

3 Antimônio e suas espécies químicas

3.1. Usos, propriedades químicas e toxicidade do antimônio

O antimônio não é um elemento abundante na natureza, apesar de estar presente como constituinte principal em diversos minerais. A abundância na crosta terrestre deste metalóide é de $0,3 \mu\text{g g}^{-1}$ (Wedepohl, 1995, *apud*, Krachler *et al.*, 2005). Este elemento forma sulfetos estáveis e pouco solúveis, encontrando-se geralmente no meio ambiente sob esta forma química. O principal minério de antimônio é a *estibinita* (Sb_2S_3), encontrado em grandes quantidades na China, África do Sul, México, Bolívia e Chile. Há outros minérios de sulfetos que contêm o antimônio, principalmente a *ulmanita* (NiSbS), a *livingstonita* (HgSb_4S_8), a *tetrahedrita* (Cu_3SbS_3), a *wolfsbergita* (CuSb_4S_2), a *jamesonita* ($\text{FePb}_4\text{Sb}_6\text{S}_{14}$).

Até a década de 1950, a produção de ligas consistia na principal atividade industrial deste metalóide, porém este quadro mudou. Nos dias de hoje, a maior parte da produção total deste elemento destina-se a produção de trióxido de antimônio (Sb_2O_3), empregado largamente na fabricação de materiais retardantes de chama (Krachler *et al.*, 2005b). A produção anual de Sb aumentou de cerca de 70 mil toneladas no final da década de 60 para aproximadamente 120 mil toneladas no ano 2000 (Nriagu, 2000, *apud*, Krachler *et al.*, 2005b). Também se utiliza este óxido na fabricação de plásticos, tal como o PVC (cloreto polivinílico), assim como, em catalisadores para produção de PET (tereftalato de polietileno), usado especialmente em garrafas de refrigerantes, sucos e água mineral. Emprega-se o antimônio em soldas e ligas de estanho e chumbo. Em placas de aço, utiliza-se uma camada protetora de antimônio com o objetivo de impedir a oxidação (Daintith, 2000). Compostos de antimônio apresentam ação terapêutica eficaz contra doenças parasitárias tropicais, tais como, as leishmanioses (vide página 37). Estima-se a distribuição do uso de antimônio como: 55% retardante de chamas; 18% transporte terrestre, incluindo baterias;

10% produtos químicos; 7% cerâmicas e vidros e 10% outros (Carlin, 2000, *apud* Fillela, 2002a). O antimônio, elemento pertencente ao grupo 15 da tabela periódica (antigo grupo 5A), é um semi-metal. A configuração eletrônica do antimônio, $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^3$, mostra a presença de elétrons desemparelhados em cada um dos três orbitais d. A utilização dos orbitais $5s^2 5p^3$ permite ao antimônio apresentar vários estados de oxidação. Suas principais são +5, quando os cinco elétrons da última camada são utilizados para formar ligações químicas, e +3; neste caso, formam-se ligações somente com os elétrons *p* desta camada. A Tabela 6 resume algumas das propriedades físico-químicas relevantes.

Tabela 6: Propriedades químicas do antimônio (Sb).

Propriedade	Valor
Massa Atômica (g mol^{-1}) ^a	121,75
Número Atômico (Z) ^a	51
Isótopos Estáveis (% abundância natural) ^a	¹²¹ Sb (57,21) e ¹²³ Sb (42,78)
Ponto de Fusão ^a	631 °C
Ponto de Ebulição ^a	1750 °C
Estados de Oxidação ^a	0, -3, +3, ou +5
Raio Iônico: Sb(V) ^b	62 pm
Raio Iônico: Sb(III) ^b	76 pm
Raio Iônico: Sb ³⁻ ^b	245 pm
Energia de Ionização (kJ mol^{-1}) ^b	
Sb → Sb ⁺	834
Sb ⁺ → Sb ²⁺	1595
Sb ²⁺ → Sb ³⁺	2440
Sb ³⁺ → Sb ⁴⁺	4260
Sb ⁴⁺ → Sb ⁵⁺	5400
Sb ⁵⁺ → Sb ⁶⁺	10400

^a *Handbook of Chemistry and Physics – 74a. ed., 2000* ; ^b *Filella et al., 2002b*

As informações sobre a toxicidade do antimônio são limitadas. O seu comportamento toxicológico e fisiológico depende do seu estado de oxidação, presença de ligantes e solubilidade dos seus compostos. As espécies inorgânicas são mais tóxicas que as orgânicas, devido a forte ligação de Sb(III) e Sb(V) com grupos –SH presentes em muitas proteínas, resultando, possivelmente, na

desativação de sítios funcionais biologicamente relevantes. A espécie trivalente é estável em solução aquosa, porém o mesmo não ocorre com a espécie pentavalente. Ao sofrer hidrólise, as espécies de antimônio formam os compostos $[\text{Sb}^{3+}(\text{OH})_3]$ e $[\text{Sb}^{5+}(\text{OH})_6]^{-1}$. O Sb(III), sob a forma de $[\text{Sb}(\text{OH})_3]^0$, não apresenta carga elétrica, o que permite facilmente a sua passagem através de membranas celulares. Esta característica provavelmente explica a razão pela qual o antimônio trivalente tem um efeito tóxico mais acentuado que o pentavalente. O Sb(III) exerce uma toxicidade aproximadamente dez vezes maior que o Sb(V). Também ocorrem diferenças entre as espécies de antimônio em relação à afinidade por células e grupos químicos. Pode-se citar como exemplo, a maior afinidade que o Sb(III) apresenta pelas células vermelhas (hemácias) e pelos grupos sulfidrilas de constituintes celulares, enquanto que os eritrócitos são praticamente impermeáveis ao Sb(V) (Fowler e Goering, 1991, *apud* Emons e Krachler, 2001b).

O tempo de meia vida biológica do antimônio é relativamente curto em mamíferos: cerca de 94 horas para o Sb(III) quando inalado (Gebel, 1997). No caso do antimoniato de meglumina, são excretadas pelos rins praticamente 90% da droga nas primeiras 48 horas (Limongi, 1973, *apud*, Rath *et al.*, 2003).

Cabe ressaltar, que se considera o trióxido de antimônio como um possível agente cancerígeno, apesar de ainda não ter sido comprovado tal efeito em humanos. No entanto, epidemiologistas já obtiveram evidências de câncer em decorrência à exposição de ratos ao óxido (Gebel, 1997). Há relatos de ocorrência de casos de câncer pulmonar em trabalhadores de mineradoras de antimônio. O efeito cancerígeno poderia ter sido causado pela inalação de compostos de antimônio. Porém, como nestas minas há também exposição a outros compostos voláteis de metais tóxicos, tal como o arsênio, não se pode afirmar a ação cancerígena do antimônio (Boeck *et al.*, 2003).

A toxicidade exercida pelo antimônio e suas espécies levou ao estabelecimento de legislações ambientais referentes às concentrações máximas permissíveis (CMP) em água potável e no meio ambiente. A Agência de Proteção Ambiental norte americana (EPA) considera o Sb e seus compostos como poluidores prioritários (EPA, 2008). A União Européia e o Japão determinaram que a CMP de Sb em água potável seja, respectivamente, igual a $10 \mu\text{g L}^{-1}$ e menor que $2 \mu\text{g L}^{-1}$ (Zheng *et al.*, 2000b). A Organização Mundial de Saúde

(OMS, 2003) recomenda que a CMP de Sb em água potável não deve ultrapassar $5 \mu\text{g L}^{-1}$.

3.2. Antimônio em sistemas ambientais

A presença do antimônio no meio ambiente deve-se a atividades antrópicas e processos naturais, tais como, intemperismo das rochas e solos pela ação de agentes atmosféricos (erosão) e erupções vulcânicas. A entrada de Sb no meio ambiente, decorrente de atividades humanas, excede significativamente a de fontes naturais (Maeda *et al.*, 1994). Por exemplo, as emissões vulcânicas correspondem a somente 3 a 5% da emissão global de Sb na atmosfera (Shotyk *et al.*, 2004). Por outro lado, as emissões oriundas de incineração de lixo representam 19% da emissão total deste elemento-traço (Krachler *et al.*, 2005b). Estima-se um elevado impacto da atividade humana no ciclo geoquímico-ambiental do Sb. Shotyk e colaboradores (2005) estimaram que a razão entre as emissões antrópicas e as naturais de Sb é maior ou igual a 10.

Aparentemente, o transporte aéreo natural parece ser a causa predominante da presença do antimônio em sistemas distantes de fontes pontuais de poluição. Houve aumentos significativos do uso de Sb em vários tipos de plásticos, por exemplo, PVC e PET, ao longo das últimas três décadas. A incineração de resíduos plásticos, a queima de combustíveis fósseis, e a fundição de metais (neste caso, o Sb está principalmente sob a forma de óxidos) liberam aerossóis com alta concentração do elemento. Tal material está sujeito ao transporte aéreo de longo alcance. Uma forma de estabelecer as taxas da deposição atmosférica de antimônio consiste na determinação do seu conteúdo total em amostras provenientes de áreas remotas, que aparentemente não sofreram impactos significativos com os processos de industrialização. Krachler e colaboradores (2005b) investigaram a variação da concentração atmosférica de antimônio em gelo proveniente do Ártico Canadense. Os níveis de Sb-atmosférico, preservado no gelo ártico, refletem a contaminação decorrente da mineração, industrialização e tráfego veicular. Para verificar o enriquecimento da concentração de Sb ao longo do tempo, utilizou-se o escândio como elemento de referência, considerando que a sua respectiva concentração não sofreu alteração ao longo dos anos. Os resultados

obtidos evidenciaram que o aumento de Sb no meio ambiente foi de cerca de 50% durante as três últimas décadas. Segundo os mesmos autores, a queima de combustíveis fósseis aparenta ser a principal fonte antrópica de Sb para a atmosfera.

A preocupação em relação ao antimônio vem crescendo consideravelmente devido, justamente, à emissão antrópica, responsável pelo marcante aumento da sua concentração no meio ambiente. Não chega a ser surpreendente que as concentrações de Sb em matrizes naturais, tais como carvão, rochas, sedimentos e cinzas vulcânicas são significativamente menores que em matrizes provenientes de locais urbanos e/ou industrializados, como, por exemplo, material particulado aéreo de cidades com intenso tráfego, ou ainda sedimentos de área industrial (Tabela 7). Nas proximidades de fontes industriais, a concentração de antimônio pode chegar a atingir níveis 100 vezes maiores do que o nível natural.

Existe uma correlação positiva entre a emissão de antimônio e áreas de trânsito intenso. Krachler e colaboradores (1999) identificaram uma forte associação entre a concentração de antimônio em folhas mais velhas de árvores e a distância das mesmas em relação às áreas de trânsito de veículos. Pois, as folhas oriundas de locais ao lado de auto-estradas apresentaram uma concentração significativamente maior (589 ng g^{-1}) que folhas de áreas essencialmente residenciais (153 ng g^{-1}). Dietl e colaboradores (1997) também confirmaram uma associação entre a concentração de antimônio em material particulado aéreo e a distância de áreas de tráfego intenso. Esta associação ocorre provavelmente devido à abrasão de pneus, pois se utiliza o Sb_2O_3 como retardante de chamas no processo de vulcanização de borracha.

O antimônio está fortemente concentrado em depósitos minerais hidrotermais. Estes depósitos representam uma fonte potencial de introdução de Sb no meio ambiente, especialmente quando se exploram estas minas. Em áreas distantes dessas atividades econômicas, a ordem de grandeza da concentração de Sb no solo é de poucos mg kg^{-1} , porém em áreas próximas a minas encontram-se concentrações bem maiores.

O antimônio acumula-se nas camadas superficiais do solo (Kabata-Pendias e Pendias, 1985, *apud*, Loska *et al.*, 2004) e a sua concentração diminui com a profundidade, indicando que a sua contaminação provém de deposição aérea. Meharg e colaboradores (2003) pesquisaram a concentração de Sb no solo em

cinco regiões de mineração da Inglaterra; o valor de antimônio total encontrado variou de 11,9 a 710 mg kg⁻¹. Em uma área próxima de indústrias de fundição de metais, a concentração máxima de antimônio do solo foi ainda maior, 1489 mg kg⁻¹ (Ainsworth *et al.*, 1990). Fuentes e colaboradores (2003) também encontraram concentrações maiores de Sb em solos provenientes de áreas afetadas por atividades de mineração de cobre, comparadas às de solos em áreas agrícolas. No Japão, detectou-se uma alta concentração de antimônio, de até 240 µg g⁻¹, em material aéreo particulado (APM), devido ao intenso uso de Sb em diferentes processos industriais (Zheng *et al.*, 2000b).

A determinação da concentração total de antimônio, num dado sistema, não fornece indicação a respeito da biodisponibilidade e toxicidade do elemento. Entretanto, estes parâmetros são imprescindíveis para avaliar os possíveis impactos da introdução do Sb no meio ambiente. Acredita-se que a maior parte do Sb permaneça retido nas camadas superficiais do solo, não se acumulando em sistemas ambientais nem migrando para lençóis subterrâneos de água. Tal fato poderia ser explicado pela presença de compostos de Sb insolúveis ou de baixa solubilidade no solo. Segundo Lintschinger e colaboradores (1998), o Sb estaria associado aos compostos de baixa mobilidade, como óxidos de ferro e alumínio, ou matéria orgânica. Para Hammel e colaboradores (2000), o Sb encontrar-se-ia no solo sob a forma de sulfetos de baixa solubilidade. Por tal motivo, Jung e colaboradores (2002) acreditam que o antimônio apresenta uma baixa biodisponibilidade. Esta baixa solubilidade das espécies de Sb presentes no solo também impediria a sua bioacumulação nas cadeias alimentares.

A mobilidade e dispersão de Sb em áreas de mineração de ouro têm sido investigadas (Ashley *et al.*, 2006; Craw *et al.*, 2004). Estudos revelaram que apesar das altas concentrações de Sb encontradas em solos de minas de ouro, este metalóide não é liberado para compartimentos do meio ambiente afastados da fonte de contaminação. A concentração de Sb em córregos e rios adjacentes não atingiu níveis elevados, se comparados com os sedimentos dos locais da mineração. Segundo Craw e colaboradores (2004), a baixa mobilidade do Sb deve-se a sua adsorção em oxi-hidróxidos de ferro, os quais são formados durante a oxidação dos resíduos de mineração.

Tabela 7: Concentração de antimônio no meio ambiente e em organismos da biota.

Matriz	[Sb]	Referência
Gelo do Ártico Canadense	0,07 – 108 pg g ⁻¹	Krachler <i>et al.</i> , 2005b
Gelo das Ilhas Faroe	Até 1530 ng g ⁻¹	Shotyk <i>et al.</i> , 2005
Oceanos	200 ng L ⁻¹	Filella <i>et al.</i> , 2002
Oceano Atlântico	64 – 111 ng L ⁻¹	Cutter <i>et al.</i> , 2001
Águas não poluídas	<1 µg L ⁻¹	Zheng <i>et al.</i> , 2000
Águas poluídas	Até 100 µg L ⁻¹	Zheng <i>et al.</i> , 2000
Rio Amazonas	30 ng L ⁻¹	Cutter <i>et al.</i> , 2001
Águas de região de mineração	0,09 – 0,75 mg L ⁻¹	Serfor-Armah <i>et al.</i> , 2006
Águas de efluentes de minas de ouro (Austrália)	Até 55 mg L ⁻¹	Ashley <i>et al.</i> , 2006
Águas Geotérmicas	< 500 mg L ⁻¹	Filella <i>et al.</i> , 2002a
Crosta Terrestre	0,3 mg kg ⁻¹	Fowler e Goering, 1991, <i>apud</i> , Loska <i>et al.</i> , 2004
Solos japoneses	0,83 ± 0,32 mg kg ⁻¹	Hou <i>et al.</i> , 2006
Solos poloneses	0,81 ± 0,16 mg kg ⁻¹	Loska <i>et al.</i> , 2004
Sedimentos de região de mineração	8,5 – 90,4 mg g ⁻¹	Serfor-Armah <i>et al.</i> , 2006
Solo em área de mineração	139 – 793 mg kg ⁻¹	Baroni <i>et al.</i> , 2000
Folhas de áreas de intenso tráfico	Até 589 ng g ⁻¹	Emons <i>et al.</i> , 1999
Folhas de áreas residenciais	Até 153 ng g ⁻¹	Emons <i>et al.</i> , 1999
Cinzas Vulcânicas (Argentina)	1,07 – 0,30 µg g ⁻¹	Smichowski <i>et al.</i> , 2003
Matrial Particulado Aéreo (Buenos Aires)	0,9 – 15,3 ng m ⁻³	Gómez <i>et al.</i> , 2004
Algas marinhas	0,1-0,2 µg g ⁻¹ massa seco	Filella <i>et al.</i> , 2007
<i>L. johnstonii</i> (alga marinha)	0,12 µg g ⁻¹ massa seco	Sánchez-Rodrigues <i>et al.</i> , 2001
<i>P. durvillaei</i> (alga marinha)	0,19 µg g ⁻¹ massa seco	Sánchez-Rodrigues <i>et al.</i> , 2001
(planta aquática em área de mineração)		Hozhina <i>et al.</i> , 2001
Raízes de <i>P. laceolata</i> (planta terrestre em área de mineração)	1150 mg kg ⁻¹	Baroni <i>et al.</i> , 2000
Folhas de <i>A. ageratum</i> (planta terrestre em área de mineração)	1367 mg kg ⁻¹	Baroni <i>et al.</i> , 2000

Ainda há pouca informação sobre a transformação e o transporte de antimônio em diferentes compartimentos do meio ambiente. Estudos de especiação, que ainda são escassos, ajudarão a esclarecer estas questões. Tanto em amostras ambientais, quanto em biológicas, as principais espécies detectadas foram as inorgânicas, Sb(III) e Sb(V). Cabe ressaltar algumas limitações referentes aos dados de especiação existentes na literatura. A maioria, relacionada às espécies inorgânicas, baseia-se na determinação, através do método de geração de hidreto, de Sb(III) por meio direto, e do Sb(V), pela diferença entre Sb-total e Sb(III) (vide item 4.2.3., página 83). Além disso, a inexistência de materiais de referência certificados (MRC) para espécies deste elemento não permite uma avaliação metrológica da qualidade dos resultados produzidos.

Elementos-traço podem estar presentes em águas naturais, ou na forma de íons metálicos hidratados, ou como complexos inorgânicos ou orgânicos, ou ainda em associação com colóides ou material particulado. As interações entre o antimônio e os componentes do sistema, no qual ele está inserido, dependem fortemente do pH, salinidade, temperatura, concentração de oxigênio, colóides e materiais particulados presentes no sistema aquático, assim como, da forma específica sob a qual o antimônio se encontra (inorgânica, orgânica, estado de oxidação).

Apesar do antimônio apresentar uma variedade de estados de oxidação (-3; 0; +3 e +5), ele é encontrado usualmente sob a forma pentavalente e trivalente em sistemas ambientais e biológicos. Os estados de oxidação +3 e +5 sofrem hidrólise, ocorrendo na água do mar com pH 8 na forma de $\text{Sb}(\text{OH})_3$ e $\text{Sb}(\text{OH})_6^-$, respectivamente (Turner *et al.* 1981, *apud* Smichowski, 1998). A Tabela 8 mostra um resumo das mais importantes espécies de Sb encontradas em matrizes ambientais em diferentes fases (sólida, aquosa e gasosa), segundo Krachler e colaboradores (2005). Fillela e colaboradores (2002b) fizeram uma revisão sobre aspectos químicos relevantes das espécies de Sb em águas naturais. Nessas matrizes, o antimônio encontra-se sob a forma de espécies solúveis, independentes do seu estado de oxidação: (Sb(V) como $[\text{Sb}(\text{OH})_6]^-$ e Sb(III) como $\text{Sb}(\text{OH})_3$). Na presença de enxofre em sistemas anóxicos, de pH baixos a intermediários, o antimônio pode estar sob a forma do composto insolúvel estibinita (Sb_2S_3), ou na forma solúvel de SbS_2^{2-} , sob pH alto.

Tabela 8: Principais espécies de Sb em matrizes ambientais.

Fase	Espécies de Sb
Sólida	Sb, Sb ₂ S ₃ , Sb ₂ O ₃ , Sb ₂ O ₅
Aquosa (meio óxico)	[Sb(OH) ₆] ⁻ , [Sb(OH) ₅] ⁰
Aquosa (meio sub-óxico)	[Sb(OH) ₃] ⁰
Aquosa (meio sulfuroso)	[H ₂ Sb ₂ S ₄] ⁰ , [HSb ₂ S ₄] ⁻ , [Sb ₂ S ₄] ²⁻
Gasosa	[SbH ₃] ⁰ , [Sb(CH ₃) ₃] ⁰

Estudos de especiação em águas naturais concentram-se, de forma geral, na separação e identificação das espécies inorgânicas Sb(III) e Sb(V), porém, alguns autores detectaram a espécie orgânica trimetilada, TMSb (Feldmann *et al.*, 2000). A espécie inorgânica predominante de antimônio é determinada pela presença ou ausência de oxigênio no ambiente aquático. Em sistemas oxigenados, a espécie Sb(V) predomina, enquanto que em sistemas anaeróbicos, é o Sb(III) (Filella *et al.*, 2002b). Contudo, os resultados obtidos por um estudo de modelagem/simulação computacional mostram que, em sistemas óxicos, encontrar-se-ia o Sb exclusivamente sob a forma Sb(OH)₆⁻ e em condições anóxicas como Sb(OH)₃⁰ (Filella e May, 2003). Na excelente revisão bibliográfica sobre espécies de antimônio em águas naturais, Filella e colaboradores (2002a) ressaltam que apesar da maioria dos estudos apontam para o predomínio de Sb(V) sob condições óxicas, algumas vezes detecta-se porções significativas de Sb(III). Os autores atribuem estas discrepâncias, que contradizem as previsões termodinâmicas, à atividade biológica dos organismos.

Já se detectaram espécies metiladas em diversos ambientes aquáticos, tais como golfos, estuários, mares e rios. Usualmente, estas espécies orgânicas representam menos de 10% da concentração total de Sb dissolvido. Segundo Andreae e colaboradores (1984), entre as espécies orgânicas ocorre maior abundância das espécies mono-metiladas do que das di-metiladas. Krupp (1996) e colaboradores detectaram espécies mono-, di- e trimetiladas em sedimentos de rios.

Ainda não há consenso a respeito da forma química dos compostos orgânicos metilados de antimônio, TMSb(OH)₂ e TMSbCl₂, em soluções aquosas. Segundo Lintschinger e colaboradores (1998), a espécie trimetilada (TMSbCl₂) ocorre muito provavelmente sob a forma catiônica (TMSbOH⁺) em soluções

aquosas sob condições neutras. Entretanto, para Zheng e colaboradores (2001), esta espécie pode ser hidrolizada em solução neutra, formando $(\text{CH}_3)_3\text{Sb}(\text{OH})(\text{Cl})$, podendo estar presente, na forma neutra, ou na forma catiônica $[(\text{CH}_3)_3\text{SbOH}]^+$ e/ou $[(\text{CH}_3)_3\text{SbCl}]^+$. Os mesmos pesquisadores também determinaram as espécies químicas em solução aquosa dos compostos de antimoniato de potássio $[\text{KSb}(\text{OH})_6]$ e tartarato de antimônio e potássio (III) $[\text{C}_4\text{H}_4\text{KO}_7\text{Sb}]$ pela técnica de espectrometria de massa (ES-MS). Em relação ao ânion antimoniato, existem três espécies presentes em solução aquosa sob condições neutras, $\text{Sb}(\text{OH})_6^-$, H_2SbO_4^- e SbO_3^- , sendo a primeira a predominante. Em relação ao tartarato de antimônio e potássio (III), a análise por ES-MS indicou a presença do íon $[\text{Sb}_2(\text{C}_2\text{O}_6\text{H}_2)_2]^{2-}$ em solução.

Microorganismos comumente desenvolvem estratégias para diminuir o fluxo de entrada de substâncias não desejadas, como por exemplo, de metais tóxicos. Ainda não se sabe ao certo as formas de interação de células de organismos da microbiota com os compostos de antimônio. Bonoto e colaboradores (1983, *apud*, Fillela *et al.*, 2007) investigaram a distribuição do Sb no interior da célula em algas marinhas. Neste estudo, determinou-se que a maior parte do Sb estava presente no citosol da célula, e somente uma pequena parte ficava retida nas paredes celulares ou associadas com as organelas. Acreditava-se que o mecanismo de entrada de Sb(III) para dentro da célula ocorreria por difusão passiva (Fillela *et al.*, 2007). Entretanto, Meng e colaboradores (2004) sugerem que o transporte de Sb(III) seria intermediado por uma proteína e que ele estaria sob a forma da molécula neutra $\text{Sb}(\text{OH})_3$.

Em 1983, Katin realizou estudos com três espécies distintas de algas marinhas da Baía de São Diego, Califórnia, EUA. Em todas as espécies de alga amostradas havia a predominância de Sb(V) e somente o gênero *Sargassum* apresentou uma alta concentração de Sb(III), de até 30%. A presença de Sb(III) e Sb(V) em fitoplâncton originário do Norte do Pacífico foi também relatada (Andreae e Froelich, 1984). Maeda e colaboradores (1998) realizaram estudos com a alga *Chorella vulgaris* proveniente de águas poluídas por arsênio. Tais algas, após exposição ao Sb(III), excretaram tanto a espécie inorgânica trivalente de antimônio (60%) como também a pentavalente (40%). Como o Sb(III) é reconhecidamente mais tóxico que o Sb(V), os pesquisadores sugeriram que a

mudança do estado de oxidação consistiria em um mecanismo de desintoxicação realizado pela alga.

Não há muitas informações sobre as transformações químicas sofridas pelo Sb na atmosfera, tampouco sobre a distribuição das espécies de antimônio em material particulado aéreo (APM). Acredita-se, que o Sb é oxidado a Sb_2O_3 na atmosfera através de reações com oxidantes atmosféricos (Smichowski *et al.*, 2005). Zeng e colaboradores (2000b) realizaram um estudo pioneiro no Japão, quando determinaram a presença predominante (cerca de 80%) de Sb(V) em extratos aquosos de APM. Porém, espécies trimetiladas de antimônio, assim como espécies desconhecidas (formadoras de hidretos), também foram detectadas.

3.3.

Antimônio em sistemas biológicos

Há poucos trabalhos publicados sobre a presença de antimônio e suas espécies químicas em sistemas biológicos. Na maioria das vezes, os poucos relatos científicos existentes restringem-se a reportar a concentração total de antimônio. A Tabela 9 mostra que o antimônio está presente no organismo humano em concentrações na ordem de $\mu\text{g L}^{-1}$ em fluidos, e $\mu\text{g kg}^{-1}$ em tecidos.

Os aspectos mais relevantes sobre as cinéticas de absorção e eliminação já foram abordados anteriormente (vide item 2.4.2, página 45). Porém, ainda falta discutir sobre os processos de acumulação e distribuição.

Relatos de experimentos *in vivo* encontrados na literatura podem ajudar a esclarecer a cinética de distribuição deste elemento. Como existe um paralelo do comportamento biológico do antimônio entre humanos e animais, tal como o macaco Rhesus (Porrozi *et al.*, 2004; Teva *et al.*, 2003; Teva *et al.*, 2005), é mais comum, a realização de ensaios *in vivo* em animais do que em humanos. Com o intuito de identificar em quais tecidos ocorre acumulação de Sb, Añez e colaboradores (1994) realizaram um ensaio com ratos. Estes animais, após inoculação com *L. garnhami*, agente causador de leishmaniose, foram tratados com antimoniato de meglumina (60 mg kg^{-1} diariamente). As maiores concentrações de antimônio total foram encontradas no baço ($3,1 - 8,9 \text{ mg kg}^{-1}$) e na pele biopsiada ($2,6 - 14,8 \text{ mg kg}^{-1}$), entre todos os outros tecidos investigados (rins, coração, cérebro, nódulo linfático, e bexiga). O acúmulo de Sb em lesões de

leishmaniose durante e/ou após o tratamento com antimoniais pentavalentes já tinha sido constatado anteriormente (Berman *et al.*, 1988; Burguera *et al.*, 1993), e também foi confirmada pelos pesquisadores da FIOCRUZ (Schubach *et al.*, 2002).

Tabela 9: Concentração de antimônio em amostras clínicas de humanos.

Matriz	[Sb]	Referência
Leite materno	28 – 169 $\mu\text{g L}^{-1}$	Durrant e Ward, 1989
Líquor cerebrospinal	1 – 10 $\mu\text{g L}^{-1}$	Ward <i>et al.</i> , 1992
Placenta humana	8 – 23 $\mu\text{g L}^{-1}$	Ward <i>et al.</i> , 1986, , <i>apud</i> , Keenan <i>et al.</i> , 1997
Tecidos humanos	<1 mg kg^{-1}	Filella <i>et al.</i> , 2002
Fígado	6,3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (massa seco)	Fell <i>et al.</i> , 1997
Pulmão	6,8 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (massa seco)	Fell <i>et al.</i> , 1997

A distribuição de antimônio entre os tecidos também foi investigada através de um experimento *in vivo* em ratos por Poon e colaboradores (1998). Os animais foram separados em grupos, sendo que cada um foi submetido a consumir água com concentrações distintas de antimônio (0,5; 5; 50 e 500 mg L^{-1}) durante 13 semanas. Observou-se uma correlação entre a dose de Sb ingerida e a respectiva concentração nos tecidos dos animais. O fígado e o baço apresentaram os mais altos níveis de Sb entre todos os tecidos investigados. Porém, a concentração em células vermelhas sanguíneas foi ainda maior. A ordem decrescente da concentração de Sb nas amostras obtidas foi: células vermelhas sanguíneas >> baço, fígado>rim>cérebro, gordura>plasma sanguíneo. Também foram registradas alterações histológicas em glândulas, como a tireóide, e em órgãos, como o baço e fígado. Estas observações foram concordantes com outra pesquisa (Bruzual e Peraza, 1979, *apud*, Añez *et al.*, 1994), na qual também se verificou alterações histopatológicas em fígados, baços e rins de hamsters, causadas pelas espécies inorgânicas de antimônio, Sb(III) e Sb(V).

No ensaio de Poon e colaboradores (1998), mencionado anteriormente, a maioria das alterações bioquímicas e histológicas regrediu com o encerramento do fornecimento de água contaminada, com exceção das observadas em tireóide e

baço, indicando que os efeitos do Sb não são sempre reversíveis. A manutenção da alta concentração no baço decorre do seu papel preponderante na destruição de células vermelhas do sangue. A notável concentração de Sb em células vermelhas sangüíneas e a persistência do antimônio no baço sugerem que o elemento pode acumular, potencialmente, em organismos vivos. Conseqüentemente, uma longa exposição ao antimônio através da ingestão de água contaminada pode acarretar efeitos nocivos à saúde, e possivelmente de difícil reversibilidade. Vale salientar, que o composto de Sb testado, tartarato de potássio e antimônio ($C_4H_2KO_6Sb.H_2O$), estava na forma inorgânica trivalente, que não só apresenta alta solubilidade em água, como também consiste em uma das espécies mais tóxicas deste metalóide. Outros compostos de antimônio, constituídos por espécies com menor toxicidade e/ou solubilidade, podem apresentar comportamento biológico diferente. Aliás, Ferroni e colaboradores (1987, *apud*, Añez *et al.*, 1994) verificaram que um outro composto de antimônio, o antimoniato de meglumina, concentra-se principalmente em fígado de ratos, quando se faz a administração de forma intravenosa ou intramuscular. Neste trabalho mais uma vez foi identificado o efeito tóxico acumulativo do antimônio. Estes resultados indicam que o antimônio apresenta uma grande afinidade pelo sangue e baço, assim como, uma tendência de acumulação em órgãos vascularizados, especialmente o fígado. Miranda e colaboradores (2006) investigaram a embriotoxicidade do AM em estudo com ratas Wistar grávidas tratadas por via subcutânea com a administração deste fármaco em diferentes doses (Sb^V : 75, 150, 300 mg $kg^{-1} d^{-1}$). O AM foi considerado embriotóxico para ratos a partir da dose de $Sb(V)$ de 150 mg $kg^{-1} d^{-1}$. Este estudo conclui que o aumento gradual da concentração de Sb no sangue materno proveniente da administração de doses diárias de AM durante a gestação proporcionou que parte deste antimônio fosse transferida através da placenta para os fetos. Apesar de não terem sido observados sinais de efeitos tóxicos nas mães, alguns fetos apresentam crescimento pré-natal retardado.

Acredita-se que o metabolismo do antimônio no corpo humano está relacionado provavelmente com a ocorrência de reações de redução. A origem da hipótese da bio-redução de antimônio no organismo humano deve-se a comparações com o metabolismo do arsênio, análogo químico do antimônio. Como os dois elementos apresentam características químicas e toxicológicas

semelhantes, é possível que as rotas metabólicas também sejam análogas. Em seres humanos, como também em muitas espécies de mamíferos, ocorre uma redução do arsênio pentavalente, As (V), para o trivalente, As (III), com uma subsequente metilação. Considera-se a metilação como a principal via de desintoxicação do arsênio inorgânico porque os metabólitos metilados pentavalentes são menos tóxicos que as espécies inorgânicas As (III) e As (V).

Mortari (2001), em trabalho sobre especiação de antimônio em pacientes de leishmaniose tratados com antimoniato de meglumina, relata indícios de que ocorre a bio-redução do Sb(V) a Sb(III). No entanto, ainda não se tem informações sobre o mecanismo de desintoxicação em seres humanos, contudo a biometilação é uma das hipóteses a ser considerada. Neste trabalho, observou-se o aumento das razões Sb(V)/droga e Sb(III)/droga, em amostras de urina coletadas durante e após o tratamento de pacientes por via intramuscular. Considerou-se esta observação como evidência experimental da conversão *in vivo* da droga nas espécies iônicas Sb(V) e Sb(III), e levantou-se a hipótese, de que a produção metabólica da espécie Sb(III) seja responsável pela atividade terapêutica dos antimoniais pentavalentes e, eventualmente, pelos efeitos colaterais observados em alguns casos.

Outro indício de bio-redução foi obtido por Peña e colaboradores (1990). Os pesquisadores determinaram a concentração de antimônio e de suas espécies químicas no soro sanguíneo e urina de pacientes com leishmaniose tratados com AM. Amostras de urina e soro coletadas cinco dias após o início do tratamento apresentaram um aumento de concentração de Sb(III) e Sb(V) em relação a amostras anteriores ao início do tratamento. A concentração em urina foi muito maior que a respectiva concentração no soro, indicando o papel da urina na excreção das espécies de antimônio. Amostras coletadas após 30 dias do final do tratamento ainda apresentavam uma pequena concentração de Sb(III) e Sb(V), porém desta vez a concentração de Sb(V) foi menor que a de Sb(III).

A ocorrência da bio-redução também foi relatada por Emons e Krachler (2001b) ao analisar a urina de dois trabalhadores de indústria de produção de baterias, expostos a Sb₂O₃ e SbH₃. A espécie predominante detectada nas duas amostras de urina foi o Sb(V). O corpo humano utilizar-se-ia da biometilação do Sb(III) e/ou do Sb(V) a TMSbCl₂ como mecanismo de desintoxicação, uma vez que a espécie orgânica apresenta menor toxicidade do que as espécies inorgânicas.

3.4. Monitoramento biológico do antimônio

A análise de amostras clínicas (fluidos biológicos e tecidos) tem sido vastamente utilizada como instrumento de avaliação do risco de exposição a elementos químicos tóxicos. O monitoramento através da determinação de um determinado elemento em matriz biológica (p.ex., urina, leite materno, cabelo) permite estimar o risco de exposição de uma população, ao comparar a sua atual concentração com um valor ou intervalo de referência correspondente.

Na Tabela 10 encontram-se intervalos de referência da concentração de antimônio em fluidos biológicos, cabelos e unhas de indivíduos clinicamente saudáveis e que não sofreram exposição ocupacional ao elemento. Define-se intervalo de referência como uma faixa de concentração na qual espera-se que um determinado elemento se encontra em uma população saudável (Paschal *et al.*, 1998). Em outras palavras, intervalos de referência são os valores de concentração considerados “normais” para indivíduos clinicamente saudáveis.

De forma geral, considera-se a concentração de elementos-traço em fluidos biológicos (p.ex. plasma, sangue, urina) como um indicador válido para exposição recente. Já a concentração em outros tecidos, como por exemplo, osso, cabelo e unha, refletem a exposição acumulada. Em relação ao antimônio, a sua concentração em urina pode ser utilizada como biomarcador de exposição (Gebel *et al.*, 1998a), já que os rins consistem sua principal via de excreção em seres humanos.

Krachler e Emons (2001) utilizaram a urina de operários de indústria de produção de baterias como bioindicador da exposição ao antimônio. Neste trabalho, determinou-se a faixa de concentração de antimônio total em urina de pessoas que não sofreram nenhum tipo de exposição a este elemento. A concentração de Sb-total variou de 0,19 a 1,1 $\mu\text{g L}^{-1}$. Por outro lado, em urina de trabalhadores que durante a sua atividade profissional foram expostos ao Sb_2O_3 e SbH_3 , a concentração estava entre 5 a 10 $\mu\text{g L}^{-1}$, chegando até a centenas de $\mu\text{g L}^{-1}$ em alguns casos. Em outro trabalho (Gebel *et al.*, 1998b), que também investigava os efeitos da exposição ao Sb, não foi estabelecida uma correlação entre o Sb inalado e a sua respectiva concentração em fluidos biológicos, sangue e urina de humanos. Apesar dos participantes do estudo residirem em locais de solo

altamente contaminado (até 776 mg kg⁻¹), não foram observados valores elevados de Sb urinário e sanguíneo. Os autores sugerem que a baixa absorção gastrointestinal do antimônio (5-20%) explicaria a inexistência de uma correlação.

Tabela 10: Valores médios para concentração de antimônio em matrizes biológicas.

Meio	Média de [Sb] (Faixa: ± DP)	n	Técnica	População	Referência
Urina	1,30 µg L ⁻¹ (0,3 – 4,17)	496	ICPMS	residentes americanos	Paschal <i>et al.</i> , 1998
	1,00 µg g ⁻¹ creat ^a (0,38 – 2,82)	496	ICPMS	residentes americanos	Paschal <i>et al.</i> , 1998
	0,79 ± 0,07 µg L ⁻¹ (0,19 – 1,1)	360	ICP- OES	residentes italianos	Minoia <i>et al.</i> , 1990
Sangue	2,16 ± 0,45 µg L ⁻¹ (0,03 – 3,5)	27	ICP- OES	residentes italianos	Minoia <i>et al.</i> , 1990
	0,08 µg L ⁻¹ (0,05 – 0,13)	100	ICPMS	n.d.	Goullé <i>et al.</i> , 2005
	0,97 µg L ⁻¹ (< 7,54)	21	ET-AAS	homens alemães	Gebel <i>et al.</i> , 1998 ^a
	0,70 µg L ⁻¹ (< 3,58)	33	ET-AAS	mulheres alemães	Gebel <i>et al.</i> , 1998 ^a
Plasma	0,5 ± 0,1 µg L ⁻¹ (0,01 – 1,7)	22	ICP- OES	residentes italianos	Minoia <i>et al.</i> , 1990
	0,11 µg L ⁻¹ ^b (0,03 – 0,15)	100	ICPMS	n.d.	Goullé <i>et al.</i> , 2005
Cabelos	0,022 ± 0,017 µg g ⁻¹ (0,007 - 0,122)	114	ICPMS	residentes suecos	Rodushkin e Axelsson, 2000b
	0,02 µg g ⁻¹	1434	ICPMS	residentes cariocas	Carneiro <i>et al.</i> , 2002
	0,051 µg L ⁻¹ (< 0,005 – 0,84)	69	ET-AAS	mulheres alemães	Gebel <i>et al.</i> , 1998 ^a
Unhas	0,053 ± 0,054 µg g ⁻¹ (0,014 – 0,128)	96	ICPMS	residentes suecos	Rodushkin e Axelsson, 2000b

Legenda: DP = desvio padrão; n = número de indivíduos da população; Observações:^a Expressa-se a concentração de Sb urinário na forma da razão de [Sb] sob creatinina (creat) para corrigir diferenças em relação a concentração/volume da própria urina; ^b mediana

3.4.1.

Considerações gerais sobre emprego de amostras de cabelo como biomonitor

A análise de cabelo tem sido vastamente utilizada como instrumento de avaliação do risco de exposição a elementos-traço em diversas áreas, tais como, termoelétricas (Caroli *et al.*, 2000) e fábricas de curtume (Saner *et al.*, 1984 *apud* Wolfsperger *et al.*, 1994).

A análise do tecido capilar também vem sendo empregada na área médica, tanto do auxílio em diagnóstico de doenças (Miekeley *et al.*, 1998; 2001), como também na avaliação de uma adequada dieta alimentar (p.ex. Capel *et al.*, 1981) e de distúrbios metabólicos (Curtius *et al.*, 1999). Em casos onde a quantidade de cabelo disponível para análise é insuficiente, ou a amostra é inadequada (contaminação exógena), a análise de unhas tornou-se uma alternativa útil, uma vez que as duas matrizes apresentam propriedades de bioacumulação semelhantes (Barbosa *et al.*, 2005; Mehra e Juneja, 2004).

Rodushkin e Axelsson (2000a) citam uma série de vantagens da utilização de cabelo e unha como biomonitor, entre elas, destaca-se a possibilidade de monitoramento de elementos acumulados por um determinado período de tempo, que vai desde algumas semanas até anos. Outras vantagens citadas são a simplicidade em relação à amostragem, o transporte e o manuseamento deste tipo de amostra, e por fim, o fato que muitos elementos-traço apresentam uma maior concentração em cabelos e unhas do que em outros meios biológicos (urina e sangue). Morton e colaboradores (2002) afirmam que a concentração nos cabelos reflete uma concentração “anteriormente existente” no soro sanguíneo e em outros compartimentos corpóreos, principalmente devido à taxa de crescimento do tecido capilar relativamente lenta (cerca de 1 cm por mês)

A presença de diversos metais no tecido capilar deve-se à sua composição química. Cerca de 14% do cabelo é composto por cisteína. Muitos dos metais encontrados no cabelo estão ligados a átomos de enxofre da cisteína ou a grupos sulfrídricas (-SH) presentes em aminoácidos e proteínas (Batzevich, 1995). Assim sendo, a afinidade química de um determinado elemento com estes grupos, manifestada, p.ex., através da solubilidade do(s) seu(s) sulfeto(s), determinará a eficiência para bioacumulação neste tecido. Valkovic (1988 *apud* Morton *et al.*, 2002) define o cabelo como sendo essencialmente uma rede polimérica de

ligações cruzadas com diversos grupos funcionais capazes de se ligarem a pequenas moléculas. Os metais também podem se ligar à melanina, polímero aniônico presente no tecido capilar. Este polímero apresenta grupos de carboxila carregados negativamente no pH fisiológico (Larsson, 1993). Por tal motivo, íons metálicos apresentam grande afinidade pela melanina, visto que no pH fisiológico tais íons estão carregados positivamente, o que propicia a interação eletrostática entre os cátions metálicos e os grupos carregados negativamente da melanina. A ligação iônica pode ser intensificada por forças de outra natureza, como por exemplo, as de van der Waal's (Larsson, 1993). Metais não carregados, por exemplo, mercúrio elementar, também se ligam ao cabelo. Neste caso, a ligação ocorre através do núcleo hidrofóbico da melanina presente na estrutura capilar (Larsson e Mars, 1999).

Especificamente em relação ao antimônio, Keenan e colaboradores (1997) sugerem que este elemento provavelmente se associa fortemente com proteínas do cabelo. O antimônio ficaria incorporado à estrutura capilar através de ligações químicas com o enxofre ou o oxigênio (Sb-S ou Sb-O). Assim sendo, o cabelo consistiria em umas das rotas de excreção no corpo humano.

Cabe salientar, que a utilização de cabelo e unhas na área de clínica médica ainda enfrenta oposição por alguns grupos, devido às interpretações muitas vezes especulativas dos resultados analíticos (mineralogramas). Alguns autores questionam a utilidade da análise de cabelos, já que há um grande número de resultados nos quais anomalias da constituição do tecido capilar não foram consistentes com sintomas clínicos e dietas alimentares (Hambidge, 1982; Barret, 1985). Os fatores frequentemente citados para questionar o seu emprego são: a dificuldade em diferenciar entre uma acumulação exógena ou endógena de elementos químicos, e a ausência de faixas de concentração de referência bem definidas (e analiticamente confiáveis) para indivíduos sadios (Miekeley *et al.*, 1998; Carneiro *et al.*, 2002). De fato, fontes exógenas podem contribuir para a incorporação de espécies químicas pelo cabelo, o que compromete a interpretação biomédica dos resultados obtidos. Entretanto, etapas de lavagem adequadas podem minimizar ou até mesmo eliminar este tipo de interferência (Curtius *et al.*, 1999; Fortes, 1999).

A Organização Mundial de Saúde recomenda o uso da análise capilar para o monitoramento de metais pesados em indivíduos expostos a elementos tóxicos

(p.ex., As, Hg, Pb). Outras agências americanas, entre elas a Agência de Proteção Ambiental (EPA), também consideram o tecido capilar como um dos mais importantes biomonitorios para arsênio e mercúrio (Druyan *et al*, 1998).

3.4.2.

Uso de cabelo como biomonitor de antimonias pentavalentes

Dorea e colaboradores (1987) investigaram as concentrações de antimônio em amostras de cabelo de voluntários moradores em áreas endêmicas de leishmaniose (LTA) no Brasil. Os voluntários foram subdivididos em três grupos: grupo 1, pacientes com LTA em tratamento, com administração de antimonato de meglumina; grupo 2, ex-pacientes cujo término do tratamento ocorrera há 1 ano; e grupo 3, voluntários moradores da mesma região que nunca foram medicados com a droga (grupo controle). Os voluntários do grupo 1 (pacientes em tratamento) apresentaram um valor médio de $12 \mu\text{g g}^{-1}$ de antimônio no cabelo. Este valor excedeu de forma significativa os valores médios obtidos nos voluntários do grupo 2 ($1,5 \mu\text{g g}^{-1}$) e do grupo de controle ($1,0 \mu\text{g g}^{-1}$).

Em estudo posterior, Dorea e colaboradores (1989) novamente avaliaram os níveis de antimônio em cabelos de pacientes com leishmaniose tratados com antimonato de meglumina. Desta vez, porém, foram investigados dois grupos de pacientes em tratamento com diferentes doses diárias de administração intravenosa da droga. O primeiro grupo, denominado de baixa dosagem (BD), era composto de 10 pacientes que receberam doses diárias de Sb(V) de 10 mg por kg de massa corpórea durante 20 dias consecutivos, ou doses diárias de 20 mg Sb(V) por kg de massa corpórea durante 10 dias consecutivos, totalizando 200 mg de Sb por kg de massa corpórea durante todo o tratamento. Os resultados do grupo BD foram comparados com os do grupo de alta dosagem (AD) composto por oito pacientes que receberam doses diárias de 20 mg Sb por kg de massa corpórea durante 20 dias consecutivos, totalizando 400 mg de Sb por kg de massa corpórea durante todo o tratamento (Tabela 11). Observou-se uma significativa correlação entre a concentração de Sb presente no cabelo do escalpo e a quantidade total de Sb injetada por paciente, indicando que de fato ocorre uma acumulação de antimônio no tecido capilar. Entretanto, a importância deste processo de

acumulação em relação à eficiência e/ou toxicidade durante o tratamento de leishmaniose ainda não foi esclarecida.

Tabela 11: Concentração de antimônio em cabelos de pacientes de leishmaniose tratados com duas diferentes dosagens de antimônio (Dorea *et al*, 1989).

	Dose total de antimônio durante o tratamento	
	(mg / kg de massa corpórea)	
	200	400
n	10	8
Média da dose total (g)	9,30	16,06
Média da [Sb] no cabelo (µg/g)	1,22	4,62

Amostras de cabelo também foram utilizadas por outro grupo de pesquisadores no monitoramento de pacientes de leishmaniose antes, durante e após o tratamento com AM (Mortari, 2001a; Miekeley *et al.*, 2002;). Os resultados revelaram que as concentrações de antimônio obtidas nestas amostras de pacientes durante o tratamento reproduziram com fidedignidade o histórico do tratamento padrão, que consistiu em 30 injeções sucessivas do antimonial pentavalente, com doses diárias de 5 mg de Sb por kg de massa corpórea. Alguns pacientes apresentaram concentrações de até $24 \mu\text{g g}^{-1}$, que eram cerca 250 vezes maiores que antes do tratamento. Os mesmos autores observaram também, que a administração de duas séries de aplicações, interrompidas por um intervalo de tempo (20 ou 30 dias), resultou em dois “picos” característicos de concentração de Sb ao longo dos fios de cabelo dos pacientes tratados, mostrando, mais uma vez, que o perfil de concentração de Sb no cabelo reflete o histórico da exposição.

Sendo assim, estudos a cerca do impacto, dose e duração de terapias antimoniais são de suma importância para investigar possíveis caminhos que melhorem o tratamento das leishmanioses.