

SÉRIE ESTUDOS E DOCUMENTOS

Avaliação de risco à saúde humana: *conceitos e metodologia*

ZULEICA CARMEN CASTILHOS

ALINE MACHADO DE CASTRO

ALINNE DOS SANTOS RAMOS

CRISTIANE ANDRADE DE LIMA

ANA PAULA DE CASTRO RODRIGUES

SÉRIE ESTUDOS E DOCUMENTOS

**Avaliação de risco à saúde humana:
conceitos e metodologia**

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA

Luiz Inácio Lula da Silva

José Alencar Gomes da Silva

Vice-Presidente

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Sérgio Rezende

Ministro da Ciência e Tecnologia

Luís Manuel Rebelo Fernandes

Secretário Executivo

Avilico Franco

Secretário de Coordenação das Unidades de Pesquisa

CETEM – CENTRO DE TECNOLOGIA MINERAL

Adão Benvindo da Luz

Diretor do CETEM

Ronaldo Luiz Correa dos Santos

Coordenador de Processos Metalúrgicos e Ambientais

Fernando Antonio Freitas Lins

Coordenador de Planejamento, Acompanhamento e Avaliação

João Alves Sampaio

Coordenador de Processos Minerais

Antonio Rodrigues Campos

Coordenador de Apoio Técnico à Micro e Pequena Empresa

Arnaldo Alcover Neto

Coordenador de Análises Minerais

Cosme Antonio de Moraes Regly

Coordenador de Administração

SÉRIE ESTUDOS E DOCUMENTOS

ISSN - 0103-6319

SED - 65

Avaliação de risco à saúde humana: conceitos e metodologia

ZULEICA CARMEN CASTILHOS

D.Sc. em Geociências – Geoquímica Ambiental

ALINE MACHADO DE CASTRO

Bacharel em Engenharia Química

ALINNE DOS SANTOS RAMOS

Tecnóloga Ambiental

CRISTIANE ANDRADE DE LIMA

Bacharel em Engenharia Química

ANA PAULA DE CASTRO RODRIGUES

Bacharel em Ciências Biológicas – Biologia Ambiental

ISBN: 85-7227-218-6

CETEM / MCT

2005

SÉRIE ESTUDOS E DOCUMENTOS

CARLOS CÉSAR PEITER

Editor

ZULEICA CASTILHOS

Subeditora

CONSELHO EDITORIAL

Francisco E. de Vries Lapido Loureiro (CETEM), Francisco R. C. Fernandes (CETEM), Gilson Ezequiel Ferreira (CETEM), Alfredo Ruy Barbosa (consultor), Gilberto Dias Calaes (ConDet), José Mário Coelho (CPRM), Rupen Adamian (UFRJ), Saul Barisnik Susick (UNICAMP).

A Série Estudos e Documentos publica trabalhos que busquem divulgar estudos econômicos, sociais, jurídicos e de gestão e planejamento em C&T, envolvendo aspectos tecnológicos e/ou científicos relacionados à área minero-metalúrgica.

O conteúdo deste trabalho é de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

JACKSON DE FIGUEIREDO NETO

Coordenação editorial

THATYANA PIMENTEL RODRIGO DE FREITAS

Revisão

ANA SOFIA MARIZ

Capa e Editoração eletrônica

SUMÁRIO

RESUMO ▶ 6

ABSTRACT ▶ 6

**1. AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA COMO INSTRUMENTO PARA
O GERENCIAMENTO AMBIENTAL ▶ 8**

2. OBJETIVO ▶ 14

3. CONCEITOS DE TOXICOLOGIA ▶ 15

4. METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA ▶ 26

5. AGRADECIMENTOS ▶ 47

6. GLOSSÁRIO ▶ 48

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ▶ 49

8. LEITURAS RECOMENDADAS ▶ 50

RESUMO

A relação entre a intensidade da poluição ambiental e os riscos potenciais causados por esta à saúde humana pode ser avaliada pela metodologia de avaliação de risco à saúde humana preconizada pela United States Environmental Protection Agency - USEPA (1989). Essa metodologia expressa o risco à saúde humana por meio de estimativas numéricas, permitindo estabelecer prioridade de áreas impactadas e a avaliação de técnicas de recuperação ambiental destas áreas. Além disso, foi desenvolvida para auxiliar a população em geral a entender os resultados, que são sujeitos a avaliações sistemáticas em consultas públicas e podem ser discutidos a fundo pelos atores sociais envolvidos, garantindo a indispensável união entre a qualidade técnica e a metodologia de avaliação comprometida com a eficiência de negócios junto à sociedade.

No Brasil, no estado de São Paulo, a Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB) tem implantado um sistema de avaliação de riscos e cadastro de áreas contaminadas utilizando semelhante metodologia (www.cetesb.sp.gov.br).

Esta publicação é dedicada às bases teóricas da metodologia de avaliação de riscos proposta pela USEPA e aos conceitos básicos de toxicologia necessários para o seu entendimento. Tal metodologia é composta de quatro etapas interligadas: caracterização da fonte, avaliação da exposição, avaliação da toxicidade e finaliza com a caracterização de risco e avaliação das incertezas.

ABSTRACT

The relationship between the intensity of the environmental pollution and the potential risks to human health can be assessed by human health risk assessment methodology proposed by USEPA (1989). This methodology allows express human health risk as comparable numeric estimates, which permits to establish priority of impacted areas, as well as the evaluation of remediation techniques. In addition, it was developed to facilitate general population to understand the results. They are susceptible to systematic evaluation, which can be available and discussed deeply by the involved social actors, guaranteeing the indispensable linking between the technical quality and the methodology of assessment committed with the business efficiency close to the society.

São Paulo State, in Brazil, has been implement an inventory of contaminated areas, through the State Environmental Agency (CETESB), a risk assessment system and inventory of contaminated areas, by using a similar methodology (www.cetesb.sp.gov.br).

This publication focus on the description of the human health risk assessment methodology proposed by USEPA and basic toxicology concepts necessities to the its understanding. This methodology is composed of four steps: source characterization, exposure assessment, toxicity assessment and finally, the risk characterization and uncertain assessment. The source characterization includes identification of the toxic pollutants, their

A caracterização da fonte inclui a identificação dos agentes tóxicos de interesse, suas transformações físico-químicas e transferências intercompartimentos ambientais. A avaliação da exposição está relacionada aos diferentes cenários possíveis de exposição e aos compartimentos ambientais envolvidos. A avaliação da toxicidade refere-se a efeitos tóxicos cancerígenos e não cancerígenos, decorrentes de exposição ambiental. Por fim, a caracterização de risco e avaliação de incertezas apresenta avaliações de exposição e toxicidade integradas em uma expressão qualitativa e quantitativa de risco.

Em futura publicação serão apresentados vários estudos de casos com a aplicação da metodologia de avaliação de riscos à saúde humana aqui descrita.

Palavras-chave: toxicologia, avaliação de risco, saúde humana.

physical-chemical transformations and their transference among several environmental compartments. The exposure assessment is related to different exposure scenarios and to the environmental compartments involved, and the toxicity assessment refers to carcinogenic and non- carcinogenic effects due to environmental exposure.

In future publication will be presented some study cases using the human health risk assessment methodology described in this volume.

Keywords: toxicology, risk assessment, human health.

1. AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA COMO INSTRUMENTO PARA O GERENCIAMENTO AMBIENTAL

1.1. Apresentação do tema

Em geral, enquanto os recursos financeiros e humanos são escassos, os problemas ambientais são múltiplos. O gerenciamento ambiental possibilita a priorização de áreas a sofrerem intervenções, maximizando os recursos disponíveis. Uma ferramenta para o gerenciamento ambiental é a aplicação da metodologia de avaliação de riscos, porque ela permite a comparação dos riscos à saúde humana ou ao meio ambiente, entre as áreas avaliadas, hierarquizando as áreas sob perspectiva do risco ambiental.

O desenvolvimento das preocupações ambientais da sociedade civil teve grande incentivo a partir da publicação de livros para o público em geral e de episódios veiculados pela mídia mundial em diferentes décadas. A publicação do livro “Silent Spring”, de Rachel Carlsson, na década de 60, contribuiu para difundir os conhecimentos científicos sobre os efeitos ambientais dos agrotóxicos, já bastante discutidos na comunidade científica naquela época, como, por exemplo, o diagnóstico da Doença de Minamata, no Japão, no final da década de 50, como resultado da ingestão de peixes contaminados por metilmercúrio oriundo de uma indústria de cloro-soda, instalada na baía de Minamata décadas antes. Além disso, o reconhecimento oficial da área “Love Canal”, nos EUA, como “Federal Emergency”, em 1978, pelo então presidente dos EUA, Jimmy Carter, impulsionou o interesse popular sobre a contaminação ambiental e seus potenciais efeitos sobre a saúde humana. E ainda, o acidente com a usina nuclear de Chernobil, que, em 2006, fará 20 anos. Enquanto os adeptos da energia nuclear argumentam que o tipo de acidente acontecido naquela usina jamais se repetirá (já que acidente foi causado por uma seqüência de erros humanos e industriais, culminando na explosão do reator nucle-

ar), uma pertinente pergunta, referente às ações tomadas pelas usinas nucleares mundiais com relação ao atendimento às vítimas daquele acidente, pode ser feita. Na revista francesa "Photo", edição de setembro de 2001, pode-se entrar em contato com fotografias de crianças nascidas depois do acidente, mostrando suas precárias condições de saúde, decorrentes da má formação de órgãos e da pobreza em que vivem.

Em âmbito nacional, infelizmente, os exemplos não são menos complexos e os danos ambientais também são de grande extensão podendo-se citar, dentre muitos outros: o derramamento de aproximadamente um milhão de litros de óleo cru pela Petrobrás em 2000, na Baía de Guanabara-RJ, cujos efeitos ainda estão sendo avaliados; a explosão do Navio Vicuna, carregado principalmente de metanol, na baía de Paranaguá-PR, em 2004; o rompimento de uma barragem de efluentes líquidos da empresa Cataguases Indústria de Papel, liberando cerca de 1,2 bilhão de litros de resíduos tóxicos, que atingiram o rio Pomba - afluente do rio Paraíba do Sul, em 2003, tendo como consequência imediata a interrupção do abastecimento de água potável em diversos municípios dos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro; o recente descarrilhamento de um trem da Ferrovia Centro-Atlântica, sob responsabilidade da Companhia Vale do Rio Doce, com a liberação de cerca de 60 mil litros de óleo diesel no rio Caceribu, pertencente à Área de Proteção Ambiental de Guapimirim, atingindo a Baía de Guanabara; túneis repletos de amianto enterrados na área metropolitana do Rio de Janeiro; passivos ambientais da mineração de carvão mineral no estado de Santa Catarina; e também o caso de Paulínea (SP), onde a população foi exposta a contaminantes como aldrin, eldrin e dieldrin pela ingestão de água do lençol freático da região, que fora contaminado por descarte de efluentes da Shell de 1975 até 1993, obrigando o deslocamento dessa população para outra área. Em geral, sob forte pressão da sociedade e da justiça, as grandes empresas não se negam a arcar com as consequências financeiras. O lap-

1.

A
V
A
L
I
A
Ç
Ã
O

D
E

R
I
S
C
O

9

so de tempo, entretanto, é um diferencial muito importante, pois os problemas causados à população requerem imediata providência, já que o pagamento das multas e indenizações, a identificação de área alternativa para re-alocação da população exposta e a recuperação de áreas degradadas podem demorar de meses a muitos anos. Assim, não raro, as populações atingidas têm que providenciar suas soluções por conta própria, até que sejam tomadas providências de âmbito institucional. É fundamental que se leve em conta que todas as pessoas são feitas do mesmo material humano, biológico e psicológico e, assim, fica fácil imaginar a inconveniência de alterações diretas e imediatas na rotina, para dizer o mínimo, em função de externalidade de empreendimentos, dos quais, algumas vezes, não se tem qualquer especial benefício.

Em 1980, nos EUA, foi criado um programa do governo federal, denominado Superfund, sob o embasamento legal do Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act (CERCLA), para a recuperação ambiental de áreas abandonadas. Os resultados da avaliação da contaminação das áreas, integrados à avaliação de riscos toxicológicos, são utilizados para compor uma lista de áreas prioritárias (National Priority List - NPL) para intervenções, tendo recursos próprios para a recuperação ambiental destas áreas. Nos primeiros anos do programa Superfund, a maior parte dos gastos na recuperação das áreas provinha de recursos públicos. Atualmente, entretanto, por meio do fortalecimento do arcabouço jurídico, aproximadamente 80% dos custos de recuperação de áreas abandonadas têm sido cobrados dos empreendimentos responsabilizados pela contaminação, mesmo que extintas, por meio do rastreamento dos sócios majoritários (e/ou familiares) das antigas empresas.

Para os empreendimentos em atividade, foi aprovado, em 1976, o Resource Conservation and Recovery Act (RCRA), dando conta da contaminação crônica por substâncias químicas e/ou agentes físicos. Um expressivo número de atividades potencialmente

poluidoras é solicitado a preencher o Toxic Release Inventory Program (TRI), que disponibiliza para a sociedade civil, pela homepage da USEPA, as características físico-químicas de seus resíduos sólidos e efluentes líquidos e gasosos, bem como o fluxo e as cargas destes materiais em cada uma das empresas em atividade no país. Em se tratando de um sistema crescente, a cada cinco anos, diferentes atividades econômicas são solicitadas a participar do inventário, permanecendo as anteriores, obrigadas a manter seus cadastros atualizados. No ano de 2005, todas as atividades de mineração, de extração e beneficiamento, siderurgia, reciclagem, etc. foram solicitadas a preencher o cadastro. As empresas que não o preenchem ou informam dados errôneos correm o risco de serem processadas criminalmente. O TRI norte-americano pode ser acessado livremente, sendo uma importante fonte de informações para todos que trabalham com avaliação de contaminação ambiental.

A exemplo do cadastro de áreas contaminadas existente nos EUA, no Brasil, o estado de São Paulo tem implementado, por meio da Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB), um sistema de avaliação de riscos e cadastro de áreas contaminadas, totalizando, em 2004, 1.336 áreas contaminadas naquele estado (www.cetesb.sp.gov.br). Os demais estados estão em fase inicial de implementação do sistema.

A agência de proteção ambiental dos Estados Unidos (US Environmental Protection Agency - EPA), a Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) têm focado a importância, nas avaliações de impactos ambientais gerados por empreendimentos econômicos, de um componente relacionado à saúde humana e de outro componente, relacionado à manutenção da saúde do meio ambiente, com o objetivo de se atingir as condições necessárias para um bem estar humano físico, mental e social, de conformidade com as intenções implícitas nos conceitos sobre desenvolvimento sustentável.

O desenvolvimento sustentável, em sua parcela ambiental, re-

1.

A

V

A

L

I

A

Ç

Ã

O

D

E

R

I

S

C

O

11

quer, dentre outros elementos, que se estabeleçam valores referenciais para os chamados indicadores de qualidade ambiental, os quais devem ser mantidos, ou até mesmo melhorados, se possível, para as gerações futuras.

Em futura publicação serão apresentados alguns estudos de caso realizados pelo grupo de pesquisa NARAH - Núcleo de Avaliação de Risco Ambiental e Humano¹, utilizando a metodologia de avaliação de riscos à saúde humana, descrita neste livro.

1.2. Introdução

A metodologia apresentada, proposta pela USEPA e denominada **Avaliação de Risco Toxicológico à Saúde Humana**, resulta em uma estimativa numérica de risco à saúde humana consequente da exposição à poluição ambiental. Conceitualmente, tais estimativas podem ser apresentadas como um índice numérico que relaciona a intensidade da poluição aos potenciais riscos à saúde humana. A metodologia consiste de métodos sistemáticos para avaliar dados disponíveis sobre efeitos adversos agudos e crônicos dos poluentes aos seres humanos em qualquer compartimento ambiental considerado (ar, solo, águas superficiais, águas subterrâneas, etc.).

O que faz a singularidade de cada local a ser estudado são suas características próprias, como os contaminantes de interesse, a topografia do local, a presença ou ausência de águas superficiais, a vegetação, espécies animais presentes, tipo de solo, proximidade de outros importantes ecossistemas, presença de população humana, vias de exposição em função de diferentes hábitos desta população, etc. Há, então, infinitos cenários potenciais para avaliação de risco toxicológico, levando-se em consideração a população de risco, a natureza dos contaminantes, suas toxicidades para diferentes espécies animais e vegetais

¹ Grupo de Pesquisa cadastrado na Plataforma Lattes do CNPq, formado por pesquisadores do Centro de Tecnologia Mineral, da Universidade Federal Fluminense, da Universidade Santa Úrsula, da Pontifícia Universidade Católica – RJ e da Fundação Oswaldo Cruz.

e para seres humanos, vias de exposição e a probabilidade de exposição, fatores ambientais que contribuem ou inibem a toxicidade dos contaminantes, mudanças a curto e a longo prazo na estrutura das comunidades bióticas e os efeitos das ações moderadoras sobre o meio ambiente e sobre a saúde humana no local do estudo ou próximo a ele.

Nenhum agente químico é totalmente seguro ou perigoso por si mesmo. De maneira geral, a quantidade utilizada, as condições de uso e a susceptibilidade do organismo envolvido é que determinam seu risco. A perspectiva da toxicologia é prover conhecimentos para uma análise custo *versus* benefício do uso de determinadas substâncias químicas, uma vez que o risco toxicológico não pode ser completamente evitado.

1.

A
V
A
L
I
A
Ç
Ã
O

D
E

R
I
S
C
O

2. OBJETIVO

O objetivo da presente publicação é apresentar as linhas básicas da avaliação de risco à saúde humana preconizada pela USEPA, bem como definir conceitos básicos em toxicologia, a fim de facilitar o seu entendimento.

3. CONCEITOS DE TOXICOLOGIA

A Toxicologia surgiu com os primeiros seres humanos, antes mesmo dos registros históricos, quando o homem em sua busca de alimentos observou que vários vegetais eram nocivos ao organismo e, por esta razão, passaram a ser utilizados com esta finalidade.

Sendo assim, Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo. As características físico-químicas das substâncias e as biológicas do organismo determinam a natureza bioquímica do efeito nocivo. Entretanto, considera-se que os efeitos tóxicos decorrentes da interação do organismo com os agentes físicos também fazem parte do escopo da Toxicologia.

Como ciência, tem por objetivo de estudo a intoxicação sob todos os aspectos e, no decorrer desse estudo, tangencia uma gama de outras ciências, com as quais em algum momento, se relaciona de forma transdisciplinar.

A Toxicologia Ambiental e a Ecotoxicologia são termos empregados para descrever o estudo científico dos efeitos adversos causados aos organismos vivos pelas substâncias químicas liberadas no ambiente. De maneira geral, utiliza-se o termo Toxicologia Ambiental para a área da Toxicologia em que se estudam os efeitos nocivos causados pela interação de agentes químicos contaminantes do ambiente – água, solo, ar – com organismos humanos, enquanto a Ecotoxicologia é empregada para relacionar os efeitos tóxicos das substâncias químicas e dos agentes físicos sobre os organismos vivos, especialmente nas populações e nas comunidades de um ecossistema definido.

Seguem abaixo alguns conceitos básicos, porém muito importantes para o estudo da Toxicologia de modo geral.

3.1. TOXICOLOGIA: é o estudo dos efeitos nocivos dos agentes químicos ou físicos sobre organismos vivos. Seu objetivo principal é estabelecer o uso seguro dos agentes químicos.

3.2. TOXICIDADE: é a capacidade, inerente a um agente químico ou físico, de produzir um efeito nocivo sobre os organismos vivos.

3.3. AGENTE TÓXICO: qualquer substância capaz de produzir um efeito nocivo ao organismo vivo, desde danos em funções celulares, teciduais e/ou fisiológicas até a morte.

3.4. DOSE: é a quantidade administrada e/ou absorvida da substância química, expressa em peso da substância (gramas, miligramas, etc.) por unidade de peso do organismo vivo (por exemplo, mg/Kg de peso corporal do animal).

3.5. AÇÃO TÓXICA E SUAS FASES: pode-se dividir, didaticamente, em três fases: exposição, toxicocinética e toxicodinâmica.

A fase de exposição objetiva estimar a magnitude, a frequência e a duração de exposição de organismos vivos a agentes químicos potencialmente tóxicos. Define-se exposição o contato de um organismo vivo (humano, no caso de análise de exposição para caracterização de risco à saúde humana) com o agente químico ou físico. A magnitude é determinada pela medida ou estimativa de quantidade (concentração) do agente potencialmente tóxico disponível nas barreiras de contato (pele, pulmões, trato gastrointestinal, etc.) durante um específico período de tempo. Este período de tempo determina a duração da exposição.

A fase toxicocinética estuda o trajeto da substância dentro do organismo vivo e envolve a caracterização de sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação pelo organismo. Somente uma fração da dose absorvida chegará ao tecido alvo (seu ponto de ação) e aos receptores (ponto de ataque molecular). A concentração da substância no sítio de ação depende de vários fatores, dentre eles, a dose administrada, a especiação do agente químico e a toxicocinética da substância. Estes fatores determinam a "disponibilidade biológica".

As substâncias químicas são absorvidas pelo organismo humano no interior das células, ou seja, o caminho é intracelular. Para

tanto, é necessário que o agente químico atravessasse as membranas celulares e, por isto, são importantes as características físico-químicas do contaminante: tamanho das partículas, lipossolubilidade, pK, bem como o pH dos tecidos que o absorvem, intensidade de respiração, etc. A fração de dose disponível absorvida é chamada de dose absorvida ou dose efetiva. A determinação exata das doses absorvidas não é de fácil medida e, portanto, utiliza-se, normalmente, apenas os valores de dose administrada.

A fase toxicocinética é de grande importância para a relação entre a dose administrada e a concentração que a substância ativa alcança nos diferentes fluidos do corpo e nos órgãos alvos. A distribuição está relacionada a processos de transporte e associação das substâncias com componentes sanguíneos e teciduais; a metabolização envolve reações bioquímicas que pretendem inativar a substância, mas que podem também bioativá-las. As transformações bioquímicas sucessivas produzem principalmente substâncias mais hidrossolúveis para rápida eliminação pela urina. Em alguns casos, a eliminação se dá sem metabolização, ou a eliminação pode ser extremamente pequena, como nos casos de substâncias altamente lipossolúveis, que são capazes de se acumular no organismo.

O conhecimento destas características possibilita o monitoramento da exposição humana pelos teores de contaminantes na urina, cabelo, ar exalado, etc, ou seja, pelas suas vias específicas de excreção. Assim, por exemplo, a exposição humana ao vapor de mercúrio tem sido monitorada pelos teores de mercúrio em urina. Já para o metilmercúrio, a via de excreção predominante é as fezes.

A fase toxicodinâmica estuda a interação entre as moléculas da substância tóxica e os pontos específicos de seu ataque, os receptores biológicos, ou seja, estuda a interferência de substâncias bioativas nos processos biológicos. O efeito tóxico é a resultante de uma série de processos, em geral químicos, que surgem em resposta a um estímulo. Na clássica teoria de recep-

3.

C
O
N
C
E
I
T
O
S

D
E

T
O
X
I
C
O
L
O
G
I
A

tores desenvolvida por Clark, assume-se que o efeito de uma droga é proporcional à fração de receptores ocupados por ela e o efeito máximo resulta quando todos os receptores apropriados estão ocupados. Uma consequência esperada desta teoria é a saturação dos receptores, isto é, atingida determinada dose capaz de ocupar a totalidade dos receptores disponíveis, maiores doses não resultam em efeito mais intenso.

O órgão alvo, no qual atua o agente químico, e o órgão efetor, no qual se manifesta o efeito, podem ser diferentes. Por exemplo, a estricnina atua sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), mas são os espasmos na musculatura esquelética (convulsões) que constituem o efeito observável.

3.6. EFEITOS TÓXICOS: podem ser classificados pelo seu sítio de ação em efeito tóxico local e efeito tóxico sistêmico.

Efeito tóxico local é aquele que ocorre no local do primeiro contato entre o organismo vivo e o agente químico, como, por exemplo, o caso das queimaduras por ácidos.

Para que o efeito tóxico sistêmico apareça é necessário que o agente tóxico seja absorvido e distribuído a um local distante daquele de contato, onde se produz o efeito. A maioria dos compostos químicos produz efeito tóxico sistêmico, embora alguns possam apresentar também efeito local. As duas categorias não são mutuamente excludentes. Por exemplo, o tetraetil de chumbo pode provocar efeito local irritante na pele ou no trato respiratório (dependendo da via de exposição) e, depois de absorvido e transportado, causa danos ao SNC e aos rins.

A maioria dos agentes tóxicos sistêmicos afeta um ou poucos órgãos predominantemente. O órgão alvo de toxicidade não é necessariamente o local de acumulação do tóxico (por exemplo, o DDT é acumulado nos tecidos adiposos, mas o seu efeito tóxico é sobre o SNC).

Os efeitos tóxicos podem também ser classificados em reversíveis e irreversíveis. Se um agente químico produz danos a um tecido, a capacidade do tecido de se regenerar irá determinar a reversibilidade do efeito. Danos em tecidos como o fígado,

que tem uma alta capacidade de regeneração, são usualmente reversíveis; danos no SNC são geralmente irreversíveis pela baixíssima capacidade dos neurônios em se regenerar, comparativamente aos hepatócitos.

3.7. AÇÃO MUTAGÊNICA: uma substância tem ação mutagênica quando produz uma alteração nas propriedades genéticas da célula por ação sobre o DNA. As alterações químicas no DNA acarretam alterações nas propriedades hereditárias das células descendentes, ou seja, alterações no DNA causam prejuízos na reprodução celular. As substâncias capazes de provocar mutação genética são denominadas mutagênicas.

Se as células somáticas são afetadas, somente o indivíduo apresentará a alteração genética, caracterizando um efeito congênito e não hereditário. Para ser hereditário, a mutação deverá atingir as células germinativas. Entretanto, freqüentemente o efeito mutagênico necessita de algumas gerações para se manifestar (efeito latente), uma vez que as mutações normalmente têm caráter recessivo; conseqüentemente, os efeitos se manifestarão somente na descendência de dois indivíduos com mutações nos mesmos pontos de seus cromossomos.

O tempo de latência para o aparecimento das anormalidades genéticas é bastante longo e, por isso, é particularmente difícil o estudo das mutações genéticas. Adiciona-se a isto que, mesmo concentrações muito baixas de substâncias mutagênicas, sempre que atuam durante suficiente período de tempo sobre o organismo, podem levar a uma alteração nas células germinativas. Não há dúvidas de que este tipo de ação tóxica de compostos químicos é uma ameaça séria, uma vez que sua ação produz efeito a longo prazo e se manifestará em gerações futuras.

3.8. AÇÃO CANCERÍGENA: os agentes que produzem câncer são conhecidos como cancerígenos. São conhecidos diversos agentes químicos cancerígenos em animais e humanos e também em vegetais. Existem também cancerígenos físicos, tais como raios X e radiação ultravioleta.

A base (ou bases) do câncer permanece(m) desconhecida(s), mas deve(m) ser interpretada(s) como uma ação mutagênica que, em regra geral, depois de um período de latência bastante longo, se expressa no indivíduo exposto à(s) substância(s) com esta ação. É provável também que as disposições genéticas individuais desempenhem importante papel.

Sob influência de substâncias cancerígenas (que freqüentemente têm ação mutagênica), células especializadas de órgãos passam a se dividir ativamente, perdendo suas características. O crescimento celular adquire, então, um caráter de proliferação sem controle.

Uma definição precisa de câncer não é possível, mas pode-se reconhecer certos princípios no que concerne ao efeito. As permanentes alterações nas células podem prejudicar os mecanismos de divisão e de manutenção nos seus locais normais. As células se dividem em réplicas de si mesmas a velocidades fora do controle do organismo e se acumulam em grandes massas anormais denominadas tumores, os quais ocupam espaços físicos de células especializadas no órgão ou sistema, prejudicando as funções fisiológicas normais. Os tumores benignos permanecem como massas discretas. Os tumores malignos (câncer) geralmente sofrem metástase, as células disseminam-se para partes distantes do corpo pelo sangue ou linfa, lá se enraízam e repetem a proliferação celular descontrolada.

3.9. AÇÃO TERATOGÊNICA: as substâncias que causam defeitos no desenvolvimento do feto, desde a concepção até seu nascimento, são consideradas teratogênicas. Este efeito pode se manifestar em maior proporção quando a exposição ocorre dentro do primeiro trimestre da gestação em humanos, ou seja, período da organogênese.

Os agentes químicos podem ser simultaneamente cancerígenos, mutagênicos e teratogênicos.

3.10. INTOXICAÇÃO: é o conjunto de efeitos nocivos produzidos por um agente químico. Distinguem-se três tipos de intoxicações

(ou de exposições), considerando o tempo transcorrido entre a exposição e o aparecimento dos efeitos tóxicos, a intensidade e a duração dos mesmos: aguda, subaguda e crônica.

Intoxicação Aguda: uma intoxicação é aguda quando há uma exposição de curta duração e o agente químico é absorvido rapidamente, em uma ou várias doses, em um período não maior que 24 horas, aparecendo os efeitos de imediato. Em acidentes ambientais este tipo de intoxicação é freqüente.

Intoxicação Subaguda: na intoxicação subaguda, as exposições são freqüentes (repetidas) durante um período de vários dias ou semanas, antes do aparecimento de efeitos.

Intoxicação Crônica: na intoxicação crônica se requer exposições repetidas a baixíssimas doses durante períodos longos de tempo.

3.11. RELAÇÃO DOSE-EFEITO: é a relação entre a dose e a magnitude do efeito obtido em um objeto biológico determinado. Segue as mesmas premissas discutidas para as curvas de relação dose-resposta.

3.12. RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA: no que se refere à relação dose-resposta, toma-se como efeito um dos sintomas principais que se apresentam como resultado da síndrome tóxica e quantifica-se pela percentagem de um grupo de animais experimentais (ou humanos, no caso de estudo epidemiológico) que manifestam o efeito a uma dose determinada.

Os resultados obtidos podem ser transformados em um diagrama que reproduz a relação entre a dose e o número de indivíduos do grupo investigado - a população - e mostra aquele efeito esperado a uma dose determinada. Um histograma deste tipo reproduz a freqüência como função da dose. Pode-se transformá-lo em curva dose-resposta ao usar gráficos com o número de indivíduos que reagiram como percentagem do número total de indivíduos contra dose (escala linear).

Na discussão anterior, está implícita uma distribuição normal, ou seja, simétrica em escala linear. Isto é mais uma exceção do que

3.

C
O
N
C
E
I
T
O
S

D
E

T
O
X
I
C
O
L
O
G
I
A

uma regra para a relação dose-resposta em objetos biológicos. Na prática, geralmente encontra-se uma distribuição lognormal. Então, ao se construir gráficos de dose-resposta sobre escala logarítmica observa-se que a curva assimétrica freqüentemente se transforma em curva simétrica.

A relação entre o log da dose e o número de indivíduos que reagiram, em freqüência acumulada relativa, resulta na curva sigmóidea de dose-resposta. Em curvas deste tipo, a dose à qual reagem 50% dos indivíduos é chamada DE_{50} , DT_{50} ou DL_{50} , respectivamente, para dose efetiva média, dose tóxica média e dose letal. É difícil determinar com precisão os valores de DT_{95} e DT_5 (particularmente importante nas contaminações ambientais) a partir de curvas sigmóideas por terem formas muito planas nestas partes da curva. São conhecidos diversos métodos para linearização da curva sigmóidea. A USEPA preconiza o método "*multistage*", como será visto no item 4.4, Caracterização do Risco.

3.13. DOSE LETAL (DL_{50}): a classificação mais geral de toxicidade baseia-se na relação entre o peso do agente químico e o peso do organismo vivo, requerida para produzir determinado efeito. Quando este efeito é a morte, a dose é denominada Dose Letal (DL).

A dose letal 50% (DL_{50}) é calculada estatisticamente através de bioensaios (ensaios em animais experimentais) e expressa uma única dose da substância química capaz de matar 50% de uma população de organismos vivos submetida ao estudo. Para as substâncias mais tóxicas, os valores de DL_{50} são extremamente pequenos (DL_{50} da toxina botulínica para ratos adultos é de 0,00005 $\mu\text{g/Kg}$; DL_{50} do trióxido de arsênico é de 11.000 $\mu\text{g/Kg}$).

3.14. INTERAÇÃO DE AGENTES QUÍMICOS: um dos problemas da Toxicologia, em especial da Toxicologia Ambiental, deve-se ao fato de que, durante uma exposição, freqüentemente, estão envolvidas várias substâncias, diferindo tanto no sentido quantitativo como no qualitativo.

O termo interação entre substâncias químicas é utilizado em todos os casos em que uma substância altera os efeitos de outra. A existência de numerosos agentes tóxicos requer considerações sobre o potencial de interações. Exposições concorrentes podem alterar taxas de absorção, mudanças no grau de ligação com proteínas, alterações nas taxas de biotransformação, ou excreção de um ou de ambos os compostos interatuantes. A resposta para combinados agentes tóxicos pode ser igual a, maior do que, ou menor do que a soma dos efeitos individuais dos agentes. Diferentes tipos de efeitos podem ser citados como consequência da interação. Os mais importantes são o efeito aditivo, o efeito sinérgico, a potenciação e o efeito antagônico.

3.15. EFEITO E RESPOSTA: os termos “efeito” e “resposta” devem ser usados para indicar uma mudança biológica em um indivíduo ou em uma população, respectivamente, em relação a uma dose ou exposição.

Geralmente pode-se medir um efeito em uma escala graduada de intensidade, relacionando sua magnitude diretamente com a dose. Para certos efeitos, entretanto, não se pode medir sua intensidade (escala graduada) e eles devem ser expressos pela indicação de presença ou ausência do efeito (“quantal”), do tipo “tudo-ou-nada” (como a ocorrência de tumores, morte, etc.) relacionando com proporção de indivíduos na população que apresentaram o efeito, ou seja, determina-se a “resposta” (vide abaixo “Relação dose-resposta”).

Em alguns casos, a intensidade do efeito pode estar dentro da chamada “amplitude normal da variação biológica”, sem se manifestar como efeito nocivo. Com o aumento da dose, pode ser ultrapassado o limite de tolerância biológica, resultando no aparecimento de sintomas clínicos de intoxicação causados por lesões bioquímicas irreversíveis.

3.16. EFEITO ADITIVO: o efeito aditivo é produzido quando o efeito final dos dois compostos químicos é igual à soma dos efei-

tos individuais que aparecem quando cada um é administrado separadamente. É o efeito mais comum. Por exemplo, quando se administram simultaneamente dois praguicidas organofosforados em animais experimentais, a inibição da enzima acetilcolinesterase resulta de um efeito aditivo.

3.17. EFEITO ANTAGÔNICO OU ANTAGONISMO: o antagonismo ocorre quando dois agentes químicos administrados simultaneamente intervêm negativamente um na ação do outro. Esta é a base do uso de muitos antídotos. Existem vários tipos de antagonismo e os principais são: antagonismo químico, antagonismo competitivo e antagonismo funcional (ou fisiológico).

O antagonismo químico ocorre quando o antagonista reage quimicamente com o agonista, inativando-o. Este tipo de antagonismo tem papel muito importante no tratamento das intoxicações, como, por exemplo, o uso de agentes quelantes (tipo EDTA) em intoxicações por metais (chumbo, por exemplo). No antagonismo competitivo, o antagonista compete com o agonista pelo mesmo sítio ativo, deslocando-o do sítio de ação. As estruturas químicas do agonista e do antagonista são necessariamente similares, uma vez que os dois compostos atuam nos mesmos locais, sejam eles receptores, enzimas, estruturas de membrana ou outros. Portanto, as concentrações de agonista e antagonista são fundamentais. O antagonismo funcional ou fisiológico ocorre quando dois agentes químicos produzem efeitos opostos sobre a mesma função fisiológica. Por exemplo, quando é administrada uma droga que apresenta efeito colateral de elevar a pressão arterial, pode-se optar por administrar uma segunda droga para diminuir esse efeito, contudo as drogas precisam atuar em diferentes receptores.

3.18. EFEITO SINÉRGICO OU SINERGISMO: o efeito sinérgico é produzido quando o efeito final dos dois agentes químicos combinados é maior do que o efeito produzido pela soma dos efeitos individuais quando administrados separadamente. Por exemplo, o efeito hepatotóxico produzido pelo tetracloreto de car-

bono em presença de compostos organoclorados aromáticos ou de álcoois é maior do que a soma de seus efeitos quando administrados sozinhos.

3.19. Risco: o fator crítico não é a toxicidade intrínseca de uma substância, mas sim o risco associado com seu uso. Risco é a probabilidade de que uma substância produza efeito tóxico a algum ser vivo em específicas condições de uso. O risco, como veremos em “Caracterização de Risco”, se estabelece com diferentes graus de confiança, de acordo com a importância das decisões envolvidas e da qualidade dos estudos disponíveis para a avaliação do risco.

4. METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA

O principal objetivo do processo de avaliação de risco à saúde humana é elaborar uma estrutura básica organizadora de informações existentes, fornecendo dados que auxiliem as decisões de gerenciamento ambiental no que diz respeito às alternativas para medidas moderadoras de impactos ambientais negativos. Os objetivos específicos que podem ser alcançados com o método são:

- ▶ Primeiramente, fornecer uma análise de risco à saúde humana, determinando a necessidade de ações moderadoras nos locais estudados;
- ▶ Prover uma estrutura básica determinando os níveis de contaminantes químicos que podem permanecer na área do estudo sendo adequadamente protetores para a saúde pública;
- ▶ Prover uma estrutura básica para comparar os impactos potenciais das várias alternativas de medidas moderadoras; e
- ▶ Fornecer um processo consistente de avaliação e documentação de espaços físico-geográficos que apresentem perigo à saúde pública.

A metodologia de avaliação de risco à saúde humana é composta por quatro etapas descritas a seguir.

1. Coleta e avaliação de dados disponíveis

reunião e análise de dados sobre o local de estudo;
identificação dos agentes tóxicos;
formulação de modelo conceitual.

2. Avaliação de exposição

análise da liberação do contaminante;
identificação das populações expostas;
identificação de todas as potenciais vias de exposição;
estimativa das concentrações de exposição para cada via;
estimativa de dose administrada específica para cada via,
para contaminantes individuais.

3. Avaliação de toxicidade

coleta de informações toxicológicas qualitativas e quantitativas;
determinação dos valores de toxicidade apropriados para
contaminantes individuais.

4. Caracterização de risco

caracterização potencial de ocorrência de efeitos adversos à saúde;
estimativa de risco de câncer;
estimativa de quociente de risco para efeitos não cancerígenos.
avaliação de incertezas;
resumo das informações sobre a avaliação de potencial risco toxicológico
à saúde humana.

4.1. Coleta e a avaliação dos dados

Esta etapa envolve a reunião e análise dos dados disponíveis, relevantes à avaliação do risco à saúde humana, tais como: características gerais da fonte (forma de liberação e origem dos contaminantes), sua localização geográfica, tipo de clima, vegetação, hidrologia, presença de águas superficiais, etc. Nessa etapa deve-se ainda identificar as substâncias presentes no local avaliado e formular o modelo conceitual, com base no comportamento biogeoquímico dos contaminantes e dos compar-timentos ambientais.

4.2. Avaliação da exposição

O objetivo da avaliação de exposição é estimar o tipo e a magnitude das exposições para agentes químicos de potencial interesse que estão presentes ou migram para o local em estudo. Os resultados da avaliação de exposição são combinados com as informações toxicológicas do agente químico específico para caracterizar o risco potencial da exposição.

4.2.1. CONHECIMENTOS BÁSICOS

Exposição é definida como o contato de um organismo (humano, no caso de avaliação de risco à saúde humana) com o agente químico ou físico. A magnitude da exposição é determinada pela medida ou estimativa das quantidades de um agente tóxico disponível nas superfícies

de troca (pulmões, intestinos, pele, etc.) durante um período específico de tempo. A avaliação da exposição é a determinação ou estimativa (qualitativa ou quantitativa) da magnitude, frequência, duração e via de exposição. A avaliação da exposição deve considerar exposições passadas, presentes e futuras, utilizando técnicas de avaliação para cada fase. Estimativas de exposição correntes podem ser baseadas em medidas ou em modelos das condições existentes. Estimativas de exposições futuras podem ser baseadas em modelos de futuras exposições e aquelas do passado podem ser baseadas em medidas ou modelos de concentrações passadas ou medida da concentração do agente químico em tecidos biológicos.

4.2.2. COMPONENTES DE UMA AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO

O processo detalhado de avaliação de exposição começa após a coleta e avaliação de dados sobre o agente químico de potencial interesse. A avaliação da exposição desenvolve-se com as seguintes etapas: caracterização da exposição, identificação das vias de exposição, quantificação da exposição.

a) Caracterização da Exposição

Nesta etapa, caracteriza-se a exposição em relação às características físicas gerais do local geográfico e das populações pertencentes a este local ou próximas dele. As populações são também identificadas e descritas com respeito àquelas características que influenciam a exposição, tais como localização relativa ao local de exposição, padrão de atividade e presença de subpopulações sensíveis. Esta etapa considera as características da população presente, bem como daquelas populações de potencial exposição no futuro, que podem diferir com usos alternativos dos compartimentos ambientais.

b) Identificação das Vias de Exposição

Nesta etapa identificam-se aquelas vias pelas quais as populações previamente identificadas devem estar expostas. Cada via de exposição descreve um único mecanismo pelo qual uma população deve estar exposta ao agente químico no/ou originário do sítio de exposição.

Vias de exposição são identificadas considerando-se fontes, liberações, tipos e localização do agente químico no local; o provável comporta-

mento ambiental do agente químico (incluindo persistência, partição, transporte e transferências entre meios); a localização e atividades das populações expostas. Os pontos de exposição (pontos de potencial contato) e as vias de exposição (ingestão, inalação, contato dérmico) são identificados para cada potencial exposição.

É complexo avaliar a exposição humana a compostos químicos porque várias vias de exposição devem ser consideradas. As principais vias de exposição são apresentadas na **Tabela 1** (Giroult, 1988).

Tabela 1: Sumário das principais vias de exposição relacionadas aos compartimentos ambientais água, solo e ar.

Vias de Exposição	Compartimentos Ambientais		
	ÁGUA	SOLO	AR
INALAÇÃO	transferência de poluentes entre água/ar	inalação de partículas de solo contaminado	contaminação direta do ar
ABSORÇÃO DÉRMICA	contato com a água contaminada	contato com partículas de solo contaminado	deposição de partículas de ar contaminado
INGESTÃO	ingestão de água poluída e transferência de poluentes da água para os alimentos	ingestão de solo contaminado e transferência de poluentes do solo para os alimentos	ingestão de partículas de ar poluído e contaminação por deposição de partículas sobre os alimentos

O rastreamento, dentre as vias de exposição para identificar as mais prováveis, pode ser feito levando-se em consideração as propriedades físico-químicas de cada elemento químico.

c) Quantificação da Exposição

Quantifica-se a magnitude, frequência e duração da exposição para cada via de exposição identificada (etapa anterior). É mais frequentemente conduzida em dois passos: (c.1) estimativa da concentração de exposição; e (c.2) cálculo de dose diária administrada ou recebida (cálculo de *intake*).

c.1) Estimativa de concentrações da exposição

Determina-se a concentração dos agentes químicos presentes durante o período de exposição. As concentrações de exposição são estimadas usando-se dados de monitoramento e/ou modelos de transporte químico e comportamento ambiental. Devem ser usados modelos para estimar concentrações futuras do agente químico no meio que está contaminado no presente, ou que pode tornar-se contaminado, e para estimar concentrações correntes no meio e/ou locais nos quais não há dados de monitoramento.

c.2) Cálculo de dose recebida ou administrada

Calcula-se a exposição ao agente químico específico para cada via de exposição identificada na fase anterior. Estimativas de exposição são expressas em termos de dose (mg/Kg.dia). Estas exposições estimadas são denominadas doses administradas (*intakes*) e representam a taxa de exposição normalizada. Estas doses administradas dos agentes químicos são calculadas usando-se equações que incluem variáveis de concentração de exposição, taxa de contato, frequência e duração da exposição, peso corporal e o período de tempo no qual a exposição é averiguada.

onde:

$$DA = \frac{C \times TC \times DFE}{PC \times TA}$$

DA = dose administrada ou recebida; a quantidade de substância química por quilograma de peso corporal por dia (mg/Kg.dia);

C = concentração da substância química; a concentração média constatada em um específico período de exposição (por exemplo, mg por litro de água);

TC = taxa de contato; a quantidade de meio contaminado por unidade de tempo (por exemplo, litros por dia);

DFE = tempo de duração e frequência de exposição; descreve quanto longa e freqüente é a exposição (dias por ano/ durante n anos);

PC = peso corporal; a média do peso corporal para o período de tempo sob exposição (Kg);

TA = período sob o qual a exposição é averiguada (dias).

Após as doses administradas terem sido estimadas, elas são organizadas por população. As fontes de incertezas (isto é, variabilidade nos dados analíticos, resultados de modelos e consideração de parâmetros) e seus efeitos sobre a exposição estimada devem ser avaliados. A avaliação de exposição é concluída com um resumo das estimativas de dose administradas para cada via de exposição.

4.3. Avaliação da toxicidade

A proposta da avaliação de toxicidade é investigar o potencial dos contaminantes de causar efeitos adversos em indivíduos expostos e providenciar, quando possível, uma estimativa de inter-relação entre a extensão da exposição ao contaminante e o aumento da probabilidade e/ou severidade dos efeitos adversos.

A avaliação da toxicidade para contaminantes é geralmente realizada em 5 etapas, com o objetivo de identificar o risco e avaliar a relação dose-resposta.

4.3.1. ETAPAS NA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

- 1) Reunião das informações qualitativas e quantitativas das substâncias estudadas;
- 2) Identificação dos períodos de exposição para os quais são necessários os valores de toxicidade;
- 3) Determinação dos valores de toxicidade para efeitos não cancerígenos;

- 4) Determinação dos valores de toxicidade para efeitos cancerígenos;
- 5) Sumário das informações toxicológicas.

A avaliação do risco é um processo que determina se a exposição a um agente químico pode causar um aumento na incidência de específicos efeitos adversos à saúde (por exemplo, câncer, defeitos em recém nascidos) e se o efeito adverso à saúde é provável de ocorrer em humanos. A identificação do risco envolve a caracterização da natureza e a força da evidência da causa do efeito adverso.

A avaliação da relação dose-resposta é o processo para avaliar quantitativamente as informações toxicológicas e caracterizar a relação entre a dose administrada, ou recebida, do contaminante e a incidência de efeitos adversos à saúde em populações expostas. Para esta quantitativa relação dose-resposta são derivados valores de toxicidade: dose de referência (DR) e fator de inclinação (FI, *slope factor*), que são utilizados para estimar a incidência e potencial para efeitos adversos em função da exposição de humanos ao agente químico.

Os valores de toxicidade são usados na caracterização do risco para estimar a probabilidade dos efeitos adversos ocorrerem em humanos em diferentes níveis de exposição.

Embora a informação toxicológica seja crítica para a análise de risco, a maior parte das avaliações toxicológicas de dados primários requeridos para completar esta fase é limitada. A USEPA tem conduzido a avaliação da toxicidade para diversos compostos químicos e coloca à disponibilidade as informações toxicológicas e os valores de toxicidade, os quais têm sofrido intensiva revisão (as informações podem ser obtidas na página eletrônica do sistema Integrated Risk Information System, <http://www.epa.gov/iris/>).

As fontes de informação incluem investigações epidemiológicas controladas, estudos clínicos e estudos experimentais em animais. As informações de suporte são obtidas de fontes, tais como testes in vitro e comparações das relações estrutura-atividade.

4.3.2. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE PARA EFEITOS NÃO CANCERÍGENOS

A dose de referência (DR) é o valor de toxicidade utilizado, na maioria das vezes, na avaliação de efeitos não cancerígenos resultantes de exposição potencial. Vários tipos de DR são disponibilizados dependendo da via de exposição (oral ou inalatória), do efeito crítico e o tipo de exposição a ser avaliada (crônica, subcrônica ou um único evento).

DR crônica é definida como uma estimativa (com incertezas de uma ordem de magnitude ou mais) do nível de exposição diária para populações humanas, incluindo subpopulações sensíveis, sem apreciável risco de efeitos deletérios durante toda a vida. DRs crônicas são especificamente desenvolvidas para a proteção a longo prazo de exposições a determinado agente tóxico.

4.3.2.1. Conceito de limiar

Acredita-se que para muitos efeitos não cancerígenos existam mecanismos orgânicos protetores que se manifestam antes do surgimento de efeitos adversos causados pelo agente tóxico. Por exemplo, em tecidos (conjunto de células que realizam as mesmas ou similares funções) o número de células atingidas deve ser significativo para que o efeito adverso se manifeste. Como resultado, existe um intervalo de exposição de zero a algum valor finito que pode ser tolerado pelo organismo, essencialmente com nenhuma possibilidade de expressão dos efeitos adversos. No desenvolvimento de valores de toxicidade para avaliação de efeitos não cancerígenos (isto é, derivação de DRs), o enfoque deve ser o de identificar o limite superior desta faixa de tolerância (isto é, o máximo nível sublimiar). Pela variabilidade que existe na população humana, é preciso identificar um nível de exposição que seja protetor inclusive para indivíduos mais sensíveis. Para muitos agentes químicos este nível pode somente ser estimado; a DR incorpora fatores de incerteza indicando o grau ou extrapolações usadas para derivar o valor estimado. A DR também contém um depoimento que expressa o grau de confiança que os avaliadores têm no valor estimado da DR (alto, médio ou baixo). Considera-se que a DR possua graus de incertezas de uma ordem de magnitude ou mais e, portanto, a DR não deve ser vista como uma rigorosa demarcação científica entre o que é tóxico e o que é não tóxico.

4.3.2.2. Derivação de uma DR Oral (DRo)

a) Identificação do estudo crítico e derivação dos níveis de referência

No desenvolvimento de DR oral, todos os estudos disponíveis que examinam a toxicidade de um agente químico, seguida de exposição por via oral, são reunidos e julgados pelo mérito científico. Ocasionalmente são considerados estudos baseados em outras vias de exposição (por exemplo, via inalatória), sendo os dados ajustados para aplicação para via oral. Diferenças entre os estudos são conciliadas e realiza-se uma avaliação global. Se há disponibilidade de dados em humanos, esta informação é usada como base para a DR, caso contrário, são usados dados obtidos de estudos realizados em animais. Neste caso, é feita uma série de julgamentos, que envolvem, entre outras considerações, uma avaliação da relevância e qualidade científica dos estudos experimentais. Se vários estudos em animais são disponíveis para avaliação, a USEPA procura primeiro o modelo em animal mais relevante para humanos, baseada na defesa biológica racional, por exemplo, comparando dados metabólicos e farmacocinéticos. Na ausência de uma espécie que seja claramente mais relevante, a USEPA assume que humanos são, no mínimo, tão sensíveis à substância quanto as espécies animais mais sensíveis testadas. Portanto, o estudo nas espécies mais sensíveis (espécies que demonstram efeito tóxico nas mais baixas doses administradas) é selecionado como estudo crítico para derivação da DR. O efeito caracterizado pelo “mais baixo nível onde é observado efeito adverso” (LOAEL: *lowest-observed-adverse-effect-level*), após conversões dosimétricas de ajuste para espécies diferentes, é referido como **efeito tóxico crítico**.

Após o estudo crítico e o efeito tóxico terem sido selecionados, a USEPA identifica o nível de exposição experimental representativo do mais alto nível testado, no qual nenhum efeito adverso (incluindo o efeito tóxico crítico) foi demonstrado. Este “maior nível em que não são observados efeitos tóxicos” (NOAEL: *no-observed-adverse-effect-level*) é o dado chave obtido do estudo da inter-relação dose-resposta. A NOAEL observada em estudos animais nos quais a exposição foi intermitente (tal como cinco dias por semana) é ajustada para refletir uma exposição contínua.

A NOAEL é selecionada baseada em parte por assumir-se que se o efeito tóxico crítico é prevenido, então todos os efeitos tóxicos são prevenidos. A NOAEL, para efeito tóxico crítico, não deve ser confundida com o “nível em que não são observados efeitos” (NOEL: *no-observed-effect-level*). O NOEL corresponde ao nível de exposição no qual nenhum efeito foi observado; freqüentemente são observados efeitos que não são considerados de significância toxicológica. Em alguns estudos apenas a LOAEL, mais do que a NOAEL, é disponível. O uso da LOAEL, entretanto, requer o uso de fator de incerteza adicional (ver a seguir).

Os métodos que a USEPA usa na derivação de DR inalatória são similares conceitualmente aos usados na derivação de DR oral. As DRs crônicas descritas acima dizem respeito a exposições por toda a vida ou outras a longo prazo e devem ser excessivamente protetoras se usadas para avaliar o potencial para efeitos adversos à saúde para períodos de exposições menores do que toda a vida do indivíduo. Para tais situações, a USEPA tem calculado valores de toxicidade específicos para exposições subcrônicas, utilizando métodos similares àqueles descritos acima para as DRs crônicas.

b) Aplicando os valores de incerteza

A DR é derivada da NOAEL (ou LOAEL), para o efeito crítico tóxico, pela consistente aplicação dos fatores de incerteza (UFs) e de um fator modificador. Os fatores de incerteza geralmente consistem de múltiplos de 10 (embora valores menores do que 10 possam algumas vezes ser usados), com cada fator representando uma área específica de incerteza gerada pela extrapolação de dados disponíveis. As bases para aplicação dos diferentes fatores de incerteza são descritas a seguir.

- ▶ Uma UF de 10 é usada levando-se em consideração a variação na população geral e intencionalmente para proteger as subpopulações sensíveis (por exemplo, crianças, idosos, etc.).
- ▶ Uma UF de 10 é usada quando há extrapolação de dados relativos a animais para humanos. Este fator leva em consideração a variabilidade interespecies, entre humanos e outros mamíferos.
- ▶ Uma UF de 10 é usada quando a NOAEL derivada de estudos subcrônicos é usada como base para uma DR crônica.

► Uma UF de 10 é usada quando a LOAEL é utilizada ao invés da NOAEL. Este fator leva em consideração as incertezas associadas com a extrapolação de LOAELs para NOAELs.

Além dos fatores de incerteza listados acima, é também aplicado um fator modificador (FM). Um fator modificador, que pode variar de 0 até 10, é incluído para refletir uma avaliação profissional qualitativa de incertezas adicionais ao estudo crítico e às bases de todos os dados sobre o agente químico não explicitamente cobertos pelos fatores de incerteza. Na sua ausência, o valor é 1.

Para calcular a DR, o apropriado NOAEL (ou LOAEL, quando o NOAEL não é disponível) é dividido pelo produto de todos fatores de incerteza aplicados e pelo fator modificador, ou seja:

$$DR = \frac{\text{NOAEL ou LOAEL}}{UF_1 \times UF_2 \times UF_n \times MF}$$

DRs oral tipicamente são expressas em unidades de mg/Kg.dia. A maioria das DRs desenvolvidas pela USEPA são baseadas em doses administradas e não em doses absorvidas.

Tabela 2: Valores de toxicidade para potenciais efeitos não cancerígenos – via oral (ingestão de água).

Agente Químico	DR crônica (mg.Kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Nível de Confiança ¹	Efeito Crítico	FI e FM ^{2,4}
Fenol	0,3 ⁴	Médio	Efeitos sobre rins e fígado	FI= 300 (H,A,S,L) ³ FM= 1,0
Nitrobenzeno	0,0005 ⁴	Médio	Efeitos sobre rins, fígado e sangue	FI= 10.000 (H,A,S,L) ³ FM= 1,0

¹ Nível de confiança da IRIS, que pode ser alto, médio ou pequeno.

² FI= Fatores de incerteza; FM= Fator modificador.

³ H= variação na sensibilidade humana; A= extrapolação de dados animais para humanos; S= extrapolação de NOAEL subcrônica para crônica; L= extrapolação de LOAEL para NOAEL.

⁴ Valores obtidos pela IRIS em novembro/2004.

4.3.3. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE PARA EFEITOS CANCERÍGENOS

O fator de inclinação (*slope factor*) e a determinação do peso de evidência são os dados mais comumente usados para avaliar o risco potencial de efeito cancerígeno em humanos. Os métodos que a USEPA utiliza para derivar estes valores são descritos abaixo.

4.3.3.1. Conceito de efeito sem limiar

A avaliação de risco à saúde humana para efeitos cancerígenos, ao contrário daquela realizada no caso de efeitos não cancerígenos, não pode ser baseada em limiar. Para cancerígenos, a USEPA assume que mesmo um pequeno número de eventos moleculares pode evocar mudanças em uma única célula que pode desencadear uma proliferação celular desordenada e eventualmente evoluir para um quadro clínico de doença. Este mecanismo hipotético para efeitos cancerígenos é referido como “sem limiar” porque acredita-se essencialmente que qualquer nível de exposição a tal agente químico possua uma finita probabilidade, mesmo que pequena, de uma resposta cancerígena generalizada. Isto é, considera-se que nenhuma dose seja livre de risco. Portanto, para avaliar risco de câncer não se pode estimar um efeito limiar. Para efeitos cancerígenos, a USEPA utiliza uma avaliação em duas partes, na qual primeiro é dado um valor de peso de evidência para a substância e depois é calculado um “fator de inclinação”.

4.3.3.2. Determinação do peso de evidência

No primeiro passo da avaliação, os dados disponíveis são examinados para determinar a probabilidade de um agente químico ser cancerígeno humano. A evidência é caracterizada separadamente para estudos em humanos e estudos em animais como: suficiente, limitada, inadequada, ou sem dados e evidência para não causar efeito. As caracterizações destes dois tipos de dados são combinadas e, baseando-se na extensão em que o agente químico mostrou ser cancerígeno em animais, humanos ou em ambos, é dada à substância uma classificação provisória de peso de evidência. O sistema de classificação de peso de evidência da USEPA é mostrado abaixo.

4.
M
E
T
O
D
O
L
O
G
I
A

D
E

A
V
A
L
I
A
Ç
Ã
O

D
E

R
I
S
C
O

Tabela 3: Sistema de classificação da USEPA para peso de evidência para potenciais cancerígenos.

GRUPO	DESCRIÇÃO
A	Cancerígeno Humano
B1 ou B2	Provável cancerígeno humano B1 indica que são disponíveis apenas dados limitados B2 indica suficiente evidência em animais e inadequada ou sem evidência em humanos
C	Possível cancerígeno humano
D	Não classificado como cancerígeno humano
E	Evidência para não cancerígeno humano

4.3.3.3. Gerando um fator de inclinação (*Slope Factor*)

Na segunda parte da avaliação, baseando-se na avaliação de que o agente químico é um conhecido ou provável cancerígeno humano, é calculado um valor de toxicidade que define quantitativamente a relação entre dose e resposta (isto é, o fator de inclinação). Fatores de inclinação são tipicamente calculados para potenciais cancerígenos nas classes A, B1 e B2. Estimativas quantitativas de fatores de inclinação para agentes químicos da classe C são estudadas caso a caso.

Geralmente, o fator de inclinação é uma estimativa plausível *upper-bound* da probabilidade de uma resposta por unidade de *intake* (dose administrada), por toda a vida do indivíduo. O fator de inclinação é usado na avaliação de risco para estimar uma probabilidade *upper-bound* de um indivíduo desenvolver câncer como resultado da exposição a um particular nível de um agente químico potencialmente cancerígeno. Os fatores de inclinação sempre são acompanhados da clas-

sificação do peso de evidência para indicar a força da evidência de um agente tóxico ser cancerígeno humano.

Valores de toxicidade para efeitos cancerígenos podem ser expressos de diversas maneiras. O fator de inclinação é usualmente, mas nem sempre, o limite superior de confiança de 95% da inclinação da curva de dose-resposta e é expresso como (mg/Kg.dia⁻¹). A maioria dos fatores de inclinação é calculada com dados sobre a dose administrada e não sobre a dose absorvida.

Fator de inclinação = risco por unidade de dose
= risco por mg/Kg.dia

Tabela 4: Valores de toxicidade para potenciais efeitos cancerígenos – via oral (ingestão de água).

Agente Químico	Fator de inclinação (FI) (mg/Kg.dia) ¹	Classificação do peso de evidência	Tipo de câncer ¹
Benzeno	0,015-0,055 ²	A	Leucemia
Clordene	0,35 ²	B2	-

¹ Identificação do tipo de câncer apenas para os cancerígenos da classe A.

² Valores obtidos da IRIS em novembro/2004.

4.4. Caracterização do risco

A caracterização do risco é a etapa final do processo de avaliação de risco à saúde humana. Nesta etapa, as avaliações de exposição e de toxicidade são integradas em uma expressão qualitativa e quantitativa de risco. Para caracterizar o potencial de efeitos não cancerígenos, são feitas comparações entre os valores de dose estimados para cada uma das substâncias e seus valores de toxicidade (DR) adequados em função da via

de exposição. Do mesmo modo, para caracterizar o potencial de efeitos cancerígenos, ou seja, a probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer em qualquer momento de sua vida em decorrência de uma exposição ambiental crônica, são feitas comparações entre os valores de dose estimados para cada uma das substâncias e seus valores de toxicidade (FI), adequados em função da via de exposição e oriundos das informações sobre as inter-relações dose-resposta para cada substância química, individualmente.

A caracterização de risco serve também como uma ponte entre a avaliação de risco e o gerenciamento de risco e é, portanto, uma etapa chave para o processo de decisão.

A metodologia de caracterização de risco difere para os dois tipos de toxicidade, não cancerígena e cancerígena, causadas por agentes químicos. Além de realizar os cálculos numéricos das estimativas de risco, é necessário interpretar, apresentar e qualificar os resultados. Uma caracterização de risco não pode ser considerada completa sem que as expressões numéricas de risco sejam acompanhadas pela interpretação e qualificação dos resultados.

4.4.1. QUANTIFICAÇÃO DOS RISCOS

Primeiramente, deve-se quantificar o risco ou o índice de perigo para efeitos cancerígenos e não cancerígenos, respectivamente, para cada via de exposição analisada. O procedimento para quantificar o risco ou índice de perigo para substâncias individuais é seguido do procedimento para quantificar os riscos associados com simultâneas exposições a diversos agentes químicos, por múltiplas vias, situação mais provável de ocorrer na realidade.

4.4.1.1. Cálculo de risco ou índice de perigo para substâncias individuais

a) **Efeitos cancerígenos:** para os efeitos cancerígenos, os riscos são estimados como um incremento da probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer durante toda a sua vida como resultado de uma

exposição à substância química potencialmente cancerígena (isto é, o incremento ou excesso de risco para desenvolver câncer durante toda a vida de um indivíduo).

O fator de inclinação (FI) converte a dose estimada de exposição diária diretamente em incremento de risco para um indivíduo desenvolver câncer. Por causa das baixíssimas doses, que freqüentemente ocorrem nas exposições ambientais (quando comparadas com aquelas administradas em animais experimentais), geralmente assume-se que as interações entre dose e resposta serão lineares na porção das baixas doses na curva de dose-resposta obtida pelo modelo *multistage*. A equação linear de risco de câncer para baixas doses é descrita a seguir:

$$\text{Risco} = \text{DA} \times \text{FI}$$

onde:

Risco = probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer (por exemplo, 2E-05, ou seja, duas em cem mil);

DA = dose crônica diária estimada (mg.Kg⁻¹.d⁻¹);

FI = fator de inclinação, expresso em (mg.Kg.d⁻¹).

Sendo o fator de inclinação, freqüentemente, o limite superior do intervalo de confiança de 95% da probabilidade de resposta, baseado em dados de experiências em animais, a estimativa de risco cancerígeno é geralmente uma superestimativa. Isto significa que é razoável admitir que o verdadeiro risco não será maior que o risco estimado derivado deste modelo e que, provavelmente, é menor do que o estimado.

b) Efeitos não cancerígenos: o potencial para efeitos não cancerígenos é avaliado pela comparação de um nível de exposição, em um específico período de tempo (por exemplo, toda a vida) com a dose de referência derivada para um similar período de exposição. Esta razão da exposição para a toxicidade é chamada de quociente de perigo e está descrita a seguir, para um período de exposição crônica.

$$\text{Quociente de perigo não cancerígeno} = \frac{DA}{DR}$$

onde:

DA= dose crônica diária estimada (mg.Kg⁻¹.d⁻¹);

DR= dose de referência (mg.Kg⁻¹.d⁻¹).

O quociente de perigo não cancerígeno assume que há um nível de exposição (ou seja, a dose de referência - DR), abaixo do qual é improvável que ocorram efeitos adversos à saúde humana, mesmo em subpopulações sensíveis. Se o nível de exposição (DA) excede este limiar (isto é, se DA/DR excede a unidade) há perigo de potenciais efeitos adversos não cancerígenos. Como regra geral, quanto maior o valor de DA/DR acima da unidade, maior o nível de perigo. Entretanto, não se deve interpretar as razões DA/DR como probabilidades estatísticas. É importante enfatizar que o nível de perigo não cresce linearmente quando há aproximação do nível de exposição com a dose de referência, pois a dose de referência para cada elemento químico é derivada de diferentes níveis de incerteza e baseada em diferentes efeitos tóxicos, ou seja, a inclinação da curva dose-resposta para a derivação da dose de referência pode variar grandemente dependendo da substância.

As durações das exposições devem ser consideradas e podem ser analisadas separadamente. Em uma abordagem conservadora, para avaliar a exposição ambiental, podemos assumir exposição crônica para efeitos não cancerígenos, mas é possível avaliar exposições subcrônicas e agudas.

4.4.1.2. Riscos agregados a múltiplas substâncias

Estimar riscos ou perigo potencial para um determinado agente químico deve significativamente subestimar os riscos associados a exposições simultâneas a diversas substâncias químicas, que é a mais comum situação em exposições ambientais. Portanto, para a avaliação do risco de efeitos cancerígenos ou perigo de efeitos não cancerígenos, no caso de exposições simultâneas a diversos elementos químicos de várias fontes

e por mais de uma via de exposição, devemos utilizar procedimentos de cálculos para efeitos cancerígenos e efeitos não cancerígenos. Em ambos os procedimentos, admite-se a aditividade das doses, na ausência de informação específica sobre as misturas de elementos químicos.

a) Efeitos cancerígenos: a equação mostrada a seguir é utilizada para estimar incremento de risco de câncer em humanos, durante toda a vida, decorrente de exposição simultânea a uma série de agentes químicos cancerígenos.

$$\text{Risco}_T = \sum_{i=1}^n \text{Risco}_i$$

onde:

Risco_T = risco total de câncer, expresso como probabilidade;

Risco_i = o risco estimado para cada substância;

n = número de substâncias que está sendo avaliado.

Há várias limitações nesta abordagem que devem ser conhecidas, especialmente o fato de que há um somatório de riscos de câncer para substâncias que têm diferentes pesos de evidência, o que dá o mesmo peso para substâncias cancerígenas de classe C ou B e substâncias de classe A. Os fatores de inclinação derivados de bioensaios têm o mesmo peso que fatores de inclinação derivados de estudos epidemiológicos, dentre outros.

b) Efeitos não cancerígenos: a equação mostrada abaixo é utilizada para estimar o potencial de efeitos não cancerígenos decorrente de exposição simultânea a uma série de agentes químicos não cancerígenos. A abordagem assume que simultâneas exposições sublimiares a diversos agentes químicos podem resultar em um efeito adverso à saúde humana. O índice de perigo é igual à soma dos quocientes de perigo, em que DA e DR representam o mesmo período de exposição (por exemplo, exposição crônica). Quando o índice de perigo excede a unidade, há potencial perigo de efeitos adversos à saúde humana.

4.

M
E
T
O
D
O
L
O
G
I
A

D
E

A
V
A
L
I
A
Ç
Ã
O

D
E

R
I
S
C
O

Para exposições a múltiplos elementos químicos, o índice de perigo pode exceder a unidade mesmo se nenhum agente químico individualmente exceder a unidade no quociente de perigo, ou seja, mesmo que para nenhum agente químico a exposição estimada exceda sua dose de referência.

O índice de perigo é uma reafirmação deduzida facilmente da aditividade da dose e, portanto, é sumamente acertado quando se está considerando compostos que tenham ação tóxica similar. Quando utilizado para componentes de ação desconhecida ou distinta, o índice de perigo é menos exato e deverá ser interpretado apenas como uma indicação incipiente. Assim como na adição de dose, a incerteza associada com o índice de perigo aumenta conforme aumenta o número de substâncias consideradas no estudo.

$$IP = \sum_{i=1}^n \frac{DA_i}{DR_i}$$

Onde:

DA_i = dose crônica diária estimada ($\text{mg.Kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$) para cada substância i ;

DR_i = dose de referência ($\text{mg.Kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$) para cada substância i ;

n = número de substâncias que estão sendo avaliadas.

4.4.1.3. Combinando riscos através de diferentes vias de exposição

Há freqüentes situações em que devemos combinar estimativas de risco ou perigo de efeitos cancerígenos ou não cancerígenos, respectivamente, por exposição a múltiplos agentes químicos por múltiplas vias simultaneamente. Por exemplo, ao consumir água contaminada de poço, ao comer peixes contaminados por um determinado agente químico e ao inalar partículas e agentes químicos a elas associados, um indivíduo pode estar sujeito à exposição a múltiplas substâncias, por múltiplas vias. O total da exposição a vários agentes químicos será igual à soma das exposições por todas as vias.

a) Efeitos cancerígenos: somando riscos de câncer

Primeiramente, somam-se os riscos de câncer para cada via de exposição que contribui para a exposição total do indivíduo ou população. Assume-se ser aditivo o risco de câncer por várias vias de exposição, para os mesmos indivíduos e tempo de exposição. Portanto, tem-se:

$$\text{Risco total de câncer} = \sum_{i=1}^n \text{Risco pela via de exposição } i$$

b) Efeitos não cancerígenos: somando os índices de perigo

Para avaliar o potencial total para efeitos não cancerígenos por exposições a diversas vias, deve-se calcular o índice de perigo total para diferentes períodos de duração da exposição (crônica, subcrônica e aguda) separadamente, utilizando a seguinte equação:

$$\text{Índice de perigo total} = \sum_{i=1}^n \text{índice de perigo pela via de exposição } i$$

Quando o índice de perigo total para um indivíduo exposto ou grupo de indivíduos excede a unidade, há perigo de potenciais efeitos adversos não cancerígenos à saúde humana. Para múltiplas vias de exposição, o índice de perigo pode exceder a unidade mesmo se nenhuma via de exposição exceder a unidade em seu índice de perigo. Se o índice de perigo total excede a unidade e as vias de exposição combinadas resultam de índices de perigo baseados em diferentes agentes químicos, é necessário que se analise em separado as contribuições dos diferentes agentes químicos de acordo com os diferentes efeitos tóxicos a eles associados.

Avaliação e apresentação de incertezas

Consiste em avaliar as incertezas referentes à derivação dos valores de toxicidade, DR e FI, para efeitos não cancerígenos e cancerígenos, respectivamente, à abordagem de aditividade de doses (somatório de riscos para diferentes agentes químicos para uma via de exposição e o somatório levando-se em consideração as diferentes vias de exposição) e às estimativas de exposição, tanto qualitativamente quanto quanti-

4.

M
E
T
O
D
O
L
O
G
I
A

D
E

A
V
A
L
I
A
Ç
Ã
O

D
E

R
I
S
C
O

tativamente (especialmente enfocada na etapa da avaliação da exposição). Uma abordagem suplementar para análise das incertezas consiste no uso de métodos analíticos (por exemplo, análise de incertezas de primeira ordem) ou métodos numéricos (por exemplo, análise de Monte Carlo), quando apropriado. É importante ressaltar que avaliação qualitativa das incertezas em geral é mais adequada do que a avaliação quantitativa, pois esta requer que se conheçam alguns parâmetros dificilmente disponíveis, como o tipo de distribuição dos dados.

5. AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem ao Dr. Edison Dausacker Bidone, por nos ter apresentado a metodologia estudada e incentivado a enfrentar os desafios da aplicação destes conhecimentos em diversos estudos de caso no Brasil, e à Thatyana Pimentel, pela revisão ortográfica e gramatical do texto e pelas sugestões que auxiliaram na melhor estruturação do conteúdo deste livro.

6. GLOSSÁRIO

DL₅₀ (Dose Letal 50%): expressa uma única dose da substância química capaz de matar a metade (50%) de uma população de organismos vivos submetida ao estudo.

DRo (Dose de Referência Oral): dose de referência que proporciona níveis aceitáveis de perigo, considerando-se apenas a via de ingestão.

FI (Fator de Inclinação): coeficiente angular de uma reta que relaciona respostas de efeitos cancerígenos a diferentes doses aplicadas.

FM (Fator Modificador): ajuste qualitativo das incertezas não descritas pelos fatores de incerteza.

LOAEL (*lowest-observed-adverse-effect-level*): mais baixo nível no qual é observado efeito adverso.

NOAEL (*no-observed-adverse-effect-level*): maior nível no qual não se observam efeitos tóxicos.

pH: potencial Hídrogeniônico.

pK: logaritmo da constante de dissociação de um ácido.

UF (Uncertained Factors): fatores de incerteza são aplicados quando dados obtidos em determinadas condições são extrapolados para condições diferentes. É um fator de correção dessa extrapolação.

USEPA: United State Environmental Protection Agency.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CASTILHOS, Z. C. Análise de Risco Ambiental: Instrumento de avaliação, prevenção e recuperação de áreas contaminadas. In: BIDONE, E. D. e MORALES, P. R. D. Desenvolvimento Sustentável e Engenharia (Enfoque Operacional). Coleção Disseminar. Fundação Ricardo Franco, 2004. P.159-195.
- CPEHS – Centro Panamericano de Ecologia Humana y Salud (1998). Guias para Evaluar Riesgos para la Salud por Merzclas Químicas. In: EPA. Registro Federal. Parte IV (1986). Metepec, México.
- GIROULT, E. Why and how to strengthen human health considerations in environmental impact assessment. In: 9th INTERNATIONAL SEMINAR ON ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT, 1988. 20p.
- KLAASSEN, C. D. Heavy metals and heavy metals antagonists. In: GILMAN, A. G., GOODMAN, L. S., RALL, T. W. e MURAD, F. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Company P.1605-1627, 1997.
- KLAASSEN, C. D., AMDUR, M. O. e DOULL, J. Casarett & Doull's Toxicology – The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, 1996.
- SAMUELS, SW. The fallacies of risk/benefit analysis. New York: Acad.of Sci., 1979. P.267-273.
- USEPA – United States Environmental Protection Agency. Dermal Exposure Assessment: Principles and Applications, 1992. EPA/600/8-91/001B.
- USEPA – United States Environmental Protection Agency. Risk Assessment Guidance for Superfund, 1989. VI: Human Health Evaluation Manual.
- WHO Environmental Health Criteria (EHC1). Mercury. Geneva: World Health Organization, 1986. 131p.
- National Academy of Science

8. LEITURAS RECOMENDADAS

- BIDONE, E. D., CASTILHOS, Z. C., GUERRA, T. (2000) Integração dos estudos através de uma abordagem (Sócio) Econômico-ambiental. Em: Instituto de Ecologia- UFRGS (Org.). Carvão e Meio Ambiente. Porto Alegre, v. 10, p. 271-399.
- BIDONE, E. D., CASTILHOS, Z. C., GUERRA, T. (2002) Subsídios para a análise econômico-ambiental da mineração de carvão no Rio Grande do Sul. Em: FEPAM. (Org.). Meio Ambiente e Carvão. Porto Alegre, v. 1, p. 455-472.
- BIDONE, E. D., CASTILHOS, Z. C., SANTOS, J. (2004) Análises custo-benefício de impactos ambientais. Em: Ademar Ribeiro Coelho. (Org.). Avaliação e contabilização de impactos ambientais. Campinas.
- BIDONE, E. D., MADDOCK, J.; CASTILHOS, Z. C. (2002) Environmental economics analysis of the impact of fish processing effluent in Manaus on the rio Negro , Amazonia, Brazil. Environmental Practice Journal Of The Association Of Environmental Professionals, Oxford University Press, v. 4, n. 1, p. 31-35.
- BIDONE, E. D., LAYBAUEER, L., CASTILHOS, Z. C. et al. (2001) Environmental risk increase due to heavy metal contamination caused by a cooper mining activity in Southern, Brazil. Anais da Academia Brasileira de Ciências, Brasil, v. 73, n. 2, p. 61-67.
- BIDONE, E. D., CASTILHOS, Z. C., SOUZA, T. M. C. et al. (1997) Fish contamination and human exposure in the Tapajós River Basin, Pará State, Northern Amazon, Brazil. A screening approach. Bull Environ Contam Toxicol 59/2: 194-201.. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, EUA, v. 59, n. 2, p. 194-201.
- BIDONE, E. D., CASTILHOS, Z. C., SANTOS, T. J. S. et al. (1997) Fish contamination and human exposure to mercury in Tartarugalzinho River, Amapa State, Northern Amazon, Brazil. A screening approach. Water, Air and Soil Pollut. . Water, Air and Soil Pollution, v. 97, n. 1-2, p. 9-15.

- CASTILHOS, Z. C., BIDONE, E. D. (2001) Bioaccumulation of Hg by Tucunaré (*Cichla* spp.) From Tapajós River Region, Brazilian Amazon. A Field Dose-Response Approach . Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, v. 66, n. 5, p. 631-637.
- CASTILHOS, Z. C., BIDONE, E. D. (2000) Mercury Biomagnification in the ichthyofauna of the Tapajós River Region, Amazonia, Brazil. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, v. 64, n. 3, p. 630-638.
- CASTILHOS, Z. C., BIDONE, E. D., LACERDA, L. D. (1998) Increase in the Background Human Exposure to Mercury Through Fish Consumption Due Gold Mine Influence into the Tapajós River Region, Pará State, Amazon, Brazil. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, EUA, v. 61, p. 202-209.
- CASTILHOS, Z. C., LIMA, C. (2002) Field dose-response approach (DRAC-Dose resposta para avaliação da contaminação) as a tool for environmental mercury contamination assessment in fish. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, New York, v. 68, n. 3, p. 412-419.
- CASTILHOS, Z. C.; SOUTO, P. S.; ALMOSNY, N. et al. (2004) Bioassessment of Ecological Risk of Amazonian Ichthyofauna to Mercury. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, EUA, v. 72, n. 4, p. 200-208.
- GILMAN, A. G., GOODMAN, L. S., RALL, T. W. e MURAD, F. (1997) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Company.
- MELAMED, R.; CASTILHOS, Z. C.; RIBEIRO JÚNIOR, M. G. et al. (2001) Paradoxical Aspects of the mercury bio-geochemical cycle. National Institute For Minamata Disease, Minamata-Japão, v. 01, p. 59-72.

SÉRIES CETEM

As Séries Monográficas do CETEM são o principal material de divulgação da produção científica realizada no Centro. Até o final do ano de 2005, já foram publicados, eletronicamente e/ou impressos em papel, cerca de 200 títulos, distribuídos entre as cinco séries atualmente em circulação: Rochas e Minerais Industriais (SRMI), Tecnologia Mineral (STM), Tecnologia Ambiental (STA), Estudos e Documentos (SED) e Gestão e Planejamento Ambiental (SGPA). A Série Iniciação Científica consiste numa publicação eletrônica anual.

A lista das publicações poderá ser consultada em nossa homepage. As obras estão disponíveis em texto completo para download. Visite-nos em <http://www.cetem.gov.br/series>.

ÚLTIMOS NÚMEROS DA SÉRIE ESTUDOS E DOCUMENTOS

- SED-64 - **Micronutrientes na agricultura brasileira: disponibilidade, utilização e perspectivas.** Álvaro Vilela de Resende, 2005.
- SED-63 - **Críticas ao Modelo Brasileiro de Fertilizantes Fosfatados de Alta Solubilidade.** Arthur Pinto Chaves e Carlos Alberto Ikeda Oba, 2004.
- SED-62 - **Fabricação de um fertilizante organo-fosfatado.** Carlos Alberto Ikeda Oba, 2004.
- SED-61 - **Fertilizantes e Sustentabilidade: o potássio na agricultura brasileira, fontes e rotas alternativas.** Marisa Nascimento e Francisco E. Lapido Loureiro, 2004.
- SED-60 - **Qualidade de Bases de Dados para Indicadores de C&T: a produção científica do CETEM e o Currículo Lattes.** Jackson de Figueiredo Neto e Maria de Nazaré Freitas Pereira, 2004.
- SED-59 - **Implications of soil chemical interactions on the management of fertilizers in oxisols.** Ricardo Melamed, 2004.
- SED-58 - **Natural Resources and International Business: the role of foreign direct investment in Brazilian mining.** Flavio E. Novaes Hegenberg, 2003.

- SED-57 - Sustentabilidade da mineração: oportunidades para Canadá e Brasil.** Geraldo Milioli e Mary louise McAllister, 2004.
- SED-56 - Impactos Radiológicos da Indústria do Fosfato.** Horst Monken Fernandes, Mônica A. Pires Rio e Mariza R. Franklin, 2004.
- SED-55 - Calcário Agrícola no Brasil.** Samir Nahass e Joaquim Severino, 2003.

INFORMAÇÕES GERAIS

CETEM – Centro de Tecnologia Mineral

Avenida Ipê, 900 – Ilha da Cidade Universitária

21941-590 – Rio de Janeiro – RJ

Telefone geral: (21) 3867-7222

Biblioteca: (21) 3865-7218 ou 3865-7233

Telefax: (21) 2260-2837

E-mail: biblioteca@cetem.gov.br

Homepage: <http://www.cetem.gov.br>

NOSSAS PUBLICAÇÕES

Se você se interessar por um número maior de exemplares ou outro título de uma das nossas publicações, entre em contato com a nossa biblioteca no endereço acima.

Solicita-se permuta.

We ask for interchange.

Esta publicação foi composta nas famílias
tipográficas Frutiger e The Sans. Impressa na
Gráfica Minister em papel Top Print 75gr/m².