

ESTUDOS DE TOXICOLOGIA DOS ISOCIANURATOS E SEUS DERIVADOS ORGÂNICOS – “HCL PLUS”

ESTUDO PUBLICADO EM: Environmental Health Perspectives Vol.69 pp 287-292

Por: Bruce G.Hammond, Steve J. Barbee, Takeshi Inoue, Norihisa Ishida, George J. Levinskas, Michel W. Stevens, Allen G. Wheeler e Tito Cascieri.

Cianuricos clorados são adicionados em piscinas como desinfetantes. Na presença de água este material hidrolisa nos produtos cianúrico e ácido hipocloroso. Para avaliar a segurança de uma exposição a estas substâncias, um extensivo programa de testes foi empreendido.

Esta resenha sumariza os resultados rigorosos e subscreve os testes de clorados isocianúricos. Verificados com seriedade e subsritos, os testes com cianúrico sobre reprodução, metabolismo, mutagênese e carcinogênese . Os resultados destes testes indicam que cloro isocianurico é seguro para usar em piscinas.

INTRODUÇÃO:

Derivado clorados de cianúrico e seus sais (cloro isocianúrico) são usados como desinfetantes e algicidas para piscinas e torres refrigeradoras e estão regularizados sob inspeção da Inspeção Federal de Inseticida, Fungicida e Raticida também são usados como saneadores em inúmeras de água, o cloro isocianúrico cianúrico e ácido hipocloroso: bactericida e agente oxidante. hipoclorito em presença de desinfetante em piscinas.



O potencial humano à seu uso para estabilizar o Trabalhadores também

isocianúrico durante a manufatura e embalagem. Para avaliar os riscos à sua exposição, uma variedade de estudos toxicológicos foram empreendidos tanto com cloro isocianúrico, como cianúrico. Esta resenha resume os resultados publicados dos estudos de toxidade e informações inéditas desenvolvidas por membros da companhia da Indústria Ad Hoc Comitê Isocianúrico. Todos os últimos estudos foram sido submetidos à Agencia de Proteção Ambiental Americana (EPA) para assistir ao registro destes materiais sob a fiscalização da FIFRA.

exposição ao cianúrico resulta em hipoclorito em piscinas. estiveram expostos ao cloro

ESTUDOSTOXICOLÓGICOS DO CLORO TOXICIDADE AGUDA

Dicloro e tricloro isocianúrico são considerados não mais que pouco tóxico quando administrado como dose individual em ratos. Para LD 50, os valores são classificados de 600 a 1520 mg/kg. Estas substâncias praticamente não são tóxicas quando aplicadas como uma dose única em pele de coelho, uma vez que LD50 derme é estável a mais que 5000 mg/kg .

Cloro isocianúrico é geralmente corrosivo quando aplicado em olho de coelho e altamente irritante ou corrosivo para pele de coelho quando aplicado sob condições de absorção por 24 horas, de acordo com procedimentos especificados pela Divisão Federal de Substâncias Perigosas (FHSA). Todavia quando testado em 4 hr Departamento de Transporte (DOT) , estes materiais não são corrosivos para a pele do coelho.

TOXICIDADE SUBCRÔNICA

Vários estudos de inalação foram conduzidos com ratos expostos a cloro isocianúrico em pó. Um primeiro estudo forneceu uma pequena informação nos detalhes experimentais, o LC 50 de tricloro isocianúrico em pó mostrou ser 25 mg/m² (1). Como parte desta investigação, 1,88 mg/m² de tricloro isocianúrico em pó, administrado 4hr/dia durante 10 semanas, resultou em 30% de mortalidade em ratos.

Verificou-se em estudos mais recentes de inalação com dicloro isocianúrico (2) e tricloro isocianúrico, não combinaram com estes resultados. Nestes estudos, grupos de 10 machos e fêmeas CD de ratos foram expostos separadamente ao dicloro isocianurico e ao tricloro isocianurico em pó até níveis de exposição analíticos de aproximadamente 3, 10 e 30 mg/m³ por 6 hr/dia, 5 dias/semana num total de 4 semanas. A massa média de diâmetro de cloro isocianurico em pó classifica-se em 2.1 a 4.5 µm (a substância foi peneirada para produzir partículas respiráveis). Contrário ao primeiro relatório nenhuma mortalidade ocorreu nos animais testados em cada um dos estudos. Reações adversas foram observadas em ambos os estudos particularmente nas altas doses nos animais durante o período de exposição e incluindo umidade, secreção nasal, excesso de salivação, lacrimejamento, e respiração difícil. Por causa deste sedimento de pó na pele dos ratos, eles, sem dúvida, ingeriram a substância teste durante "o limpar-se". Aparentemente foi observado mudança no peso corporal, peso de órgãos sob os parâmetros clínicos, especialmente em animais de alta dose. Todavia, estas mudanças não foram constantemente observadas em ambos os estudos, com exceção do aumento de peso do pulmão, o que foi observado em ratos com alta dose em ambos os estudos. **Nenhuma mudança notável de patologia grave foi observada nos animais testados e sacrificados após o estudo.**

Exames microscópicos de tecidos de animais com alta dose não revelaram nenhuma mudança que fosse atribuída ao tratamento. (Animais administrados com tricloro isocianurico foram sacrificados 4 dias após a exposição ter terminado.) A baixa exposição a concentração de 3mg/m³ foi considerado um nível de não efeito em ambos os estudos.

A dose diária de cloro isocianurico pó administrada em ratos nos dois estudos foi aproximadamente 0,64 mg/kg para o mais baixo nível de exposição. Esta dose foi calculada considerando que o volume de ar inspirado por um rato acima de 6hr por período de exposição é 0,086 m³. A dose administrada comparável ao homem (volume total de ar inspirado em 8 hr é de 10,4 m³) exposto a 0,5 mg/m³ de cloro isocianurico pó (um nível não irritante baseado no trabalho experimental da Monsanto) pode ser estimado ser cerca de 0,074 mg/kg. Este nível de exposição é mais baixo que um fator 8 de nível de exposição de não efeito em ratos.

Cloro isocianurico também foi administrado em alimentos e em água aos ratos para avaliar seu potencial tóxico (subcrônico). Em um dos estudos, dicloro e tricloro isocianurico foram administrados separadamente em água potável até a concentração de 0, 400, 1200, 4000 e 8000 ppm para 59 dias. Cada grupo tratado consistiu em 5 animais-grupo por sexo exceto o grupo controle (10/sexo). Mortalidade e sinais adversos (respiração difícil, diminuição de atividade) foi observada em 4000 ppm e, especialmente, com o grupo ao qual foi administrado 8000 ppm de dicloro ou tricloro isocianurico. Os animais deste grupo também apresentaram redução no peso corporal, no alimento e água consumidas. (A água consumida foi reduzida em todos os grupos-tratamento provavelmente devido a não palatibilidade). Parâmetros hematológicos, análises químicas e análise de urina foram avaliados em todos os grupos-tratamento até o final do estudo. A maioria dos valores estavam dentro dos limites estabelecidos embora o volume de urina e creatinina urinária, tenham tido redução relativa para machos administrados com 8000 ppm de cloro isocianurico. Na necropsia; animais administrados com 8000 ppm de cloro isocianurico exibiram uma crescente incidência de sangramento no trato gastrointestinal. (Nenhuma histopatologia foi realizada nestes animais). Com exceção da redução de consumo de água, as administrações de 400 ppm (machos) e 1200 ppm (fêmeas) com cloro isocianurico não causaram observações de efeitos adversos nos animais testados. Estas descobertas ordenam que a ordem de não efeito é de aproximadamente 50 a 130 mg/kg, dependendo do sexo dos animais.

Em um outro estudo de subcronicidade, dicloro isocianurico foi incorporado na dieta de rato albino até a concentração de 0, 2000, 6000 e 12000 ppm. Grupos de 10 animais/sexo foram administrados dietas-teste durante 13 semanas. Peso corporal e consumo de alimentos foram reduzidos em dois grupos-tratados com maiores concentrações. A mortalidade foi limitada a uma fêmea com alta-dose. Parâmetros urinários e hematológicos não foram afetados em nenhum dos tratamentos.

Com relação ao peso, rim e fígado tiveram um aumento entre os animais administrados com alta dose, em ambos os sexos. Não foi observado mudanças graves com dose ou microscopia patológica em nenhum dos animais testados.

O nível de não efeito foi considerado sendo de 2000 ppm de dicloro isocianurico com equivalência a consumo diário de 100 mg/kg.

TERATOLOGIA

Dicloro isocianurico foi administrado cevando camundongas grávidas até a dose de 0,25 e 100 e 400 mg/kg durante o período de maior organogênese (6-15 dias de gestação) (3). Cada grupo-tratamento consistindo em 30 camundongas. Ocorreu aproximadamente 50 % de mortalidade em animais com alta dose, devido irritação no trato gastrointestinal. O peso corporal foi significativamente reduzido para animais de alta dose, e menor para os outros grupos.

Não houve evidência de que dicloro isocianurico fosse tóxico fetal com número significativo de vida/morte fetais e a reabsorção foi comparável para o controle e grupos tratados. A taxa sexual e peso corporal de neonatal foi similar para todos os grupos. Não houve diferenças aparentes na incidência de malformação externa ou anomalias internas entre os vários grupos. Um atraso na ossificação do esqueleto foi aparente em fetos dos animais com alta dose. Atrasos na ossificação ocorrem freqüentemente com doses que causam toxicidade maternal e não foi considerado no referido composto. A incidência de outras anomalias esqueléticas foi comparável para todos os grupos. **Não houve evidência de que dicloro isocianurico fosse tóxico-fetal ou teratogênico em camundongos.**

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS SOBRE CIANURATO.

TOXICIDADE AGUDA.

Ácido isocianurico é praticamente atóxico quando administrado tanto como dose única oral ou intradérmica. A oral LD 50 em ratos é maior que 10.000 mg/kg; a LD 50 dérmica em coelhos é maior que 7940 mg/kg. De acordo com a FHSA nos testes em coelhos. O ácido isocianurico é um fraco irritante dos olhos (1.5/110) e não irrita pele de coelho.

ESTUDOS DE METABOLISMO

Na série de estudos sobre metabolismo, o isocianúrico tem mostrado ser prontamente eliminado do corpo sem mudanças. Em um estudo, isocianurato de sódio foi administrado em ratos, dose única, de 5 mg/kg (oral, via intravenosa) e 500 mg/kg (via oral) (4). A eliminação meia-vida foi de 30 a 60 minutos até 5 mg/kg e 2,5 hr até 500 mg/kg. Mesmo a mais baixa dose da substância foi completamente absorvida e eliminada pela urina. Em altas doses, isocianurico não foi completamente absorvido e uma grande porcentagem da dose foi eliminada nas fezes.

O nível de detecção de radioatividade restante nos 7 dias seguintes ao tratamento foi baixo (0,1-1,0 µg/g) para a maioria dos tecidos.

Foi dado também aos ratos, 5 mg/kg/dia de isocianurico de sódio oral por 14 dias seguidos em dose única de 5 mg/kg/dia. Resultados do estudo do tratamento repetido mostrou a não bio-acumulação e insignificantes mudanças na disposição ou metabolismo comparado com a única exposição. Não houve evidência de que isocianurico de sódio fosse metabolizado; como única mudança foi encontrado cianurato nas excreções (evacuações).

Estas descobertas são suporte sobre previsões estudadas em ratos e também demonstra que cianurato foi pobremente absorvido quando aplicado dermatologicamente (5).

O destino do cianurato de sódio também foi investigado em cães, usando o mesmo modelo experimental (6). Assim, em ratos, a menor dose de 5 mg/kg foi completamente absorvida, considerando que uma dose de 500 mg/kg foi só parcialmente absorvida. Distribuindo cianurato de sódio em um volume aparente de distribuição de 0,77 L/kg, que é um tanto maior que o volume total de água do corpo, a eliminação de meia-vida se estende de 1,5 a 2 hr; o cianurato foi facilmente eliminado na urina sem mudanças. A radioatividade restante nos tecidos foi abaixo do nível de detecção (0,1 - 3,3 µg/g) para todos os tempos de amostra em ambas doses:

única e dose repetida administrada. A mais recente descoberta indica que cianurato não é bioacumulado nos tecidos. Não há evidência de que cianurato fosse biodegradável em cães, assim como não foi detectado metabolizado nas fezes.

Estas descobertas parecem ser aplicadas em seres humanos, uma vez que o cianurato foi rapidamente e quantitativamente eliminado sem mudanças na urina em ingestão oral por voluntários (7).

ESTUDOS TERATOLÓGICOS

Cianurato de sódio foi administrado em ratos e coelhas grávidas para avaliar seu desenvolvimento potencial de toxicidade. À coelhas holandesas prenhas foi dado cianurato de sódio por via oral cevando durante o maior período de organogênese, de 6-18 dias de gestação. Cada grupo constituído de 9 a 10 coelhas prenhas com exceção do grupo controle e grupo altas doses, que eram constituídas de 20 a 21 coelhas prenhas. Foi administrado cianurato de sódio em doses diárias de 50, 200 e 500 mg/kg (nos controles foi administrado 20 ml/kg de água). Não houve mortalidade no referido composto e reações adversas não foram observadas durante o estudo. Pequena perda de peso corporal foi observada no grupo intermediário e de alta dose durante o período de tratamento.

Após o término do tratamento no 18º dia, ocorreu compensador ganho de peso nestes grupos. Não houve evidência aparente de fetotoxicidade nos animais testes examinados no 28º dia de gestação. A média numérica de fetos/cria vivos e taxa sexual foi essencialmente comparável em todos os grupos. Peso corporal fetal e o comprimento cabeça/nádegas teve pequena redução no grupo alta dose quando comparado com o controle se bem que estes valores estavam dentro dos limites históricos para laboratório. A moderada redução no peso corporal ganho e o comprimento cabeça/nádegas deve ter resultado das pequenas manifestações de toxidade maternal que ocorreram durante o tratamento. Não houve evidência de que de que a dose referida esteja relacionada com a incidência de malformação externa ou interna ou anomalias no esqueleto nos fetos que foram examinados. **Concluiu-se que cianurato de sódio não foi tóxico fetal ou teragênico em coelhas.**

Cianurato de sódio também foi administrado por via oral cevando ratas CD prenhas durante o maior período de organogênese, 6-15 dias de gestação (8). A substância testada foi administrada em doses de 200, 1000 e 5000 mg/kg/dia para grupos de aproximadamente 25 ratas prenhas. Dois grupos controles de 25 ratas cada, receberam sódio hipúrico em concentração suficiente para fornecer um nível de cations sódio equivalente ao nível de sódio nos 1000 e 5000 mg/kg de grupos de cianuratos. Um outro grupo controle recebeu a dosagem veículo, 4 % carboximetil celulose aquosa, e um grupo controle não-tratado recebeu somente água por cevação.

Nenhuma mortalidade, mudanças no peso corporal ou reações adversas foram observadas nos grupos de veículo, não-tratados, nos grupos cianuratos, e nos grupos controle de baixa dose de sódio. No grupo controle de alta-dose de sódio, 11 (onze) animais morreram. Efeitos tóxicos fetais e um aumento de incidência de costelas curvas ocorreu em fetos de fêmeas administradas com a maior dose de sódio hipúrico. Estes efeitos foram atribuídos a toxidade maternal observada nos animais tratados deste grupo.

Observações de dados encontrados em cesarianas e examinações fetais não evidenciam que cianurato de sódio fosse tóxico fetal ou teratogênico em ratas.

ESTUDOS DE REPRODUÇÃO

Para determinar a longo prazo os efeitos de cianurato de sódio na função reprodutora, a substância testada foi administrada a ratos em três gerações consecutivas sem interrupção (9). Cianurato de sódio foi administrado na água em concentrações de 400, 1200 e 5375 ppm (máxima solubilidade em água) para grupos de 12 machos e 24 fêmeas de ratos CD. Dois (2) grupos controle receberam cada um uma torneira com sódio hipúrico, que forneceu uma quantidade equivalente de sódio administrado em animais de alta-dose de cianurato de sódio. O tratamento foi iniciado aos 36 dias de idade para pais e continuou por um mínimo de 100 (cem) dias antes do acasalamento. Os pais foram acasalados para reproduzirem duas (2) ninhadas (F 1a - F 1b).

Na ninhada desmamada do F 1b foi selecionado, ao acaso, os pais da próxima geração e continuou-se o tratamento por um período adicional de 120 dias. Estes animais foram subseqüentemente acasalados para produzir 2 ninhadas (F 2a - F 2b). Na ninhada desmamada de F 2b foram selecionados, ao acaso, os pais para a última geração. A estes animais também foram administrados cianurato de sódio por 120 dias e acasalados para produzir uma ninhada (F 3a). Selecionados ao acaso F 3a progênese continuou com tratamento adicional por 4 semanas, e foram então sacrificados. Até onde é possível, toda a progênese dos vários acasalamentos foram investigados post-mortem. Peso de órgãos, medições e exames microscópicos de tecidos (incluindo gônadas e lesões graves) foram efetuados para todos os animais parentes, por exemplo, selecionados F 1b e F 2b progênese e F 3a descendência que foi sacrificada 4 semanas após desmame. Não foi observado mortalidade ou reações adversas no referido composto durante o estudo. Peso corporal e consumo de alimentos foram similares em quantidade em todos os grupos. **Não houve evidência, na dose referida, de mudanças no resultado de acasalamento, na duração de gestação, tamanho da ninhada, filhotes sobreviventes do desmame, taxa de sexo ou peso por filhote.** No composto referido não houve mudanças patológicas macroscópicas ou microscópicas ou variações de peso em órgãos com animais tratados, com uma exceção: uma pequena alta-dose de machos com cianurato exibiram cálculo urinário na bexiga acompanhado de evidência microscópica de hiperplasia (aumento anormal do número de células do tecido) epitelial ou cistite crônica. Estas mudanças histológicas foram atribuídas a irritação crônica pelo cálculo renal. Foi concluído que cianurato de sódio não interfere com a função reprodutora em ratos quando administrado sem interrupção por 3 gerações consecutivas.

ESTUDOS MUTAGÊNICOS

O potencial mutagênico de cianurato de sódio foi avaliado com testes in vitro e testes in vivo (10). Todo teste in vitro demonstrou, na presença e na ausência, ativação metabólica. Em cada ensaio, a maior concentração testada geralmente excedeu a solubilidade de cianurato de sódio no meio incubado. No ensaio microbiano da Salmonella, cianurato de sódio não foi mutagênico nos testes de cepas TA 98, TA 100, TA 1535 e TA 1537 para uma concentração acima de 10.000 µg/lâmina não induziu promoção de mutações no cromossomo TK do L 5178Y de células de linfoma de camundongo até uma concentração acima de 2000 µg/ml. Não foi observado aumento significativo na permuta de cromátides-irmãs quando cianurato de sódio foi incubado em células do ovário de hamster Chinês em concentração até 1500 µg/ml. No teste ao vivo, foi administrado aos ratos, cianurato de sódio por cevagem até doses únicas de 5000 mg/kg e sacrificados 24 e 48 hr após dosagem. Células da medula foram coletadas e examinadas para aberrações cromossômicas. **Até o ponto examinado, não houve nenhuma evidência de que cianurato induzisse aberração cromossômica nas células da medula de ratos.**

ESTUDOS SUB-CRÔNICOS DE TOXICIDADE

Toxicidade sub-crônica de cianurato de sódio tem sido avaliada com rato CD e camundongo B6C3F1. Nesses estudos, cianurato de sódio foi administrado até a concentração de 5375 ppm (limite máximo de solubilidade para cianurato). Até esta concentração, o consumo diário do composto era 500 a 700 mg/kg para ratos a 2000 a 2200 mg/kg para camundongos. O único efeito adverso observado nos animais testados foi a presença de cálculo na bexiga com acompanhamento de hiperplasia epitelial em um número pequeno de ratos machos e camundongos do grupo de alta-dose.

Este achado não foi inusitado, uma vez que cianurato de sódio não é apreciavelmente solúvel em água e precipita em forma de cálculo na urina em altas concentrações. No referido estudo, cianurato de sódio foi administrado por cevagem em ratos F 334 e camundongos B6C3F1 até doses extensas de 500 a 6000 mg/kg/dia por 14 semanas (Programa Nacional de Toxicologia). Até o maior nível de tratamento, era incerto se os animais testados tinham recebido níveis de dose alvo. Até esses níveis, o material testado precipita na solução durante a dosagem, criando dificuldades em liberar a desejada dose quantitativamente. **Não houve nenhuma evidência do referido composto nas mudanças clínicas graves ou lesões microscópicas em tecidos de alta dosagem em ratos e camundongos.**

TOXICIDADE CRÔNICA / ESTUDOS CARCINOGENÉTICOS

Cianurato de sódio foi administrado na água potável de ratos CD e camundongos B6C3F1 para a maior parte de suas vidas; por exemplo, 2 anos (11). Ratos CD foram designados ao acaso para tratamento de 80 a

100/grupo/sexo administrados um e outro 400, 1200, 2400 ou 5375 ppm cianurato de sódio (nível máximo de solubilidade). Um equivalente número de animais controle receberam uma outra torneira de água ou sódio hipúrico para fornecer uma quantia equivalente de sódio administrado em animais alta-dose de cianurato. Os animais foram observados regularmente para reações adversas e mortalidade. Peso corporal e alimento e consumo de água foram medidos em intervalos regulares. Parâmetros clínicos (hematologia, análise química, análise urinária) foram avaliadas para cada grupo de 6, 12, 18 e 24 meses. Animais usados para medidas de parâmetros clínicos foram sacrificados e examinados para possíveis mudanças patológicas graves na referida dosagem.

A todos os animais do estudo foram dados um exame post mortem. Peso de órgãos foram registrados para animais sacrificados nesse tempo provisório e todos animais sobreviventes para o sacrifício final. Um compreensível conjunto de tecidos foi examinado microscopicamente para toda a alta-dose e animais controle. Tecidos identificados como órgão alvo para toxicidade induzida por cianurato foram examinados em animais administrados com baixas doses de cianurato de sódio.

Mortalidade pelo referido tratamento foi observado em alguns animais machos de alta-dose (13/100) que morreram durante o teste nos primeiros 12 meses de estudo. A mortalidade foi atribuída pelo desenvolvimento de cálculo no trato urinário nos animais testados. A uretra do macho rato é anatomicamente mais susceptível à obstrução por cálculo que a fêmea. A alta concentração de cianurato administrado na água favoreceu o desenvolvimento de cálculo no trato urinário. Machos susceptíveis que não puderam dar passagem aos cálculos até o fim, sucumbiram por efeitos secundários tal como uremia * por obstrução do trato urinário.

Mudanças patológicas secundárias do trato urinário obstruído foram observadas em alguns machos que morreram no teste e em alguns que foram sacrificados aos 12 meses. Essas mudanças incluem hiperplasia, sangramento e inflamação do epitélio da bexiga, dilatação e inflamação de ureteres, e necrose tubular renal. Pequena necrose tubular também foi observada em uma pequena alta-dose de fêmeas durante os primeiros 12 meses. Estes animais não exibiram cálculo na bexiga. Lesões inflamatórias no coração foram também evidentes em alguns machos de alta-dose que morreram cedo, prematuramente.

Durante os últimos 12 meses de estudos nenhuma mortalidade ocorreu no referido tratamento. Nenhuma evidência grave da referida dosagem, ou de mudanças patológicas microscópicas ficaram evidentes nos tecidos dos animais testados que morreram no teste ou que foram sacrificados durante os últimos 12 meses.

Peso corporal, consumo de alimento, e parâmetros clínicos foram geralmente comparáveis para ambos os grupos: controle e grupo tratado. Consumo de água foi aumentado para os grupos controle de altas doses de cianurato e de sódio. Dados de sobrevivência e incidência de tumor foram estatisticamente analisados. Dados tempo/tumor foram analisados para tumores malignos e benignos, todos tumores reunidos, e para cada tipo de tumor individual que surgiu em dois ou mais animais do grupo de alta-dose. Uma pequena variação significativa estatisticamente foi encontrada numa direção desordenada ou dados de tabela-vida. Nenhuma dessas variações foram consideradas ser biologicamente significativas uma vez que elas resultam de alguns fatores incluindo uma morte prematura entre os machos de alta-dose e uma adiantada descoberta clinica de tumores silenciosos. Fundamentado nas análises realizadas, foi concluído que cianurato de sódio não foi carcínico para ratos machos e fêmeas. Durante os primeiros 12 meses do estudo, nenhum efeito adverso foi observado em 2400 ppm (média diária do composto consumido foi 154 mg/kg (machos), 266 mg/kg (fêmeas)). Durante os últimos 12 meses, nenhum efeito adverso foi observado no mais alto nível de tratamento - 5375 ppm (371 mg/kg (machos), 634 mg/kg (fêmeas)).

No estudo crônico de ratos, cianurato de sódio tinha sido administrado em água potável em níveis de 100, 400, 1200 e 5375 ppm para grupos de 80 a 100 camundongos/sexo/tratamento. O modelo experimental é similar ao estudo crônico em ratos antes mencionado. Resultados finais para este estudo não estão até o momento disponíveis. Todavia, durante os primeiros 18 meses, nenhuma evidência de mortalidade pela referida dose foi encontrada em algum dos grupos em tratamento. Pequenas reduções no peso corporal foram aparentes em alguns intervalos de estudo para altas doses em fêmea camundonga. Nenhuma mudança nos parâmetros clínicos no referido tratamento tinha sido aparente até a data, com uma possível exceção de aumento nos níveis de sódio urinário no grupo alta dose e sódio nos animais controle. **Nenhuma evidência**

grave do referido composto ou mudanças patológicas microscópicas tinham sido aparentes nos tecidos de animais examinados até 18 meses.

* UREMIA - Conjunto de sintomas que indicam a presença de constituintes tóxicos da urina no sangue, e que normalmente são eliminados por ela.

CONCLUSÃO

Cloroisocianúrico foi registrado na FIFRA (USA) para uso em piscinas de nadar. Para avaliar os efeitos potenciais na saúde humana pelo seu uso, um extenso programa de testes foi desenvolvido com a colaboração de cientistas da EPA. A decisão foi feita para experimentar a maioria dos testes com cianurato de sódio(12). A razão para esta decisão é como segue. Em água de piscina, cloro isocianúrico hidroliza produzindo cianurato e hipoclorito de sódio como mostra a equação (1)(13,14):



Em água de piscina, o nível de cloro é mantido em concentrações de 1 a 3 ppm, que é comparável aos níveis usado para desinfetar água potável (15) . O cloro disponível é eventualmente consumido, considerando que o cianurato de sódio fica na água da piscina. Fora da estação de piscinas, a concentração de cianurato de sódio na água excederá a de cloro disponível. Em piscinas públicas, o nível de cianurato de sódio é normalmente controlado para a ordem de 30 a 100 ppm; em piscinas particulares os níveis de cianurato podem alcançar concentrações maiores (16).

Exposição a altos níveis de cloro isocianurico pode causar irritação nos tecidos devido sua capacidade de liberar hipoclorito. Apesar de que hipoclorito pode oxidar e danificar tecidos em altas concentrações não foi estabelecido ser carcinogênico quando administrado em água potável para ratos F334 e camundongos B6C3F1 (17). Em camundongos foi administrado de 500 a 1000 ppm de hipoclorito de sódio para 78 semanas e em ratos, de 500 a 2000 ppm para 104 semanas.

A hidrólise do produto de cloro-isocianurico exibiu uma muita pequena toxicidade nos testes que foram conduzidos. Cianurato não é mutagênico na bateria de testes a curto prazo e não foi mutagênico ou tóxico fetal em coelhas e ratas. Além disso, cianurato não interfere com a função reprodutora em ratos quando administrado sem interrupção em três gerações consecutivas. Nenhuma toxicidade significativa foi visível na toxicidade crônica e sub-cronica estudadas em ratos e camundongos. O único resultado significativo encontrado de efeitos físicos foi o cálculo que obstruiu o trato urinário de ratos machos, susceptíveis, causando mortalidade e efeitos patológicos secundários.

A baixa toxicidade de isocianurico não é inesperada, considerando sua estrutura química. Ácido isocianurico é membro da família simétrica do triazina triona. É produzido pela polimerização da uréia para produzir 2,4,6-trihidroxi-s-triazina. Compostos estruturalmente relacionados ao ácido cianúrico são completamente estáveis in vivo, assim como são resistentes a hidrólises. Por exemplo, hidrólise de oxopirimidina associada com barbitúricos ocorre apenas em uma minoria de homens e animais. Cianurato também é resistente em associar hidrólise ou promover degradação. É facilmente eliminado inalterado nas excreções (principalmente urina) , segundo sua administração em ratos, cães e homem.

A ausência significativa de efeitos induzidos por cianurato na variedade de estudos designados para medir tóxicos diferentes, em pontos de saturação, indica que há uma substancial margem de segurança para a exposição humana ao cianurico em piscina. Um adulto de 70 Kg que nada em uma piscina contendo 100 ppm de cianúrico, por força, ingere 1 ou 2 xícaras de água, resultando em uma exposição de mais de 0,7mg/Kg. Este nível de exposição está bastante abaixo do nível de não-efeito que o encontrado entre 154 e 371 mg/Kg para ratos machos, que eram mais susceptíveis que fêmeas para o desenvolvimento de cálculo.

Se um nadador ficar exposto a altos níveis de cianúrico, poderá tranqüilamente ter uma substancial margem de segurança. Nadadores estão intermitentemente expostos ao cianúrico (diferente dos animais do laboratório, nos estudos de cronicidade, aos quais estão continuamente expostos). Uma vez que cianúrico é rapidamente eliminado do corpo poderá não ter uma oportunidade para construir nos tecidos do trato urinário

em níveis suficientemente altos para formar cálculos. A evidência do período indica que cianúrico é seguro para seu futuro uso em piscinas e outras aplicações.

NOTA ADICIONADA: Resultados finais do estudo crônico em ratos foram recentemente fornecidos: Cianurato de sódio não foi carcinogênico (não é cancerígeno) em camundongos e não produziu, no referido tratamento, efeitos definitivos em nenhum dos níveis testados.

O trabalho aqui descrito não foi custeado pelo EPA e nenhum endosso oficial deverá ser inferido. As informações desta resenha foram patrocinadas pela Indústria ad hoc Comitê de Isocianurato. Companhias participantes: **Monsanto Company, Olin Corporation, Nissam Chemical Industries, Shikoku Chemicals Corporation, ICI Americas Inc., e FMC Corporation.** Questões referentes a estas informações devem ser dirigidas à Monsanto Company.

REFERÊNCIAS

- 1- Blagodatin. V.M.O problema da toxicidade do cloro cianúrico. Gig Tr. Prof. Zabol. 12:35-39. (1968)
- 2- Cascieri, T., e Fletcher, M. J. Um estudo de 4 semanas de inalação com dicloro isocianurato dihidratado em ratos. J. Amer. Coll. Toxicol. 2(2): 244 (1983).
- 3- Tani. I. Shibata. H., Ninomiya, M., Taniguchi J. e Fujita, T. Efeitos de administração per oral de sódio diclorocianurato (SDIC) em camundongos durante o desenvolvimento de órgãos no período de gestação, no desenvolvimento fetal e no neonato.
- 4- Barbee, S.J., Cascieri, T., Hammond, B.G., Inoue, T., Ishida, N., Wheeler, A.G., Chadwick, M., Hayes, D., Maccauley, J., e McComish, A. Metabolismo e distribuição de sódio cianurato. Toxicologista 3: 80 (1983).
- 5- Inokuchi, N., Sawamura, R., Hasegawa, A., e Urakubo, G., Distribuição, absorção cutânea e excreção do ácido isocianúrico. Eisei Kagaku 24: 49-59 (1978).
- 6- Barbee, S.J., Cascieri, T., Hammond, B.G., Inoue, T., Ishida, N., Wheeler, A.G., Chadwick, M., Hayes, D., Maccauley, J., e McComish, M. Metabolismo e distribuição de sódio cianurato em cães. Toxicologista 4: 92 (1984).
- 7- Allen, L.M., Briegleb, T.V., e Pfaffenberger, C.D. Absorção e excreção de ácido cianúrico em nadadores de longa distância. Drug. Metab. Rev. 13: 499-516 (1982).
- 8- Cascieri, T., Barbee, S.J., Hammond, B.G., Inoue, T., Ishida, N., Wheeler, A.G., e Schardein, J.L. Ausência de resposta teratogênica em ratos com monossódio cianurato. Toxicologista 3: 65 (1983).
- 9- Wheeler A.G., Barbee, S.J., Hammond, B.G., Inoue, T., Ishida, N., Cascieri, T., e Schardein, J.L. Estudo de Reprodução em três gerações sucessivas de ratos administrados com cianurato. Toxicologista 5: 189 (1985).
- 10- Hammond, B.G., Barbee, S.J., Wheeler, A.G., e Cascieri, T., Ausência de atividade mutagênica para monossódio cianurato. Fundam. Appl. Toxicol. 5:655-664 (1985).
- 11- Cascieri, T., Barbee, S., Hammond, B., Inoue, T., Ishida, N., e Wheeler, A. Avaliação do trato urinário após exposição crônica para cianurato em água potável. Toxicologista 5:58 (1985).
- 12- U.S.EPA Carta de Registro - Escritório de Substâncias Tóxicas, 26/03/1980.
- 13- Brady, A.P., Sancier, K.M., e Sirine, G., Equilíbrio em soluções de ácido cianúrico e seus derivados clorados. J.Am.Chem.Soc. 85:3101-3104 (1963).
- 14- O'Brien, J.E., Morris, J.C., e Butler, J.N. Equilíbrio em soluções aquosas de isocianurato clorado. No Simpósio de Química para Estações Tratadoras e Fornecedoras de Água. 1973. (A.J. Rubin, Ed.) Ann Arbor Sciences. Ann Arbor, MI 1974. pp. 333-358.
- 15- White, G.C. (ed.). Cloração de água potável. No, Handbook de Cloração para água potável, água refrigeradora de águas residuais, Processos industriais e piscinas. Van Nostrand Reinhold Company, N.Y. 1973, pp. 279-327.
- 16- Pfaffenberger, D.C., e Briegleb, T.V. Liberação de ácido cianúrico para nadadores. Documentos apresentados no 6º Encontro Anual da Sociedade Ambiental de Toxicologia e Química, St. Louis, MO, 1985.
- 17- Kurokawa, Y. A ação carcinogênica do bromato, cloreto e hipoclorito. Documento apresentado no 2º Simpósio Internacional dos efeitos na saúde da água potável desinfetada por produtos desinfetantes. Cincinnati, OH, 1985.
- 18- Maynert, E.W. Sedativos e Hipnóticos. II. Barbitúricos. No: Treinamento Farmacológico em Medicina (J.R.D. Palma, Ed.), McGraw-Hill, NY. 1971, pp. 250-274.