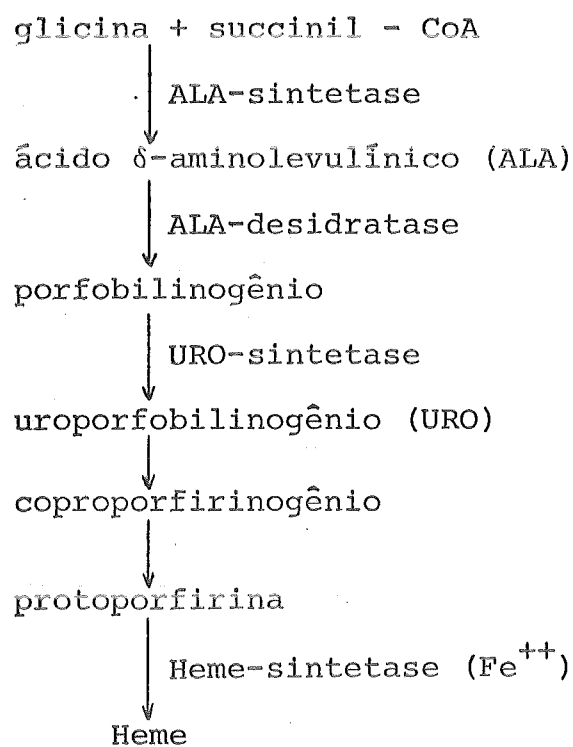
A TCDD é extremamente estável nos sistemas biológicos. A meia-vida biológica para o rato é de 24 dias e até 20 dias após a administração não foram encontrados produtos de biotransformação, nem mesmo depois da incubação "in vitro" com microsossomos hepáticos¹⁶. Em contraste a dibenzo-p-dioxina é rapidamente biotransformada pelo sistema microsossomal hepático em derivados polares.¹⁶

5. TOXICODINÂMICA

O TCDD é um indutor da ALA-sintetase hepática em embriões de frango¹⁶. Woods¹⁹ relatou que a administração de TCDD não produz alteração na atividade da referida enzima em ratos, camundongos e cobaias.

Por outro lado Goldstein et al¹⁶ observaram que apesar de a TCDD produzir uma moderada indução da ALA-sintetase em ratos, acontece uma acumulação de porfirinas hepáticas. (Fig.4).

FIG.4 - Biossíntese do Heme¹⁹



A TCDD é também indutora de diversas enzimas microsossomais do grupo das mono-oxigenases e das aril-hidroxilases, em particular a benzopireno-hidroxilase, glucuronil-transferase, -anilina-hidroxilase. A atividade da TCDD foi demonstrada como 100 mil vezes mais potente do que aquela de outros indutores como o-fenobarbital e o 3-metilcolantreno. Sobre outras -enzimas microsossomais parece acontecer uma inibição : a atividade de desmetilação oxidativa da etilmorfina, da aminopirina, da benzfetamina, por exemplo, está diminuída.²⁰

Também a síntese de DNA está deprimida.²⁰

Há evidências claras de que as dibenzo-p-dioxinas cloradas particularmente a TCDD, sejam mutagênicas para bactérias e teratogênicas para os mamíferos.⁸

Os efeitos a longo prazo da TCDD não são ainda bem conhecidos. Os médicos vietnamitas assinalam um aumento importante da incidência de tumores hepáticos, que passou de 3 para 9% do total de tumores entre os anos de 1962 e 68, e também uma elevação do número de mães formações congênitas, atribuindo tais fatos ao uso do agente laranja durante a guerra da Indochina. É certo que o "agente laranja" (mistura de partes iguais dos ésteres n-butílicos do 2,4-D e 2,4,5-T)¹⁶ continha níveis de TCDD que, por vezes, alcançaram várias dezenas de ppm. Não foram relatados, conforme Dally,¹⁸ casos de tumores hepáticos entre os trabalhadores contaminados por ocasião do acidente de Derbyshire, Inglaterra, em 1968.

A patologia humana devida à ação da TCDD é a seguinte²⁰:

- cloroacne, caracterizada por dermatose seborreica obstrutiva, que se manifesta com comedomas, pústulas, cistos e de difícil tratamento, longa duração e suscetível de deixar - graves cicatrizes permanentes.
- alterações cutâneas diversas, como hiperpigmentação, seboréia graxa isolada, eritema fotossensível.
- queda de cabelo e, opostamente, crescimento anormal do resto do sistema pilífero (hirsutismo)
- distúrbios no SNC e periférico incluindo perda da audição, do paladar, do odor e degenerações nervosas.
- alterações hepáticas, gastrointestinais e renais.
- distúrbios do ritmo e da nutrição cardíacas.

- porfiria cutânea tarda com porfinúria
- perturbações da função da tiróide e do pâncreas
- síndrome neurastênica com perda da capacidade de concentração e da memória, apatia, insônia, instabilidade emocional, ansiedade e irritabilidade, diminuição da libido.

Este quadro clínico é evidenciado não apenas na fase aguda - seguida à exposição, mas também vários meses após haver ocorrido a absorção.

Todas as observações relatadas tornam claro que estes compostos são potencialmente perigosos para a saúde humana e devem - ser evitados. A TCDD é, sem dúvida, um perigo potencial e real. Aqueles que de alguma maneira estão expostos a estes - compostos devem adotar rígidos procedimentos de segurança.⁸

INSTITUTO DE TECNOLOGIA E SANEAMENTO AMBIENTAL
 BIBLIOTECA

B I B L I O G R A F I A

1. Baughman, R & Meselson, M. An analytical method for detecting TCDD (dioxin): levels of TCDD in samples from Vietnam Environ. Health Persp., N.C., 5 : 27 - 35, 1973.
2. Bleigberg, J.; Wallen, M.; Brodtkin, R.; Appelbaun., I. Arch Dermat., 89 : 793-797, 1964, in Poland, A. & Andrew, K. 2, 3,7,8 - Tetrachlorodibenzo-p-dioxin : environmental contaminant and molecular probe. Federation Proc., Washington , D.C., 35 : 2404 - 2411.
3. BUU-Hoi. N.P. et al. Preparation, propriétés et indentification de la "dioxine" (tetrachloro-2,3,7,8-dibenzo-p-dioxine) dans les pyrolysats de defoliants a base d' acide - thrichloro-2,4,5-phenoxy-acetique, et de ses esters et des vegetaux contaminnés. C.R. Acad. Sci., Paris, 273 Série D 708-711, 1971.
4. Chemical Abstract - Chemical Substance Index, 85 : 1809 , 1976.
5. Crosby, D.G. & Wong, A.S. Environmental degradation of 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Science , Washington, D.C., 195 : 1337 - 1338, 1976.
6. Dally, S. Toxicité de la "dioxine". La Nouvelle Presse Médicale, Paris, 5 : 2803 - 2804, 1976.
7. Giorgini, E. Retour à Seveso. La Recherche, Paris, 9 : 71, 1978.
8. Huff, J.E. & Wassom, J.S. Health hazards from chemical impurities: Chlorinated dibenzo-dioxins and chlorinated dibenzofurans. Intern. J. Environ Studies, Washington, D.C. 6:13-17, 1974.
9. Hussain, S.; Ehrenberg, L., Löfroth, G., Gejvall, T. Mutagenic effects of TCDD on bacterial systems. Ambio, Stockholm, 1 : 32 - 33, 1972.

10. Jensen, S. & Renberg, L. Chlorinated dimers present in several technical chlorophenols used as fungicides. Environ. Health Persp., N.C., 5 : 37 - 39 , 1973.
11. Kimbrough, R.O.; Carter, C.D.; Liddle, J.A., Cline, R.E.; Phillips, P.E. Epidemiology and pathology of a tetrachlorodibenzodioxin poisoning episode. Arch. Environ. Health, Washington, D.C., 32(2) : 77 - 85, 1977.
12. Kimning, J. & Schulz, K. Dermatologica, 115 : 540-546, 1957, in Hussain. S.; Ehrenberg, L.; Löfroth, G.; Gejvall, T. Mutagenic effects of TCDD on bacterial systems. Ambio, Stocklom, 1 : 32 - 33, 1972.
13. Matsumura, F. & Benezet, H.J. Studies on the bioaccumulation and microbial degradation of 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Environ. Health Pers., N.C., 5 : 253 - 258 1973.
14. Merck Index . Published by Merck and Co., Rahway, N.J. ; 9th : 3206, n. 3210
15. Mingoaia, Q. Profilo chimic della diossina "TCDD" e composti correlati, Chronache Farmaceutiche, Milano, 19(5):206-209 1976.
16. Poland, A. & Andrew, K. 2,3,7,8- Tetrachlorodibenzo-p-dioxin : environmental contaminant and molecular probe. Federation Proc., Washington, D.C., 35 : 2404 - 2411, 1976.
17. Rawls, R.L. & O'Sullivan, D.A. Italy seeks answers following toxic release. Chemical and Engeeneering News, Washington, D.C., 54 (35) : 27 - 29, 1976.
18. Schwetz, B.A., Norris, J.M.; Sparsch, G.L.; Rowe, V.K., Gehring, P.J., Emerson, J.L.; Gerbig, C.G. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. Environ. Health Persp., - N.C., 5 : 87 - 99, 1973.

19. Woods, J.S. - Studies of the effects of 2,3,7,8-tetra_uchlorodibenzo-p-dioxin on mamalian hepatic δ -aminolevu_ulinic acid synthetase. Environ. Health Persp., N.C., 5: 221 - 225, 1973.
20. Zedda, S.; Cirila, A.M.; Sala, C. Contaminazione acciden_utale da tetrachlorodibenzoparadiossina. Considerazioni - sull'episodio I.C.M.E.S.A. Med. Lavoro, Milano, 67 : 371-378, 1976.



Dra. Nilda de Fernícola
Divisão de Toxicologia

*De acordo com o texto no
que se refere ao cumprimento
parcial do TV 1943 - STAR 18*

Ernesto Ronchini Lima
Engº Ernesto Ronchini Lima

Gerente de Estudos Especiais-Ar

B I B L I O T E C A	
DEVOLVER EM	DEVOLVER EM

Data Agudo:	18/7/91
Nome:	
Nº de matrícula:	
Curso:	
Data entrega:	18/7/91