

NEWS IN RISK

NITRATOS e NITRITOS



Carlos Eduardo Matos dos Santos

Farmacêutico e Toxicólogo,
Mestrando em Saúde
Pública, FSP/USP

Os nitratos e nitritos são compostos que podem ter origem natural (ciclo biogeoquímico do Nitrogênio) e antropogênica, neste último caso, a partir do uso de compostos à base de nitrogênio, especialmente fertilizantes como nitrato de potássio, nitrato de amônia e outros.

Rotas de exposição

Os indivíduos podem ser expostos em maior grau pela dieta (uso de fertilizantes em culturas podem aumentar níveis de nitratos em alimentos) e pela ingestão de água (devido a alta mobilidade das substância a partir dos solos contaminados). Nitratos tem sido também detectados em leite materno, devido ao aumento do consumo de altos níveis de nitrato pela mãe (ATSDR, 2011; USEPA, 2007).

Quando liberado no ambiente, o nitrito pode ser convertido a nitrato em águas subterrâneas ou superficiais (ATSDR, 2011).

Toxicocinética e biodisponibilidade

Um estudo mostrou que o nitrato em vegetais crus ou cozidos teve biodisponibilidade absoluta de 100% (VELZEN, 2008). Estima-se que 5% do nitrato ingerido é reduzido a nitrito pelas bactérias da mucosa oral (IARC, 2010).

Toxicidade aguda

A exposição excessiva aos nitratos e nitritos pode provocar uma condição de metemoglobinemia aguda. Sabe-se que o oxigênio é transportado pela hemoglobina com o ferro em seu estado ferroso (Fe^{2+}), e que a exposição excessiva pode alterar o ferro para a forma férrica (Fe^{3+}). Sabe-se que esta hemoglobina alterada

Toxicidade crônica

A IARC(2010) classificou o nitrato e nitrito ingeridos como grupo 2A (provável carcinogênico para humanos), em condições que podem resultar em nitrosação (atualmente se sugere que a indução de tumores é provocada via síntese endógena de compostos N-nitrosos). Existe um ciclo do nitrogênio endógeno que envolve nitrato e nitrito, formas que são inter-conversíveis *in vivo*. Agentes nitrosantes originados a partir do nitrito exposto a condições ácidas (como do trato gastrointestinal) reagem com compostos nitrosáveis, sobretudo aminas e amidas secundárias, gerando compostos N-nitrosos.

Apesar de baixos níveis na dieta natural humana, o aumento da exposição humana em casos de contaminação ambiental pode representar sérios riscos de curto e longo prazo.

Os níveis de nitrato em água podem aumentar em decorrência da lixiviação ou escoamento de solos contaminados, sendo que em condições de anaerobiose podem resultar na formação e persistência de nitrito. Os agentes não são voláteis e tendem a manter-se no meio aquoso. Os sais de nitrato são altamente solúveis e móveis, migrando facilmente para a água quando sua concentração excede quantidade aproveitada pelas plantas (Health Canada, 2011).

Considera-se que o nitrito é 10 vezes mais potente que o nitrato sob uma base molar em relação à formação de metemoglobina (WHO, 2004), sendo que as doses tóxicas de nitrito que provocam metemoglobinemia variam de 0,4 a mais de 200 mg/kg peso corpóreo (IARC, 2010).

provoca uma perda da capacidade do transporte de oxigênio pelo sangue (anoxia).

Devido à anoxia, podem ser observadas alterações cardiovasculares e efeitos neurológicos (dores de cabeça, náuseas, depressão do sistema nervoso e perda de consciência). Níveis maiores que 50% de metemoglobinemia são potencialmente fatais.

Estas reações de nitrosação são potencializadas pela ingestão adicional de nitratos e nitritos, sendo que alguns compostos n-nitrosos são conhecidos carcinogênicos (IARC, 2010).

Estudos epidemiológicos indicam associação entre exposição a altos níveis de nitratos e aumento da incidência de tumores de cérebro, leucemia, e tumores de nasofaringe em crianças. Outros efeitos crônicos incluem: diabetes em crianças, aumento de diurese, depósito de amido e sangramento do baço (USEPA, 2007).



BASES PARA CONTROLE E REDUÇÃO DA EXPOSIÇÃO

Grupos susceptíveis

A exposição materna a altos níveis de nitratos e nitritos pode representar sérios riscos de aborto, nascimento prematuro, anemia e pré-eclâmpsia (ATSDR, 2011).

A exposição fetal a altos níveis de nitrato pela água pode provocar retardamento do crescimento intrauterino, Síndrome da Morte Súbita, efeitos cardíacos e aumentar os riscos de defeitos no sistema nervoso (USEPA, 2007).

Crianças com menos de 4 meses apresentam naturalmente ainda a hemoglobina fetal, uma forma mais susceptível a metemoglobinemia que a hemoglobina dos adultos.

Além do risco de metemoglobinemia fetal, bebês possuem trato gastrointestinal mais alcalino, com favorecimento do crescimento de microorganismos que podem reduzir acentuadamente nitratos a nitritos (estes últimos, com maior potência de metemoglobinemia) a partir da ingestão de água contaminada. A ocorrência da chamada (síndrome do bebê azul) é um dos *endpoints* de maior preocupação da exposição a nitratos (ATSDR, 2011; USEPA, 2007).

O uso de medicamentos com compostos metemoglobinizantes pode potencializar os efeitos da exposição a nitratos e nitritos.

Monitorização ambiental e biológica

A monitorização ambiental envolve a determinação dos níveis de nitratos e nitritos em solo, água e alimentos, para a avaliação das rotas de exposição e melhor entendimento do cenário.

Para avaliação da exposição interna, medições das concentrações de metemoglobina podem ser usadas como biomarcador de efeito em bebês e crianças maiores.

LIMITES E PADRÕES TOXICOLÓGICOS

USEPA (*United States Environmental Protection Agency*)

A USEPA estabeleceu uma Dose de Referência (RfD) de 1,6 mg nitrato-nitrogênio*/kg/dia, equivalente a 7,0 mg de íon nitrato/kg/dia (1,5).

Considerando estudos de base, com 214 casos de metemoglobinemia, nenhum dos casos ocorreu em crianças que consumiram água com concentração inferior a 10 mg nitrato-nitrogênio/L (equivalente a uma dose de 1,6 mg/kg/dia). Em água com concentrações de 11 a 20 mg nitrato-nitrogênio/L* (equivalente a uma dose de 1,8 a 3,2 mg/kg/dia) ocorreram 2% de casos de metemoglobinemia. A partir do consumo de água com concentrações na faixa de 21 - 50 mg nitrato-nitrogênio¹ / L* (3,4 - 80 mg/kg/dia) e >50 mg nitrato-nitrogênio/L, ocorreram 17% e 81% dos casos de metemoglobinemia em crianças, respectivamente.

*Nota importante: 1 mg nitrato-nitrogênio = 4,4 mg de nitrato

Organização Mundial de Saúde

A OMS definiu o limite para água destinada ao consumo humano de 50 mg/L para nitrato (como íon nitrato ou 11mg/L como nitrato-nitrogênio), todavia, com a finalidade de proteção contra metemoglobinemia em bebês em exposição de curto prazo; e o limite de 3mg/L para o nitrito (como íon nitrito ou 0.9 mg/L como nitrito-nitrogênio), também com a finalidade de proteção contra metemoglobinemia em bebês em exposição de curto prazo (WHO, 2011). Tal limite envolve situações com aumento esporádico de nitrato (ex: aumento da concentração em sistemas de distribuição devido à cloraminação).

Com a nova classificação na IARC do agente (ingerido) como provável carcinogênico (Grupo 2A), tais limites devem ser revisados considerando o *endpoint* carcinogênico

REFERÊNCIAS

ATSDR- ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCE AND DISEASE REGISTRY. Nitrates and Nitrites Division of Toxicology and Environmental Medicine ToxFAGs (2011). Disponível em: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxfags/tf.asp?id=1186&tid=258>> acesso em maio de 2014.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resoluções do CONAMA: Resoluções vigentes publicadas entre setembro de 1984 e janeiro de 2012. Ministério do Meio Ambiente. Brasília: MMA, 2012. 1126p.

Health Canada. *Guidelines for Canadian Drinking Water Quality*. Water, Air and Climate Change Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch: Ottawa, Ontario, 2012.

IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Ingested nitrate and nitrite. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 94, 2010.

VELZEN, Agnes G. Van. The oral bioavailability of nitrate from nitrate-rich vegetables in humans. *Toxicology Letters*, Utrecht, v. 181, n. , p.177-181, 2008.

WHO – World Health Organization. *Guidelines for Drinking-water Quality*. v.1, 4ed. Geneva: 2011. 541p.

USEPA - U.S. Environmental Protection Agency. Nitrates and Nitrites: TEACH Chemical Summary. Toxicity and Exposure Assessment for Children's Health, 2007. Disponível em: <http://www.epa.gov/teach/chem_summ/Nitrates_summary.pdf> acesso em maio de 2014.

USEPA - U.S. Environmental Protection Agency. Consumer Factsheet on: NITRATES/NITRITES. National Primary Drinking Water Regulations. Disponível em: <<http://www.epa.gov/ogwdw000/pdfs/factsheets/ioc/nitrates.pdf>> acesso em maio de 2014.