

DIOXINAS: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Batista, Carla I. S.*; Pereira, Sérgio A. F.

Serviço de Patologia Clínica, Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco

Definição

Dioxina é o termo habitualmente utilizado para designar *dibenzo-p-dioxina policlorada (PCDD)*. Tem, na sua estrutura, dois anéis benzeno ligados por átomos de oxigénio e 8 posições para ligar átomos de hidrogénio ou cloro, permitindo a formação de 75 possíveis congéneres. A toxicidade de cada congéneres depende do número de átomos de cloro ligados e da sua posição na molécula. A dioxina mais tóxica é a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8 TCDD) com 4 átomos de cloro nas posições 2,3,7 e 8. Tem como características ser inodora incolor e lipossolúvel.

Origem

As dioxinas são subprodutos não intencionais de muitos processos industriais nos quais o cloro e produtos dele derivado são produzidos, utilizados e eliminados. As suas principais origens são as indústrias metalúrgica, siderúrgica, de celulose e papel, química que utilize produtos clorados; incineração de resíduos sólidos urbanos, de resíduos perigosos, de resíduos hospitalares, de lamas de depuração; reciclagem de metais; incêndios florestais e combustão de biomassa, incêndios de bifenil policlorados (PCBs) e cloratos de polovinila (PVCs). Os humanos são diariamente expostos às dioxinas através do consumo de comida, água e também por inalação de ar contaminado.

Mecanismos de actuação

As suas principais vias de exposição são a inalatória, a oral e a cutânea. A toxicidade das dioxinas depende da própria estrutura molecular, mas também da espécie, do sexo e da idade do organismo afectado e, devido à sua elevada lipossolubilidade, estes compostos tendem a acumular-se no tecido adiposo. O mecanismo de acção das dioxinas melhor estudado é aquele que é mediado pelo receptor aril hidrocarboneto (Ah). Nesta via de actuação, as dioxinas ligam-se ao receptor Ah fazendo com que a enzima aril hidrocarboneto nuclear transferase se ligue ao receptor Ah formando deste modo um complexo químico que se liga ao DNA. Este complexo uma vez ligado ao DNA pode, por um lado, activar a codificação de enzimas do complexo do citocromo P450 com o intuito de libertar o organismo do agente químico mas, por outro lado, podem ser activados genes que resultam na disfunção e diferenciação do crescimento celular. No entanto, a própria estrutura da dioxina interfere na ligação ao receptor aril e consequentemente na resposta. Há outros mecanismos de toxicidade das dioxinas que não são mediados pelo receptor Ah, como a sua interacção com hormonas, enzimas e alterações nas concentrações de amins biológicas. As dioxinas tratam-se de disruptores endócrinos, mimetizando a própria hormona, interagindo com o receptor hormonal específico e desencadeando alterações que a hormona desencadearia. Tal acontece com hormonas esteróides. Podem também bloquear a acção hormonal ocupando os receptores para a ligação com a hormona inibindo assim a via de acção hormonal específica.

Efeitos tóxicos

1. Alterações reprodutivas

Em humanos registaram-se efeitos similares aos descritos noutros mamíferos sendo importante realçar que a exposição a dioxinas *in útero* pode resultar num atraso do desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e do crescimento na puberdade. Na fase adulta pode assistir-se à diminuição da fertilidade, a ciclos menstruais anormais e a menopausa prematura. O TCDD aumenta a morte celular apoptótica de células da granulosa luteinizada de ovários humanos, de forma dose-tempo-dependentes e a sua exposição é uma das principais causas de endometriose. No homem a qualidade do esperma reduz-se e as concentrações de testosterona são afectadas, principalmente quando a exposição às dioxinas é prolongada mesmo com baixos níveis do composto.

2. Alterações no sistema nervoso e comportamentais

Em crianças expostas a dioxinas durante a gestação observou-se um défice na precisão dos processos intelectuais e deficiências no sistema nervoso central. Em adultos expostos a estas substâncias há que mencionar a falta de libido e impotência, encefalopatias, neuropatias, alterações da visão e da memória visual, do sabor, do olfacto, alterações dos sonhos, depressão, angústia e perda da energia vital. Estas alterações podem resultar da interacção do sistema neuroendócrino, devido, por exemplo, à diminuição dos níveis de T4 em indivíduos cujas mães estiveram expostas a dioxinas durante a gestação; e do sistema neuropsicológico onde se observou que certas dioxinas podem diminuir as dopaminas no córtex cerebral.

3. Alterações endócrinas

Humanos expostos a TCDD demonstraram de uma forma geral uma diminuição do nível da testosterona. Uma das causas dessas alterações hormonais é a exposição perinatal a TCDD que causa malformações no aparelho reprodutor, diminuição da espermatogénese e alteração do comportamento sexual. Foi claramente demonstrado que o TCDD tem efeito anti-estrogénico inibindo as respostas induzidas por estrogénios em animais de laboratório e em linhagens celulares de cancro da mama. A exposição a misturas de dioxinas durante o período perinatal diminui o nível de hormonas tiroideias embora nem todas as dioxinas tenham este efeito. Foi também descrito que a exposição a TCDD promove o desenvolvimento de Diabetes mellitus.

4. Alterações imunológicas

Nos humanos, a exposição às dioxinas pode alterar a maturação das células do timo e a migração das células da medula óssea até este. Os efeitos mais adversos são alterações na relação entre linfócitos *helper* e linfócitos CD4; e alterações nos linfócitos CD29 relacionados com a memória imunológica. Estas alterações são um factor de risco para o aumento de doenças infecciosas e de alguns tipos de cancro.

5. Alterações no desenvolvimento

Foi relatado que as dioxinas causam toxicidade durante o desenvolvimento em mamíferos, como o crescimento reduzido, malformações estruturais, alterações funcionais e mortalidade pré-natal. Efeitos tóxicos semelhantes no desenvolvimento foram relatados em humanos expostos a altos níveis de dioxinas. A exposição *in útero* e pós-natal ao TCDD induz à disfunção neurofisiológica bilateral nos lobos frontais com o hemisfério esquerdo mais desviado.

6. Carcinogénese

O TCDD é o mais potente carcinogénio até hoje testado em ratos, tratando-se de um carcinogénio de múltiplos estágios, aumentando assim a incidência de tumores em locais não primário. Em 1997 a Agência Internacional de Pesquisa do Cancro (AIPC) classificou o TCDD como carcinogénio do grupo 1, para o ser humano. A frequência da mortalidade por cancros combinados e por cancro do pulmão aumentou em trabalhadores expostos ao TCDD no local de trabalho. Também é sugerido que os sarcomas de tecidos moles podem estar associados com a exposição a PCDDs. A exposição pré-natal a TCDD está correlacionada com alterações na diferenciação da glândula mamária aumentando a susceptibilidade ao carcinoma mamário.

As dioxinas tratam-se de um produto que resulta principalmente da actividade humana, que por poder chegar ao organismos humano de múltiplas e frequentes formas e por causar alterações a tantos níveis no organismos humano, deve ser tratado como um problema de saúde pública.