

# Correlação entre Trihalometanos e o Desenvolvimento do Câncer de Bexiga

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n4.1588>

*Correlation between Trihalomethanes and the Development of Bladder Cancer*

*Correlación entre Trihalometanos y el Desarrollo del Cáncer de Vejiga*

Beatriz de Almeida Affornalli<sup>1</sup>; Nadinne Maria Macetti<sup>2</sup>; Camila Moraes Marques<sup>3</sup>; Diancarlos Pereira de Andrade<sup>4</sup>; Rosiane Guetter Mello<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Os trihalometanos (THM) constituem um grupo de subprodutos gerados pela desinfecção da água por meio da cloração. Desde a primeira vez em que foram reportados, em 1974, são alvos de estudos que buscam estabelecer uma relação positiva entre a exposição dos humanos a esses compostos e o desenvolvimento de câncer. **Objetivo:** Revisão da literatura científica disponível sobre a presença de THM na água e sua relação com o desenvolvimento do câncer de bexiga. **Método:** Levantamento bibliográfico da revisão feito nas bases de dados *ScienceDirect* e PubMeb. Os descritores utilizados foram “trihalomethane”, “disinfection by-products” e “bladder cancer” dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde. Os artigos selecionados foram publicados nos últimos cinco anos. **Resultados:** A amostra final desta revisão foi constituída por 31 artigos, sendo a maioria deles publicados em jornais e revistas sobre meio ambiente. Analisaram-se estudos descritivos, metanálises e outros estudos individuais com delineamento experimental, encontrando uma associação positiva, mas controversa, entre os THM e o câncer, associada a diferentes mecanismos. A relação mais consistente tem sido entre a exposição crônica e o câncer de bexiga. **Conclusão:** Os estudos reconhecem que existem riscos significativos à saúde relacionados aos THM, no entanto, evidências que esclareçam os mecanismos de ação e o papel que outros fatores de risco possuem, juntamente com os THM, ainda permanecem incertas.

**Palavras-chave:** Trihalometanos; Subprodutos da Desinfecção; Neoplasias da Bexiga Urinária.

## ABSTRACT

**Introduction:** The trihalomethanes (THM) are one of the by-products created from the chlorination process, the most applied technique for water disinfection. Since the first time they were reported in 1974, studies attempted to find a positive correlation between human's exposure to THM and cancer. **Objective:** Review the available scientific literature reported about the presence of THM in drinking water's treatment and its relation with the carcinogenic process of bladder cancer. **Method:** The present study consists of an integrative literature review. The articles were searched in the ScienceDirect and PubMed databases utilizing the following keywords obtained from the Subject Descriptors in Health Science (Virtual Health Library): “trihalomethanes”, “disinfection by-products” and “bladder cancer”. **Results:** In total, 31 articles were selected for this review, most of them published in environmental or toxicological journals. The authors analyzed descriptive studies, meta-analysis and other experimental studies, finding a positive, but controversial relationship between the THM exposures, specifically the chronic, and the carcinogenic process associated with many pathological mechanisms. **Conclusion:** The studies recognized the potential risk of the THM exposure in humans, however, more evidence is needed for a better understanding of THM's toxicological aspects and the influence of other health risk factors in the carcinogenicity process.

**Key words:** Trihalomethanes; Disinfection By-Products; Urinary Bladder Neoplasms.

## RESUMEN

**Introducción:** Los trihalometanos (THM) constituyen un grupo de subproductos generado por la desinfección del agua mediante cloración. Desde la primera notificación en 1974, son objeto de estudios que buscan establecer una relación positiva entre la exposición humana a estos compuestos y el desarrollo de cáncer. **Objetivo:** Revisión de la literatura científica disponible sobre la presencia de THM en la agua y su relación con el desarrollo del cáncer de vejiga. **Método:** El estudio bibliográfico de la revisión se realizó en las bases de datos *ScienceDirect* y PubMeb. Los descriptores utilizados fueron “trihalomethane”, “disinfection by-products” e “bladder cancer” – de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual en Salud. Los artículos seleccionados han sido publicados en los últimos 5 años. **Resultados:** La muestra final de esta revisión consistió en 31 artículos, la mayoría publicados en periódicos y revistas ambientales. Se analizaron estudios descriptivos, metaanálisis y otros estudios individuales con diseño experimental, encontrando una asociación positiva, pero controvertida, entre los THM y el cáncer asociado con diferentes mecanismos. La relación más consistente ha sido entre la exposición crónica y el cáncer de vejiga. **Conclusión:** Los estudios reconocen que existen riesgos significativos para la salud relacionados con los THM, sin embargo, las pruebas que aclaran los mecanismos de acción y el papel que otros factores de riesgo tienen, junto con los THM, siguen siendo inciertos. **Palabras clave:** Trihalometanos; Subproductos de la Desinfección; Neoplasias de la Vejiga Urinaria.

<sup>1,2,3,5</sup>Faculdades Pequeno Príncipe (FPP). Curitiba (PR), Brasil. E-mails: [affornalli@gmail.com](mailto:affornalli@gmail.com); [nadinnemaria@hotmail.com](mailto:nadinnemaria@hotmail.com); [camilam14@gmail.com](mailto:camilam14@gmail.com); [rosiane.mello@fpp.edu.br](mailto:rosiane.mello@fpp.edu.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3813-7160>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4045-5010>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0612-3955>

<sup>4</sup>Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe (IPPP). Curitiba (PR), Brasil. E-mail: [diancarlospa@gmail.com](mailto:diancarlospa@gmail.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0880-898X>

**Endereço para correspondência:** Beatriz de Almeida Affornalli. Avenida Iguazu, 333 – Rebouças. Curitiba (PR), Brasil. CEP 80230-020. E-mail: [affornalli@gmail.com](mailto:affornalli@gmail.com)



## INTRODUÇÃO

A baixa qualidade da água é um importante problema de saúde humana enfrentada pelas sociedades em razão da possibilidade de disseminar doenças que podem afetar populações em escala epidêmica<sup>1</sup>. Várias tecnologias de tratamento de água foram desenvolvidas ao longo dos anos para resolver essa questão sanitária – a desinfecção por cloro foi uma delas<sup>1</sup>.

A cloração é o método de desinfecção da água mais utilizado em razão da simplicidade, do baixo custo e da eficácia. Quando combinados com a filtração, os sistemas de cloração fornecem notáveis reduções nas doenças transmitidas pela água, de modo que os surtos de doenças gastrointestinais transmissíveis desaparecem quando esses processos operam conforme projetado<sup>2</sup>. No entanto, o cloro utilizado na desinfecção reage com a matéria orgânica e inorgânica da água formando os chamados subprodutos de desinfecção (DBP)<sup>3</sup>.

A primeira classe dos DBP, reportada em 1974, foi a dos trihalometanos (THM). Desde então, mais de 700 DBP foram identificados, sendo os principais: ácidos haloacéticos (HAA), haloacetoneitrilos (HAN) e os THM<sup>4</sup>. A natureza e a concentração dos DBP formados na água potável dependem das condições de desinfecção e da composição da água da fonte<sup>5</sup>. A diversidade de DBP encontrados na água ocorre porque a matéria orgânica natural reage com os agentes químicos empregados nos processos de desinfecção dando origem a uma mistura complexa de compostos orgânicos, caracterizados por diferentes pesos moleculares e funcionalidades químicas. Portanto, a composição desses subprodutos da desinfecção varia de acordo com a composição da água, pH e outros fatores como estação e clima<sup>5</sup>. Os THM, por sua vez, constituem a classe mais comum e dominante de DBP, contribuindo com 10-20% na composição da água clorada<sup>6</sup>. Por sua alta prevalência e concentração, são os compostos mais estudados<sup>7</sup>.

Os relatos na literatura estabelecem uma relação íntima entre a exposição aos THM, mais especificamente a crônica, e seus efeitos adversos, uma vez que, após a absorção, esses elementos tendem à bioacumulação no organismo, causando citotoxicidade, genotoxicidade e mutagenicidade, resultando assim em efeitos cancerígenos. Por isso, são frequentemente relatados na literatura como potenciais carcinogênicos, possuindo uma estreita relação com o câncer de bexiga e eventualmente, mas com uma prevalência menor, com câncer de cólon e de reto<sup>7,8</sup>.

A associação mais consistente tem sido com o câncer de bexiga, uma das neoplasias mais comuns do trato urinário. Com estimativas de cerca de 60 mil novos casos por ano, o câncer de bexiga é um dos mais prevalentes entre os homens

americanos – depois do câncer de pele, próstata, cólon e pulmão<sup>9,10</sup>. No Brasil, o número de casos novos de câncer de bexiga estimados para cada ano do triênio 2020-2022 será de 7.590 casos em homens e de 3.050 em mulheres<sup>11</sup>.

Dada a sua ocorrência generalizada, os potenciais impactos à saúde humana e a toxicidade, associados à exposição aos THM, são de particular interesse em virtude do seu potencial carcinogênico. Compreender as implicações para a saúde pública dessa questão emergente é crucial para o desenvolvimento de planos de segurança hídrica mais eficazes<sup>12</sup>. O objetivo principal deste trabalho é revisar a literatura científica disponível sobre a presença de THM na água e sua relação com o desenvolvimento do câncer de bexiga.

## MÉTODO

O estudo é uma revisão integrativa realizada por meio de uma busca nas seguintes bases de dados *ScienceDirect* e PubMed. A primeira etapa da pesquisa foi a elaboração da pergunta norteadora: “Qual a correlação dos THM com o desenvolvimento do câncer de bexiga?”. Para a segunda etapa da pesquisa, caracterizada pela busca e seleção dos estudos, foram empregados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “trihalomethane” AND “disinfection by-products” AND “bladder cancer”, e aplicado o filtro de publicações dos últimos cinco anos. Foram encontrados 192 artigos, teses, dissertações, capítulos de livros, estudos experimentais, metanálises, bem como outras revisões, sendo apenas um deles duplicado. Dos 191 estudos restantes, 43 foram selecionados a partir da leitura do resumo. A partir da leitura completa e aplicando os seguintes critérios de exclusão: texto completo não encontrado; artigos que abordavam a carcinogênese de outras neoplasias, senão a de bexiga; e aqueles publicados em outro idioma que não fossem em português ou inglês, restaram 19 artigos para a revisão de literatura.

Ao final da busca e seleção dos estudos, foram incluídos outros nove artigos, respeitando os critérios de inclusão estabelecidos: últimos cinco anos (2015-2020), texto completo e artigos nos idiomas inglês ou português. Dessa forma, foram utilizados 28 artigos, no total, para a terceira etapa da revisão – caracterizada pela coleta de dados contidos nos estudos (Figura 2). Para a quarta e quinta etapas deste estudo, analisou-se, de forma crítica, o conteúdo dos artigos incluídos, para que, a partir dessa análise, fosse realizada a síntese e discussão dos resultados. Por fim, a sexta e a última etapas desta pesquisa são caracterizadas pela apresentação da revisão integrativa completa. As etapas da revisão integrativa estão ilustradas na Figura 1.

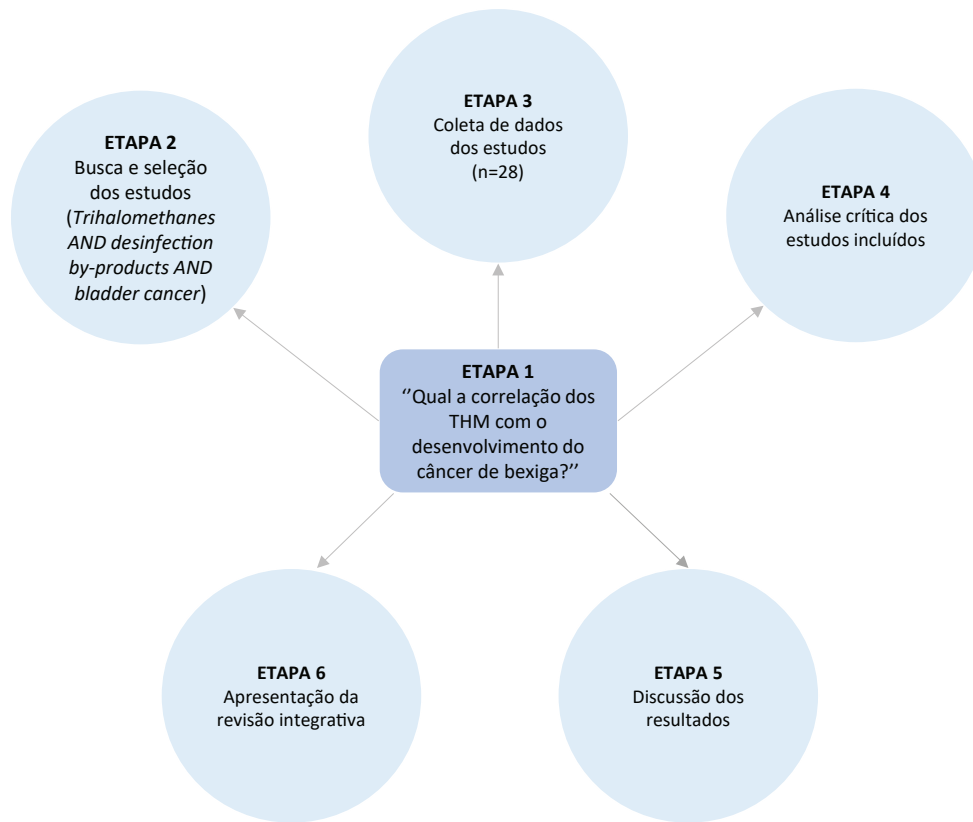


Figura 1. Etapas da revisão integrativa  
 Fonte: Adaptado de Mendes et al.<sup>13</sup>.

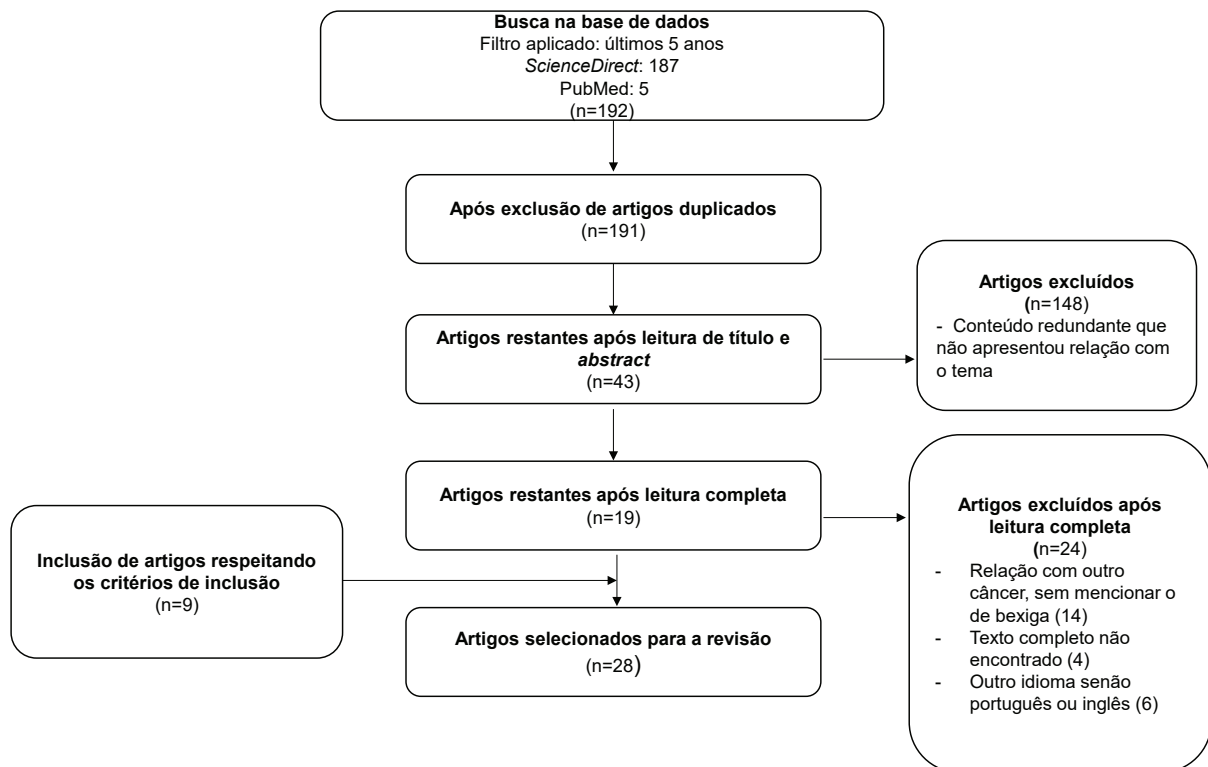


Figura 2. Fluxograma com as etapas da pesquisa

## RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por 28 artigos científicos. Estes foram publicados em jornais e revistas sobre meio ambiente de vários lugares do mundo, incluindo, em maior número, Estados Unidos

da América, China e Espanha seguido de Austrália, Canadá, Coreia do Sul, Portugal, Índia, Turquia, África do Sul e França. Após a análise crítica dos artigos incluídos no estudo, os principais resultados – apresentados por ordem de ano de publicação – encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1. Resumo dos efeitos dos THM e DBP no desenvolvimento do câncer de bexiga

Artigo	Método	Autores/Ano	Resultados
<i>Epidemiology of bladder cancer</i>	Revisão extraída de capítulo do livro “Bladder cancer, an issue of hematology/oncology clinics of North America”	Malats e Real, 2015	Foi encontrada uma associação positiva entre os subprodutos da cloração da água (OR: 1,24; 95% CI, 1,09-1,41) e o câncer de bexiga urotelial. A prevalência é em homens, expostos a uma média de 1 ug/L (partículas por bilhão) de THM. Nenhuma associação foi relatada com as mulheres – o autor sugere que a divergência desses resultados pode ser em decorrência das diferenças geográficas dos países Europeus: França, Finlândia e Espanha; e dos países da América do Norte: Estados Unidos e Canadá
<i>Overview of disinfection by-products and Associated Health Effects</i>	Revisão de literatura	Villanueva et al., 2015	Em humanos, houve uma relação positiva com o câncer de bexiga em decorrência da exposição a uma concentração de THM > 49ug/L juntamente com a presença de polimorfismo da CYP2E1 (OR: 2,0; 95% CI (1,1-3,9)). Com relação aos THM bromados, o metabolismo é alterado por meio da GSTT1 (OR: 1,8; 95% CI 1,1-3,1) que gera moléculas de carbonil capazes de reagir a gerar danos ao DNA observados em estudos <i>in vitro</i>
<i>Assessing the human health impacts of exposure to disinfection by-products - A critical review of concepts and methods</i>	Revisão de literatura	Grellier et al., 2015	Os DBP não regulamentados apresentam um risco carcinogênico maior do que os THM e HAA. Portanto, conforme mais pesquisas forem surgindo a respeito dos DBP não regulamentados, a relevância dos THM como agentes carcinogênicos vai diminuindo. No entanto, reforçam a associação positiva entre a exposição aos THM e o câncer de bexiga em homens, ao passo que não se encontram evidências de que outros DBP estejam relacionados a outros cânceres
<i>Mutagens</i>	Revisão publicada em capítulo do livro “Encyclopedia of Food and Health”	Schrader, 2003	A desinfecção com processos de cloração produz mutagênicos de compostos clorados – sendo o 3-cloro-4-(diclorometil)-5-hidroxi-2-(5H)-furonona o mais potente. Os THM bromados foram os compostos mais relacionados com os processos de mutação
<i>Blood trihalomethane levels and the risk of total cancer mortality in US adults</i>	933 adultos sem histórico de câncer foram avaliados de acordo com as concentrações de THM no sangue em paralelo com a análise das causas de mortes listadas no “International Classification of Disease 10th Revision”	Min e Min, 2016	Houve uma relação positiva mais prevalente em adultos entre 40-59 anos com níveis séricos elevados de dibromoclorometano, bromofórmio e THM bromados no geral. O risco de mortalidade por neoplasias nesses pacientes foi, aproximadamente, 4 vezes maior do que aqueles que não foram expostos a essas substâncias ou que tiveram um grau de exposição menor
<i>Occurrence, origin, and toxicity of disinfection byproducts in chlorinated swimming pools: an overview</i>	Revisão de literatura	Manasfi et al., 2017	Verificou-se um aumento no risco de câncer de bexiga entre os participantes expostos aos THM via natação OR: 1,5 (95% CI 1,18-2,09) e ducha/banho OR: 1,83 (95% CI 1,17-2,87). A via dérmica seria responsável por 94,2% da exposição total do THM para os nadadores
<i>Occurrence and formation of disinfection by-products in the swimming pool environment: a critical review</i>	Revisão de literatura	Carter e Joll, 2017	A inalação tem sido vista como a principal via causadora de mutagenicidade, sendo o risco de câncer até três vezes maior do que por ingestão ou absorção dérmica. Por causa da maior inalação em relação à ingestão e à maior concentração de DBP em piscinas em relação à água de enchimento, a regulamentação existente pode não ser suficiente para a avaliação do risco à saúde associado aos DBP em águas de piscinas

continua

Quadro 1. continuação

Artigo	Método	Autores/Ano	Resultados
<i>Disinfection byproduct regulatory compliance surrogates and bromide-associated risk</i>	Estudo observacional transversal	Kolb et al., 2017	O estudo indica que a regulamentação dos THM, definida com base nos valores de soma da classe TTHM, não captura adequadamente o risco pelo fato de espécies diferentes possuírem riscos diferentes
<i>Gene expression changes in blood RNA after swimming in a chlorinated pool</i>	Os voluntários nadaram por 40 minutos na piscina. Amostras de sangue foram coletadas e 4 tipos dos THM (clorofórmio, bromodichlorometano, dibromochlorometano e bromofórmio) foram mensurados no ar exalado depois de nadarem. Para avaliar a intensidade do exercício físico, mensuraram-se equivalentes metabólicos, ao passo que, para avaliação de expressão do gene, foi utilizado IlluminaHumanHT-12V3. Modelos lineares e mistos foram utilizados para identificar a relação entre mudanças na expressão gênica e exposição ao THM	Salas et al., 2017	Houve uma mudança significativa na expressão gênica a curto prazo dos voluntários - medida a partir do aumento dos THM exalados e quantificação da taxa metabólica após nadarem em piscinas tratadas com cloro. Apesar disso, o estudo afirma não conseguir distinguir se a mudança ocorrida é, de fato, relacionada à exposição aos DBP
<i>Bladder cancer and water disinfection by-product exposures through multiple routes: a population-based case-control study (New England, USA)</i>	Estudo do tipo caso-controle na Inglaterra, sendo n = 1.213 casos e n = 1.418 controle. O estudo estimou a exposição aos THM ao longo da vida por meio das seguintes rotas: ingestão, banho e horas de uso de piscinas. Por fim, calcularam-se as razões de possibilidades, usou-se intervalo de confiança de 95%, considerando regressão logística não condicional para confundidores nos resultados	Beane Freeman et al., 2017	Encontraram uma associação razoável entre câncer de bexiga e a ingestão média diária e exposição cumulativa de THM nos 5% com a maior exposição – especialmente naquelas concentrações acima de 45ug/L. Este estudo também evidenciou uma relação positiva semelhante tanto em homens quanto em mulheres, diferente de outros estudos que relatam evidências mais fortes em homens. Não foi encontrada relação positiva em horas de uso de piscinas
<i>Multi-route - Multi-pathway exposure to trihalomethanes and associated cumulative health risks with response and dose addition</i>	Estudo observacional longitudinal que estimou os riscos cumulativos da exposição aos THM por múltiplas vias por meio de métodos de resposta e adição de dose	Genisoglu et al., 2019	O risco carcinogênico dos THM relacionados a cada via de exposição foi estimado neste estudo. Os valores dos riscos cumulativos foram divididos em 4 categorias: sem risco (zona segura), zona de risco aceitável, zona de risco de baixa prioridade e risco inaceitável (alta prioridade). Foram encontrados valores que iam da zona segura até às de baixa prioridade para as vias de ingestão e inalação, enquanto os valores foram estimados em zona segura para a exposição cutânea
<i>Genotoxicity of disinfection byproducts and disinfected waters: a review of recent literature</i>	Revisão de literatura	Cortés e Marcos, 2018	THM deram resultados positivos para indução de quebras no DNA a partir de ensaio cometa. No entanto, o teste detecta danos que geralmente são reparados a curto prazo pelas células, assim dados de genotoxicidade mais relevantes para mutações persistentes são necessários. O estudo também menciona que polimorfismos em algumas enzimas (GSTT1, GSTZ1 e CYP2E19) modificaram o risco de câncer de bexiga associado ao DBP

continua

Quadro 1. continuação

Artigo	Método	Autores/Ano	Resultados
<i>Blood transcriptional and microRNA responses to short-term exposure to disinfection by-products in a swimming pool</i>	Um estudo observacional longitudinal avaliou a expressão gênica de todo o genoma e o microRNA de amostras de sangue coletadas de 43 voluntários antes e 2h após 40 minutos de natação em uma piscina clorada	Espín-Pérez et al., 2018	Um total de 1.778 transcrições foram significativamente associadas a exposições aos THM. Nove genes expressos podem estar ligados ao câncer de bexiga, pois estão envolvidos em vias relacionadas aos processos de câncer. Assim, foi visto que a exposição a curto prazo aos DBP, por meio da natação em piscinas, pode ser indicativa de risco aumentado de câncer de bexiga ( $p=0,227$ )
<i>Drinking Water Disinfection Byproducts (DBPs) and human health effects: multidisciplinary challenges and opportunities</i>	Revisão de literatura	Li e Mitch, 2018	O estudo questiona se a regulamentação e as pesquisas estão direcionadas aos compostos certos, visto que os THM e os HAA correspondem a apenas 10% do halogênio orgânico total presente nas águas cloradas. Resultados indicam que classes de DBP não reguladas são ordens de magnitude mais citotóxicas e genotóxicas do que as reguladas. Mesmo que os fatores de toxicidade tenham sido identificados, devem ser incorporados a estudos retrospectivos de epidemiologia do câncer, avaliando as concentrações nas décadas anteriores, bem como suas variações espaço-temporais
<i>Heterogeneity in the relationship between disinfection by-products in drinking water and cancer: a systematic review</i>	Revisão sistemática	Benmarhnia et al., 2018	Reforça a relação entre a CYP2E1 no metabolismo do clorofórmio, bem como das glutatonas no metabolismo dos THM bromados e os processos de carcinogênese. O papel dessas enzimas pode ser fundamental para entender o motivo pelo qual o câncer de bexiga relacionado aos THM é mais prevalente em homens – uma vez que, nestes últimos, possuem uma atividade maior. No entanto, o estudo conclui que ainda faltam evidências para considerar não somente as disparidades relacionadas ao sexo, como também aquelas relacionadas às diferenças sociodemográficas
<i>Hazard and mode of action of disinfection by-products (DBPs) in water for human consumption: evidences and research priorities</i>	Revisão de literatura	Chaves et al., 2019	De acordo com a revisão, a evidência de associação entre a exposição a DBP e o câncer não foi consistente para confirmar que essa associação é causal, pois a grande maioria dos DBP identificados permanece com atividades biológicas desconhecidas. Além disso, ressalta-se a importância de análise de DBP não regulamentados, visto que eles demonstraram ser mais genotóxicos e citotóxicos do que alguns compostos regulamentados, como os THM
<i>Application of biomarkers in the study of the health effects of disinfection by-products</i>	Revisão de literatura	Chen et al., 2019	O estudo analisou a aplicação de biomarcadores no estudo dos efeitos dos DBP na saúde e concluiu que não há um biomarcador específico que comprove a relação da mistura dos DBP com o desenvolvimento de problemas de saúde
<i>Carcinogenicity of disinfection byproducts in humans: epidemiological studies</i>	Revisão retirada da "Encyclopedia of Environmental Health - 2nd edition"	Villanueva, 2019	Os estudos demonstraram uma evidência positiva em relação ao câncer de bexiga, somente. No entanto, os dados ainda permanecem controversos devido às metodologias aplicadas e/ou à quantidade baixa de estudos que comprovem questões como: exposição a longo prazo, divergência na prevalência entre homens e mulheres, avaliação de diferentes rotas de exposição e métodos alternativos à cloração de desinfecção
<i>Occurrence of disinfection by-products in swimming pools and the estimated resulting cytotoxicity</i>	Revisão de literatura	Carter et al., 2019	As águas das piscinas analisadas no estudo continham uma concentração molar até 100 vezes mais altas de DBP totais, incluindo THM, em comparação com as águas de enchimento não tratadas. Verificou-se que THM, HNM e HAA não contribuem significativamente para a citotoxicidade crônica estimada
<i>National trends of bladder cancer and trihalomethanes in drinking water: a review and multicountry ecological study</i>	Revisão sistemática de literatura	Cotruvo e Amato, 2019	O estudo não encontrou uma ligação forte ou consistente entre THM e o câncer de bexiga. Ele apoia os achados epidemiológicos de que o risco de câncer de bexiga pela água potável, se houver, é pequeno e provavelmente está sobrecarregado por muitos outros fatores de risco maiores

continua

Quadro 1. continuação

Artigo	Método	Autores/Ano	Resultados
<i>Disinfection byproducts potentially responsible for the association between chlorinated drinking water and bladder cancer: a review</i>	Revisão de literatura	Diana et al., 2019	Este estudo comparou estruturas de DBP com 76 agentes cancerígenos de bexiga. Os THM e HAA regulamentados são muito menos potentes para explicar o risco de câncer de bexiga do que as nitrosaminas. No geral, com base nos dados de genotoxicidade e citotoxicidade, os DBP nitrogenados são mais tóxicos do que os iodados, que são mais tóxicos do que os bromados que, por sua vez, são mais tóxicos do que os clorados
<i>Trihalomethanes: concentrations, cancer risks, and regulations</i>	Revisão de literatura	Cotruvo e Amato, 2019	Os dados de tendência nacional (EUA) do câncer de bexiga desde que os TTHM foram descobertos e regulamentados não refletem uma forte ligação entre os TTHM e a incidência de câncer de bexiga. O potencial para uma contribuição mensurável da água potável para o risco de câncer de bexiga não é óbvio, e a causalidade associada à água potável não foi estabelecida
<i>The toxic potentials and focus of disinfection byproducts based on the human embryonic kidney (HEK293) cell model</i>	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Chen et al., 2019	O tribromoacetaldeído faz inibição celular em concentrações baixíssimas. Apesar de não ser um THM propriamente dito, esse composto tende a se transformar em THM durante a sua degradação. Em relação ao metabolismo dos DBP, no geral, verificou-se que o alvo da ação desses subprodutos foi no metabolismo mitocondrial (produção de ATP), desidrogenase láctica, bem como na produção de espécies radioativas de oxigênio
<i>Toxicological aspects of trihalomethanes: a systematic review</i>	Revisão de literatura	de Castro et al., 2019	É necessário um entendimento maior sobre potencial risco à saúde, principalmente pela falta de estudos experimentais aplicados, que muitas vezes não refletem a realidade da toxicologia. Uma possível explicação pela qual há diferenças na toxicidade dos THM é de que seus compostos atuam em sinergismo ou com efeitos toxicológicos aditivos entre eles. Por fim, outro ponto a se considerar é que a maioria dos estudos levantados por essa revisão foi feito em ensaios com bactérias, portanto é possível que não tenha a mesma aplicabilidade para humanos, dada a distância filogenética
<i>The unveiling of a new risk factor associated with bladder cancer in Lebanon</i>	Estudo caso-controle	Temraz et al., 2019	8,65% dos casos de câncer de bexiga foram associados à exposição aos THM. A limitação desse último dado é de que não foi possível distinção por idade, gênero, localização, fatores socioeconômicos e hábitos de vida. Por isso, reforçam a necessidade de um estudo que aborde com mais confiabilidade o papel do tabagismo e da exposição aos THM atuando em sinergia como fatores de risco para o câncer de bexiga
<i>Trihalomethanes in drinking water and bladder cancer burden in the European Union</i>	Estudo caso-controle	Evlampidou et al., 2020	A fração atribuída ao risco na população exposta a uma concentração média de 11,7 µg/L dos THM na água foi de 4,9%. Matematicamente, isso representa 6.561 casos de câncer de bexiga que atingem, todos os anos, tanto mulheres quanto homens acima dos 20 anos de idade
<i>Analysis of cumulative cancer risk associated with disinfection byproducts in United States drinking water</i>	Estudo observacional longitudinal que utilizou o conjunto de dados do monitoramento de contaminantes não regulamentados da USEPA dos EUA (UCMR4) e os dados de ocorrência de THM e HAA em mais de 48 mil comunidades. A análise dos conjuntos de dados incluiu 4 THM regulados e 9 HAA. Foram calculados os coeficientes de risco a partir dos dados obtidos	Evans et al., 2020	Calcula-se que cerca de 6.800 casos por ano e 828 mil casos ao longo da vida podem ser por causa da presença de subprodutos de desinfecção na água potável nos EUA. Os riscos cumulativos de acordo com estudos epidemiológicos e toxicológicos são significativamente maiores do que o risco considerado aceitável pela USEPA

continua

Quadro 1. continuação

Artigo	Método	Autores/Ano	Resultados
<i>Contemporary issues on the occurrence and removal of disinfection byproducts in drinking water - a review</i>	Revisão de literatura	Chaukura et al., 2020	Apesar dos riscos significativos à saúde, existem lacunas de conhecimento sobre os impactos adversos dos DBP à saúde. Os dados sobre os riscos humanos são escassos, e o que está disponível é limitado pelas metodologias de pesquisa usadas para obter dados toxicológicos. Assim, estudos toxicológicos ambientalmente realistas devem ser realizados para estabelecer os riscos para a saúde pública associados a DBP emergentes específicos e fornecer dados empíricos suficientes para considerar a regulamentação futura de DBP emergentes

**Legendas:** GSTT1 = Glutathione S-transferase theta-1; OR = *Odds-ratio*; DNA = Ácido desoxirribonucleico; DBP = Subprodutos de desinfecção; THM = Trihalometanos; HAA = Ácidos haloacéticos; TTHM = Trihalometanos totais; GSTZ1 = Glutathione S-transferase zeta 1; CYP2E19 = Citocromo P450 2E19; CYP2E1 = Citocromo P450 2E1; ATP = Adenosina trifosfato; UCMR4 = *The Fourth Unregulated Contaminant Monitoring Rule*; USEPA = *United States Environmental Protection Agency*; EUA = Estados Unidos da América; Cl = Cloro.

## DISCUSSÃO

### SURGIMENTO DOS TRIHALOMETANOS

O principal precursor dos THM é a molécula de metano, em que três átomos de hidrogênio são trocados por três átomos de halogênio. Os halogênios podem ser cloro, bromo, iodo, ou suas combinações – dando origem aos quatro principais subtipos dos THM: clorofórmio, bromodichlorometano, dibromoclorometano e bromofórmio<sup>14</sup>. Um valor conhecido como trihalometanos totais (TTHM) é frequentemente apresentado e refere-se à soma dos quatro THM individuais mais frequentemente encontrados na água tratada<sup>15,16</sup>.

### VIAS DE EXPOSIÇÃO

As três principais vias de exposição humana aos THM são ingestão oral, inalação e contato dérmico. Assim sendo, os seres humanos são expostos aos THM principalmente por meio da ingestão direta de água da torneira, por inalação de compostos voláteis e absorção dérmica durante o banho e natação em piscinas cloradas<sup>12,17,18</sup>. Mais especificamente nas piscinas, há adição contínua de uma ampla gama de desinfetantes, produtos químicos naturais, excreções do corpo humano, produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais. Desse modo, o conteúdo total de carbono orgânico é geralmente muito maior do que o detectado em águas potáveis, logo, a propensão à formação dos THM é maior<sup>15,19</sup>.

### REGULAMENTAÇÃO

Em 1998, o nível regulatório permitido para TTHM nos EUA passou de 100 para 80 µg/L, como resultado de uma medida alternativa para diminuir o risco excessivo de câncer relacionado à exposição a DBP na água potável, como demonstraram alguns estudos epidemiológicos – sendo o câncer de bexiga o resultado mais relevante para se beneficiar dessa regulamentação<sup>20</sup>. Desde a Portaria n.º

36/1990<sup>21</sup>, o Ministério da Saúde regulamenta como 100 µg/L o limite máximo de THM totais na água permitidos no Brasil.

### THM E CÂNCER DE BEXIGA

O câncer de bexiga é o nono câncer mais comum em todo o mundo, possui uma incidência anual de aproximadamente 430 mil casos e ocupa o 13º em mortalidade anual por câncer<sup>22</sup>. A incidência do câncer de bexiga está muito relacionada com a idade. Cerca de 90% dos cânceres de bexiga ocorrem acima dos 55 anos. Além disso, os homens têm uma probabilidade duas a quatro vezes maior de desenvolver câncer de bexiga do que as mulheres durante a vida<sup>2</sup>. Uma das hipóteses é o papel que os androgênios e os estrógenos, com os diferentes efeitos fisiológicos que podem variar entre os sexos, exercem no processo de carcinogênese<sup>23</sup>. Particularmente, essa probabilidade ainda dobra em homens caucasianos quando comparados aos homens afrodescendentes.

No geral, a epidemiologia tende a variar de acordo com o país, visto que muitos hábitos culturais podem ser considerados fatores de risco para essa doença – principalmente o tabagismo<sup>23</sup>. Outros fatores de risco conclusivos incluem a exposição a aminas aromáticas e hidrocarbonetos policíclicos, *diabetes mellitus* tipo 2, etnia, transplante renal, sobrepeso, obesidade, vírus do papiloma humano (HPV), infecções pelo HIV, exposição ocupacional ao arsênio, entre outros<sup>2</sup>. A suscetibilidade genética também contribui como um importante fator de risco. A evidência mais sólida encontrada é o polimorfismo nulo do glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1)<sup>23</sup>. Quanto à exposição aos subprodutos da desinfecção – especialmente a exposição aos THM – as evidências que estabelecem o principal mecanismo de ação envolvido no processo de carcinogênese do câncer de bexiga permanecem incertas<sup>23</sup>.

Em 1991, os THM foram classificados, no geral, como carcinogênicos do grupo 3 e grupo 2B pela *International*



*Agency for Research on Cancer* (IARC). Não havia, portanto, evidências suficientes que comprovassem a relação entre a exposição aos THM e o aumento da mortalidade em decorrência do câncer de bexiga, bem como de outras neoplasias, em humanos<sup>24</sup>. Isso ocorreu principalmente pelas limitações metodológicas que os estudos realizados apresentavam<sup>25</sup>. Entre elas, destaca-se a dificuldade de quantificar a influência que outros fatores de risco – tais como poluição do ar, estilo de vida, nutrição e ocupação – tinham, juntamente com os THM, nos processos de carcinogênese<sup>25</sup>. Apesar disso, novos estudos questionam uma possível mudança nesse cenário, especialmente um deles conduzido por uma metanálise sistemática que demonstra o papel dos THM como fator de risco preponderante no desenvolvimento do câncer de bexiga – predominantemente em adultos do sexo masculino<sup>26</sup>.

É sabido que cada subclasse dos THM parece estar relacionada com um mecanismo de ação diferente, portanto, os efeitos podem ser genotóxicos, mutagênicos e/ou citotóxicos<sup>1</sup>. Uma revisão publicada dez anos depois da classificação estabelecida pela IARC avaliou os efeitos toxicológicos do clorofórmio e demonstrou não haver propriedades mutagênicas<sup>27,28</sup>. Isso significa que pelo menos essa subclasse dos THM altera a integridade celular e pode gerar danos, mas não sucessivamente e insuficientes a ponto de alterarem a sequência de nucleotídeos no DNA<sup>8,29</sup>. Quando avaliada em ensaios utilizando bactérias e células eucarióticas de roedores, apresentou-se como agentes químicos com potencial citotóxico, envolvendo processos de morte e inativação celular, ao interferir no metabolismo do citocromo P450 2E1 (CYP2E1)<sup>1,8</sup>. Durante essa reação, o foscênio é gerado como intermediário capaz de reagir com fosfolípidios, ligar-se a proteínas e reduzir a atividade das glutatona<sup>8</sup>. Foi demonstrado em estudo que a exposição aos DBP, no geral, quando associada a polimorfismos da CYP2E1, aumentou o risco para o desenvolvimento do câncer de bexiga<sup>8</sup>.

Um estudo nos Estados Unidos indicou que indivíduos adultos com altos níveis de THM bromados no sangue – bromofórmio (1,2pg/mL), bromodichlorometano (4,1pg/mL) – têm um risco quatro vezes maior de desenvolver câncer<sup>30,31</sup>. Em relação aos THM bromados, o mecanismo de ação é mutagênico e está ligado com a disfunção do sistema da glutatona S-transferase, mais especificamente a Theta-1 (GSTT1-1). Como há prejuízo no processo de metabolização, moléculas reativas de carbonil dos THM são geradas com potencial de se ligarem ao DNA em ensaios *in vitro*<sup>8</sup>. Apesar de as glutatona também serem relatadas como mecanismo de ação da citotoxicidade do clorofórmio, os THM bromados têm um potencial de alteração do metabolismo dessas enzimas, por meio da

conjugação do gene GSTT1-1, em doses mais baixas<sup>31</sup>. Um estudo experimentado em bactérias *Salmonella sp* em ensaios de mutação de DNA mitocondrial avaliou o grau de mutagenicidade e citotoxicidade dos THM bromados por meio da análise do gene da GSTT1-1, que se apresentou menos expresso. Nesse experimento, concluiu-se que o bromofórmio e o dibromodichlorometano apresentaram um risco tanto mutagênico quanto citotóxico maior se comparado ao bromodichlorometano<sup>31</sup>.

Existem indivíduos mais predispostos a sofrerem alterações na ação das glutatona, visto que possuem polimorfismos genéticos que atuam justamente na formação dessas enzimas. Um estudo na Espanha demonstrou que a associação entre a exposição aos THM e o câncer de bexiga foi mais forte nos indivíduos que possuíam polimorfismos nos genes GSTT1 e GSTZ1, que codificam as enzimas glutatona S-transferases, responsáveis pela metabolização de THM bromados. Assim, por esse mecanismo, os THM bromados teriam a capacidade de escapar do metabolismo hepático de primeira passagem e atingir o tecido-alvo no trato urinário, sendo ativados em intermediários mutagênicos<sup>30,32</sup>.

A maioria dos estudos que identificam os mecanismos de ação dos THM envolvidos nos processos de carcinogênese do câncer de bexiga foram desenvolvidos em ensaios com bactérias e fungos – em que os mecanismos se mostram mutagênicos e citotóxicos por meio da aplicabilidade de ensaios que avaliam tanto a deleção recombinante *in vitro* utilizando *Saccharomyces RS112*, como a avaliação da mutação do DNA mitocondrial em *Salmonella*. Logo, pode não ter a mesma aplicabilidade para humanos, dada a distância filogenética<sup>1</sup>. Dessa forma, para avaliar melhor os efeitos toxicológicos dos THM relacionados com o câncer de bexiga em humanos, outros parâmetros foram utilizados em estudos epidemiológicos<sup>33</sup>.

Beane Freeman et al.<sup>27</sup> demonstraram aumento das chances do desenvolvimento do câncer de bexiga em populações expostas a uma concentração de THM média acima de 45 µg/L. Dados de seis estudos do tipo caso-controle, por exemplo, demonstraram que o grupo exposto a essas concentrações resultou em uma razão de probabilidade (*odds-ratio*) de 1,4 (95%CI, 1,2-1,7) para o desenvolvimento da doença<sup>8,34</sup>.

A toxicidade também varia de acordo com as vias de exposição. Ashley et al.<sup>35</sup>, Leavens et al.<sup>36</sup> e Lewis et al.<sup>37</sup> (apud Villanueva<sup>8</sup>) verificaram que a dose interna e o tempo de excreção dos THM na corrente sanguínea foram maiores nos casos em que essa substância foi inalada ou absorvida via dérmica. No entanto, apesar de essas vias apresentarem um metabolismo mais lento, outro estudo de Beane Freeman et al.<sup>27</sup> demonstrou que as razões de probabilidade (*odds-ratio*) para o desenvolvimento do

câncer de bexiga foram maiores nas vias de exposição de ingestão cumulativa (1,45) e nas de ingestão média diária (1,53).

A *United States Environmental Protection Agency* (USEPA) afirmou que os riscos de câncer de bexiga relatados em estudos epidemiológicos podem ser inexistentes em razão da falta de causalidade estabelecida. Os estudos epidemiológicos direcionados aos THM e sua relação com o câncer de bexiga são limitados porque os períodos de latência para o câncer de bexiga não são conhecidos, visto que não há consenso sobre o tempo de desenvolvimento do câncer de bexiga após a exposição inicial. No entanto, estima-se que varia, em média, de dez a 30 anos ou mais<sup>2,38</sup>. Além disso, os riscos potenciais são provavelmente sobrecarregados por outros fatores de risco em humanos como tabagismo, gênero, raça, idade e outras comorbidades. A maioria dos estudos epidemiológicos analisou somente uma variável – isso é particularmente limitante dada a complexidade da etiologia do câncer de bexiga<sup>2,34,39</sup>.

Portanto, a contribuição mensurável da exposição aos THM na água potável para o risco carcinogênico não é clara<sup>2,34,35</sup>. Além disso, outro ponto importante a se considerar é que a composição da água pelos THM a longo prazo pode variar dependendo de fatores como temperatura e/ou pH, resultando em diferentes contribuintes e/ou outras vias de exposição que podem não ter sido abordadas nos estudos<sup>2,34</sup>.

Os TTHM são regulados há quase 40 anos e representam o subproduto da desinfecção mais prevalente. Por isso, a medição de suas concentrações totais é utilizada em alguns estudos como parâmetro representativo para avaliação da concentração dos DBP como um todo<sup>27</sup>. A implicação dessa quantificação é que permanece obscura a influência que outros DBP, gerados durante o processo de cloração, incluindo os não regulamentados e/ou não definidos, podem exercer nos processos toxicológicos. De acordo com a literatura, os subprodutos não regulamentados, e, portanto, menos relatados, podem apresentar genotoxicidade e citotoxicidade maiores aos seres humanos<sup>26</sup>. Logo, questiona-se a premissa de que os TTHM sejam os únicos responsáveis pela carcinogenicidade, uma vez que seus efeitos toxicológicos possam ser resultantes do sinergismo com outros DBP potencialmente cancerígenos<sup>2,34,40</sup>.

Embora os riscos potenciais de câncer de bexiga associados à presença de THM na água potável permaneçam questionáveis, estratégias e práticas apropriadas devem ser pensadas para manter a qualidade da água potável, a fim de evitar exposições excessivas desnecessárias<sup>2,34</sup>. O uso de desinfetantes alternativos como ozônio, dióxido de cloro e cloraminas já vem sendo estudado, pois é sabido

que a aplicação desses desinfetantes reduz a concentração dos quatro THM regulados<sup>41</sup>. No entanto, o uso desses desinfetantes como estratégia para diminuir o risco ainda é questionável, visto que eles podem formar um novo conjunto de DBP não regulamentados e com maior toxicidade<sup>38</sup>. Inevitavelmente, sempre que um método de desinfecção for aplicado, sua reação gera subproduto, sendo necessária avaliação entre o risco e benefício que apresentam<sup>8</sup>. Desse modo, é necessário adicionar DBP emergentes tóxicos aos padrões de qualidade da água, o que pode contribuir para alcançar o objetivo de tornar a água potável mais segura<sup>38</sup>. A remoção de precursores de DBP, como a matéria orgânica natural, também é uma estratégia que tem se demonstrado eficaz. Métodos como coagulação, oxidação avançada e ultrafiltração por membrana são os mais comuns, no entanto, ainda são necessários métodos mais eficientes e econômicos<sup>38</sup>.

## CONCLUSÃO

Os processos de carcinogênese relacionados ao câncer de bexiga ocorrem, sobretudo, em decorrência da soma de fatores genéticos, epigenéticos e exposicionais – conforme relatado nesta revisão de literatura. Isso dificulta o estabelecimento de apenas um fator de risco como preponderante para o seu desenvolvimento.

Apesar dos riscos significativos à saúde, os impactos dos THM relacionados ao câncer de bexiga permanecem questionáveis. Os dados sobre os riscos humanos são escassos, e o que está disponível é limitado pelas metodologias de pesquisa usadas para obter dados toxicológicos. Não se pode confirmar que essa associação é causal, pois os THM e a grande maioria de outros DBP identificados permanecem com atividades biológicas desconhecidas. É reconhecido, portanto, que muitos estudos ainda devem ser direcionados a fim de confirmar essa relação.

## CONTRIBUIÇÕES

Beatriz de Almeida Affornalli, Nadinne Maria Macetti e Camila Moraes Marques contribuíram substancialmente na concepção e/ou planejamento do estudo; na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Diancarlos Pereira de Andrade e Rosiane Guetter Mello contribuíram na análise e/ou interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

## REFERÊNCIAS

- de Castro Medeiros L, de Alencar FLS, Navoni JA, et al. Toxicological aspects of trihalomethanes: a systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(6):5316-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3949-z>
- Cotruvo JA, Amato H. National trends of bladder cancer and trihalomethanes in drinking water: a review and multicountry ecological study. *Dose Response.* 2019;17(1):1559325818807781. doi: <https://doi.org/10.1177/1559325818807781>
- Espín-Pérez A, Font-Ribera L, van Veldhoven K, et al. Blood transcriptional and microRNA responses to short-term exposure to disinfection by-products in a swimming pool. *Environ Int.* 2018;110:42-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.003>
- Chen Y, Xu T, Yang X, et al. The toxic potentials and focus of disinfection byproducts based on the human embryonic kidney (HEK293) cell model. *Sci Total Environ.* 2019;664:948-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.361>
- Diana M, Felipe-Sotelo M, Bond T. Disinfection byproducts potentially responsible for the association between chlorinated drinking water and bladder cancer: a review. *Water Res.* 2019;162:492-504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.07.014>
- Salas LA, Font-Ribera L, Bustamante M, et al. Gene expression changes in blood RNA after swimming in a chlorinated pool. *J Environ Sci (China).* 2017;58:250-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.05.011>
- Font-Ribera L, Gràcia-Lavedan E, Aragonés N, et al. Long-term exposure to trihalomethanes in drinking water and breast cancer in the Spanish multicase-control study on cancer (MCC-SPAIN). *Environ Int.* 2018;112:227-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.031>
- Villanueva CM, Cordier S, Font-Ribera L, et al. Overview of disinfection by-products and Associated Health Effects. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(1):107-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0032-x>
- Li XF, Mitch WA. Drinking Water Disinfection Byproducts (DBPs) and human health effects: multidisciplinary challenges and opportunities. *Environ Sci Technol.* 2018;52(4):1681-9. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05440>
- Zhang H, Chang S, Wang L, et al. Estimating and comparing the cancer risks from THMs and low-level arsenic in drinking water based on disability-adjusted life years. *Water Res.* 2018;145:83-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.08.012>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019. [acesso 2020 jul 8]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Chaves RS, Guerreiro CS, Cardoso VV, et al. Hazard and mode of action of disinfection by-products (DBPs) in water for human consumption: evidences and research priorities. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2019;223:53-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.05.015>
- Mendes KDS, Pereira Silveira RCC, Galvão CM. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto Contexto Enferm.* 2019;28:1-13. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
- Paixão R, Silva LHBR, Andreola R. A cloração e a formação de trihalometanos. *Iniciac Cient CESUMAR.* 2014;16(2):191-8.
- Carter RAA, Joll CA. Occurrence and formation of disinfection by-products in the swimming pool environment: a critical review. *J Environ Sci.* 2017;58:19-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.06.013>
- Gomes JMM. Influência de parâmetros operacionais na formação de trihalometanos em águas residuais desinfetadas com cloro [dissertação]. Lisboa: Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa; 2019.
- Manasfi T, Coulomb B, Boudenne JL. Occurrence, origin, and toxicity of disinfection byproducts in chlorinated swimming pools: an overview. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(3):591-603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.005>
- Genisoglu M, Ergi-Kaytmaz C, Sofuoglu SC. Multi-route - Multi-pathway exposure to trihalomethanes and associated cumulative health risks with response and dose addition. *J Environ Manage.* 2019;233:823-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.10.009>
- Carter RAA, Allard S, Croué JP, et al. Occurrence of disinfection by-products in swimming pools and the estimated resulting cytotoxicity. *Sci Total Environ.* 2019;664:851-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.428>
- Kolb C, Francis RA, VanBriesen JM. Disinfection byproduct regulatory compliance surrogates and bromide-associated risk. *J Environ Sci.* 2017;58:191-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.05.043>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância e controle da qualidade da água para consumo humano [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006 [acesso 2020 jul 8]. Disponível em: <https://>

bvsm.sau.de.gov.br/bvsv/publicacoes/vigilancia\_controle\_qualidade\_agua.pdf

22. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(6):784-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>
23. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(2):177-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.10.001>
24. Temraz S, Haibe Y, Charafeddine M, et al. The unveiling of a new risk factor associated with bladder cancer in Lebanon. *BMC Urol*. 2019;19:16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0445-9>
25. Villanueva CM. Carcinogenicity of disinfection byproducts in humans: epidemiological studies. In: Nriagu J, editor. *Encyclopedia of environmental health*. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2019. p. 517-27.
26. Grellier J, Rushton L, Briggs DJ, et al. Assessing the human health impacts of exposure to disinfection by-products - A critical review of concepts and methods. *Environ Int*. 2015;78:61-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.02.003>
27. Beane Freeman LE, Cantor KP, Baris D, et al. Bladder cancer and water disinfection by-product exposures through multiple routes: a population-based case-control study (New England, USA). *Environ Health Perspect*. 2017;125(6):067010. doi: <https://doi.org/10.1289/EHP89>
28. Benmarhnia T, Delpla I, Schwarz L, et al. Heterogeneity in the relationship between disinfection by-products in drinking water and cancer: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):979. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050979>
29. Schrader TJ. Mutagens. In: Trugo L, Finglas PM, editors. *Encyclopedia of food and health* [Internet]. 2nd ed. Oxford, UK: Academic Press; 2003. p. 4059-67. doi: <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/00817-8>
30. Chen Z, Yang L, Li Z, et al. Application of biomarkers in the study of the health effects of disinfection by-products. *Curr Opin Environ Sci Health*. 2019;7:108-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.01.002>
31. Min JY, Min KB. Blood trihalomethane levels and the risk of total cancer mortality in US adults. *Environ Pollut*. 2016;212:90-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.01.047>
32. Cortés C, Marcos R. Genotoxicity of disinfection byproducts and disinfected waters: a review of recent literature. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;831:1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.04.005>
33. Chaukura N, Marais SS, Moyo W, et al. Contemporary issues on the occurrence and removal of disinfection byproducts in drinking water - a review. *J Environ Chem Eng*. 2020;8(2):103659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.103659>
34. Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, et al. Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*. 2004;15(3):357-67. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000121380.02594.fc>
35. Ashley DL, Blount BC, Singer PC, et al. Changes in blood trihalomethane concentrations resulting from differences in water quality and water use activities. *Arch Environ Occup Health*. 2005;60(1):7-15. doi: <https://doi.org/10.3200/AEOH.60.1.7-15>
36. Leavens TL, Blount BC, DeMarini DM, et al. Disposition of bromodichloromethane in humans following oral and dermal exposure. *Toxicol Sci*. 2007;99(2):432-45. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm190>
37. Lewis C, Suffet IH, Ritz B. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *Am J Epidemiol*. 2006;163(1):38-47. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj009>
38. Cotruvo JA, Amato H. Trihalomethanes: concentrations, cancer risks, and regulations. *J Am Water Works Assoc*. 2019;111(1):12-20. doi: <https://doi.org/10.1002/awwa.1210>
39. Evlampidou I, Font-Ribera L, Rojas-Rueda D, et al. Trihalomethanes in drinking water and bladder cancer burden in the European Union. *Environ Health Perspect*. 2020;128(1):17001. doi: <https://doi.org/10.1289/EHP4495>
40. Evans S, Campbell C, Naidenko OV. Analysis of cumulative cancer risk associated with disinfection byproducts in United States drinking water. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):2149. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17062149>
41. Tang Y, Long X, Wu M, et al. Bibliometric review of research trends on disinfection by-products in drinking water during 1975-2018. *Sep Purif Technol*. 2020;241:116741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.116741>

Recebido em 8/3/2021  
Aprovado em 11/5/2021