

Toxicologia do Níquel

Toxicology of Nickel

Karina Regina Gonzalez

Biomédica formada pela Universidade Nove de Julho e cursando pós-graduação de Assuntos Regulatórios pelo Instituto de Pós-graduação e Graduação. E-mail para contato: k.gonzalez@intertox.com.br.

Resumo

Este estudo faz uma revisão de literatura sobre o níquel metálico (Ni) e sua forma de apresentação ao trabalhador, relacionando os perigos causados por sua suposta carcinogenicidade. O estudo tem sua relevância fundamentada na importância de se conhecer a correta composição dos elementos e sua classificação com preocupações sociais e ambientais, destinando-se a conhecer e controlar os riscos que o trabalho pode oferecer ao ambiente e à vida. Descrevem-se as principais características do níquel metálico e informações sobre algumas normas brasileiras. Utilizaram-se dados de bancos como o LILACS, SciELO, MEDLINE, Direct Science, assim como livros e documentos de referência para a área. O método utilizado foi um levantamento bibliográfico por meio de abordagem crítica, objetiva e abrangente, considerando-se a relevância do tema. Ao final do trabalho percebeu-se o conflito gerado por uma classificação equivocada dos compostos e a necessidade de estudos mais aprofundados. A partir do levantamento empreendido espera-se ter contribuído para o conhecimento geral da população, principalmente para quem está diretamente envolvido na exposição a compostos do níquel, possibilitando-se, desta maneira, rever as medidas e precauções que são sugeridas na literatura quanto à segurança no ambiente de trabalho.

Palavras-chave: Níquel metálico. Exposição ocupacional. Carcinogenicidade do níquel.

This study deals with a literature review on the nickel and their presentation to the employee listing the dangers caused by his alleged carcinogenicity. The study has its relevance based on the importance of knowing the correct composition of elements and their classification with social and environmental concerns that are meant to know and control the risks that work can provide the environment and life. Throughout the development thereof has been described the main features of metallic nickel and information on some Brazilian standards. Database was used as the LILACS, SciELO, MEDLINE, as well as books and reference documents for the area. The method used was a literature by means of a critical, objective and comprehensive approach, considering the relevance of the subject. At the end of the work it was noticed the conflict generated by a mistaken classification of compounds and the need for further study. From this survey is expected to have contributed to the general knowledge of the population, especially for those who are directly involved with nickel, enabling this way to review the measures and precautions that are suggested in the literature about the safety in the workplace.

Keywords: Nickel Metal. Occupational exposure. Nickel carcinogenic potential.

1) Introdução

O níquel (Ni) é o 24º metal em abundância na crosta terrestre, caracterizado como metal pesado, de densidade de 8,5 g/cm³. Na forma metálica é branco prateado, dúctil e maleável, possui grande resistência à corrosão e oxidação pelo ar, água e agentes alcalinos. Dentre os vários compostos de níquel, os principais são óxido de níquel (NiO), hidróxido de níquel (NiOH), sulfato de níquel (Ni₃S₂) e cloreto de níquel (NiCl₂). Os sais de níquel de ácidos orgânicos fortes são solúveis em água, enquanto os sais de níquel de ácidos inorgânicos fracos são insolúveis. (AZEVEDO, CHASIN, 2003)

A exposição ocupacional ao níquel metálico pode ocorrer através de uma variedade de fontes, como as operações metalúrgicas, incluindo a fabricação de aço inoxidável, a produção de liga de níquel, e as operações de metalurgia do pó. Em quase todos os casos, as exposições ao níquel metálico incluem exposições concomitantes a outros compostos de níquel e podem ser confundidas com a exposição a materiais tóxicos (OLLER, 2002).

Os efeitos observados na saúde dos trabalhadores expostos ao níquel metálico correm no sistema respiratório e podem ser benignos (incluindo asma e fibrose) ou câncer respiratório.

Para este documento, a principal preocupação é a presença de níquel em ambientes ocupacionais, uma vez que os processos industriais apresentam maior exposição de trabalhadores a concentrações mais elevadas de níquel e seus compostos do que as normalmente verificadas na natureza. Estas exposições podem ser refinadas de níquel, ou misturadas, contendo vários compostos de níquel e contaminantes. As "exposições misturadas" dificultam a interpretação dos efeitos sobre a saúde a partir de espécies específicas de níquel.

2) História

O níquel (Ni) foi isolado pela primeira vez por Cronstedt, em 1751, tendo-se obtido uma amostra do metal bastante pura em 1804, por Ritcher, que também fez uma descrição pormenorizada de suas propriedades. Em 1870, Fleitman descobriu que a adição de uma pequena quantidade de magnésio tornava o níquel maleável.

Os primeiros estudos sobre a toxicidade do Ni e seus compostos datam do ano de 1826, realizados por Gmelin (OLIVEIRA, 2010) que administrou, por via oral, elevadas concentrações de níquel a ratos e cachorros, resultando severa gastrite e convulsão fatal. Inúmeras descrições têm aparecido na literatura demonstrando que trabalhadores expostos por longo prazo a fumos, poeiras e vapores do metal, podem apresentar intoxicações, principalmente os expostos em minas de extração e nas refinarias do metal (OLIVEIRA, 2010).

3) Identificação do Metal e Seus Compostos

3.1 Sinônimos, nomes comerciais e identificadores

Os compostos inorgânicos de interesse incluem:

- Níquel metálico
Níquel elementar, Níquel 200, *Nichel* (italiano), *Alnico*, *Nickel* (ingles)
- Óxido de níquel
- Cloreto de níquel
- Subsulfeto de níquel
- Hidróxido de níquel
- Sulfato de níquel.

O único composto orgânico do metal é a carbonila de níquel.

Na tabela 1 é possível verificar quais os principais compostos de níquel e algumas de suas propriedades como fórmula molecular, química e massa de cada composto. Nesta tabela você encontra o n° CAS de cada composto, n° este que é utilizado para identificação mundial das substâncias químicas.

Tabela 1: Identificadores do níquel e seus principais compostos.

IDENTIFI- CADOR	Níquel metálico	Óxido de níquel	Cloreto de níquel	Subsulfeto de níquel	Hidróxido de níquel	Carbonila de níquel	Sulfato de níquel
Fórmula molecular	Ni	NiO	NiCl ₂	Ni ₃ S ₂	Ni(OH) ₂	Ni(CO) ₄	NiSO ₄
Família Química	Metal	Óxido metálico	Sal metálico	Sal metálico	Sal metálico	Gás	Sal metálico
Massa molecular	58,69	74,69	129,61	240,19	92,72	170,75	154,77
N° CAS	7440-02-0	1313-99-1	7718-54-9	12035-72-2	12054-48-7	13463-39-3	7786-81-4
N°ONU	2881	ND	2725	ND	ND0	1259	ND
N° RTECS	QR 5950000	QR 8400000	QR 7200000	QR 980000	QR 7040000	QR 6300000	QR 9350000
Guia N° ERG 2000	135 -subst. Espontanea mente corrosiva	135- subst. Espontanea mente corrosiva	135- subst. Espontaneam ente corrosiva	135- subst. Espontaneam ente corrosiva	135- subst. Espontaneam ente corrosiva	131-líquido inflamável e tóxico	154-susbt. Tóxica e/ ou corrosiva
N° do resíduo perigoso	F006,F039	F006,F039	F006,F039	F006,F039	F006,F039	F006,F039	F006,F039

Fontes: ASTDR, (1997); HAZARDTEXT, (2002); HSDB, (2015)

3.2 Aspecto, forma e propriedades físico-químicas.

O níquel é um metal prateado, que ocorre naturalmente na crosta terrestre (QUINÁGUIA, 2012). É um elemento razoavelmente duro, com fraco brilho amarelado devido, em parte, à existência de uma camada protetora de óxido. É dúctil e maleável (QUINÁGUIA, 2012)

Os principais compostos inorgânicos de níquel podem ser divididos em: a) solúveis, tais como os hidróxidos, sulfatos, cloretos e os nitratos; b) insolúveis, entre eles os óxidos, os sulfetos e ainda o subsulfeto de níquel.

Outro composto de interesse toxicológico é a carbonila de níquel Ni(CO)₄, composto volátil e incolor, que possui caráter lipofílico e se decompõe ao redor de 50°C (ICZ, 2015).

O estado de oxidação mais frequente é o Ni^{2+} , outros estados podem ser encontrados, como o Ni^{3+} e o Ni^{4+} (ICZ, 2015). O metal níquel pertence ao grupo VIII da Tabela Periódica. É o terceiro dos três elementos: ferro, cobalto e níquel, possui peso atômico de 58,71 e ponto de ebulição de $2837^{\circ}C$. É insolúvel em água quente ou fria, sendo solúvel em ácido nítrico diluído e ácido sulfúrico.

A Tabela 2 denota as propriedades físico-químicas de maior interesse dos compostos de níquel.

Tabela 2: Propriedades físico-químicas do níquel e seus compostos

Nome	Fórmula Química	Peso Molecular	Aspecto	Densidade (g/cm ³)	Ponto de ebulição (°C)	Solubilidade em água
carbonato de níquel	$2NiCO_3$	118,70	cristais verdes			Insolúvel; solúvel em ácidos
níquel carbonila	$Ni(CO)_4$	170,73	colorido, volátil	1,1318	43	Insolúvel; solúvel em solvente orgânico
cloreto de níquel	$NiCl_2$	129,61	cristais amarelos delíquescetes	3,55	987	solúvel
hidróxido de níquel	$Ni(OH)_2$	92,72	verde		decompõe em torno de 200	Insolúvel; solúvel em ácidos e amônia
nitrate de níquel	$Ni(NO_3)_2$	182,72	cristais verdes delíquescetes	2,05	137	Solúvel; solúvel em álcool
óxido de níquel	NiO	74,69	verde ou preto	6,67		Insolúvel; solúvel em ácido
sulfato de níquel	$NiSO_4$	154,77	cristais verdes			solúvel
sulfeto de níquel	NiS	90,77	cristais trigonais	5,3	797	insolúvel
subsulfeto de níquel	Ni_3S_2	240,26	amarelo	5,82	790	Insolúvel; solúvel em ácido nítrico

Fonte: NIOSH (2015)

4) Ocorrência, ciclo biogeoquímico, usos e aplicações

O níquel é um dos cinco elementos mais abundantes, vindo depois do ferro, oxigênio, magnésio e silício. Combinado com outros elementos ocorre naturalmente na crosta terrestre e é encontrado em todo o solo e emitido por vulcões. Tem sido encontrado combinado com ferro em meteoritos, em

concentrações de 5 a 50% (AZEVEDO; CHASIN, 2003) e no fundo do oceano em pedaços de minerais. O metal tem sido detectado em diferentes pontos da biosfera. A concentração de níquel na crosta terrestre é de cerca de 0,008%. O núcleo da Terra é composto por 6% de níquel (MENDES, 2011).

O níquel encontra-se geralmente associado aos sulfetos de ferro e cobre, depósitos aluviais de silicatos e óxidos/hidróxidos. O mineral de maior importância é a pentlandita $(\text{FeNi})_9\text{S}_8$, sendo também encontrado em minérios como a millerita (NiS), nicolita (NiAs) entre outros (FORTUNATO, 2009).

Principais usos e aplicações

A utilização do níquel e seus compostos na indústria é muito diversificada. A aplicação mais importante é na fabricação do aço inoxidável, pois o níquel é um elemento resistente à ação corrosiva de muitos ácidos, sais e álcalis (NÍQUEL, 2015). O níquel é utilizado como uma das camadas base na galvanoplastia do cromo (para se conseguir que o cromo adira ao ferro, este primeiro é coberto com cobre, depois níquel e finalmente com o cromo, num processo conhecido como *deposição*). Serve também como catalisador em certas reações de hidrogenação, tais como na fabricação da margarina e manteiga a partir de gorduras líquidas (NÍQUEL, 2015).

Os compostos inorgânicos apresentam as seguintes outras utilizações (NÍQUEL, 2015):

- *Produção de ligas de níquel.* As principais ligas de níquel são: níquel-cobre, utilizada em componentes para marinha; níquel-cromo, usada em partes de motor de avião a jato, fornos e elementos para uso em fogões.
- *Produção de níquel fundido com ferro.*
- *Galvanização.* O níquel metálico e os seus sulfatos e cloretos são os principais compostos utilizados nos processos de galvanização.

- *Catálise.* Os óxidos de níquel são utilizados como catalisadores. Outras reações de catálise incluem a dessulfurização de óleos; produção de hidrocarbonetos por polimerização e produção de amônia; indústria de alimentos e vidros; produção de utensílios domésticos.

- *Manufatura de baterias alcalinas (Ni-Cd).*

- *Manufatura de moedas.* O níquel e a liga de níquel-cobre são os materiais mais utilizados.

- *Pigmentos inorgânicos.* O Ni tem sido usado como pigmento inorgânico para o esmalte e cerâmica devido à resistência a temperaturas elevadas e à corrosão.

- *Na eletrônica.* Compostos contendo níquel são usados em eletrônica e equipamentos de computador.

- *Próteses clínicas e dentárias.*

5) Exposição Humana

5.1 Fontes ambientais e em alimentos.

Os compostos cristalinos/particulados de níquel que são insolúveis entram nas células através do processo de fagocitose. A carbonila de níquel entra nas células devido à penetração nas membranas e os compostos solúveis de níquel são transportados para as células através do processo de difusão ou através de canais de cálcio. O níquel é um elemento estável e persistente no ambiente, visto que não pode ser biologicamente ou quimicamente degradado ou destruído. Pessoas que não fumam tabaco expõem-se, através da respiração, a 0,1 a 1 µg de níquel por dia.

O ser humano também se expõe ao níquel ao tocar em objetos contendo este metal, como por exemplo: moedas, joias e aço inoxidável. O níquel é um agente sensibilizante comum e ocasiona alta prevalência de dermatite alérgica de contato. (KRIEGER, 2014)

Cerca de 170 μ g de níquel são ingeridos diariamente pelos seres humanos por meio da alimentação. Alimentos ricos em níquel incluem amendoim, nozes, soja, lentilhas, legumes, peixes, mariscos, ervilhas, cacau, aveia e chocolate ao leite. Já através do consumo de água, os seres humanos ingerem cerca de 2 μ g de níquel por dia. Entretanto, quando este metal é ingerido em grandes quantidades, torna-se tóxico para os organismos vivos (FELLER, 2014).

A Figura 1 apresenta a quantidade de níquel nos alimentos.

Substância	Conteúdo de níquel
Cacau	9,8 μ g/g
Soja	5,2 μ g/g
Nozes	3,6 μ g/g
Amendoim	2,8 μ g/g
Aveia	2,3 μ g/g
Trigo	2,0 μ g/g
Chocolate amargo	1,9 μ g/g
Leguminosas secas	1,7 μ g/g
Amêndoas	1,3 μ g/g
Grãos, vegetais e frutas	0,02 – 2,7 μ g/g
Carnes	0,06 – 0,4 μ g/g
Frutos do mar	0,02 – 20 μ g/g
Leite materno	20 – 500 μ g/l
Leite de vaca	<100 μ g/l
Água potável	20 μ g/l

Fonte: KRIEGER, 2014

Figura 1: Concentrações de níquel nos alimentos.

Com base nas estimativas de exposição, e assumindo que um total de 12 m³ de ar é inspirado em um dia de trabalho de oito horas (o pressuposto é que os trabalhadores da indústria têm uma taxa de inalação maior do que o cidadão médio), o valor aproximado de níquel susceptível de ser inalado nos segmentos de produção/uso de níquel se situaria entre 0,036-0,72 mg Ni/dia. A quantidade média de níquel que pode ser inalada na maioria das indústrias que usam o metal e/ou seus compostos varia entre 0-1,1 mg

Ni/dia, dependendo da indústria. Produção de bateria com operações de níquel metálico e metal em pó de níquel metálico são uma exceção, com concentrações médias de níquel no ar variando de 0,3 a 0,5 mg de Ni/m³, respectivamente (NÍQUEL, 2015).

Na legislação brasileira, a Portaria 3214, de 1978, do Ministério do Trabalho, na sua Norma Regulamentadora NR 15, não faz constar Limites de Tolerância (LT) para níquel. Porém, na NR 9, 9.3.5.1, alínea “c”, é preconizado que se utilizem valores da entidade norte-americana American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), ou aqueles que venham a ser acordados em negociação coletiva de trabalho, desde que mais rigorosos do que os critérios técnicos-legais estabelecidos. Os Threshold Limit Value (TLV-TWA) da ACGIH são apresentados na tabela 3. Os compostos insolúveis e o sulfeto de níquel são classificados como carcinogênicos pela ACGIH.

Tabela 3: Limites de níquel no ar estabelecidos pela ACGIH (2015).

ESPÉCIE QUÍMICA	TLV/TWA
Níquel (metal elementar)	1,5 mg/m ³
Níquel, compostos solúveis	0,1 mg/m ³
Carbonila de níquel, como Ni	0,05 mg/m ³
Níquel, compostos insolúveis	0,2 mg/m ³
Sulfeto de níquel, como Ni	0,1mg/ m ³

6) Estudo Toxicológico

6.1 Toxicocinética

O efeito tóxico do níquel no corpo depende de vários fatores, tais como as espécies químicas, forma física, concentração ou fonte de exposição (SHARMA et al., 2009; AHMAD, ASHRAF, 2011; SCHAUMLÖFFEL, 2012;). Espécies solúveis de níquel são eliminadas rapidamente pelos tecidos, visto que a sua capacidade de penetrar em células utilizando

transportadores de metal divalente é limitada; evidências sugerem que a via utilizada é a entrada através dos canais de cálcio. A carbonila de Ni, altamente tóxica, é solúvel em lípidos, o que permite a sua passagem através da membrana celular, acarretando absorção significativa por inalação e em contato com a pele, enquanto o sulfeto de níquel (Ni_3S_2) pouco solúvel em meio aquoso, através de endocitose estão entre as formas mais tóxicas e cancerígenas. A forma amorfa de NiS não penetra na célula e, por isso, tal agente possui pouca ou nenhuma importância toxicológica (MUÑOZ, COSTA, 2012).

Nos últimos anos tem-se observado a importância das nanopartículas de níquel, que geralmente são mais tóxicas do que as formas solúveis (MUÑOZ, COSTA, 2012). Estas nanopartículas, especificamente o hidróxido de níquel (nano-NiH) e sulfato de níquel (nano-NiS), são cada vez mais utilizadas na indústria de energia e alimentos e são aquelas com um maior potencial toxicológico, este potencial não é atribuído a aumento da solubilidade ou propriedades genéricas das nanopartículas, mas está relacionado com níveis maiores de deposição e um potencial inflamatório mais forte, que é independente da carga de Ni pulmonar.

Estudos de farmacocinética em humanos mostram que o níquel é absorvido através dos pulmões, trato gastrointestinal e pele. A absorção pulmonar é a principal forma em relação à toxicidade induzida. O grau desta absorção é determinado pela forma química e local de acumulação (dependendo do tamanho, forma, densidade e carga elétrica das partículas metálicas). Sabe-se que entre 20 e 35% do níquel inalado é retido nos pulmões e absorvido pelo sangue. Do trato respiratório, o níquel pode ser removido por transporte mucociliar e ser liberado no trato gastrointestinal, local em que não acontece uma boa absorção (CLANCY, COSTA, 2012).

O níquel metálico é mal absorvido por via dérmica, mas alguns dos seus compostos, tais como cloreto de níquel ou sulfato níquel, podem penetrar

pela pele, aproximadamente 77% em 24 h (CLANCY, COSTA, 2012; KAS et al., 2008). A ingestão de níquel por meio de alimentos e água potável é uma importante fonte de exposição, uma vez que também tem sido demonstrado que indivíduos em jejum absorvem mais níquel a partir do trato gastrointestinal. (AHMAD, ASHRAF, 2011, KAS, DAS, DHUNDASI, 2011). O níquel, depois de absorvido, é distribuído por todo o corpo através do sangue; no soro humano o agente se liga à albumina, e principalmente às proteínas devido ao alto peso molecular, ou pode ligar-se também com L-histidina e α -2 macroglobulina, de baixos pesos moleculares. (AHMAD, ASHRAF, 2011; KAS, DAS, DHUNDASI, 2008). Em estudos de curto e longo prazo com animais, observou-se que o níquel está concentrado principalmente nos rins. As concentrações teciduais de Ni, em ordem decrescente, são: rins > pulmões > fígado > coração > testículos. Foi observado que o Ni^{2+} administrado por via oral acumula-se mais na medula espinal do que no cerebelo ou córtex frontal. Em geral, um homem de 70 kg contém, em média, 10 mg de níquel no corpo. Os valores de referência do níquel em fluidos biológicos de adultos saudáveis são de 0,2 mg/L no soro e 1-3 g/L na urina (CLANCY, COSTA, 2012; KAS, DAS, DHUNDASI, 2008).

Em estudos com ratos expostos à $Ni(CO)_4$, cerca de 50% do Ni foram detectados nas vísceras e sangue, 30% nos músculos e tecido adiposo e 15% nos ossos e em tecidos conjuntivos. (AZEVEDO; CHASIN, 2003). O pulmão é o órgão de acúmulo para as exposições em longo prazo e o armazenamento se dá nas mitocôndrias.

6.2 Biotransformação e eliminação

De fato, a maior parte do níquel absorvido é excretada na urina, independentemente a via de exposição (AHMAD, ASHRAF, 2011; SCHAUMLÖFFEL, 2012). A eliminação do níquel do organismo humano pode ser feita de várias maneiras, como cabelos, suor, fezes e urina, sendo

esta considerada a principal forma. A excreção no suor aumenta em regiões que apresentam altas temperaturas. Além disso, também pode ser eliminado pela saliva. Sabe-se que o cabelo reflete exposição passada a metais pesados, enquanto o sangue e a urina refletem exposição recente aos mesmos. (PEIXE, 2010)

A meia-vida de eliminação urinária varia de 17 a 48 h, e a via preferencial de excreção é a urinária, para os compostos solúveis e insolúveis. Entretanto, tratando-se do níquel orgânico, a principal via de excreção é a pulmonar (PEIXE, 2010).

7) Toxicodinâmica

O níquel, assim como outros metais pesados, interage com receptores de íons em locais diferentes do organismo. Os mecanismos destas interações não estão completamente elucidados, conhecendo-se, atualmente, algumas hipóteses relativas à sua toxicodinâmica.

A administração de íons divalentes de níquel em animais induz um largo espectro de respostas agudas, e muito desses efeitos podem ser mediados por espécies reativas de oxigênio em órgãos-alvo. Tais espécies podem ser produzidas nas células.

Várias hipóteses têm sido propostas para o entendimento do mecanismo da lipoperoxidação induzida pelo níquel e seus compostos:

a) um mecanismo indireto, mediado pelo Ni^{2+} , deslocando Fe^{2+} ou Cu^{2+} a partir de sítios ligantes intracelulares, resultando nas reações de lipoperoxidação de Fenton e Haber-Weiss, catalisadas por $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ou $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$;

b) a reação de oxirredução $\text{Ni}^{2+}/\text{Ni}^{3+}$ gera diretamente radicais livres pela transferência de um elétron;

c) Ni^{2+} acelera a degradação de hidroperóxidos lipídicos para formar radicais lipol- $\text{O}\cdot$ e propagar reações peroxidativas autocatalíticas de ácidos graxos;

d) outro mecanismo sugerido é que o níquel, ao inibir as células de defesa contra os danos da peroxidação, depletaria a glutatona, a catalase, a superóxido dismutase e outras enzimas que protegem da injúria provocada pelos radicais livres (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

8) Efeitos Tóxicos do Níquel

8.1 Carcinogenicidade

A atividade carcinogênica depende da solubilidade dos compostos de níquel. Compostos insolúveis, como sulfeto de níquel II (NiS), óxido de níquel (NiO) e sulfeto de níquel (Ni_3S_2), não são facilmente removidos dos tecidos e, por isso, são mais carcinogênicos do que compostos solúveis como acetato de níquel ($\text{Ni}(\text{OAc})_2$), cloreto de níquel (NiCl_2) e sulfato de níquel (NiSO_4) (DENKHAUS; SALNOKOW, 2002).

O níquel foi classificado no nível mais perigoso das substâncias cancerígenas, no grupo 1, porém não há provas suficientes em animais ou seres humanos sobre qual exposição que provoca o câncer. (CLANCY, COSTA, 2012; SEO, KIM, RYU, 2005). Estudos em trabalhadores de hidrometalúrgicas, onde ocorre elevada exposição ao níquel metálico, confirmam o baixo risco de desenvolvimento de câncer respiratório associado à exposição ao níquel elementar durante a refinação (EGEDAHN et al., 2001). Há falta de evidência da carcinogenicidade através da inalação de metal de níquel presente em poeiras (CETESB, 2001).

Para suprir a falta de dados adequados considerando-se a exposição via inalação com pós-metálicos de níquel e pedidos de regulamentação da União Europeia e da Alemanha, um estudo de inalação de carcinogenicidade foi iniciado pela Nickel Producers Environmental Research Association

(NiPERA), em 2004, os resultados definitivos do estudo de carcinogenicidade com pó de níquel metálico inalável ($\sim 1,6 \mu\text{MMAD}$), por via inalatória, em ratos Wistar machos e fêmeas, utilizando-se um regime de exposição de 2 anos a 0, 0,1, 0,4, e 1 mg/m^3 . Verificou-se que a dose máxima era de 1 mg/m^3 , porém, por precaução, ficou estabelecida como Dose Máxima Tolerada (MTD) para a inalação de pó de níquel metálico o valor de 0,4 mg/m^3 e, portanto, válido para a determinação da carcinogenicidade. Este estudo não mostrou uma associação entre a exposição ao pó-metálico níquel e tumores respiratórios. (KIRKPATRICK, 2004).

Segundo a IARC (1990), existem evidências limitadas para a carcinogenicidade da poeira (pó) do Ni em animais e, por isso, ela não mostra qualquer classificação completa para a poeira do Ni.

Atualmente, a ACGIH (ACGIH, 2015) classifica o níquel em função da solubilidade. Os compostos inorgânicos insolúveis são classificados como A1 – Carcinogênico humano confirmado, com base em evidências de estudos epidemiológicos. Os compostos inorgânicos solúveis como categoria A4 – não classificável como carcinogênico para humanos, ou seja, há a possibilidade de existir efeito carcinogênico para humanos, contudo os dados existentes são insuficientes para permitir afirmar o risco de carcinogenicidade.

O níquel na forma de metal elementar é classificado como A5 – Não suspeito de carcinogênico humano, uma vez que resultados obtidos em estudos epidemiológicos permitem concluir que a exposição ao agente não apresenta risco significativo de câncer para humanos.

Os mecanismos de captação celular podem explicar porque as espécies inaladas menos solúveis dos sulfetos e dos óxidos de níquel são mais cancerígenos que as espécies solúveis. As partículas solúveis se dissolvem na mucosa e os íons são –facilmente retirados por transporte ciliar, enquanto nas menos solúveis ocorre a fagocitose pelas células epiteliais do

pulmão, nas quais são lentamente dissolvidas, representando uma fonte contínua de íons de níquel (SCHAUMLÖFFEL, 2012).

8.2 Efeitos sobre a pele

Ao entrar em contato com a pele o níquel pode ser solubilizado e formar íons de níquel, que serão absorvidos pela pele devido ao processo da difusão através da derme. Em experimentos com o sulfato de níquel radioativo se observou uma absorção pela pele entre 55 – 77% em 24 horas, com ocorrência de dermatite, sintoma que desaparecia quando se retirava o contato com o material (SILVESTRI, BARMETTLER, 2011).

Em indivíduos mais sensíveis este contato produz dermatite com inflamação, que pode resultar em vermelhidão, erupções cutâneas, e, nos casos extremos, úlceras. Esta reação costuma ser observada com certa frequência em mulheres, devido ao contato com joias, broches, zíperes, entre outros materiais que possuem níquel em sua composição. Na Europa, de 5 a 15% das mulheres e 0.5 a 1% dos homens estão sensibilizados. Os dados têm aumentado consideravelmente devido ao uso de piercings (GONZÁLEZ et al., 2009; GRIECO et al., 2012).

8.3 Efeitos sobre a reprodução

Dados dos efeitos sobre a reprodução são limitados. Estudos tanto *in vivo* como *in vitro* demonstram que o níquel altera diferentes níveis de regulação do sistema neuroendócrino de mamíferos. O metal induz a alteração da prolactina e dos níveis de LH (hormônio luteinizante). Os resultados indicam que as alterações hormonais são os principais causadores da toxicidade à reprodução, tanto no nível endócrino como nas gônadas.

Observou-se que o níquel (Ni²⁺) é capaz de imitar a hipóxia, pois pode conduzir à ativação de algumas vias de sinalização e a transcrição dos fatores, o que, eventualmente, resultará na alteração da expressão do gene

e do metabolismo celular. Conseqüentemente, eis a base da gênese da toxicidade reprodutiva e da carcinogenicidade (FORGACSA, et al., 2012). Num estudo com 356 mulheres que trabalhavam em uma refinaria de níquel no Ártico russo, constatou-se que houve maior taxa de abortos espontâneos (15,9%) em comparação com a taxa correspondente a 342 mulheres locais que não trabalhavam na planta (8,5%). Ratos expostos ao sulfato de níquel sofreram degeneração testicular (KAS, DAS, DHUNDASI, 2008).

9) Monitorizações da Exposição

9.1 Vigilância ambiental

A vigilância da presença do níquel é de grande importância para avaliar o risco da exposição ambiental e da ocupacional ao metal. O níquel no ar (Ni-Ar) é o indicador mais usado para a quantificar as concentrações do agente. No caso da vigilância da exposição ocupacional, amostras podem ser coletadas por 8 h contínuas, constituindo uma única amostra, ou podem ser coletadas duas amostras, de 4 horas cada. As amostras devem ser coletadas próximas à zona respiratória dos trabalhadores. A coleta geralmente é realizada com cassetes e filtro de membrana de éster celulose, seguindo-se o tratamento com ácido nítrico. Dentre as técnicas mais sensíveis empregadas na determinação analítica do níquel destaca-se a espectrometria de absorção atômica, tanto a modalidade que utiliza como atomizador o forno de grafite quanto a que usa a chama (AZEVEDO, CHASIN, 2003).

9.2 Vigilância biológica

A vigilância biológica de trabalhadores expostos a agentes químicos tem relevância como medida de avaliação de risco à saúde. O níquel no sangue (Ni-S) e na urina (Ni-U) são os bioindicadores que mais têm sido estudados para a biomonitorização a este metal e seus compostos. Alguns autores

consideram que os resultados provenientes do soro são preferíveis, pois são menos dependentes da função renal e menos sujeitos ao risco de contaminação (AZEVEDO, CHASIN, 2003).

Embora o Brasil não tenha definido valores de referência de base populacional, alguns estudos particulares tentaram estabelecer valores de referência regionais para metais. (AZEVEDO, CHASIN, 2003).

Os processos de urbanização e de industrialização têm levado ao aparecimento de áreas contaminadas em diferentes regiões. No Estado de São Paulo já foram detectadas mais de 4,5 mil áreas contaminadas (CETESB, 2012).

Um estudo realizado por KIRA (2011), com 1324 indivíduos de ambos os gêneros, sendo 786 adultos (14 a 70 anos) e 538 crianças (6 a 13 anos), amostradas das zonas centro, norte, sul, leste e oeste do município de São Paulo, analisou-se a quantidade no sangue, de acordo com alimentação, hábitos de vida e possíveis exposição ao metal. Os resultados apontam que para a concentração do níquel no sangue, os fatores determinantes foram faixa etária, consumo de peixe, vísceras e miúdos e consumo de frango, porém indicam que a população estudada não está exposta a níveis preocupantes de exposição.

10) Documentos de Segurança

A Ficha de Informações de Segurança De Produtos Químicos (FISPQ) fornece informações sobre vários aspectos de produtos químicos (substâncias ou misturas) quanto à proteção, à segurança, à saúde e ao meio ambiente. São conhecimentos básicos sobre os produtos químicos, recomendações sobre medidas de proteção e ações em situação de emergência. Em países que adotam a língua inglesa, tal ficha é chamada de *Safety Data Sheet* (SDS).

Seguem-se exemplos da FISPQ do níquel e de seus compostos. Enfocando apenas as seções que retratam o objeto deste artigo, como classificação, toxicidade e limites de exposição (NBR 14725-4).

Cloreto de níquel hexahidratado:

2 - IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS	
Classificação de perigo do produto químico:	Sensibilização à pele – Categoria 1 Perigoso ao ambiente aquático – Agudo – Categoria 2
Sistema de classificação utilizado:	Norma ABNT-NBR 14725-2:2009 – versão corrigida 2:2010; Sistema Globalmente Harmonizado para a Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, ONU.
Outros perigos que não resultam em uma classificação:	A poeira do produto reage com o ar e pode inflamar-se espontaneamente ou produzir gases inflamáveis e explosivos.
Elementos apropriados da rotulagem	
Pictogramas:	
Palavra de advertência:	ATENÇÃO
Frases de perigo:	H317 Pode provocar reações alérgicas na pele. H401 Tóxico para os organismos aquáticos.

11 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS	
Toxicidade aguda:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade aguda.
Corrosão/irritação à pele:	Não é esperado que o produto provoque irritação à pele.
Lesões oculares graves/irritação ocular:	O contato direto com o produto pode causar leve irritação ocular com lacrimejamento e vermelhidão, por efeitos mecânicos.
Sensibilização respiratória ou à pele:	Pode provocar reações alérgicas na pele, com prurido e dermatite. Não é esperado que o produto apresente sensibilização respiratória.
Mutagenicidade em células germinativas:	Não é esperado que o produto apresente mutagenicidade em células germinativas.
Carcinogenicidade:	Não é esperado que o produto apresente carcinogenicidade.
Toxicidade à reprodução:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade à reprodução.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição única:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade ao órgão-alvo específico por exposição única.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição repetida:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade ao órgão-alvo específico por exposição repetida.
Perigo por aspiração:	Não é esperado que o produto apresente perigo por aspiração.

12 - INFORMAÇÕES ECOLÓGICAS	
Efeitos ambientais, comportamento e impactos do produto	
Ecotoxicidade:	Tóxico para a vida aquática. CL ₅₀ (Peixes, 96h): 30,9 mg/L CE ₅₀ (Crustáceos, 48h): 6,89 mg/L
Persistência e degradabilidade:	É esperado que o produto apresente baixa persistência.
Potencial bioacumulativo:	Não é esperado potencial bioacumulativo em organismos aquáticos.
Mobilidade no solo:	Não determinada.
Outros efeitos adversos:	Não são conhecidos outros efeitos ambientais para este produto.

Nitrato de níquel hexahidratado:

2 - IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS	
Classificação de perigo do produto químico:	Sólido oxidantes/comburentes – Categoria 3 Toxicidade aguda – Oral – Categoria 4 Carcinogenicidade – Categoria 1A Perigoso ao ambiente aquático – Agudo – Categoria 1
Sistema de classificação utilizado:	Norma ABNT-NBR 14725-2:2009 – versão corrigida 2:2010; Sistema Globalmente Harmonizado para a Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, ONU.
Outros perigos que não resultam em uma classificação:	O produto não possui outros perigos.
Elementos apropriados da rotulagem	
Pictogramas:	
Palavra de advertência:	PERIGO
Frases de perigo:	H272 Pode agravar um incêndio, comburente. H302 Nocivo se ingerido. H350 Pode provocar câncer. H400 Muito tóxico para os organismos aquáticos

11 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS	
Toxicidade aguda:	Nocivo se ingerido. DL ₅₀ (oral, ratos): 1620 mg/kg.
Corrosão/irritação à pele:	Não é esperado que o produto provoque irritação à pele.
Lesões oculares graves/irritação ocular:	Não é esperado que o produto provoque irritação ocular.
Sensibilização respiratória ou à pele:	Não é esperado que o produto provoque sensibilização respiratória ou à pele.
Mutagenicidade em células germinativas:	Não é esperado que o produto apresente mutagenicidade em células germinativas.
Carcinogenicidade:	Pode provocar câncer. Classificado como carcinogênico para humanos (Grupo 1 – IARC).
Toxicidade à reprodução:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade à reprodução.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição única:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade ao órgão-alvo específico por exposição única.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição repetida:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade ao órgão-alvo específico por exposição repetida.
Perigo por aspiração:	Não é esperado que o produto apresente perigo por aspiração.

Sulfamato de níquel

2 - IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS	
Classificação de perigo do produto químico:	Toxicidade aguda – Oral – Categoria 3 Sensibilização respiratória – Categoria 1 Sensibilização à pele – Categoria 1 Carcinogenicidade – Categoria 1A
Sistema de classificação utilizado:	Norma ABNT-NBR 14725-2:2009 – versão corrigida 2:2010; Sistema Globalmente Harmonizado para a Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, ONU.
Outros perigos que não resultam em uma classificação:	O produto não possui outros perigos
Elementos apropriados da rotulagem	
Pictogramas:	
Palavra de advertência:	PERIGO
Frases de perigo:	H302 Nocivo se ingerido. H317 Pode provocar reações alérgicas na pele. H334 Quando inalado pode provocar sintomas alérgicos, de asma ou dificuldades respiratórias. H350 Pode provocar câncer.

8 - CONTROLE DE EXPOSIÇÃO E PROTEÇÃO INDIVIDUAL		
Parâmetros de controle		
Limites de exposição ocupacional:	Nome químico comum ou nome técnico	TLV – TWA (ACGIH, 2015)
	Sulfamato de níquel	0,1 mg/m ³

11 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS	
Toxicidade aguda:	Nocivo se ingerido. DL ₅₀ (oral, ratos): 1098 mg/kg.
Corrosão/irritação à pele:	Não é esperado que o produto provoque irritação à pele.
Lesões oculares graves/irritação ocular:	Não é esperado que o produto provoque irritação ocular.
Sensibilização respiratória ou à pele:	Pode provocar reações alérgicas na pele com prurido e dermatite. Quando inalado pode provocar sintomas alérgicos, de asma ou dificuldades respiratórias com asma e pneumonite química.
Mutagenicidade em células germinativas:	Não é esperado que o produto apresente mutagenicidade em células germinativas.
Carcinogenicidade:	Pode provocar câncer. Classificado como carcinogênico para humanos (Grupo 1 – IARC).
Toxicidade à reprodução:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade à reprodução.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição única:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade ao órgão-alvo específico por exposição única.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição repetida:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade ao órgão-alvo específico por exposição repetida.
Perigo por aspiração:	Não é esperado que o produto apresente perigo por aspiração.

Minério concentrado de níquel:

2 - IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS	
Classificação de perigo do produto químico:	Sensibilização à pele – Categoria 1 Carcinogenicidade – Categoria 1A* Toxicidade para órgãos-alvo específicos – Exposição repetida – Categoria 1 * Classificação devido a presença de pentlandita. Consulte a seção 8 e 11 para obter maiores informações.
Sistema de classificação utilizado:	Norma ABNT-NBR 14725-2:2009 – versão corrigida 2:2010; Sistema Globalmente Harmonizado para a Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, ONU.
Outros perigos que não resultam em uma classificação:	O produto não possui outros perigos
Elementos apropriados da rotulagem	
Pictogramas:	
Palavra de advertência:	PERIGO
Frases de perigo:	H317 Pode provocar reações alérgicas na pele. H350 Pode provocar câncer se inalado. H372 Provoca danos aos pulmões por exposição repetida ou prolongada se inalado.

3 - COMPOSIÇÃO E INFORMAÇÕES SOBRE OS INGREDIENTES			
MISTURA			
Ingredientes ou impurezas que contribuam para o perigo:	Componentes	Concentração (%)	Nº CAS
	Pentlandita	30	12174-14-0

8 - CONTROLE DE EXPOSIÇÃO E PROTEÇÃO INDIVIDUAL		
Parâmetros de controle		
Limites de exposição ocupacional:	Nome químico comum ou nome técnico	TLV – TWA (ACGIH, 2015)
	Compostos de níquel inorgânico insolúvel	0,2 mg/m ³⁽¹⁾
(1): Fração inalável		
Indicadores biológicos:	Não estabelecidos	
Outros limites e valores:	- <u>Níquel metálico e outros compostos (como Ni)</u> : IDLH (NIOSH, 2010): 10mg Ni/m ³	

11 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS	
Toxicidade aguda:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade aguda.
Corrosão/irritação à pele:	Pode provocar leve irritação à pele com vermelhidão e ressecamento.
Lesões oculares graves/irritação ocular:	O contato direto com o produto pode causar leve irritação ocular com lacrimejamento e vermelhidão, por efeitos mecânicos.
Sensibilização respiratória ou à pele:	Pode provocar reações alérgicas na pele com prurido e dermatite. Não é esperado que o produto provoque sensibilização respiratória.
Mutagenicidade em células germinativas:	Não é esperado que o produto apresente mutagenicidade em células germinativas.
Carcinogenicidade:	<p>Pode provocar câncer se inalado, em caso de fundição e refino.</p> <p>Informação referente à:</p> <p>- Pentlandita: Classificado como carcinogênico para humanos (Grupo 1 – IARC). Monografias da IARC citam o elevado risco de câncer, com base em evidências de câncer de pulmão e nasal, observados entre os trabalhadores envolvidos em uma variedade de processos de fundição de inério de sulfeto de Ni e de refino de Ni.</p> <p>Lista Nacional de Agentes Cancerígenos para Humanos (LINACH) – o Ni metálico está classificado na categoria 2B (agentes possivelmente carcinogênicos para humanos). Assim, compostos inorgânicos insolúveis de Ni (Subsulfeto de Ni) estão classificados no Grupo A1 – carcinogenicidade confirmada com base em evidências de estudos epidemiológicos.</p>
Toxicidade à reprodução:	Não é esperado que o produto apresente toxicidade à reprodução.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição única:	Em elevadas concentrações, a inalação da poeira do produto pode provocar leve irritação respiratória com tosse e espirros, por efeitos mecânicos. A ingestão provoca distúrbios gastrointestinais com dor abdominal, náuseas e vômitos.
Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição repetida:	Provoca danos aos pulmões por exposição repetida ou prolongada se inalado com edema, hemorragia, congestão capilar, inflamação e fibrose intersticial.
Perigo por aspiração:	Não é esperado que o produto apresente perigo por aspiração.

Conclusão

Os estudos comprovam que qualquer esforço para avaliar os riscos à saúde para a identificar a toxicidade dos compostos de níquel deve começar com uma boa coleta de dados. Isso inclui monitorar alimentos, água, local de trabalho, traçar o perfil de risco quem está mais exposto e a qual componente, qual a forma dessa exposição. Devem se criar programas que permitam a vigilância no local, compreendendo os limites de exposição, legislativas aplicáveis e implementar um programa de monitoramento que permite a comparação das exposições dos seres a esses limites.

Referências bibliográficas

ACGIH (Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais). (2014). Valores limite e índices de exposição biológica para substâncias químicas e agentes físicos. Cincinnati, OH, p.51

GONZALEZ, Karina Regina. Toxicologia do Níquel. Revista Intertox de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade, v. 9, n. 2, p. 30-54, jun. 2016.

AHMAD, M. S., ASHRAF, M. (2011). Essential roles and hazardous effects of nickel in plants. *Review of Environmental Contamination and Toxicology*, 214, 125–167

AZEVEDO, F. A.; CHASIN, A. M.. *Metais Gerenciamento da toxicidade*. Belo Horizonte: Atheneu, 2003. 554 p.

CETESB. Relatório de estabelecimento de valores orientadores para solos e águas subterrâneas no estado de São Paulo / Dorothy C. P. Casarini [et al.]. São Paulo: Série Relatórios Ambientais, 73p., 2001.

CLANCY, H., COSTA, M. (2012). Nickel: A pervasive carcinogen. *Future Oncology*, 8, 1507–1509. doi:10.2217/fon.12.154

DENKHAUS, E. SALNOKOW, K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v.42, p35 – 56, 2002.

HUGHSON, Graeme W. An occupational hygiene assessment of dermal nickel exposures in primary production industries. Edinburgh: Institute Of Occupational Medicine, 2004.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Biological Data Relevant to the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Chromium, Nickel and Welding. Lyon: IARC, vol 49 1990. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/>.

Hueper, W. e Payne, W. (1962). Estudos experimentais em metal de carcinogênese. *Arch. Environ. Saúde*, 5, 445-462

KAS, K., DAS, S., DHUNDASI, S. (2008). Nickel, its adverse health effects and oxidative stress. *Indian Journal of Medical Research*, 128, 412–425.

KIRA, C. S.. Determinação de valores de referência para chumbo, cádmio, mercúrio e níquel em sangue de crianças e adultos da cidade de São Paulo. 2014. 176 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2014.

KIRKPATRICK, D. (2004). A 13-Week Estudo de Inalação Toxicidade (com recuperação) de níquel metal em ratos albinos (Estudo No. WIL-437002). WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, Ohio.

MOULIN, J., CLAVEL, T., ROY, D., et al. (2000). Risco de câncer de pulmão em trabalhadores que produzem ligas de aço inoxidável e metálicos. *Int Arch Occup Environ Saúde* 73 (3): 171-80.

MUÑOZ, A., COSTA, M. (2012). Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake: A review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity. *Toxicology Applied and Pharmacology*, 260, 1–16. doi:10.1016/j.taap.2011.12.014

NIELSEN, G. D.; ANDERSEN, O. JENSEN. M. Toxicocinetics of nickel in mice studied with the gamma-emitting isotope ⁵⁷Ni. *Fundam. Appl. Toxicol.*, v. 21, n. 2, p. 236-243, 1993

OLIVEIRA, M. F. Efeito da exposição crônica ao níquel nos testículos de ratos Wistar adultos. 2010. 67 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Celular e Estrutural, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2010.

OLLER, A. R. Respiratory carcinogenicity assesement of soluble nickel compounds. *Environ. Health. Perspect*, v. 110, suppl 5, p. 841-4,. 2002.

PEIXE, T. S.. Avaliação das concentrações de exposição aos metais Pb, Cd, Mn e Ni em fundições de metais não ferrosos e correlações com marcadores de dano oxidativo. 2010. 174 f. Tese (Doutorado) - Curso de Toxicologia e Análises Toxicológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

QUINÁGUIA, G. A.. Caracterização dos níveis basais de concentração de metais. São Paulo: Biblioteca 24 Horas, 2012. 1 v.

SHARMA, S., SHARMA, S., SINGH, P. K., SWAMI, R. C., & SHARMA, K. P. (2009). Exploring fish bioassay of textile dye wastewaters and their selected constituents in terms of mortality and erythrocyte disorders. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 83, 29–34. doi:10.1007/s00128-009-9711-y

SCHAUMLÖFFEL, D. (2012). Nickel species: Analysis and toxic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 1–6. doi:10.1016/j.jtemb.2012.01.002