



PROJETO DETALHADO
ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA
Meio Ambiente

Bacia do Rio Paraopeba

GRUPO EPA – ENGENHARIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL

Agosto de 2022

(VERSÃO 09)

EQUIPE TÉCNICA

AUTOR

Dr. Alexandre Maximiano

Especialista em Avaliação de Risco

COLABORADORES

Geo. Marcela Corsini
Tox. Amb. Laiz Coutelle Honscha
Eng. Tiago Marum

MBA em Gerenciamento de Projetos
Dra. Em Ciência da Saúde
Especialista em Estatística e Geoestatística

GRUPO EPA – ENGENHARIA DE PROTEÇÃO AMBIENTAL

Agosto de 2022

(VERSÃO 09)

SUMÁRIO

1	<u>GLOSSÁRIO</u>	<u>6</u>
2	<u>INTRODUÇÃO</u>	<u>14</u>
3	<u>OBJETIVOS</u>	<u>17</u>
4	<u>REFERENCIAL TEÓRICO</u>	<u>18</u>
5	<u>ABRANGÊNCIA DO PROJETO</u>	<u>24</u>
6	<u>PREMISSAS TÉCNICAS</u>	<u>25</u>
6.1	RISCO CARCINOGENICO E RISCO NÃO CARCINOGENICO	25
6.2	RISCO ADICIONAL	25
6.3	RISCO CUMULATIVO	26
6.4	QUANTIFICAÇÃO DO RISCO	27
6.5	UTILIZAÇÃO DE MODELOS MATEMÁTICOS	27
6.6	RISCO CONSIDERANDO OS PADRÕES LEGAIS APLICÁVEIS	28
6.7	PADRÕES LEGAIS APLICÁVEIS	29
6.7.1	SOLO SUPERFICIAL E SOLO SUBSUPERFICIAL	29
6.7.2	SEDIMENTO SUPERFICIAL E SUBSUPERFICIAL	29
6.7.3	ÁGUA SUBTERRÂNEA	30
6.7.4	ÁGUA DE ABASTECIMENTO	30
6.7.5	ÁGUA SUPERFICIAL	31
6.7.6	POEIRA DOMICILIAR	31
6.7.7	ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL E VEGETAL	32
6.8	EQUIPES TÉCNICAS	32
6.9	AÇÕES DE COMUNICAÇÃO PREVISTAS NOS ERSHRE	33
7	<u>EXCLUSÕES E LIMITAÇÕES</u>	<u>36</u>
8	<u>FONTES PRIMÁRIAS POTENCIAIS LIGADAS AO ROMPIMENTO</u>	<u>37</u>
9	<u>ÁREAS ALVO (AA_{MA})</u>	<u>39</u>
10	<u>AVALIAÇÃO E VALIDAÇÃO DE DADOS AMBIENTAIS</u>	<u>43</u>
10.1	DADOS ANALÍTICOS LABORATORIAIS	45

10.1.1	CRITÉRIOS DE VALIDAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS	54
10.2	DADOS DO MEIO FÍSICO	58
10.3	AVALIAÇÃO DE SUFICIÊNCIA E REPRESENTATIVIDADE DE DADOS	62
10.3.1	CONSOLIDAÇÃO DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS E GEOESTATÍSTICOS	64
11	<u>AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA (MEIO AMBIENTE).....</u>	66
11.1	COMPILAÇÃO, ANÁLISE E VALIDAÇÃO DE DADOS	67
11.1.1	COMPILAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS SECUNDÁRIOS	68
11.1.2	VALIDAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS	71
11.1.3	MODELO CONCEITUAL DA ÁREA	71
11.1.4	PLANO DE INVESTIGAÇÃO PARA MEIO AMBIENTE	73
11.2	AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	80
11.2.1	CARACTERIZAÇÃO DOS CENÁRIOS DE EXPOSIÇÃO	81
11.2.2	QUANTIFICAÇÃO DO INGRESSO	86
11.3	ANÁLISE DE TOXICIDADE	107
11.3.1	ESTUDO DO PERFIL TOXICOLÓGICO	108
11.3.2	IDENTIFICAÇÃO DOS EFEITOS SOBRE A SAÚDE	109
11.3.3	PARÂMETROS TOXICOLÓGICOS	109
11.3.4	ANÁLISE DE TOXICIDADE PARA O CHUMBO	113
11.3.5	AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DETALHADA	114
11.4	CARACTERIZAÇÃO DO RISCO	115
11.4.1	CARACTERIZAÇÃO DO RISCO CARCINOGÊNICO	115
11.4.2	CARACTERIZAÇÃO DO RISCO NÃO CARCINOGÊNICO	116
11.5	ANÁLISE DE INCERTEZAS E SENSIBILIDADE	117
11.5.1	INCERTEZAS	117
11.5.2	SENSIBILIDADE	118
11.6	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	119
12	<u>REFERÊNCIAS.....</u>	121

APÊNDICES

APÊNDICE 01 – Avaliação de Suficiência e Representatividade

APÊNDICE 02 – Estatística e Geoestatística para Definição de Plano de Amostragem

APÊNDICE 03 – Análise de Temporalidade

APÊNDICE 04 – Resumo dos Procedimentos para Suficiência e Representatividade

APÊNDICE 05 – Metodologias de Amostragem de Compartimentos do Meio Físico

APÊNDICE 06 – Informações e Dados sobre Toxicidade Humana

APÊNDICE 07 – Background Natural e Concentrações de Referência

APÊNDICE 08 – Termo de Consentimento para Coletas

1 GLOSSÁRIO¹

Áreas Alvo: representações espaciais delimitadas por microbacias de contribuição hídrica que possuam características similares quanto aos atributos físicos, de seu uso e ocupação do solo, populações potencialmente expostas e alterações ambientais causadas pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

Analito: substância ou componente químico, em uma amostra, que é alvo de análise ou tem interesse para análise.

Área contaminada: área, terreno, local, instalação, edificação ou benfeitoria que contenha quantidades ou concentrações de matéria em condições que causem ou possam causar danos à saúde humana, ao meio ambiente ou a outro bem a proteger.

Avaliação de risco à saúde humana: processo para estimar a natureza e a probabilidade de efeitos adversos à saúde em humanos que podem ser expostos (atualmente ou no futuro) a produtos químicos em ambientes contaminados (US.EPA, 2019).

Avaliação de risco ecológico: processo para estimar a natureza e a probabilidade de efeitos adversos à fauna e a flora que podem ser expostos (atualmente ou no futuro) a produtos químicos em ambientes contaminados (US.EPA, 2018).

Background Natural: concentrações de substâncias químicas no meio ambiente, de uma área de referência representativa, que tenham origem natural associadas a geoquímica regional e não antropogênicas.

Caminho ou Rota de Exposição: conjunto de variáveis relacionadas ao transporte de substâncias químicas, desde sua liberação para o ambiente até seu ingresso no organismo de um dado receptor. Uma rota/caminho de exposição constitui uma situação única composta por uma (1) fonte de contaminação secundária; (2) pelo compartimento do meio físico que contém a fonte secundária de contaminação, pelo qual ocorrem mecanismos de liberação e transporte de substâncias químicas associadas à fonte de contaminação secundária; (3) pela via de ingresso; (4) pelo ponto de exposição, e; (5) pelo receptor.

¹ Fontes Preferenciais: ABNT NBR 16.209: 2013, DD 038 CETESB, 2017, Resolução CONAMA 420/2009,

Caminho ou Rota de Exposição Completa: uma rota de exposição é dita completa quando estão presentes e claramente identificados em sua composição todos os 5 (cinco) elementos que a compõem, citados da definição de “**Caminho ou Rota de Exposição**”.

Caminho ou Rota de Exposição Potencial: uma rota de exposição é dita potencial quando sua possibilidade de ocorrência foi identificada no momento do desenvolvimento da ARSH, entretanto poderá ocorrer somente no futuro, se ocorrerem modificação no tipo de ocupação do solo, uso dos recursos naturais disponíveis, mudança de hábitos dos receptores potencialmente expostos ou ações de intervenção antrópica que modifiquem o meio físico.

Comitê Gestor Pró-Brumadinho: no dia do rompimento da barragens B-I, B-IV e B-IVA das barragens B-I, B-IV e B-IVA da Mina Córrego do Feijão, foi instituído, temporariamente, o Gabinete de Crise do Estado de Minas Gerais em razão do rompimento, por meio do Decreto com numeração especial 23, de 25 de janeiro de 2019, com o objetivo de mobilizar e coordenar as atividades dos órgãos públicos estaduais e entidades quanto às medidas imediatas a serem adotadas na minimização dos impactos do desastre.

Concentração de Referência: concentrações de substâncias químicas no meio ambiente, de uma área de referência representativa, que ocorrem associadas à geoquímica regional ou associadas a atividades antrópicas, que foram quantificadas antes da ocorrência do rompimento da barragem ou podem ser quantificadas fora da área potencialmente impactada por este evento.

Concentração Máxima Aceitável (CMA): concentração da substância química de interesse acima da qual há necessidade de implementação de medidas de intervenção.

Evento: o rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, localizadas no complexo minerário do Córrego do Feijão, em Brumadinho-MG, ocorrido em 25 de janeiro de 2019;

Foco de Contaminação (*Hot spot*): porção de uma área impactada onde são detectadas as maiores concentrações das substâncias químicas de interesse;

Fonte Difusa: várias pequenas fontes de contaminação que se espalham por áreas que podem alcançar de alguns m² até dezenas de km².

Fonte potencial de contaminação: instalação ou material a partir do qual os contaminantes podem ser liberados para o ambiente, mas cuja liberação ainda pode não ser associada a um ou mais compartimentos do meio físico.

Fonte Primária de Contaminação: instalação, equipamento ou material a partir do qual as substâncias químicas de interesse se originam e estão sendo, ou foram liberadas para um ou mais compartimentos do meio físico.

Fonte Secundária de Contaminação: meio atingido por substâncias químicas de interesse provenientes da Fonte Primária de Contaminação, capaz de armazenar certa massa dessas substâncias e atuar como fonte de contaminação de outros compartimentos do meio físico.

Gerenciamento de Áreas Contaminadas (GAC): procedimento que visa reduzir, para níveis aceitáveis, os riscos a que estão sujeitos à população e o meio ambiente em decorrência de exposição às substâncias provenientes de áreas contaminadas, por meio de um conjunto de medidas que assegurem o conhecimento das características dessas áreas e dos riscos e danos decorrentes da contaminação, proporcionando os instrumentos necessários à tomada de decisão quanto às formas de intervenção mais adequadas.

Limite de Quantificação (LQ): a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis pelo laboratório/método.

Mapa de controle e monitoramento do risco: representação espacial das áreas onde os riscos identificados na avaliação ultrapassaram os níveis considerados aceitáveis e/ou os requisitos legais aplicáveis.

Mapa de Intervenção: plantas e seções com a localização das medidas de intervenção propostas, especificando as áreas e volumes de atuação das medidas de remediação, de controle institucional e de engenharia.

Medidas de controle institucional: ações implementadas em substituição ou complementarmente às técnicas de remediação, visando afastar o risco, impedir ou reduzir a exposição de um determinado receptor sensível aos contaminantes presentes nas áreas ou águas subterrâneas contaminadas, por meio da imposição de restrições de uso, incluindo, entre outras, ao uso do solo, ao uso de água subterrânea, ao uso de água superficial, ao consumo de alimentos e ao uso de edificações, podendo ser provisórias ou não.

Medidas de engenharia: ações baseadas em práticas de engenharia, com a finalidade de interromper a exposição dos receptores, atuando sobre os caminhos de migração dos contaminantes.

Medidas de intervenção: conjunto de ações a serem adotadas visando à reabilitação de uma área para o uso declarado, a saber: medidas emergenciais, de remediação, de controle institucional, de controle de engenharia, medidas de monitoramento;

Medidas de remediação: conjunto de técnicas aplicadas em áreas contaminadas, divididas em técnicas de tratamento, quando destinadas à remoção ou redução da massa de contaminantes, e técnicas de contenção ou isolamento, quando destinadas a prevenir a migração dos contaminantes.

Meta de remediação: somatória dos riscos calculados para todas as Substâncias Químicas de Interesse em um determinado compartimento do meio físico que deve ser mitigada ao longo do processo de remediação até atingir o valor de Risco Aceitável (RA) definido pelo Órgão Ambiental Estadual fiscalizador.

Metas de reabilitação ambiental: conjunto de metas associadas às medidas de controle institucional, medidas de engenharia, medidas de remediação e medidas de monitoramento, que quando aplicadas em conjuntos servirão para indicar o processo de reabilitação ambiental da Área de Estudo Ecológico.

Modelo Conceitual da Área (MCA): relato escrito, acompanhado de representação gráfica, dos processos associados ao transporte das substâncias químicas de interesse na área investigada, desde as fontes potenciais, primárias e secundárias de contaminação, até os potenciais ou efetivos receptores, contendo a identificação das substâncias químicas de interesse, das fontes de contaminação, dos mecanismos de liberação das substâncias, dos meios pelos quais as substâncias serão transportadas, dos receptores e das vias de ingresso das substâncias nos receptores.

Monitoramento ambiental: medição contínua ou periódica da qualidade ou características de um compartimento do meio físico, matriz ambiental, fauna e flora;

Nexo causal: avaliação da ocorrência de substâncias químicas de interesse na Área de Estudo Ecológico e a relação de suas concentrações com o rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA. Essa avaliação inclui o levantamento dos níveis de concentrações basais na área estudada, comparação com concentrações em localidades de referência (áreas

controle) e avaliação da distribuição espacial das concentrações. O nexo de causa não é utilizado para fins de quantificação do risco à saúde humana ou ecológico.

Padrão Legal Aplicável (PLA): valor de referência adotado pelos órgãos reguladores estaduais (meio ambiente e saúde) para definir quais níveis de concentração serão adotados como critérios de corte para ocorrência de anomalias químicas em compartimentos do meio físico, alimentos de origem animal e alimentos de origem vegetal.

Partes Interessadas (*Stakeholders*): pessoas e organizações que possuem interesses e/ou são envolvidas, de forma direta ou indireta, positiva ou negativamente, pelo projeto.

Perigo: situação em que estejam ameaçadas a vida humana, o meio ambiente ou o patrimônio público e privado, em razão da presença de agentes tóxicos, patogênicos, reativos, corrosivos ou inflamáveis.

Plano de Intervenção Integrado para Saúde e Meio Ambiente: documento técnico desenvolvido com base nos resultados obtidos nas etapas de investigação e de avaliação de risco, no qual são apresentadas, discutidas e justificadas, no âmbito conceitual, as metas de reabilitação de áreas contaminadas. O Objetivo final é viabilizar, de forma segura, o uso pretendido para estas áreas e, nos casos de ecossistemas, a recuperação da qualidade do meio degradado.

Ponto de conformidade (PDC): pontos de monitoramento situados junto aos receptores potencialmente expostos aos contaminantes, cujas concentrações estão em conformidade com as metas estabelecidas.

Ponto de exposição (PDE): local onde ocorre a exposição de um dado receptor às substâncias químicas provenientes de uma fonte de contaminação.

PRA: Avaliação de Risco Probabilístico desenvolvido com base na metodologia descrita no *U.S. EPA. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA 540-R-02-002). PART A, Volume III. Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment.*

Reabilitação ambiental: processo que tem por objetivo proporcionar o uso seguro de áreas contaminadas por meio da adoção de um conjunto de medidas que levam à eliminação ou redução dos riscos impostos.

Receptor humano: indivíduo ou grupo de indivíduos humanos, expostos, ou que possam estar expostos, a uma ou mais substâncias químicas associadas a uma área contaminada.

Recuperação: resultado das medidas de intervenção que levam um ecossistema degradado a uma condição não degradada, que pode ser diferente de sua condição original.

Rejeito: rejeito de minério de ferro associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA da Mina do Córrego do Feijão. Resíduo do tratamento do material extraído na mineração de ferro depois da separação do metal de interesse. As barragens B-I, B-IV e B-IVA armazenava rejeito desse tipo.

Risco à saúde humana: probabilidade adicional teórica de ocorrência de câncer em um determinado receptor exposto a substâncias carcinogênicas presentes em uma área contaminada ou a possibilidade de ocorrência de outros efeitos adversos na saúde humana decorrentes da exposição às substâncias não carcinogênicas.

Risco adicional: decorrente da exposição de uma comunidade receptora a uma contaminação, sendo esta avaliação feita em cenários associados a uma área contaminada. O risco é dito adicional por se tratar do acréscimo verificado nos fatores de risco já existentes na área em estudo. Podendo-se citar, como exemplo a baixa escolaridade, baixa renda, subemprego, condições precárias de saneamento que podem gerar múltiplas doenças infecciosas, subnutrição, doenças crônicas, entre outras.

Risco carcinogênico: probabilidade adicional teórica de ocorrência de câncer em função de um evento de exposição associado a uma contaminação ambiental, considerando a SQI e o caminho de exposição avaliado.

Risco ecológico: possibilidade de ocorrência teórica de efeitos adversos nos organismos presentes nos ecossistemas.

Risco não carcinogênico: quociente que expressa a potencial ocorrência teórica de efeitos adversos não carcinogênicos à saúde, considerando a SQI e o caminho de exposição.

Risco: compreende o risco à saúde humana e risco ecológico.

Rota ou caminho de exposição: percurso desenvolvido, ou que possa ser desenvolvido, por uma substância química de interesse desde a fonte de contaminação até o receptor.

Sedimentos: material sólido desagregado, originado da alteração de rochas preexistentes e depositados na Bacia do Rio Paraopeba ou transportados pela água superficial desta bacia. Podem ser encontrados no leito ou na coluna d'água.

Situação anterior: situação socioambiental e socioeconômica imediatamente anterior a 25 de janeiro de 2019.

Solo subsuperficial: fração de solo situada abaixo de 0,3 metros, incluindo solos aluvionais, coluvionais e tecnogênicos.

Solo superficial: fração de solo compreendida desde a superfície do terreno até 0,3 metros de profundidade, incluindo solos aluvionais, coluvionais e tecnogênicos.

Solo: todo material situado abaixo da superfície do terreno, incluindo o solo, conforme definido pedologicamente, e as rochas;

Substância Química de Ocorrência Natural: substâncias químicas que ocorrem naturalmente no *Background Natural*, que possuam gênese associada à geoquímica das rochas que formam a geologia da área em estudo.

Substâncias Químicas de Interesse (SQI): substâncias químicas detectadas em um compartimento do meio físico que apresenta níveis acima do padrão legal aplicável, ou aquela substância que não possui padrão legal aplicável para o compartimento analisado.

Unidade de exposição (UE): áreas que são estabelecidas durante a avaliação de risco e que se caracterizam por possuírem receptores que podem ser ou são expostos a cenários de exposição comuns, considerando os caminhos de exposição e contaminantes presentes.

Valor de investigação (VI): é a concentração de determinada substância em um compartimento do meio físico, alimentos de origem animal ou vegetal, acima da qual existe riscos potenciais, diretos ou indiretos, à saúde humana, considerando um cenário de exposição padronizado.

Valor de Prevenção (VP): é a concentração de valor limite de determinada substância no solo, tal que ele seja capaz de sustentar as suas funções principais de acordo com o art. 3º do CONAMA 420 (“Art. 3º A proteção do solo deve ser realizada de maneira preventiva, a fim de garantir a manutenção da sua funcionalidade ou, de maneira corretiva, visando restaurar sua qualidade ou recuperá-la de forma compatível com os usos previstos”).

Valor de Referência de Qualidade (VRQ): é a concentração de determinada substância que define a qualidade natural do solo, sendo determinado com base em interpretação estatística de análises físico-químicas de amostras de diversos tipos de solos.

Valores Orientadores (VO): concentrações de substâncias químicas, determinadas por meio de critérios numéricos e dados existentes na literatura científica, que visam subsidiar e definir a necessidade de que sejam executadas ações de prevenção e/ou controle da poluição. Devem nortear o gerenciamento de áreas contaminadas.

Via de Ingresso: mecanismo pelo qual uma substância química de interesse (SQI) adentra o organismo do receptor.

2 INTRODUÇÃO

Em termos ambientais, um dos grandes desafios da sociedade atual é o gerenciamento de impactos ambientais associados a grandes eventos que promovam alterações em âmbito regional na saúde e qualidade de vidas das populações, bem como alterações nas condições de equilíbrio da fauna e da flora.

LANDIS e WIEGERS (1997) *apud* LANDIS (2004) definem a avaliação de risco em escala regional como a inclusão de múltiplos habitats, com diferentes agentes de estresse em pontos de exposição, além de diferentes características do meio físico que afetam a quantificação do risco.

ZABEO *et al.* (2011) indicam que para identificação da vulnerabilidade de receptores humanos e ecológicos em escala regional devem ser consideradas a inclusão de diferentes receptores potencialmente impactados, inclusão de uma análise espacial no gerenciamento do risco, e a aplicação de metodologias que incluam técnicas de análise de decisões baseadas em multicritérios.

O rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA da Mina Córrego do Feijão, no município de Brumadinho, ocorreu em 25 de janeiro de 2019 e causou a liberação de um grande volume de rejeito de minério de ferro para o sistema fluvial e seu entorno imediato localizado a jusante da barragem e ao longo de cursos d'água da bacia do Rio Paraopeba.

Este rompimento acarretou alterações ambientais em escala regional, levando à necessidade do desenvolvimento de Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana (ARSH), para avaliação dos potenciais riscos ao ser humano, associada ao contato com o rejeito (ou com as misturas rejeito-solo / rejeito-sedimento / rejeito-solo-sedimento) e, caso necessário, definição de estratégias de reabilitação, remediação e monitoramento ambiental.

Diversos fatores caracterizam o evento supramencionado, destacando-se:

- Caráter regional ocasionando alterações ambientais em aproximadamente 320 km na bacia do rio Paraopeba;
- Fonte primária única, corresponde às barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- Fonte primária distante do ponto mais a jusante do rompimento;
- Fontes secundárias associadas ao processo de deposição da lama de rejeitos ao longo da bacia do rio Paraopeba;

- Fontes secundárias distribuídas em diferentes locais e associadas a diferentes compartimentos do meio físico;
- Fontes difusas de contaminação (antrópicas) não relacionadas à fonte primária (rompimento da barragem de rejeitos);
- Condições de contorno regionais de difícil fixação/caracterização;
- Múltiplos Cenários de exposição, variando do específico ao diversificado;
- Múltiplas partes interessadas.

O presente documento apresenta o projeto detalhado dos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana (ARSH) no âmbito do Meio Ambiente, a ser executado como descrito na metodologia *Risk Assessment Guidelines for Superfund (RAGS)*, *Human Health Evaluation Manual* (US.EPA, 1989a), o qual será aplicado à bacia do Rio Paraopeba.

Para o desenvolvimento adequado de estudos de ARSH que possuam contexto regional, é fundamental que sejam estabelecidos os aspectos regionais para definição clara de *Background* Natural e Concentrações de Referência (Apêndice 07), bem como investigar aspectos exposicionais associados às populações potencialmente expostas. Serão ainda desenvolvidas as etapas de consolidação e validação de dados secundários, aquisição e validação de dados primários que sirvam de base para quantificação do risco e avaliação da exposição considerando características específicas de cada população potencialmente exposta, análise de toxicidade detalhada e orientada ao entendimento do risco adicional de efeitos adversos por *endpoint* no organismo humano, associado a exposição à múltiplos contaminantes.

Com o objetivo de consolidar o arcabouço metodológico de todas as etapas previstas nos Estudos de Risco a Saúde Humana e Risco Ecológico (ERSHRE) no âmbito do meio ambiente, a serem desenvolvidos para a bacia do Rio Paraopeba, foram desenvolvidos os seguintes documentos técnicos:

- [1] Projeto Detalhado dos Estudos – Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana (Grupo EPA, agosto de 2021).
- [2] Projeto Detalhado dos Estudos – Estudos de Avaliação de Risco Ecológico (Grupo EPA, agosto de 2021).
- [3] Projeto Detalhado dos Estudos – Plano de Gestão Ambiental Integrada (Grupo EPA, agosto de 2021).

Os três documentos mencionados acima consolidam o entendimento técnico necessário para aplicação adequada das etapas de Gerenciamento de Áreas Contaminadas previstas na Resolução CONAMA nº 420 (CONAMA, 2009), na Deliberação Normativa Conjunta COPAM/CERH no. 02/2010 (COMPAM, 2010), a serem aplicadas na bacia do Rio Paraopeba no âmbito do rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA da Mina Córrego do Feijão (Brumadinho, MG).

O presente documento técnico prevê sua execução em fases sequenciais de entendimento conceitual, tratamento e aquisição de dados, e cálculo do risco a saúde humana, conforme descrito abaixo:

- [1] FASE I – Compreende as etapas (1) Compilação E Análise De Dados Secundários; (2) Validação de Dados Secundários; (3) Modelo Conceitual Da Área; (4) Dimensionamento do Plano de Investigação para Meio Ambiente.
- [2] FASE II – Compreende as etapas (1) Execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.
- [3] FASE III – Compreende as etapas (1) Avaliação da Exposição; (2) Análise de Toxicidade; (3) Caracterização do Risco; (4) Análise de Incertezas e Sensibilidade; (5) Conclusões e Recomendações.

Ao final de todas as fases supramencionadas será desenvolvido um relatório de finalização de fase de projeto, o qual deverá ser protocolado junto aos órgãos do estado de Minas Gerais que atualmente fazem a gestão e fiscalização dos ERSHRE no âmbito da bacia do Rio Paraopeba. Adicionalmente, cumpre-se informar que a FASE IV (Plano de Gestão Integrada para Saúde e Meio Ambiente) é em documento a parte, o qual é protocolado junto ao presente documento técnico e ao final de sua execução também irá gerar um relatório técnico a ser protocolado junto aos órgãos do estado de Minas Gerais que atualmente fazem a gestão e fiscalização dos ERSHRE no âmbito da bacia do Rio Paraopeba.

3 OBJETIVOS

O objetivo de presente projeto é apresentar o detalhamento técnico e a base metodológica a ser aplicada para o desenvolvimento dos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana a serem executados na região da bacia do Rio Paraopeba, que foi impactada pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, considerando a metodologia *Risk Assessment Guidelines for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual* (US.EPA, 1989a).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

O presente documento foi desenvolvido com base nos seguintes protocolos e procedimentos técnicos:

- [1] US.EPA - *Environmental Protection Agency*. 1989. *Risk Assessment Guidelines for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/540/1-89/002)*. PART A, Volume I. Última atualização em dezembro de 1989 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>);
- [2] US.EPA - *Environmental Protection Agency*. 2011. *Exposure Factors Handbook*, Volumes I, II e III. *National Center for Environmental Assessment (EPA/600/R-09/052F)*. Última atualização em setembro de 2011 (<https://www.epa.gov/expobox/about-exposure-factors-handbook>).

Para suporte ao Gerenciamento de Áreas Contaminadas por Metais:

- [1] RESOLUÇÃO CONAMA nº 420/2009, que dispõe sobre critérios e valores orientadores de qualidade do solo quanto à presença de substâncias químicas e estabelece diretrizes para o gerenciamento ambiental de áreas contaminadas por essas substâncias em decorrência de atividades antrópicas;
- [2] COPAM/CERH. Deliberação Normativa Conjunta COPAM/CERH nº 02/2010, de 6 de setembro de 2010, que estabelece diretrizes e procedimentos para a proteção da qualidade do solo e gerenciamento ambiental de áreas contaminadas por substâncias químicas;
- [3] US.EPA - *Environmental Protection Agency* (2007). *Framework for Metals Risk Assessment*. Washington, DC, EPA 120/R-07/001. Março de 2007;
- [4] US.EPA - *Environmental Protection Agency* (2014a). *Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making*;
- [5] Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). *Decisão de Diretoria nº 038/2017/C*. São Paulo, 2017.

Os Estudos de Avaliação de Risco utilizam os princípios apresentados pelo *Framework for Metals Risk Assessment* (USEPA, 2007), os quais tem como base as

propriedades fundamentais dos metais no meio ambiente, que devem ser abordados e incorporados em todas as avaliações de risco a serem desenvolvidas no âmbito da bacia do Rio Paraopeba, a saber:

- [1] Os metais são constituintes que ocorrem naturalmente no meio ambiente e suas concentrações variam regionalmente;
- [2] Todos os compartimentos do meio físico possuem ocorrências naturais de metais, sendo estes frequentemente introduzidos no ambiente como misturas;
- [3] Alguns metais são essenciais para manter a saúde adequada de seres humanos, animais, plantas e microrganismos;
- [4] Os metais, diferentemente dos produtos químicos orgânicos, não são criados nem destruídos por processos biológicos ou químicos; embora, esses processos possam transformar metais de uma espécie para outra (estados de valência) e convertê-los entre formas inorgânicas e orgânicas;
- [5] A absorção, distribuição, transformação e excreção de um metal dentro de um organismo depende do metal, da forma de ocorrência do metal ou do composto metálico, e da capacidade do organismo de regular e armazenar o metal.

Conforme discutido em *Framework for Metals Risk Assessment* (USEPA, 2007), é importante apresentar os princípios que diferenciam os compostos metálicos inorgânicos de outros produtos químicos. Esses princípios básicos merecem consideração cuidadosa ao avaliar os riscos para a saúde humana e o meio ambiente associados à exposição aos metais ou compostos metálicos e serão abordados e incorporados nos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana a serem executados para a Bacia do Paraopeba, no âmbito do Meio Ambiente. Os principais princípios básicos a serem adotados são os listados a seguir.

- [1] Os metais são constituintes naturais do meio físico e variam em concentração e distribuição no ambiente em superfície e subsuperfície, sendo que:
 - Humanos, outros animais e plantas evoluíram na presença de metais e são adaptados a vários níveis de concentração destes elementos. Muitos animais e plantas exibem distribuições geográficas que refletem requisitos variáveis e tolerância a certos metais. Essas diferenças regionais em requisitos e tolerâncias

devem ser lembradas ao realizar testes de toxicidade, avaliar riscos e definir extrapolações entre regiões que diferem naturalmente nos níveis dos metais em avaliação.

- Como resultado da atividade humana, os níveis atuais de metais podem ser elevados em relação aos níveis que ocorrem naturalmente. Dependendo do objetivo da avaliação de risco, deve-se tomar cuidado para entender e distinguir entre os níveis naturais, os níveis atuais de base (isto é, fontes naturais e antropogênicas) e as contribuições para os níveis atuais de atividades específicas.

[2] Seres humanos e outros animais se alimentam de diversas formas e com alimentos de diversas origens. Sendo assim, pode haver grande variabilidade na ingestão de alguns metais (por exemplo, em foliáceas, tubérculos, frutas, carnes ou frutos do mar), resultando em variabilidade temporal (por exemplo, picos de metais no organismo após uma determinada refeição ou associada ao estágio de vida humana) e geográfica (por exemplo, regiões ricas naturalmente em um determinado metal podem gerar alimentos com concentrações maximizadas daquele metal). Adicionalmente, podem ocorrer variabilidades associadas ao perfil cultural de uma determinada população.

[3] Em todos os compartimentos do meio físico ou compartimentos ambientais, ocorrem misturas ou associações naturais de metais, sendo que:

- Alguns metais agem de maneira aditiva quando estão associados a outros metais; outros agem independentemente de outro metal; e outros ainda são antagonísticos ou sinérgicos. Tais interações são aspectos importantes na avaliação da exposição e dos efeitos toxicológicos destes metais no organismo exposto.
- Interações entre metais dentro de organismos podem ocorrer quando competem por locais de ligação em enzimas ou receptores específicos durante os processos de absorção, excreção ou sequestro, ou ainda diretamente no *endpoint* (órgãos e sistemas).
- A presença e a quantidade de outros metais são importantes ao realizar e interpretar testes de laboratório. A forma de ocorrência e o estado de oxidação (obtido por especiação em laboratório) dos metais de interesse para a ARE também são importantes na avaliação da exposição e dos efeitos. Neste contexto, a forma de ocorrência e o estado de oxidação poderão ser incorporados aos estudos de ARE caso na etapa de formulação do problema e desenvolvimento do modelo

conceitual de exposição ecológica seja identificada a necessidade da avaliação deles para maior detalhamento da exposição e dos efeitos.

[4] Alguns metais são essenciais para manter a saúde adequada de seres humanos, animais, plantas e microrganismos, sendo que:

- Efeitos nutricionais adversos podem ocorrer se metais essenciais não estiverem disponíveis em quantidades suficientes. Os déficits nutricionais podem ser inerentemente adversos e podem aumentar a vulnerabilidade de seres humanos e outros organismos a outros estressores, incluindo aqueles associados a outros metais.
- Quantidades excessivas de metais essenciais podem resultar em efeitos adversos se sobrecarregarem os mecanismos hemostáticos de um organismo.
- Assim, a essencialidade deve ser vista como parte da relação dose-resposta geral para os metais que se mostram essenciais, e a forma dessa relação pode variar entre os organismos. Para uma determinada população, as "doses de referência" projetadas para proteger da toxicidade do excesso não devem ser definidas abaixo das doses identificadas como essenciais. As doses essenciais são tipicamente específicas da fase da vida e do sexo.

[5] A química ambiental dos metais influencia fortemente seu transporte e atenuação, bem como nos efeitos nos receptores humanos e ecológicos. Ao contrário dos produtos químicos orgânicos, os metais não são criados nem destruídos por processos biológicos ou químicos. No entanto, esses processos podem transformar metais de uma espécie para outra (estados de valência) e convertê-los entre formas inorgânicas e orgânicas. Os metais também estão presentes em vários tamanhos, de pequenas partículas a grandes massas, sendo que:

- A forma do metal (espécie química, composto, matriz e tamanho de partícula) influencia a bioacessibilidade, biodisponibilidade, destino e efeitos do metal.
- A forma do metal é influenciada por propriedades ambientais, como pH, tamanho de partícula, umidade, potencial redox, matéria orgânica, capacidade de troca catiônica e sulfetos voláteis ácidos.

- Certas formas de metais são usadas para avaliar a exposição e os efeitos. Por exemplo, o íon metálico livre é usado para avaliações de exposição com base na ligação competitiva do metal a locais específicos de ação no organismo.
- Os metais ligados a pequenas partículas transportadas pelo ar são de importância primordial para exposições por inalação, embora alguns metais e compostos metálicos possam existir como vapores (por exemplo, mercúrio).
- As informações desenvolvidas sobre o transporte e atenuação, bem como os efeitos de uma forma de um metal, podem não ser diretamente aplicáveis a outras formas.
- As formas organometálicas têm características diferentes dos metais inorgânicos e compostos metálicos, e os mesmos princípios e abordagens gerais para avaliação de riscos não se aplicam.

[6] A toxicocinética e a toxicodinâmica dos metais dependem do metal, da forma do metal ou do composto de metal e da capacidade do organismo de regular e/ou armazenar o metal. Esses processos geralmente são altamente dinâmicos (por exemplo, variam de acordo com a rota e a concentração de exposição, metal e organismo) e, portanto, exercem uma influência direta na expressão da toxicidade do metal, sendo que:

- Sabe-se que certos compostos metálicos se bioacumulam nos tecidos e essa bioacumulação pode estar relacionada à sua toxicidade.
- Atualmente, os dados científicos mais recentes sobre bioacumulação não suportam o uso dos valores de fator de bioconcentração (BCF) e fator de bioacumulação (BAF), quando aplicados como critérios genéricos de limiar para o potencial de risco de metais inorgânicos nas avaliações de riscos humanos e ecológicos (por exemplo, para classificação como um produto químico tóxico bioacumulável [PBT] persistente).
- Os BAF / BCFs de valor único mantêm o maior valor para avaliações específicas do local quando a extrapolação em diferentes condições de exposição é minimizada.
- Para avaliações regionais, os BAF / BCFs devem ser expressos em função da química dos meios e da concentração de metais para espécies específicas (ou organismos intimamente relacionados).

- A transferência trófica pode ser uma importante via de exposição para metais, embora a biomagnificação de formas inorgânicas de metais nas redes alimentares geralmente não seja uma preocupação nas avaliações de metais.
- Modelos de bioacumulação baseados em cinética (por exemplo, DYNBAM) foram montados para descrever com precisão a bioacumulação resultante de diferentes rotas de exposição para vários metais e organismos aquáticos e devem ser considerados como alternativas à abordagem BCF / BAF quando houver dados adequados disponíveis.
- Muitos organismos desenvolveram meios fisiológicos ou anatômicos para regular e/ou armazenar certos metais até certos níveis de exposição, de modo que os metais não estejam presentes nos organismos em uma concentração, forma ou local que possa resultar em um efeito tóxico.
- O órgão ou tecido em que ocorre o efeito tóxico do metal pode diferir do órgão ou tecido em que o metal se bioacumula e pode ser afetado pela cinética do metal. Os órgãos-alvo podem diferir por espécie, principalmente devido à diferença na absorção, distribuição e excreção. Os efeitos no portal de entrada em um organismo são menos dependentes de processos cinéticos internos a um organismo.
- Tanto a rota de exposição quanto a forma de um metal podem afetar o potencial carcinogênico do metal (avaliado no contexto da avaliação de riscos à saúde humana) e seus efeitos não cancerígenos.
- A sensibilidade aos metais varia com a idade, sexo, estado da gravidez, estado nutricional e genética (devido a polimorfismos genéticos).

5 ABRANGÊNCIA DO PROJETO

A definição da abrangência do escopo é fundamental para o desenvolvimento dos estudos de ARSH para meio ambiente, haja vista a amplitude conceitual e metodológica, e a extensão territorial de influência do rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA da Mina Córrego do Feijão.

O escopo territorial dos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana para meio ambiente abrange toda a extensão da bacia do Rio Paraopeba em Minas Gerais, que foi impactada pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, desde o município de Brumadinho até a represa de Três Marias, no município de mesmo nome.

O escopo dos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana para meio ambiente abrange a aplicação integral da metodologia *Risk Assessment Guidelines for Superfund (RAGS)*, *Human Health Evaluation Manual* (US.EPA, 1989a), e outras metodologias adicionais que orientam as técnicas de amostragem, Qa/Qc na amostragem e no processo analítico laboratorial, bem como padrões legais aplicáveis (PLA).

6 PREMISSAS TÉCNICAS

A seguir serão apresentadas as premissas técnicas que fornecerão a base necessária para execução adequada dos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana no âmbito do meio ambiente.

6.1 RISCO CARCINOGÊNICO E RISCO NÃO CARCINOGÊNICO

Conforme definido na Resolução CONAMA nº 420 (CONAMA, 2009), na Deliberação Normativa Conjunta COPAM/CERH (COMPAM, 2010), na Decisão de Diretoria 038 (CETESB, 2017) e no *RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a), o risco corresponde à probabilidade da ocorrência adicional de efeitos adversos à saúde em um ser humano exposto a uma ou mais substâncias químicas presentes em uma área contaminada por meio de um ou mais cenário(s) de exposição.

No contexto da avaliação de risco à saúde humana, quando a substância química possui efeitos carcinogênicos o risco é quantificado pela probabilidade de ocorrência de risco adicional.

Quando a substância química possui efeitos não carcinogênicos, o risco é qualificado pelo quociente entre a Dose de Exposição Teórica e um parâmetro que descreva sua toxicidade (Doses de Referência – RfD, Nível de Risco Mínimo – MRL, os *Provisional Peer Reviewed Toxicity Values* [PPRTVs] e o Programa Internacional em Segurança Química (INCHEM)).

6.2 RISCO ADICIONAL

Conforme descrito pelo Ministério da Saúde (MS, 2010), “deve-se considerar que populações estão expostas a um ou mais contaminantes, por várias vias, durante anos ou décadas. Os efeitos tóxicos, portanto, podem aparecer com maior frequência nessas populações do que no resto dos indivíduos, configurando um risco adicional de adoecimento [...]”. Ainda segundo o Ministério da Saúde (MS, 2010) “[...] em muitos casos a população exposta tem baixa escolaridade, baixa renda, subemprego, condições precárias de saneamento, é acometida por múltiplas doenças infecciosas, subnutrição, doenças crônicas, entre outras. Nessas populações, a exposição a alguma substância química, ou múltiplas substâncias, se configura como um fator de risco adicional,

agravando sua vulnerabilidade. Além disso, a resposta biológica nem sempre corresponde às descrições existentes na literatura.”

Considerando o RAGS *Human Health* (US.EPA, 1989a) e *Public Health Assessment Guidance Manual* (ATSDR, 2005) destaca-se que os projetos de Avaliação de Risco a Saúde Humana têm como premissa fundamental calcular o risco adicional decorrente da exposição de uma comunidade receptora a uma contaminação. Essa avaliação é feita em cenários associados a uma área contaminada. Neste caso, o risco é dito adicional por se tratar do acréscimo verificado nos fatores de risco já existentes na área em estudo. Podendo-se citar, como exemplo a baixa escolaridade, baixa renda, subemprego, condições precárias de saneamento que podem gerar múltiplas doenças infecciosas, subnutrição, doenças crônicas, entre outras.

6.3 RISCO CUMULATIVO

Além do risco individual, também será calculado o risco cumulativo, considerando a soma dos riscos por cenário de exposição e por compartimento do meio físico. No que diz respeito aos efeitos não carcinogênicos, o risco cumulativo também leva em consideração o mecanismo de ação das substâncias químicas avaliadas nos *endpoints* do corpo humano (sistema nervoso, sistema sanguíneo, sistema gastrointestinal, órgãos específicos, entre outros).

Após a quantificação do risco individual para cada Substância Química de Interesse (SQI) avaliada, serão realizadas as seguintes etapas:

- Somatória de todos os riscos carcinogênicos de cada SQI por cenário de exposição válido;
- Somatória de todos os riscos carcinogênicos de cada cenário de exposição válido por compartimento de interesse do meio-físico;
- Somatória de todos os riscos não carcinogênicos de cada SQI por cenário de exposição válido, considerando a similaridade de efeitos adversos e mesmos órgãos afetados, conforme definido no perfil de toxicidade da SQI;
- Somatória de todos os riscos não carcinogênicos de cada cenário de exposição válido por compartimento de interesse do meio físico, considerando a similaridade de efeitos adversos e mesmos órgãos afetados, conforme definido no perfil de toxicidade da SQI.

Após a conclusão da somatória dos riscos individuais por compartimento do meio físico e por efeitos adversos similares, será calculado o Risco Total Teórico para a área em estudo.

Para as substâncias químicas não classificadas como Substâncias Químicas de Interesse, ou seja, com concentrações abaixo de Padrão Legal Aplicável correspondente, não serão calculados os Risco Cumulativos por cenários de exposição e compartimentos do meio físico.

6.4 QUANTIFICAÇÃO DO RISCO

Serão quantificados apenas os riscos associados às substâncias químicas de interesse que estiveram localizadas em pontos de amostragem em Unidades de Exposição² (UE) do tipo RCI (Região Contaminada ou Impactada). Este procedimento garante que sejam quantificados os riscos para concentrações obtidas em pontos de amostragem dentro de uma área contaminada ou impactada, ou seja, fora da região de *background* Natural ou de Concentração de Referência (RBR). Sendo assim, não serão calculados riscos à saúde humana para a RBR *Background* Natural e Concentrações de Referência.

6.5 UTILIZAÇÃO DE MODELOS MATEMÁTICOS

Em função dos modelos conceituais de cada área alvo e os resultados da investigação ambiental, fatores de atenuação natural obtidos de modelos de transporte de SQI nos compartimentos do meio físico de interesse para ARSH poderão ser utilizados para auxiliar no entendimento da distribuição espacial do risco quantificado e não para quantificação de concentrações máximas nos pontos de exposição (C_{MAX}). Os referidos modelos só serão utilizados para estimar concentrações em pontos/regiões que não foram amostradas pela execução do *Plano de Investigação para Meio Ambiente*. As concentrações a serem utilizadas para o cálculo do risco à saúde humana para efeitos carcinogênicos e não carcinogênicos serão sempre as Máximas Concentrações no Ponto de Exposição (C_{MAX}) determinadas a partir de análises químicas de amostras para cada

² Áreas que são delimitadas durante a Avaliação de Risco e que se caracterizam por conter receptores expostos, ou potencialmente expostos, a cenários comuns de exposição, considerando os caminhos de exposição e as substâncias químicas de interesse presentes (DD 038/CETESB, p. 13).

compartimento de interesse do meio físico e matriz alimentar, considerando os cenários de exposição válidos e completos.

Cabe ressaltar que, caso o processo descrito acima não seja suficiente para o detalhamento adequado da distribuição espacial das C_{MAX} e dos Riscos calculados, novas expedições de campo podem ser realizadas para aquisição de amostras adicionais para estabelecimento de interpretação conclusiva e defensável sobre o tema em questão.

Em função do grande número de dados ambientais já gerados (dados secundários) e que serão gerados ao longo da execução dos ERSHRE, será utilizada a base de dados de monitoramento, consolidada ao final da FASE III, dos compartimentos de interesse do meio físico para aplicação de modelos estatísticos para a análise temporal e acompanhamento do processo ambiental de atenuação natural e destino das SQI elencadas para uma AA_{MA} em estudo. O processo de aquisição de novos dados de monitoramento para acompanhamento continuado da atenuação natural por meio da aplicação de tratamento estatístico temporal deve estar previsto nos projetos para cada AA_{MA} com base no Plano de Gestão Ambiental Integrado para Saúde e Meio Ambiente (FASE IV).

6.6 RISCO CONSIDERANDO OS PADRÕES LEGAIS APLICÁVEIS

A identificação de risco considerando os Padrões Legais Aplicáveis será executada para proporcionar a identificação dos riscos potenciais associados às SQIs por compartimento do meio físico quando estas apresentarem concentrações superiores aos padrões legais aplicáveis. A Identificação de Risco, considerando Padrões Legais Aplicáveis, relativa à ingestão das águas subterrâneas deverá ser realizada utilizando os padrões de potabilidade estabelecidos pela Portaria GM/MS Nº 888, de 04 de maio de 2021 do Ministério da Saúde e suas atualizações. A existência de risco para ingestão de águas subterrâneas será confirmada quando for constatado que a concentração das Substâncias Químicas de Interesse (SQI), nas amostras coletadas em poços de monitoramento, poços cacimba, poços de abastecimento público e nascentes de captação de água para abastecimento, ultrapassa o padrão de potabilidade (CETESB, 2017).

Faz-se importante esclarecer que este item do projeto se destina única e exclusivamente ao compartimento de água subterrânea quando este é utilizado para consumo humano, haja vista que existe a Portaria GM/MS Nº 888, de 04 de maio de 2021 do Ministério da Saúde, que estabelece os padrões de potabilidade para água para

consumo humano. Sendo assim qualquer valor calculado de risco para ingestão de água não poderá ser aceito se for maior que o padrão estabelecido na portaria anteriormente mencionada. Neste contexto considerando o cenário de exposição de ingestão de água, só será necessário o cálculo do risco para SQI não listadas na portaria do Ministério da Saúde.

6.7 PADRÕES LEGAIS APLICÁVEIS

A seguir são apresentados os padrões legais a serem utilizados para cada matriz ambiental.

6.7.1 Solo Superficial e Solo Subsuperficial

Como valor de corte para seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) deverá ser utilizado o Valor de Investigação (VI) previsto na Deliberação Normativa COPAM-CERH 02/2010, adequado ao uso do solo, definido nos modelos conceituais. Para substâncias químicas de interesse ou meios não contemplados na Deliberação Normativa COPAM-CERH 02/2010, o CONAMA 420, a última atualização dos *Regional Screening Levels* (RSLs), desenvolvidos pela *United States Environmental Protection Agency* (US.EPA), deverão ser utilizados. Tendo em vista que os VIs da Deliberação Normativa COPAM-CERH 02/2010, do CONAMA 420 e os valores de *RSL* da US EPA dependem do tipo de uso do solo na área em estudo (ex.: solo agrícola, solo residencial, solo industrial), o VI ou RSL selecionado para comparação deve ser adequadamente identificado, indicando o tipo de uso do solo adotado e justificativa.

Na ausência de padrões nas referências citadas para as substâncias químicas analisadas acima, poderá ser utilizada as *Screening Quick Reference Tables* (SQuiRT) desenvolvido pelo *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA).

6.7.2 Sedimento Superficial e Subsuperficial

Como valor de corte para seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) deverá ser utilizada a Resolução CONAMA nº 454, de 1º de novembro de 2012, a qual estabelece as diretrizes gerais e os procedimentos referenciais para o gerenciamento do material a ser dragado em águas sob jurisdição nacional. Para substâncias químicas de interesse ou meios não contemplados na CONAMA 454, a última atualização do *Region*

4 *Ecological Risk Assessment Supplemental Guidance* (US.EPA, 2018) será utilizada. Caso uma substância química de interesse não esteja listada em nenhuma das referências citadas acima, a última atualização dos *Regional Screening Levels* (RSLs), desenvolvidos pela *United States Environmental Protection Agency* (US.EPA), deverá ser utilizada.

Na ausência de padrões nas referências citadas para as substâncias químicas analisadas acima, poderá ser utilizada as *Screening Quick Reference Tables* (SQuiRT) desenvolvido pelo *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA).

6.7.3 Água Subterrânea

Como valor de corte para seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) deverá ser utilizada a Resolução CONAMA nº 396, de 2008, e CONAMA nº 420, de 2009, conforme o uso da água subterrânea definido nos modelos conceituais de cada Área Alvo. Caso a água subterrânea seja utilizada para consumo humano (ex.: proveniente de nascentes, poços cacimba) serão utilizados os padrões de potabilidade estabelecidos pela Portaria GM/MS Nº 888, de 04 de maio de 2021 do Ministério da Saúde e suas atualizações. Caso uma substância química de interesse não esteja listada em nenhuma das referências citadas acima, a última atualização dos *Regional Screening Levels* (RSLs), desenvolvidos pela *United States Environmental Protection Agency* (US.EPA), deverá ser utilizada.

Na ausência de padrões nas referências citadas para as substâncias químicas analisadas acima, poderá ser utilizada as *Screening Quick Reference Tables* (SQuiRT) desenvolvido pelo *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA).

6.7.4 Água de Abastecimento

Como valor de corte para seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) para ARSH serão utilizados os padrões de potabilidade estabelecidos pela Portaria GM/MS Nº 888, de 04 de maio de 2021 do Ministério da Saúde e suas atualizações. Caso uma substância química de interesse não esteja listada em nenhuma das referências citadas acima, a última atualização dos *Regional Screening Levels* (RSLs), desenvolvidos pela *United States Environmental Protection Agency* (US.EPA), deverá ser utilizada.

Na ausência de padrões nas referências citadas para as substâncias químicas analisadas acima, poderá ser utilizada as *Screenig Quick Reference Tables* (SQuiRT) desenvolvido pelo *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA).

6.7.5 Água Superficial

Como valor de corte para seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) deverão ser utilizados os padrões de qualidade estabelecidos pela Resolução CONAMA nº 357/2005 e suas atualizações. Caso uma substância química de interesse não esteja listada em nenhuma das referências citadas acima, a última atualização dos *Regional Screening Levels* (RSLs), desenvolvidos pela *United States Environmental Protection Agency* (US.EPA), deverá ser utilizada.

Na ausência de padrões nas referências citadas para as substâncias químicas analisadas acima, poderá ser utilizada as *Screenig Quick Reference Tables* (SQuiRT) desenvolvido pelo *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA).

6.7.6 Poeira Domiciliar

A poeira domiciliar considerada neste projeto segue a definição apresentada no *Exposure Factors Handbook* (US.EPA, 2011), sendo as partículas encontradas no interior de edificações que foram assentadas em objetos, superfícies, carpetes e no chão, incluindo partículas de solo trazidas nos sapatos e roupas de pessoas que vieram das áreas externas ou que foram transportadas pelo vento para o interior das casas. Desta forma, é intuitivo considerar que parte considerável da poeira domiciliar tenha origem do solo superficial ao redor da residência, porém, isto não exclui a possibilidade de outras fontes internas e mesmo externas participarem na formação da poeira domiciliar.

Podem ser elencadas como possíveis fontes de material particulado dentro das residências as atividades de fumar, cozinhar, sistemas de aquecimento, entre outras. Já fontes externas, além da dinâmica externa agindo sobre o solo superficial, seriam a queima de combustíveis ou matéria orgânica e processos industriais. Estas diferentes fontes de poeira podem explicar possíveis diferenças encontradas entre as análises químicas realizadas no solo externo à residência e as análises de poeira domiciliar.

Neste contexto, como valor de seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) para ARSH deverá, na ausência de lista específica para o estado no qual se encontra

a área em estudo, ser utilizado o Valor de Investigação (VI) previsto na Deliberação Normativa Conjunta COPAM/CERH nº 02/2010, Deliberação Normativa COPAM nº 166/2011 e no CONAMA 420, adequado ao uso do solo definido nos modelos conceituais de cada área alvo. Para substâncias químicas de interesse ou meios não contemplados no CONAMA 420, a última atualização dos *Regional Screening Levels* (RSLs), desenvolvidos pela *United States Environmental Protection Agency* (US.EPA) será utilizada. Tendo em vista que os VIs da CONAMA 420 e os valores de RSL da US EPA dependem do tipo de uso do solo na área em estudo (ex.: solo agrícola, solo residencial, solo industrial), o VI ou RSL selecionado para comparação deve ser adequadamente identificado, indicando o tipo de uso do solo adotado e justificativa.

6.7.7 Alimentos de Origem Animal e Vegetal

Como valor de corte para seleção das Substâncias Químicas de Interesse (SQI) deverá, na ausência de lista específica para o Estado no qual se encontra a área alvo, ser utilizado a RDC nº 42/2013 da Anvisa. Para substâncias químicas de interesse ou meios não contemplados na RDC nº 42/2013, serão utilizados os valores definidos pelo Codex Alimentarius.

6.8 EQUIPES TÉCNICAS

Abaixo é apresentada a estrutura de equipe proposta para a execução dos Estudos de Avaliação de Risco para Meio Ambiente:

- Especialista em Avaliação de Risco à Saúde Humana;
- Geólogo;
- Engenheiro Ambiental ou Gestor Ambiental;
- Médico, Farmacêutico, Biomédico Especialista em Toxicologia Humana;
- Estatístico e Geoestatístico.

A execução dos estudos de ARSH será acompanhada por profissionais de meio ambiente ligados às Secretarias Estaduais e Municipais de meio ambiente. Estes profissionais estarão presentes nas etapas de coleta de dados primários em campo. A solicitação para este acompanhamento será formalmente realizada pelo Comitê Gestor Pró-Brumadinho (<https://www.mg.gov.br/conteudo/pro-brumadinho>), a partir de convite

escrito com previsão de data de início e término do referido acompanhamento, sendo que ficará a cargo das Secretarias Estaduais e Municipais de Meio Ambiente indicarem os profissionais que farão esse acompanhamento.

6.9 AÇÕES DE COMUNICAÇÃO PREVISTAS NOS ERSHRE

Para aplicação adequada dos ERSHRE será necessário o estabelecimento de um processo de comunicação continuado ao longo de todo projeto, fundamentado em reuniões devolutivas direcionadas para as comunidades potencialmente atingidas, reuniões de acompanhamento técnico direcionadas para os órgãos do Estado de Minas Gerais que acompanham o projeto, bem como para a equipe de auditores do Ministério Público do Estado de Minas Gerais. Associada às reuniões citadas anteriormente, as quais serão realizadas no âmbito dos estudos de ARSH e ARE, também serão necessárias ações de comunicação direcionadas para as comunidades potencialmente atingidas.

Reuniões Devolutivas e de Acompanhamento Técnico

[1] Ao final da FASE I de todas as áreas alvo e municípios especiais, serão realizadas reuniões devolutivas (DEVOLUTIVA I) para cada comunidade previamente avaliada, considerando o seguinte conteúdo:

- a. Comunicação da consolidação das preocupações de saúde da comunidade;
- b. Apresentação do Modelo Conceitual da Área para Saúde Humana no âmbito da Saúde Pública (MCA_{MS});
- c. Apresentação do Modelo Conceitual da Área para Saúde Humana no âmbito do Meio Ambiente (MCA_{MA});
- d. Apresentação do Modelo Conceitual da Área para Risco Ecológico no âmbito do Meio ambiente (MCA_{ECO});
- e. Apresentação, discussão e aprovação do Plano de Investigação para Saúde e Meio Ambiente;
- f. Apresentação, discussão e aprovação do Cronograma de Trabalho da FASE II dos ERSHRE para escala da Área Alvo e para escala da(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva.
- g. Definição dos memos da comunidade que acompanharão os trabalhos da FASE II dos ERSHRE para escala da(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva.

[2] Ao final da FASE II de todas as áreas alvo, serão realizadas reuniões devolutivas (DEVOLUTIVA II) para cada comunidade previamente avaliada, considerando o seguinte conteúdo:

- a. Apresentação e discussão dos trabalhos de campo realizados para execução do Plano de Investigação para Saúde e Meio Ambiente da FASE II dos ERSHRE para escala da(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva;
- b. Apresentação, discussão e aprovação do Cronograma de Trabalho da FASE III e FASE IV dos ERSHRE para escala da Área Alvo e para escala da(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva.

[3] Ao final da FASE III e FASE IV de todas as áreas alvo, serão realizadas reuniões devolutivas (DEVOLUTIVA III) para cada comunidade previamente avaliada, considerando o seguinte conteúdo:

- a. Apresentação e discussão dos resultados dos Estudos de ARSH no âmbito da Saúde Pública, dos Estudos de ARSH e ARE no âmbito do meio ambiente para a Área Alvo e para a(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva;
- b. Respostas às Preocupações de Saúde previamente identificadas na FASE I, para a(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva;
- c. Apresentação e discussão das Medidas de Intervenção no âmbito da Saúde Pública e no âmbito do Meio Ambiente, as quais serão executadas para acompanhamento da saúde da(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva, bem como recuperação ambiental, monitoramento e remediação do impacto causado pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- d. Apresentação, discussão e aprovação do Cronograma de Trabalho da FASE V dos ERSHRE para escala da Área Alvo e para escala da(s) comunidade(s) presente na reunião devolutiva.

Ações de Comunicação Direcionadas

[1] Previamente a cada reunião devolutiva descrita acima, serão realizadas ações de comunicação direcionadas para a(s) comunidade(s) que estarão presentes na reunião, com objetivo de dar ciência sobre a importância das informações a serem discutidas com a(s) comunidade(s), bem como proporcionar o engajamento dos membros desta(s) comunidade(s). Para tanto, serão utilizadas ferramentas de comunicação como “Grupos de WhatsApp” previamente montados com os líderes desta(s) comunidade(s) na etapa FASE I, fixação de cartazes informativos

com o conteúdo, local e data de realização da reunião devolutiva, bem como comunicação verbal do Grupo Executor em campo junto a esta(s) comunidade(s);

[2] Estão previstas ações de comunicação direcionadas para o entendimento continuado dos ERSHRE por parte das comunidades potencialmente atingidas pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, bem como outras partes interessadas nos estudos em questão. Estas ações serão desenvolvidas considerando linguagem apropriada para o público alvo a ser atingido, considerando as seguintes ferramentas de comunicação:

- a. Desenvolvimento de site de internet (<https://www.mg.gov.br/pro-brumadinho/pagina/projetos-detalhados-dos-estudos-de-avaliacao-de-risco-saude-humana-e-risco>) direcionado especificamente para apresentar, esclarecer e dar transparência aos ERSHRE para todas as partes interessadas;
- b. Desenvolvimento, distribuição e fixação de cartazes para diferentes públicos alvo descrevendo de maneira didática o conteúdo dos ERSHRE, bem como demonstrando sua aplicação e importância para a parcela da sociedade atingida pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- c. Desenvolvimento e distribuição de cartilha digital descrevendo de maneira didática o conteúdo dos ERSHRE, bem como demonstrando sua aplicação e importância para a parcela da sociedade atingida pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- d. Desenvolvimento e distribuição de vídeo descrevendo de maneira didática o conteúdo dos ERSHRE, bem como demonstrando sua aplicação e importância para a parcela da sociedade atingida pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

As ferramentas de comunicação descritas acima serão utilizadas de maneira orientada para líderes comunitários, comunidades potencialmente atingidas, profissionais da vigilância sanitária e atenção básica de saúde vinculada ao Estado de Minas Gerais e aos municípios atingidos pelo rompimento, bem como outras partes interessadas nos ERSHRE.

7 EXCLUSÕES E LIMITAÇÕES

Esta seção apresenta os itens considerados ou não nos Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana a serem desenvolvidos para a bacia do Rio Paraopeba.

Itens fora do escopo:

- [1] Os estudos de ARSH no âmbito do meio ambiente não consideram a caracterização do nexo de causa associado a valores resultantes da avaliação de risco à saúde humana (nexo de causa entre exposição e doença) para a metodologia RAGS *Human Health* (US.EPA, 1989a).
- [2] Os estudos de ARSH no âmbito do meio ambiente não contemplam a elaboração de estudos epidemiológicos, estudos toxicológicos ou segmentação populacional para fins de saúde pública.

Itens do escopo:

- [1] Os Estudos de ARSH no âmbito do meio ambiente consideram a avaliação da ocorrência de substâncias químicas de interesse na área estudada e sua relação (nexo de causalidade) com o rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA. Essa avaliação inclui o levantamento dos níveis de concentrações basais na área estudada, comparação com concentrações em localidades de referência e avaliação da distribuição espacial das concentrações associadas ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- [2] Os estudos de ARSH no âmbito do meio ambiente consideram o conceito de Risco Adicional com base no procedimento RAGS *Human Health* desenvolvido pela US.EPA (US.EPA, 1989a).

8 FONTES PRIMÁRIAS POTENCIAIS LIGADAS AO ROMPIMENTO

O “Plano Integrado de Gerenciamento de Rejeitos e Resíduos Carreados pelo Rompimento das Barragens B-I, B-IV e B-IVA” tem o objetivo de estabelecer os procedimentos e critérios técnicos a serem adotados no manejo dos rejeitos e gestão dos resíduos e rejeitos provenientes das escavações na “zona quente”, localizada na bacia do Ribeirão Ferro-Carvão.

No documento citado acima a gestão de resíduos e rejeitos segue as seguintes premissas:

- Deve atender aos requisitos legais aplicáveis, consonante com a Política Nacional e Estadual de Resíduos Sólidos, principalmente no que se refere às condições de destinação final;
- Os rejeitos advindos da ruptura foram caracterizados e classificados como não perigosos, conforme Capítulo 4 do documento citado;
- Os resíduos com potencial de contaminação devem ser segregados na fonte geradora, ou seja, na “zona quente”, antes do envio para seus respectivos depósitos intermediários de resíduos (DIR’s).

Sendo que os principais resíduos encontrados na área de escavação “zona quente” são:

1. Resíduos diversos, como madeira, dormentes;
2. Rejeito contaminado com óleos, graxas e/ou combustíveis;
3. Resíduos da construção civil;
4. Tambores, bombonas e tanques;
5. Veículos leves, sendo estas caminhonetes, veículos pequenos, ônibus, vans, ambulâncias;
6. Veículos pesados, como caminhões, carretas, foras de estrada, guindastes;
7. Máquinas (trator, retroescavadeira, motoniveladora etc.);
8. Equipamentos, como locomotivas, transformadores, cilindros, GPL, caçamba, perfuratrizes, plataformas elevatórias, cilindros hidráulicos, containers, inversores e máquinas de solda, painéis elétricos, bombas hidráulicas, baterias, empilhadeiras de cargas, pneus inservíveis, entre outros.

As localizações destes resíduos, não relacionados ao rejeito de minério de ferro, que estava presente nas barragens B-I, B-IV e B-IVA da Mina Córrego do Feijão antes de seu rompimento são classificadas como “Fontes Primárias Potenciais Ligadas ao Rompimento”. Sendo assim, serão mapeadas a partir dos dados secundário gerados no Plano Integrado de Gerenciamento de Rejeitos e Resíduos Carregados pelo Rompimento das Barragens B-I, B-IV e B-IVA, e serão integradas ao Modelo Conceitual para Meio Ambiente (MCA_{MA}).

Uma vez executado o descrito no item 6.6 (Gestão e Manejo dos Resíduos com Potencial de Contaminação) do Plano Integrado de Gerenciamento de Rejeitos e Resíduos, os dados gerados serão incorporados aos estudos de ARSH e será desenvolvido um Plano de Investigação para Meio Ambiente específico para estas regiões.

As “fontes primárias potenciais ligadas ao rompimento” serão identificadas, qualificadas e listadas no modelo conceituais MCA_{MA}. Neste caso, estas fontes também serão investigadas a partir do plano de amostragem definido no Plano de Investigação para Meio Ambiente. Sendo assim, não haverá necessidade de desenvolvimento de um Plano de Investigação para Meio Ambiente específico para estas fontes primárias.

Em alguns casos, em função do avanço da escavação, remoção e destinação dos rejeitos oriundos do rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, estas fontes primárias ainda não foram identificadas, qualificadas e removidas, já que muitas delas estão soterradas e o processo de escavação irá expô-las para posterior investigação. Neste caso, se o projeto estiver adiantado no momento da descoberta destas fontes primárias, será desenvolvido um Plano de Investigação para Meio Ambiente específico para estas fontes primárias. Os resultados da execução deste plano serão consolidados e inseridos no estudo de ARSH.

Neste contexto as “Fontes Primárias Potenciais Ligadas ao Rompimento” identificadas e avaliadas pelo Plano Integrado de Gerenciamento de Rejeitos e Resíduos, passarão a fazer parte dos Estudos de Avaliação de Risco.

Adicionalmente, o Plano de Reparação da Bacia do Paraopeba será utilizado para correlação dos limites da Área Alvo a serem estudadas, com a área de abrangência dos impactos previamente identificados pelo referido plano, visando estabelecer a correlação destes impactos com a quantificação do risco à saúde humana.

9 ÁREAS ALVO (AA_{MA})

As alterações ambientais causadas pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA têm escala regional, atingindo cerca de 320 km de cursos d'água, em Minas Gerais. Adicionalmente, as características naturais do ambiente mudam significativamente ao longo da região de impacto.

Sendo assim, é necessária uma segmentação física preliminar com base em dados referentes à geologia, topografia, pedologia, hidrografia, cobertura vegetal, uso e ocupação do solo, dados populacionais e dos ecossistemas que possuem características distintas ao longo da bacia do Rio Paraopeba. Considerando estas diferenças, torna-se necessária a segmentação da área de estudo em unidades com características físicas, populacionais, de ecossistemas e de alterações ambientais semelhantes, definidas preliminarmente.

As Áreas Alvo de Meio Ambiente (AA_{MA}) são representações espaciais delimitadas por bacias de contribuição hídrica, que possuam características similares quanto aos atributos físicos, uso e ocupação do solo e populações potencialmente expostas.

A determinação preliminar das AA_{MA} se dará considerando as seguintes camadas de informação:

1. Limites das macrorregiões de interesse;
2. Limites das microrregiões de interesse;
3. Dados sobre uso e ocupação do solo, das características populacionais;
4. Sobreposição dos impactos ambientais.

A definição de macrorregiões de interesse será realizada a partir da análise de dados regionais relacionados à bacia do Rio Paraopeba. Nesta etapa serão identificados os limites espaciais das macrobacias de contribuição da bacia do Rio Paraopeba. Para tanto serão avaliados os seguintes aspectos quando disponíveis: morfologia, geologia, pedologia, hidrogeologia, hidrologia e vegetação.

O produto desta etapa será o mapeamento, em escala regional, das macrorregiões de interesse definidas em função dos aspectos anteriormente citados. Seu perímetro externo será definido pelo divisor hidrográfico de uma ou mais macrobacias.

A definição de microrregiões de interesse será realizada a partir da interpretação de aerofotos em escala de 1:10.000, quando disponíveis, imagens de satélite, LIDAR (*light detection and ranging*), aerolevantamentos por drones, mapas planimétricos, mapas planialtimétricos e demais levantamentos detalhados (desde que validados) serão utilizados.

Nesta etapa serão identificadas as microrregiões de interesse (em escala local) dentro de cada macrorregião de interesse, definida na etapa anterior. Para tanto, serão considerados os mesmos aspectos do meio físico levantados na etapa anterior, desde que a escala seja ajustada para esta etapa, adicionando os seguintes conjuntos de dados: geoquímica, pedologia, hidroquímica e hidrogeoquímica, desde que disponíveis e que estes justifiquem a divisão de áreas com características distintas.

O produto desta etapa será o mapeamento em escala local das microrregiões de interesse definidas em função da maior quantidade de aspectos citados no parágrafo anterior. Seu perímetro externo será definido pelo divisor hidrográfico da microbacia e o divisor interno pelo contato entre duas, ou mais, microunidades.

A sobreposição dos mapas de uso e ocupação do solo, de informações quanto às características populacionais serão realizadas para cada microrregião de interesse identificada na etapa anterior. Sendo assim, deverão ser distribuídas espacialmente em mapas específicos, as seguintes características de uso e ocupação do solo:

- Tipo de uso (residencial rural, residencial urbano, industrial, comercial, agrícola, área de preservação permanente, recreação, entre outros identificados);
- Densidade da ocupação e populacional;
- Características físicas;
- Dinâmica de uso;
- Características do uso agrícola, quando pertinente;
- Características do uso agropecuário, quando pertinente;
- Comunidades especiais (povos indígenas, comunidades quilombolas, entre outros);
- Receptores sensíveis (rios, córregos, pontos de abastecimento público, hospitais, escolas, creches, entre outros).

O produto desta etapa será a distribuição em escala local do uso e ocupação do solo aplicado às microrregiões de interesse.

A sobreposição dos impactos ambientais causado pelo rompimento da barragem de B-I será realizada para cada microrregião de interesse associada ao uso e ocupação do solo, conforme etapa anterior. Sendo assim, deverão ser distribuídas espacialmente em mapa as seguintes informações:

- Regiões intracalha e extracalha diretamente afetadas pela passagem do rejeito proveniente do rompimento;
- Mapeamento de bancos de deposição de rejeitos intracalha;
- Manchas de inundação;
- Resultados dos programas de monitoramento atualmente desenvolvidos para acompanhar os impactos associados ao rompimento;
- Resultados do monitoramento de qualidade de águas superficiais realizados pelo IGAM na bacia do Rio Paraopeba;
- Resultados e interpretações de estudos acadêmicos e projetos técnicos de caracterização ambiental desenvolvidos para bacia do Rio Paraopeba antes e após o rompimento.

Após esta última etapa de sobreposição, serão identificados os compartimentos do meio físico e compartimentos ambientais a serem avaliados, bem como o perímetro de ocorrência destas alterações.

O produto desta etapa deverá ser a distribuição em escala local do uso e ocupação e dos impactos ambientais causadas pelo rompimento da barragem de B-I nas microrregiões de interesse previamente mapeadas.

Uma vez definidas as microrregiões de interesse, a partir de informações regionais do meio físico, estando esta base associada às características de uso e ocupação do solo, características locais das populações e das alterações ambientais causadas pelo rompimento, serão definidos os perímetros individuais de cada Área Alvo de Meio Ambiente (AA_{MA}).

Serão segmentadas preliminarmente todas as Áreas Alvo de Meio Ambiente (AA_{MA}), visando o estabelecimento de uma região preliminar de estudo. A definição

preliminar da AA_{MA} deverá estar alinhada com critérios para definição de regiões de estudo conforme metodologia *RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a).

10 AVALIAÇÃO E VALIDAÇÃO DE DADOS AMBIENTAIS

A Avaliação e Validação de Dados Ambientais será executada ao final da etapa de Compilação e Análise de Dados e ao final da execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente. Sendo assim, neste item, serão descritas as metodologias para avaliar e validar os dados secundários obtidos na etapa de Compilação e Análise de Dados e os dados primários obtidos pela execução do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente.

A **primeira tarefa** da Avaliação e Validação de Dados Ambientais consiste na validação dos dados secundários disponíveis para os compartimentos ambientais e matrizes alimentares, considerando a composição das rotas de exposição que serão definidas como válidas no MCAMA, tarefa esta que será executada após a etapa de Compilação e Análise de Dados (ver seção 10.1.1.4 – Validação de Dados Secundários). As seguintes fontes de dados ambientais serão utilizadas:

- Programas de Monitoramento e estudos de caracterização ambiental executados para acompanhamento da qualidade ambiental da região atingida;
- Dados de monitoramento de órgãos regulatórios (ex.: IGAM, FEAM);
- Dados coletados por especialistas do Ministério Público relacionados ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- Trabalhos acadêmicos (ex.: universidades, órgãos de pesquisa);
- Outros relatórios técnicos e estudos publicados.

Para compartimentos do meio físico que possuem variação temporal e sazonal, como água superficial, água bruta utilizada para consumo humano e sedimentos, deverão ser priorizados dados coletados no âmbito de programas de monitoramento como: o Plano de Monitoramento da Qualidade da água do Rio Paraopeba; monitoramento de águas superficiais do Estado de Minas Gerais executado pelo IGAM; Programa de Monitoramento da Biodiversidade atualmente desenvolvido para a bacia do Paraopeba. Quando disponíveis, serão consolidados dados de amostras coletadas nas duas regiões de exposição definidas para a Área Alvo em estudo: RCI e RBR.

Entende-se que a amostragem na RCI permitirá identificar qualquer substância que esteja acima do padrão legal aplicável (PLA) e que possa ter relação com o rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, incluindo o grupo de substâncias que podem ter sido remobilizadas pelo evento.

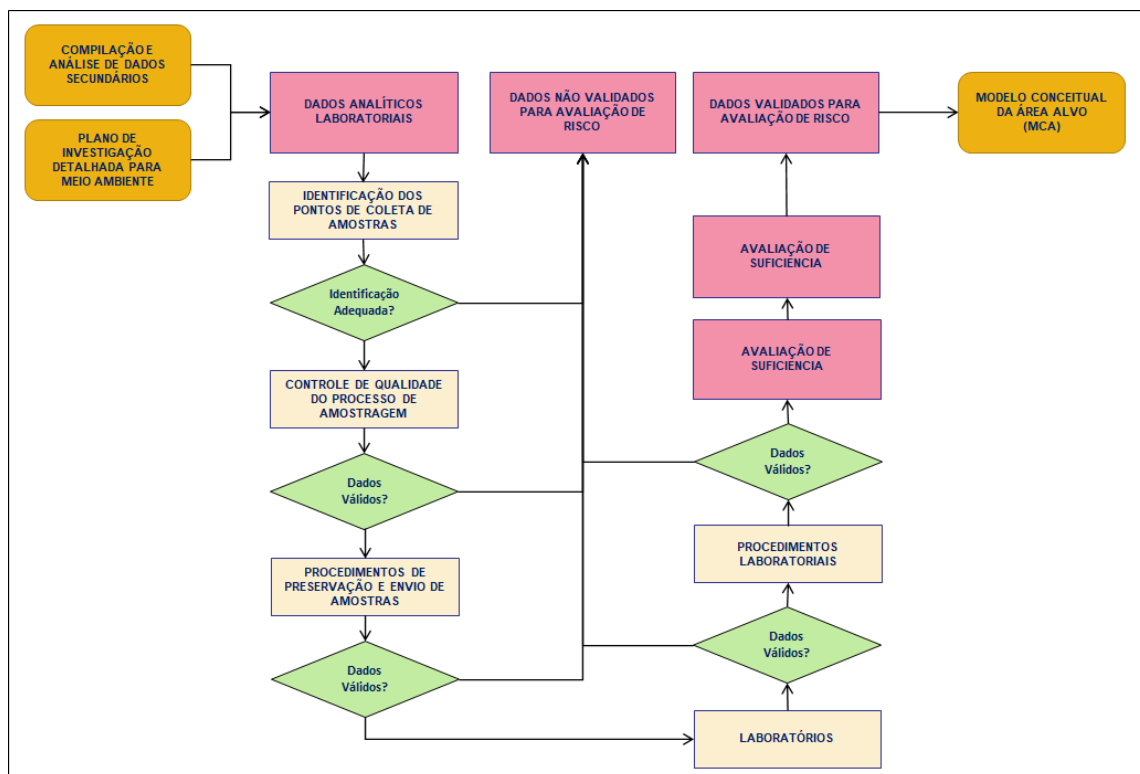
A **segunda tarefa** da Avaliação e Validação de Dados Ambientais consiste na validação dos dados gerados pela execução do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente.

A Avaliação e Validação de Dados Ambientais executada para os dados secundários e primários serão divididas nas seguintes etapas:

- Dados analíticos;
- Dados do Meio Físico;
- Avaliação de suficiência e representatividade.

Na **Figura 1** estão representadas as etapas resumidas da metodologia de avaliação.

Figura 1 – Fluxograma da Metodologia



É importante ressaltar que a Avaliação e Validação de Dados Ambientais serão executadas em dois momentos dos estudos de ARSH, com base no RAGS *Human Health* (US.EPA, 1989a):

- Ao final da etapa de Compilação e Análise de Dados;

- Ao final da execução do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente.

10.1 Dados Analíticos Laboratoriais

Para cada conjunto de dados secundários obtidos na etapa de Compilação e Análise de Dados Secundários (seção 10.1.1), bem como dados primários gerados pela execução do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente, serão realizadas as tarefas de validação descritas abaixo, conforme documento “*Guidance for Data Usability in Risk Assessment – Part A*” da US EPA (1991). A Tabela 1 apresenta a consolidação dos principais procedimentos e metodologias que serão utilizadas para validação dos dados analíticos laboratoriais.

Tabela 1 – Procedimentos e metodologias utilizadas para validação dos dados analíticos laboratoriais

REFERÊNCIA	SOLO		SEDIMENTO		ÁGUA		POEIRA DOMICILIAR	COMUNIDADES AQUÁTICAS	ALIMENTOS		RESÍDUOS
	SUPERFICIAL	SUBSUPERFICIAL	SUPERFICIAL	SUBSUPERFICIAL	SUPERFICIAL	SUBSUPERFICIAL			VEGETAIS	ANIMAIS	
Guia Nacional de coleta e Preservação de Amostras da Agência Nacional de Águas (2011): Água, Sedimento, Comunidades Aquáticas e Efluentes Líquidos.			X	X	X			X			
NORMA ABNT NBR 16.435/2005	X	X	X	X	X	X	X				
Field Sampling Procedures Manual (USEPA, 2005)	X	X	X	X	X	X					
Preparation of Soil Sampling Protocols: Sampling Techniques and Strategies (USEPA, 2005)	X	X									
Capítulo 5.4 do RAGS da USEPA (1989a)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ASTM, 2016. D7144. Standard Practice for Collection of Surface Dust by Micro-vacuum Sampling for Subsequent Metals Determination: Poeira Domiciliar							X				
ASTM, 2017. D5438 - 17. Standard Practice for Collection of Floor Dust for Chemical Analysis: Poeira Domiciliar							X				
SES-PR. Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (2007). Manual de coleta de amostras de ovos										X	
ANVISA. Procedimentos Operacionais Padrão (POP) - PROGRAMA DE ANÁLISE DE RESÍDUOS DE AGROTÓXICOS EM ALIMENTOS - Gerência Geral de Toxicologia, 2008											
Ministério da Agricultura. MANUAL DE COLETA DE AMOSTRAS DO PLANO NACIONAL DE CONTROLE DE RESÍDUOS E CONTAMINANTES EM PRODUTOS DE ORIGEM VEGETAL, 2013									X		
Agência de Defesa Agropecuária do Paraná. MANUAL DE PROCEDIMENTOS PARA AMOSTRAGEM DE PRODUTOS AGRÍCOLAS PARA ANÁLISE DE RESÍDUOS, 2014									X		
Ministério da Agricultura. Plano de amostragem e os limites de referência para o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal										X	
Ministério da Agricultura. Manual de coleta de amostras do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos /MAPA									X	X	
Ministério da Agricultura. Plano nacional de controle de resíduos e contaminantes/Animal										X	
Ministério da Agricultura. Manual de procedimentos para laboratórios - Área de microbiologia e físico-química de produtos de origem animal.										X	
Agriculture Victoria/Austrália. Sampling soil, vegetables, fruit and grain for residue testing	X								X	X	
Normas NBR 10.004 (Resíduos sólidos – Classificação)	X										X
Normas NBR 10.007 (Amostragem de resíduos sólidos)	X										X

1. Identificação dos pontos de coleta de amostras

Para a validação desse item, inicialmente, serão identificadas as coordenadas dos pontos de coleta de amostras dos diferentes compartimentos do meio físico e matrizes ambientais, reportadas no relatório em avaliação. A partir dessa identificação será avaliado se as coordenadas reportadas permitem o georreferenciamento dos pontos de

coleta e se esses pontos estão localizados dentro dos limites da Área Alvo (AA_{MA}) em estudo.

Na impossibilidade de georreferenciamento dos pontos de coleta, esses pontos e seus respectivos dados não serão utilizados em um primeiro momento. Nesses casos, com o objetivo de não descartar nenhum dado disponível para a AA_{MA} em estudo, será feito contato com a equipe responsável pela produção dos dados para verificar a possibilidade de obtenção da identificação e coordenadas validas que possam ser georreferenciadas.

2. Controle de Qualidade do Processo de Amostragem

Os procedimentos de controle e garantia da qualidade do processo de amostragem e preservação de amostras utilizados para geração de cada conjunto de dados serão avaliados para garantir que foram utilizadas as metodologias nacionais e internacionais adequadas para cada compartimento do meio físico e matrizes alimentares amostradas. Para compartimentos que não possuem procedimentos nacionais de amostragem e preservação, serão utilizadas referências internacionais. Os procedimentos de coleta a serem priorizados são apresentados neste documento.

No caso de amostragem de rejeitos puros (sem mistura com solo ou sedimento), estes serão considerados resíduos, conforme orientação das NBR ABNT 10.004 e 10.007. Sendo assim todo o processo de amostragem, bem como controle e garantia da qualidade deverão seguir as NBR ABNT supramencionadas. Caso os dados secundários disponíveis sobre a caracterização do rejeito associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA não sejam suficientes para auxiliar na avaliação espacial da contaminação, definição de regiões de *Background* Natural ou Concentrações de Referência, bem como identificação do nexo de causa, será prevista a aquisição de amostras adicionais de rejeitos para estas finalidades. Esta previsão, sempre que necessária, deverá constar no Plano de Investigação para Meio Ambiente (10.1.4).

Resultados analíticos para amostras de rejeito puro poderão ser utilizadas para quantificação do risco para rotas de exposição validas e completas associadas ao contato direto de trabalhadores com rejeito, que estejam atuando nas obras de reparação dos impactos causados pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

Adicionalmente, será avaliado se as amostras coletadas para os compartimentos sedimento, solo e água superficial são adequadas para utilização em estudos de Avaliação de Risco Ecológico. Para esse fim, as seguintes referências serão utilizadas:

- Capítulo 4 do *Ecological Risk Assessment Guidance for Superfund* da US.EPA (1997a);
- Capítulo 2 do *Ecological Risk Assessment Guidance* (ECCC, 2012).

Serão observados se procedimentos de controle e garantia de qualidade da amostragem foram utilizados para a coleta de amostras, considerando as especificidades dos diferentes compartimentos do meio físico e matrizes ambientais, reportadas no relatório em avaliação. Os seguintes documentos serão utilizados como referência de procedimentos de controle e garantia de qualidade da amostragem:

- Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras da Agência Nacional de Águas (2011);
- Norma ABNT NBR 16.435 de 2015;
- *Field Sampling Procedures Manual* (US.EPA, 2005a)
- *Preparation of Soil Sampling Protocols: Sampling Techniques and Strategies* (US.EPA, 2005b);
- Capítulo 5.4 do RAGS da US EPA (1989a).

Neste contexto, partindo da aplicação metodológica dos documentos supramencionados e constantes da Tabela 1, serão realizadas minimamente as seguintes análises:

- Os métodos de coleta e amostragem devem estar de acordo com a norma utilizada, quando aplicável, e claramente descritos no relatório ou nos laudos laboratoriais. Ressalta-se que os procedimentos devem seguir, preferencialmente, normas nacionais. Quando não há normas nacionais ou internacionais, é necessário que o procedimento aplicado seja detalhadamente descrito e esteja alinhado com o procedimento proposto neste documento;
- Os métodos de acondicionamento, transporte, recebimento e analíticos devem ser citados/descritos no relatório ou nos laudos laboratoriais e devem estar de acordo com o estabelecido na norma técnica ou guia previamente aceitos pelo órgão ambiental do estado de Minas Gerais

(MG), considerando o compartimento do meio físico ou a matriz alimentar, o parâmetro analisado e condições específicas de controle e garantia da qualidade;

- As coletas de amostras de controle (campo, equipamento, viagem e temperatura) e branco devem ter sido obrigatoriamente obtidas no processo de aquisição de amostras em número adequado para cumprimento das metodologias relacionadas especificamente ao compartimento do meio físico ou matriz alimentar. Na ausência de metodologias nacionais, metodologia internacionais poderão ser utilizadas como referência desde que aceitas pelo órgão ambiental do estado de Minas Gerais (MG), considerando o compartimento do meio físico ou a matriz alimentar, o parâmetro analisado e condições específicas de controle e garantia da qualidade. As amostras de controle de qualidade serão avaliadas e validadas quanto à presença de concentrações anômalas, representatividade do lote controlado e confiabilidade dos resultados.

- Todas as informações sobre a coleta, amostragem e análises laboratoriais devem ser registradas em cadeia de custódia (COC) e/ou ficha de campo. É necessário que esses documentos sejam apresentados devidamente preenchidos para que sejam avaliados e validados. Seguindo, então, o proposto na norma ABNT NBR 16.435, a ficha de campo ou COC deve apresentar:

- a. Identificação do projeto, nome e endereço da área de interesse;
- b. Empresa responsável pela coleta;
- c. Identificação e assinatura do técnico responsável pela coleta;
- d. Identificação e assinatura do responsável pelo transporte;
- e. Identificação e assinatura do técnico responsável pelo recebimento das amostras no laboratório;
- f. Identificação da amostra;
- g. Identificação da matriz a ser analisada;
- h. Parâmetros de interesse a serem analisados;

- i. Quantidade de frascos utilizados por amostra;
- j. Especificação dos preservantes eventualmente utilizados;
- k. Data e horário de amostragem;
- l. Data e horário de entrega ao laboratório;
- m. Temperatura de chegada ao laboratório.

Serão avaliadas as amostras coletadas para branco de campo, considerando uma por atividade ou a cada lote de 10 amostras. Já os brancos de equipamento devem ter sido coletados toda vez que o equipamento for utilizado e, por fim, as duplicatas devem representar 5% do total de amostras.

Serão consideradas representativas as amostras de branco de equipamento, campo e viagem sempre que se enquadrem no seguinte processo de validação:

- Será realizada a verificação analito analisado ocorre em concentrações na Amostra Branco acima do LQ (Limite de Quantificação):
 - Se sim, será verificado se cinco vezes a concentração do metal na Amostra Branco é maior do que a menor ocorrência do metal nas outras amostras do lote:
 - Se sim, branco indica problemas de Q_a/Q_c no processo de amostragem do lote;
 - Se não, branco não indica problemas de Q_a/Q_c na amostragem do lote.

As amostras duplicatas serão consideradas suficientes uma vez que representam mais de 5% do total de amostras. Serão consideradas normais variações de amostras duplicatas na ordem de 20% (ANA, 2011) entre o Resultado Original (R1) e o Resultado da Duplicata (R2), através da fórmula para variações entre resultados (RPD):

$$RPD = \left[\frac{(R1 - R2)}{\frac{(R1 + R2)}{2}} \right] \times 100$$

Também serão utilizados outros critérios em função da heterogeneidade amostral. USEPA (2018) avalia variações em matrizes aquosas e não aquosas entre o Resultado Original (R1) e o Resultado da Duplicata (R2) para amostras com concentração superior ou igual a cinco vezes o LQ, dados os seguintes critérios, para matrizes não aquosas:

- $RPD < 50\%$, as duplicatas são válidas;
- $RPD \geq 50\%$, as duplicatas são avaliadas como:
- $|R1-R2| \geq 2*LQ$, o resultado da amostra é impreciso e deve ser discutido com ressalva;
- $|R1-R2| < 2*LQ$, as duplicatas são válidas.

3. Procedimentos de preservação e envio de amostras

A validação desse item ocorrerá por meio da avaliação das fichas de campo ou cadeias de custódia (COCs) das campanhas de amostragem de cada conjunto de dados a ser validado. A preservação e envio de amostras serão validados quando as cadeias de custódia e o *check-list* de recebimento de amostras forem apresentados devidamente assinados pelo laboratório utilizado para as análises químicas.

Quando as cadeias de custódia e o *check-list* de recebimento de amostras não estiverem disponíveis, com o objetivo de não descartar nenhum dado disponível para a AAMA em estudo, será feito contato com a equipe responsável pela produção dos dados para verificar a documentação disponível que comprove a validação dos procedimentos de preservação e envio de amostras.

4. Laboratórios

Para validação deste item, a acreditação do laboratório utilizado para análises químicas e seu respectivo escopo de acreditação serão avaliadas, tendo como referência a ABNT NBR ISO 17.025:2017. Essa avaliação visa garantir que o laboratório utilizado possui escopo de acreditação ou qualidade mínima aceitável para análises químicas de todas as substâncias químicas a serem analisadas em todos os compartimentos do meio físico e matrizes alimentares a serem amostradas. A seguinte regra está prevista para esta avaliação nos estudos de ARSH:

- Serão aceitos para fins de Avaliação de Risco à Saúde Humana, considerando de todas as amostras obtidas em campo para os diferentes compartimentos do meio físico e matrizes alimentares, os resultados analíticos laboratoriais

emitidos por laboratórios acreditados pela norma ABNT NBR ISO 17.025:2017;

- Caso as análises químicas, ensaios toxicológicos e ensaios ecotoxicológicos que tenham sido realizadas em laboratórios particulares (nacionais e internacionais) ou laboratórios de universidades (para trabalhos acadêmicos), que não possuam acreditação conforme ABNT NBR ISO 17.025:2017, esses resultados não poderão ser aceitos como válidos diretamente para fins de Avaliação de Risco. Primeiramente será verificado se para as análises e ensaios supramencionados existe laboratórios internacionais que possuam acreditação conforme ABNT NBR ISO 17.025 e caso sejam identificados, as análises serão realizadas nos laboratórios internacionais com acreditação. Caso não sejam identificados laboratórios internacionais que possuam acreditação conforme ABNT NBR ISO 17.025, poderão ser aceitos resultados de laboratórios sem acreditação ABNT NBR 17.025:2017, desde que seja feita validação dos procedimentos laboratoriais com base nos critérios estabelecidos por essa norma com emissão de parecer técnico de profissional especialista, e seja apresentado o Manual de Boas Práticas Laboratoriais - BPL conforme NIT-DICLA-035, para avaliar a possibilidade de validação dos resultados analíticos laboratoriais. A avaliação descrita neste item só poderá ser realizada e considerada como válida após aprovada individualmente (caso a caso) pelos Órgãos Fiscalizadores do Estado de Minas Gerais que estão envolvidos no ERSHRE. No caso da existência de laboratórios nacionais que possuam acreditação conforme ABNT NBR ISO 17.025 para as análises e ensaios supramencionados, este parágrafo não se aplica. Caso sejam necessárias análises químicas específicas para as quais não exista no Brasil laboratório acreditado pela norma ABNT NBR ISO 17.025:2017, serão aceitos para fins de Avaliação de Risco à Saúde Humana resultados analíticos de laboratórios nacionais e internacionais não acreditados para estas análises químicas específicas. Desde que os critérios de avaliação descritos no item anterior sejam satisfeitos. A avaliação descrita neste item só poderá ser realizada e considerada como válida após aprovada individualmente (caso a caso) pelos Órgãos Fiscalizadores do Estado de Minas Gerais que estão envolvidos no ERSHRE.

5. Procedimentos Laboratoriais

A validação desse item será feita com base nos métodos analíticos utilizados para a determinação das concentrações das substâncias químicas a serem analisadas, bem como os métodos de preparação das amostras. Será garantido que os métodos analíticos utilizados pelos diferentes conjuntos de dados disponíveis nos relatórios a serem avaliados são comparáveis, incluindo a verificação de ensaios de recuperação, quando disponíveis.

Adicionalmente, serão avaliados os limites de quantificação e detecção dos métodos analíticos utilizados, garantindo-se que: os limites de quantificação da amostra (LQ) são inferiores aos Padrões legais Aplicáveis (PLA) do compartimento do meio físico ou matriz ambiental analisada; os limites de detecção (LD) sejam disponibilizados sempre que disponíveis; na ocorrência de resultados inferiores ao LQ, ou seja, quando a concentração de um determinado composto não pôde ser determinada com o nível de confiança máximo do método analítico, seja reportado se houve ou não detecção do composto.

Neste contexto, serão avaliados minimamente os seguintes itens:

- Todos os laudos analíticos laboratoriais devem ser apresentados no documento;
- Os laudos laboratoriais, segundo a norma ABNT NBR 16.435 devem apresentar valores de recuperação de traçadores (*surrogates*), valores adicionados e recuperados no branco fortificado do laboratório (*spike*), com a unidade, incerteza de medição para cada resultado reportado e branco de método (deve ser inferior ao limite de quantificação);
- Os limites de detecção ou quantificação dos métodos analíticos devem estar expressos no documento. É imprescindível que os limites de quantificação dos métodos analíticos sejam inferiores aos Padrões Legais Aplicáveis.
- É indispensável que, no laudo analítico ou em documento oficial expedido pelo laboratório, seja declarado qual método de preparação das amostras foi utilizado. Entre os principais métodos de preparação de amostras para análise química podem ser listados:

- Digestão Ácida: ácido nítrico (HNO_3), ácido clorídrico (HCl), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido fluorídrico (HF); ácido sulfúrico (H_2SO_4) e ácido fosfórico (H_3PO_4); digestão por aquecimento convencional; digestão por micro-ondas; digestão por pressão; digestão por forno mufla;
 - Dissolução em meio aquoso;
 - Abertura por fusão, entre outros.
- Não serão aceitas amostras preparadas com método de extração total do metal.

No caso de análises químicas para alimentos de origem vegetal, visando gerar resultados para interpretação quanto a qualidade do alimento para consumo e como bioindicador, as amostras serão preparadas em laboratório segundo os passos abaixo:

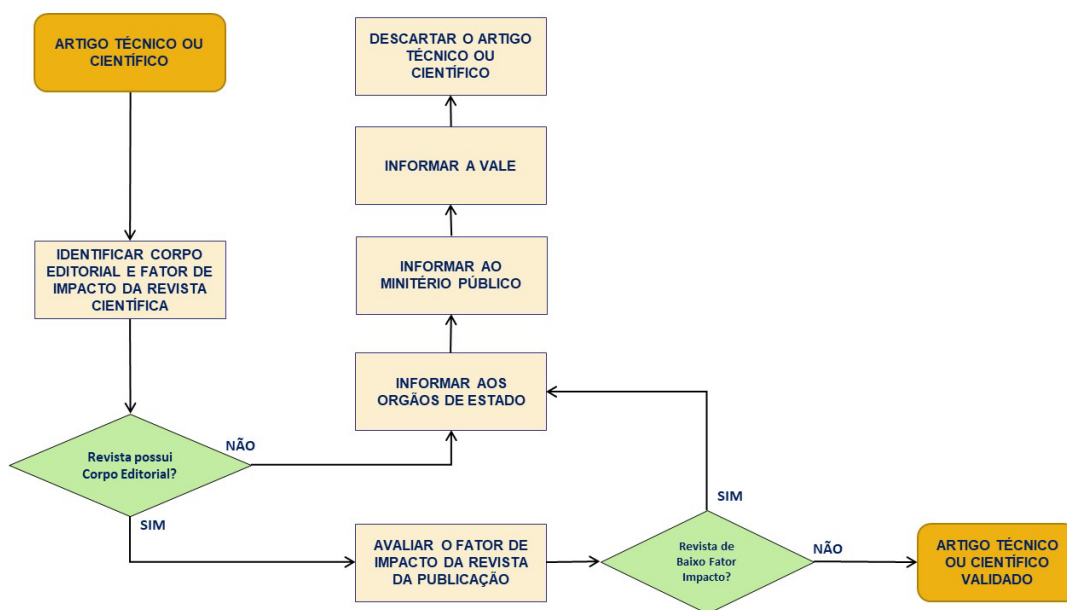
- [1] Lavagem será feita com chumaço de algodão ou esponja de poliuretano macia embebido com água destilada/deionizada, esfregando suavemente sobre a superfície da amostra, várias vezes. Em folhas de características rugosas, com micro pelos, usar somente esponja de poliuretano macia. Esse procedimento será repetido com outro chumaço de algodão, embebido em solução diluída a 0,1% de detergente neutro para laboratório. A lavagem será finalizada com a imersão da amostra em água destilada/deionizada por 30 segundos.
- [2] Após a lavagem, para a remoção do excesso de água pressionar suavemente a amostra com papel de filtro de laboratório e acondicionar as amostras em sacos de papel para secagem em ar ambiente e posterior pesagem.
- [3] Metade da amostra será utilizada para análise química em base úmida (obtenção de concentrações para qualidade do alimento para consumo). Antes do procedimento analítico a amostra será macerada por trituradores próprios para esta atividade e homogeneizada.
- [4] Outra metade da amostra, após maceramento, será secada até massa constante em estufa de circulação forçada com temperatura controlada entre 60-70°C. Após secagem a amostra deverá ser novamente secada e os resultados analíticos obtidos serão convertidos para base seca (obtenção de concentrações como bioindicador).

10.1.1 Critérios de Validação de Dados Secundários

Ao final da verificação dos itens descritos acima, serão executadas tarefas com objetivo de validação, validação com ressalvas ou invalidação³ dos dados avaliados para efeitos dos ERSHERE. Os seguintes critérios de validação serão adotados.

1. Artigos Técnicos e Científicos

O fluxograma abaixo apresenta o processo de validação para Artigos Técnicos e Científicos, sendo os critérios apresentado a seguir.

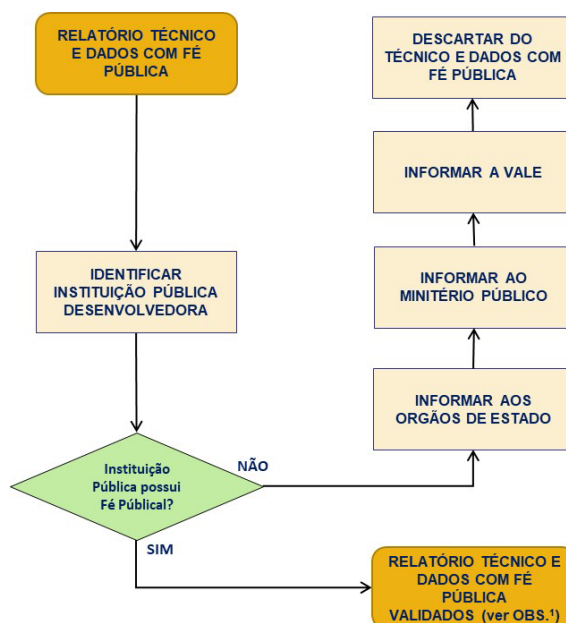


- Revista ou periódico no qual a publicação foi realizada deve ter Corpo Editorial, ou seja, pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento a partir de suas especialidades, formam um grupo diversificado para realizar a revisão dos trabalhos científicos, baseada em critérios acadêmicos e científicos.
- Revista ou periódico no qual a publicação foi realizada deve ter Fator de Impacto (método usado para qualificar as revistas científicas com base nas citações que ela recebe – $FI = \frac{\text{Número Citações}}{\text{Número Publicações}}$ acima de B2 (a partir de 0,8).

³ A invalidação de dados secundários está tão somente relacionada à aplicabilidade dos dados consolidados para efeito do desenvolvimento dos ERSHERE, não influenciando em sua aplicação nos relatórios originais onde estes foram obtidos, bem como não definindo juízo de valor sobre a qualidade dos estudos, relatórios e projetos avaliados para formar a base de dados secundários prevista no presente projeto.

2. Relatórios Técnicos e Dados Com Fé Pública

O fluxograma abaixo apresenta o processo de validação para Relatórios Técnicos e Dados com Fé Pública, sendo os critérios apresentados a seguir.



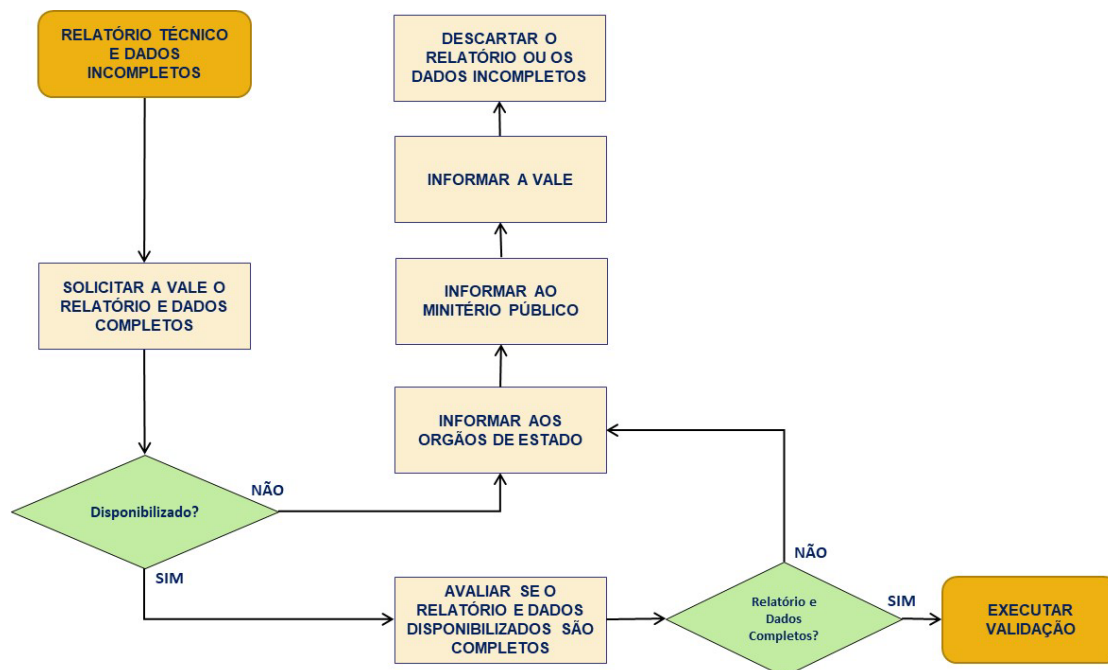
Fé Pública é o termo jurídico que denota um crédito que deve ser dado, em virtude de lei expressa, aos documentos e certidões emitidos por alguns servidores públicos ou pessoas com delegação do poder público no exercício de suas funções, reconhecendo-os como fidedignos.

- Órgãos Federais de Estado;
- Órgãos Estaduais de Estado;
- Órgãos Municipais de Estado.

OBS.¹: Caso o Laboratório de Análises Químicas utilizado pela Instituição com Fé Pública não seja ISO NBR 17.025, o processo de validação será o mesmo do descrito no item 4 (Laboratórios).

3. Relatórios Técnicos e Dados Incompletos

O fluxograma abaixo apresenta o processo de validação para Relatórios Técnicos e Dados Incompletos, sendo os critérios apresentados a seguir.

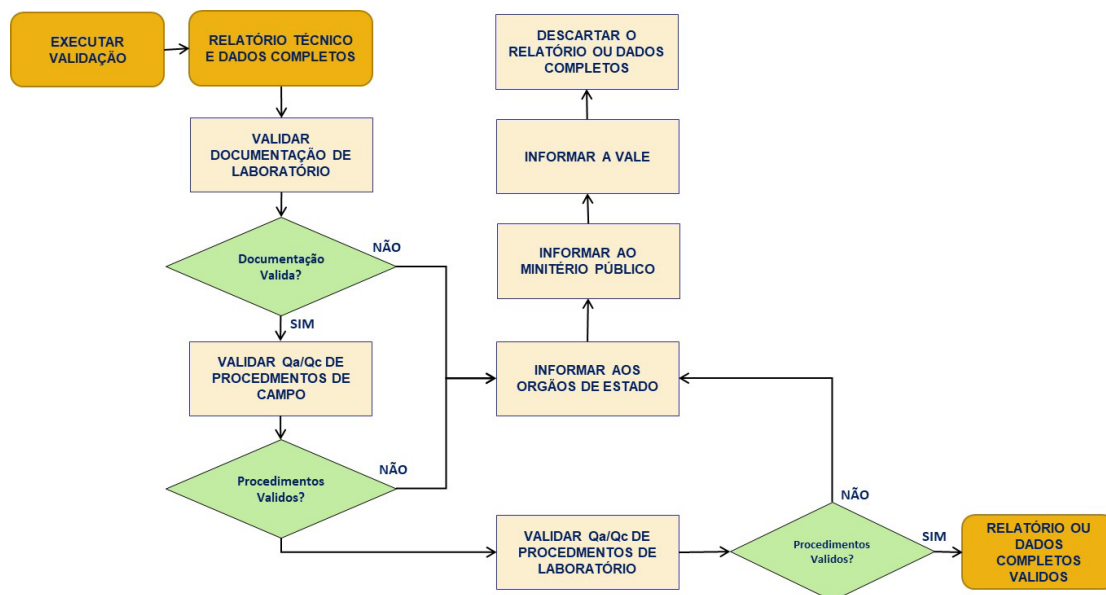


Relatórios e dados serão classificados como incompletos quando ocorrer:

- Ausência de Relatório;
- Ausência de Laudos Laboratoriais;
- Ausência de Descrição Metodológica;
- Ausência de Ficha de Campo ou Cadeia de Custódia;
- Ausência de *Check List* de Recebimento;
- Ausência de Anexos;
- Ausência de Responsabilidade Técnica.

4. Relatórios Técnicos e Dados Completos

O fluxograma abaixo apresenta o processo de validação para Relatórios Técnicos e Dados Completos, sendo os critérios apresentados a seguir.



Abaixo são apresentados os critérios para validação de relatórios e dados completos.

CRITÉRIO	RESPOSTA	VALIDAÇÃO POSSÍVEL	ANÁLISE
1. DOCUMENTAÇÃO DE LABORATÓRIO			
1.1. Laboratório Acreditado?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Laudo
1.2. Cadeia de Custódia Adequada (assinadas e completa)?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
1.3. Check List de Recebimento Presente?	SIM / NÃO	Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
1.4. Check List de Recebimento Adequado?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
1.5. Holding Time Obedecido para a Matriz e Preservante?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
1.6. Amostra Identificada e georreferenciada?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Amostra
1.7. Temperatura fora da faixa adequada (4°C ± 2)?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
1.8. Frascarias Adequada para Matriz Coletada?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
1.9. Método de Extração (sequencial ou não) Adequado?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado / Aprovado com Ressalva	Laudo
1.10. Limite de Quantificação maior de Padrão Legal Aplicável?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
1.11. Controle e Garantia da Qualidade laboratorial Presente?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Laudo

CRITÉRIO	RESPOSTA	VALIDAÇÃO POSSÍVEL	ANÁLISE
2. QA/QC DE AMOSTRAGEM E DE TAREFAS DE CAMPO			
2.1. Método de Amostragem Previsto em Metodologia Aplicável descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Laudo
2.2. Equipamento de Amostragem Adequado a Metodologia Aplicável descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
2.3. Acondicionamento e Transporte das Amostras Adequado a Metodologia Aplicável descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
2.4. Evidências de Campo que comprovem o processo de amostragem presentes no Relatório Técnico?	SIM / NÃO	Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
2.5. Amostras Georreferenciadas e Identificadas, bem como correlacionáveis entre Relatório Técnico e Laudo Analítico?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.6. Amostras Duplicatas Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.7. Critérios de Qa/Qc Validados para as Amostras Duplicatas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.8. Amostras Duplicatas em Quantidade Adequada a Metodologia descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote

CRITÉRIO	RESPOSTA	VALIDAÇÃO POSSÍVEL	ANÁLISE
2. QA/QC DE AMOSTRAGEM E DE TAREFAS DE CAMPO			
2.9. Amostras de Branco de Campo Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.10. Critérios de Qa/Qc Validados para as Amostras de Branco de Campo?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.11. Amostras de Branco de Campo em Quantidade Adequada a Metodologia descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
2.12. Amostras de Branco de Equipamento Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.13. Critérios de Qa/Qc Validados para as Amostras de Branco de Equipamento?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.14. Amostras de Branco de Equipamento em Quantidade Adequada a Metodologia descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lote
2.15. Amostras de Branco de Viagem Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.16. Critérios de Qa/Qc Validados para as Amostras de Branco de Viagem?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
2.17. Amostras de Branco de Viagem em Quantidade Adequada a Metodologia descrita nacional, internacional ou nos EARSHRE?	SIM / NÃO	Aprovado / Aprovado com Ressalva	Lauda

CRITÉRIO	RESPOSTA	VALIDAÇÃO POSSÍVEL	ANÁLISE
3. QA/QC DE LABORATÓRIO			
3.1. Amostras de Branco de Método Laboratorial Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
3.2. Critérios de Qa/Qc Validados para as Amostras de Branco de Método Laboratorial?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
3.3. Amostras Fortificadas (<i>Spike</i>) Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
3.4. Critérios de Qa/Qc Validados para Amostras Fortificadas (<i>Spike</i>)?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
3.5. Amostras para de Análise de Traçador (<i>surrogates</i>) Realizadas?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote
3.6. Critérios de Qa/Qc Validados para Amostras para de Análise de Traçador (<i>surrogates</i>)?	SIM / NÃO	Aprovado / Não Aprovado	Lote

10.2 Dados do Meio Físico

Os dados secundários obtidos serão suficientes para geração de uma base de dados ambientais que possa ser utilizada para o desenvolvimento das Avaliação de Risco à Saúde Humana. Caso contrário, serão complementados pela execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.

Os parâmetros do meio físico a serem validados devem estar relacionados às características geológicas, hidrogeológicas e hidrológicas que podem influenciar o comportamento e o transporte do contaminante no meio físico.

Neste contexto serão avaliados:

1. Solo e Rocha

A descrição pedológica e litológica da área deve seguir o descrito na ABNT NBR 15.492 (sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental - procedimento),

bem como estar adequada para possibilitar a caracterização do comportamento dos contaminantes no meio físico, sendo necessário, para tanto verificar:

- Se os métodos analíticos laboratoriais, bem como métodos de preparação e extração estão de acordo e compatíveis com as metodologias propostas para quantificação analítica para fins ambientais. Agrupar os resultados analíticos dos estudos avaliados por método analítico e metodologia de preparação utilizada para as amostras.
- Se as amostras de solo superficial foram coletadas até no máximo 10 centímetros de profundidade, sendo esta composta a partir de oito alíquotas obtidas a partir da definição de um círculo de dois metros de raio;
- Se os pontos de amostragem nas áreas não impactadas foram definidos nas mesmas condições geomorfológicas relativas à área impactada;
- Se o número e a distribuição das sondagens realizadas são adequados;
- Se a descrição das sondagens ambientais, no caso de solo subsuperficial, foi feita pela identificação de extratos diferenciados ao longo do perfil de sondagem identificando o que é solo natural e lama de rejeitos. Este procedimento não é válido para solo superficial, haja vista que este é coletado até 10 cm de profundidade no máximo.
- Se para cada extrato descrito acima foi obtida uma amostra representativa para análise textural;
- Se as amostras de solo subsuperficial destinadas à análise química obtidas em um determinado perfil de sondagem foram coletadas para cada extrato descrito em tal perfil.
- Se as profundidades alcançadas pelas sondagens ultrapassaram a espessura local da lama de rejeito, quando esta ocorrer, e se a descrição do material amostrado foi realizada adequadamente;
- A consistência da interpretação dos dados geofísicos, quando disponíveis;
- Se na interpretação da geologia local foram levadas em consideração as características geológicas regionais;
- Se na interpretação da geoquímica local foram levadas em consideração as características geoquímicas regionais;
- A qualidade e consistência dos dados provenientes das determinações realizadas para cada uma das camadas representativas para a caracterização

do solo e rocha são (quando aplicável), tais como granulometria, pH, potencial redox, fração de carbono orgânico, capacidade de troca catiônica (CTC), densidade aparente, umidade, permeabilidade, porosidade total e efetiva.

2. Aquífero

A caracterização hidrogeológica da Área Alvo deve ser avaliada, quando previsto no Modelo Conceitual, sendo necessário, para tanto, verificar:

- Se os métodos analíticos laboratoriais, bem como métodos de preparação e extração estão de acordo e compatíveis com as metodologias propostas para quantificação analítica para fins ambientais. Agrupar os resultados analíticos dos estudos avaliados por método analítico e metodologia de preparação utilizada para as amostras.
- Se a instalação dos poços de monitoramento, quando aplicável, foi realizada conforme a ABNT NBR 15.495-1 e 15.495-2 (Poços de Monitoramento de Águas Subterrâneas em Aquíferos Granulares).
- Se existe classificação do sistema aquífero local, conforme as Resoluções CONAMA nº 396/2008 e CONAMA nº 420/2009 e suas revisões posteriores;
- Se na interpretação da hidroquímica local foram levadas em consideração as características hidroquímica regionais;
- Quando disponível, se o mapa potenciométrico foi elaborado adequadamente, considerando o número de pontos de medição de nível d'água, a data de medição e o nivelamento dos poços;
- Quando disponível, se a geometria das linhas equipotenciais é consistente com a geologia e o relevo locais e se possibilita a identificação de áreas de recarga ou descarga eventualmente existentes ao longo da seção do rio compreendida na Área Alvo;
- Quando disponível, se o sentido de fluxo das águas subterrâneas é consistente, considerando a potencimetria;
- Verificar se existem poços de monitoramento dedicados à classificação do(s) aquífero(s) locais identificados na AAMA, conforme a Resolução Conama nº 396/2008.
- Se a taxa de infiltração/recarga, porosidade efetiva, condutividade hidráulica, carga hidráulica, espessura saturada e gradiente hidráulico foram determinados ou se foram estimados. Em caso de estimativa, verificar a

adequação desses parâmetros para o uso pretendido e a fonte de dados, caso contrário, verificar se a quantidade de dados é suficiente e se a metodologia utilizada para as determinações foi a adequada;

- Quando previsto e identificado no Modelo Conceitual da Área Alvo, aquíferos profundos devem ser avaliados quanto às suas características e utilização, em caso de aquíferos confinados e semiconfinados, verificando a possibilidade de estarem conectados com o aquífero livre;
- A existência de aquitardes, aquicludes e aquíferos suspensos, estabelecendo a conexão entre eles;
- A existência e localização de poços de captação de água subterrânea, suas características construtivas, dados de produção, dados de teste de bombeamento, informações sobre zona de captura, bem como a geologia a eles associada;
- Se foram realizadas determinações de granulometria, pH, potencial redox, carga hidráulica, condutividade hidráulica, espessura saturada, gradiente hidráulico e porosidade efetiva, e caso necessário a fração de carbono orgânico.

3. Águas superficiais

Para os corpos d'água encontrados na Área Alvo, será necessário verificar:

- Se os métodos analíticos laboratoriais, bem como métodos de preparação e extração estão de acordo e compatíveis com as metodologias propostas para quantificação analítica para fins ambientais. Agrupar os resultados analíticos dos estudos avaliados por método analítico e metodologia de preparação utilizada para as amostras.
- O enquadramento, conforme a Resolução CONAMA nº 357/2005, e suas revisões posteriores;
- O sentido de escoamento e sua relação com o sistema de drenagens regional;
- A vazão do corpo d'água (preferencialmente a Q_{7,10} - vazão mínima de 7 dias seguidos em um período de recorrência de 10 anos), para o caso de rios;
- Sua perenidade e a vazão de recarga ou descarga associada ao aquífero local, caso necessário;
- A largura e a profundidade do corpo d'água, caso necessário;

- Avaliar estudos de hidrosedimentologia, modelamento de fluxos de água superficial, balanços hídricos da bacia de contribuição na qual está inserida a Área Alvo, quando disponíveis;
- Os resultados de determinações realizadas, tais como Sólidos Totais em Suspensão, pH, condutividade elétrica, potencial redox, oxigênio dissolvido, temperatura, sólidos totais em suspensão e dissolvidos.

4. Ar

As características do compartimento ar e do clima da área de interesse devem ser avaliadas visando ao entendimento do comportamento de fenômenos de transporte, quando aplicável, sendo necessário verificar:

- 1 A velocidade média, a direção e o sentido predominante dos ventos;
- 2 Se a rosa dos ventos foi apresentada;
- 3 A temperatura média do ar;
- 4 A umidade relativa do ar;
- 5 A pressão atmosférica;
- 6 A taxa de precipitação média anual, a taxa de infiltração, evapotranspiração e escoamento superficial;
- 7 As variações sazonais associadas ao ciclo hidrológico;
- 8 Avaliar estudos de monitoramento atmosféricos para diferentes tipos e tamanhos de partículas em suspensão (Partículas Totais em Suspensão, PM_{2,5}, PM₁₀), identificando a correlação dos pontos de exposição com os pontos de monitoramento;
- 9 Avaliar estudos de modelamento matemático de dispersão atmosférica, identificando sua abrangência e correlação com a Área Alvo em estudo.
- 10 A morfologia da área de interesse para dispersão atmosférica.

10.3 Avaliação de Suficiência e Representatividade de Dados

Uma vez cumpridas as tarefas descritas anteriormente que visam a Avaliação e Validação de Dados Ambientais, será desenvolvida a Avaliação de Suficiência e Representatividade de Dados secundários (ao final da Compilação e Análise de Dados) e primários (ao final da execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente).

Sendo assim, serão aplicadas técnicas estatísticas e geoestatísticas visando identificar inconformidades relativas à suficiência dos dados disponíveis para a quantificação da ARSH, bem como análise de representatividade espacial dos dados avaliados e validados. O detalhamento metodológico a ser aplicado na Avaliação de Suficiência e Representatividade de Dados é apresentado no **Apêndice 1** e **Apêndice 4** deste documento.

É importante ressaltar que a utilização de Krigagem Ordinária será utilizada em duas etapas distintas do presente projeto:

- Na Avaliação de Suficiência e Representatividade (como descrito no **Apêndice 1** e **Apêndice 4**). Nessa etapa, o foco da modelagem estará voltado à avaliação da cobertura espacial dos modelos geoestatísticos, à qualidade de seus ajustes, bem como ao quantitativo de pontos disponível na área investigada;
- Em um segundo momento, com dados já suficientes e representativos, a krigagem poderá ser aplicada no contexto de análise e interpretação de dados. Neste caso, não somente a SQI crítica, mas também outras SQIs poderão ser modeladas espacialmente (desde que apresentem estrutura de correlação espacial bem como ajustes adequados), de forma a auxiliar no entendimento da distribuição espacial das concentrações e, portanto, no entendimento espacial do risco. Esse entendimento será obtido a partir dos mapas interpolados com a definição de contornos de concentrações. É importante observar que a modelagem permitirá a estimação de resultados em locais não amostrados e essa informação será utilizada para a compreensão da matriz e do risco. Porém, somente os resultados amostrados em concentrações analíticas máximas serão utilizados para o cálculo de risco.

Em um segundo momento, com dados já suficientes e representativos, a krigagem poderá ser aplicada no contexto de análise e interpretação de dados. Neste caso as SQIs poderão ser modeladas espacialmente (desde que apresentem estrutura de correlação espacial bem como ajustes adequados), de forma a auxiliar no entendimento da distribuição espacial do risco. Esse entendimento será obtido a partir dos mapas interpolados com a definição de contornos de concentrações associados a pontos de ocorrência de risco calculado acima limite aceitável. É importante observar que a

modelagem permitirá a estimação de resultados em locais não-amostrados, informação será utilizada para definição de pontos de amostragem adicionais para complementação da malha amostral, caso necessário. Porém, somente as concentrações máximas obtidas nos pontos de exposição (POE) serão utilizadas para o cálculo de risco.

10.3.1 Consolidação dos Resultados Estatísticos e Geoestatísticos

Será realizada a consolidação dos resultados do tratamento estatístico e geoestatístico dos dados (primários e secundários) para cada Área Alvo em estudo, sendo está estruturada por SQI e compartimento do meio físico identificados no MCAMS. Os Apêndices de 01 a 04 consolidam a estratégia metodológica utilizada nos ERSHRE.

O Apêndice 01, intitulado “Metodologia para Análise de Suficiência e Representatividade” apresenta como avaliar a suficiência e a representatividade dos dados considerando a continuidade espacial dos compartimentos; indica a quantidade mínima de pontos para condução da avaliação; e a forma como são aproveitados e tratados os dados secundários, inclusive como fazer o tratamento dos valores não detectados. Além disso, apresenta detalhamento do cálculo de *background* natural e concentrações de referência.

O Apêndice 02, intitulado “Estatística e Geoestatística para Definição de Plano de Amostragem” apresenta as principais ferramentas estatísticas e geoestatísticas necessárias para definição do plano de amostragem e utilizadas para atingir os objetivos propostos do estudo com base nas premissas definidas.

O Apêndice 03, intitulado “Análise de Temporalidade” apresenta a metodologia de tratamento dos dados provenientes de campanhas de monitoramento (dados temporais) para obtenção dos resultados transformados (“equivalentes estáticos”) para um intervalo de avaliação temporal.

O Apêndice 04, intitulado “Resumo dos Procedimentos para Suficiência e Representatividade” contém explicações resumidas da estratégia adotada para avaliação de suficiência e representatividade dos dados, por meio de fluxograma do processo estatístico (o qual detalha o momento de aplicação das ferramentas e testes empregados), além de um glossário de expressões estatísticas de natureza técnica, e uma tabela-resumo dos testes e tratamentos empregados.

O conteúdo dos apêndices destina-se à metodologia de suficiência e representatividade do conjunto de dados disponível. No entanto, para um conjunto suficiente e representativo, as ferramentas estatísticas e geoestatísticas ora empregadas podem ser utilizadas como auxílio à avaliação de risco, a depender dos resultados e necessidades desta.

11 AVALIAÇÃO DE RISCO À SAÚDE HUMANA (MEIO AMBIENTE)

A ARSH tem por objetivo caracterizar em estudo, os riscos à saúde humana relacionados à potencial exposição às substâncias químicas de interesse identificadas em uma Área Alvo (AAMA) e, a partir dessa caracterização, auxiliar a tomada de decisão quanto à necessidade de implementação de medidas de intervenção para reabilitação do meio ambiente e monitoramento ambiental. Os riscos a serem caracterizados na ARSH são aqueles relacionados à potencial exposição de seres humanos às Substâncias Químicas de Interesse (SQI) associadas ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

Os riscos a serem caracterizados são aqueles relacionados à potencial exposição às substâncias químicas de interesse identificadas na Compilação e Análise de Dados e no Plano de Investigação para Meio Ambiente, tendo como foco os receptores humanos identificados nas comunidades potencialmente expostas ao rejeito, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

Para quantificação do risco à saúde humana pela metodologia RAGS (US.EPA, 1989a) foi desenvolvida uma ferramenta de cálculo específica para o caso do rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, a qual prevê:

- Cálculo de todas as possibilidades de rotas/caminhos de exposição possíveis de serem completos e válidos para a bacia do Rio Paraopeba, bem como rotas/caminhos de exposição potenciais que possam ocorrer no futuro;
- Cálculo de Risco Cumulativo por *endpoint* (órgãos expostos);
- Cálculo de Risco por concentrações máximas nos pontos de exposição;
- Cálculo de Risco por concentrações UCL95% para compartimentos do meio físico e compartimentos ambientais. Os valores calculados com base nas concentrações UCL95% serão utilizados somente para avaliar o nível de sensibilidade da quantificação do risco;
- Cálculo de Doses de Exposição a partir de Análise de Monte Carlo. Este cálculo será utilizado para avaliar única e tão somente o nível de incertezas associado aos parâmetros exposicionais utilizados para quantificação das Doses de Exposição, utilizando a estratégia de Avaliação de Risco Probabilística (sessão 10.5), não sendo utilizados para quantificação do risco carcinogênico e não carcinogênico;

- Cálculo do risco e de metas de reabilitação com base toxicológica e físico-química, atualizada a partir dos bancos de dados toxicológicos da ATSDR e USEPA;
- Utilização das equações para o cálculo da Dose de Exposição e do Risco previstas no RAGS (USEPA, 1989a) e *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011).

Caso necessário, somente para o estudo de avaliação de risco desenvolvido com o RAGS *Human Health* (US.EPA, 1989a), em função dos modelos conceituais de cada área alvo, dos resultados da investigação ambiental e dos resultados da quantificação do risco, será utilizada a metodologia de Krigagem Ordinária, a fim de auxiliar no entendimento da distribuição espacial da contaminação e do risco quantificado por compartimento de interesse do meio físico e pela SQI a ser avaliada. As concentrações a serem utilizadas para o cálculo do risco à saúde humana para efeitos carcinogênicos e não carcinogênicos serão sempre as Máximas Concentrações obtidas no Ponto de Exposição (C_{MAX}), para cada compartimento de interesse do meio físico e cenário de exposição válido e completo.

11.1 COMPILAÇÃO, ANÁLISE E VALIDAÇÃO DE DADOS

Esta etapa foi desenvolvida utilizando o capítulo 5 *Data Evaluation do RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a).

A etapa de Compilação Análise e Validação de Dados será realizada utilizando dados secundários, de modo a identificar rotas de exposição aplicáveis aos estudos de ARSH. As informações levantadas por essa etapa serão utilizadas para a definição do Modelo Conceitual da Área (MCA_{MA}). Também nesta etapa, após o desenvolvimento do MCA_{MA} , será realizada a Validação de Dados Primários gerados a partir da execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.

Todas as informações serão avaliadas segundo a sua fidedignidade, considerando as fontes de informação utilizadas, metodologia e validade estatística (desenvolvida por especialistas em estatística e geoestatística).

A etapa de Compilação, Análise e Validação de Dados será dividida em:

- Compilação e Análise de Dados;
- Validação de Dados Secundários;
- Desenvolvimento do Modelo Conceitual da Área (MCA_{MA});

- Dimensionamento e Execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.

11.1.1 Compilação e Análise de Dados Secundários

A Compilação e Análise de Dados Secundários será desenvolvida considerando os seguintes grupos:

- Caracterização da Área de Interesse para o Estudo;
- Uso e Ocupação do Solo;
- Impacto e Alterações Ambientais;
- Compartimentos do Meio Físico.

11.1.1.1 Caracterização da Área de Interesse para o Estudo

Consiste no levantamento detalhado do histórico da região (na qual está contida a AA_{MA}), dados geográficos, informações sobre a organização político-administrativa, a descrição da região impactada, incluindo os aspectos das atividades desenvolvidas no local, históricos e procedimentos reguladores. Dentre os principais grupos de informações que serão levantadas estão:

- Histórico da região impactada;
- Dados geográficos;
- Organização político-administrativa;
- Descrição da região impactada;
- Revisão dos dados ambientais disponíveis;
- Definição da necessidade de dados de níveis de concentrações basais.

11.1.1.2 Uso do Solo e Ocupação socioeconômica

Consiste no levantamento detalhado do uso e ocupação do solo na Área Alvo a ser avaliada, contemplando todas as características que possam tipificar as populações potencialmente expostas presentes na região na qual está contida a AA_{MA}.

Dentre os principais grupos de informações que serão levantadas estão:

- Tipo de ocupação (residencial urbana ou rural, comercial, industrial, agrícola extensiva ou de subsistência, pecuária, pesca, área de preservação permanente, recreação, entre outros);
- Densidade da ocupação;
- Extensão da ocupação;
- Populações específicas como populações indígenas, quilombolas, entre outras;
- Receptores ambientais (ex.: rios, córregos) e humanos sensíveis (ex.: hospitais, creches);
- Dinâmica de uso como tipo de atividade agrícola (ex.: cacaueteira, cana de açúcar, café), tipo de indústrias identificadas, entre outras.

Será realizada caracterização detalhada das populações potencialmente expostas na AA_{MA} em estudo e das suas imediações. O objetivo será a determinação do tamanho e as características das populações que tem maiores probabilidades de no passado, no presente e, ainda, no futuro, estarem expostas aos contaminantes associados ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

Dentre os principais grupos de informações que serão levantadas estão:

- Identificação preliminar dos pontos de exposição;
- Identificação preliminar dos receptores humanos;
- Identificação preliminar dos cenários de exposição.

Neste momento também serão levantados dados secundários demográficos, que servirão de base para a caracterização destas populações, os quais serão obtidos em estudos acadêmicos, estudos de impacto ambiental (EIA/RIMA), dados disponíveis em prefeituras municipais, órgãos de saúde municipais, estaduais e federais, órgãos ambientais estaduais, IBAMA, IBGE, entre outros.

11.1.1.3 Impacto e Alterações Ambientais

Consiste no levantamento detalhado das substâncias químicas e suas concentrações identificadas em cada compartimento de interesse do meio físico e ambiental da AA_{MA} em estudo.

Serão considerados resultados analíticos de estudos anteriores disponíveis e estudos atuais desenvolvidos para o acompanhamento, diagnóstico e monitoramento da

região impactada pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA. As seguintes fontes de dados ambientais serão utilizadas:

- Estudo de Caracterização Geoquímica de Rejeitos;
- Estudos de Dispersão atmosférica de particulados;
- Estudos Hidrológicos e Hidrosedimentológicos;
- Estudos Hidrogeológicos;
- Planos de Manejo de Rejeitos;
- Programas de Monitoramento e estudos de caracterização ambiental executados para acompanhamento da qualidade ambiental da região atingida;
- Dados de monitoramento de órgãos regulatórios (ex.: IGAM, FEAM);
- Dados coletados por especialistas do Ministério Público relacionados ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA;
- Trabalhos acadêmicos e artigos científicos (ex.: Universidades, Órgãos de Pesquisa);
- Outros relatórios técnicos e estudos publicados.

11.1.1.4 Compartimentos do Meio Físico

Consiste, inicialmente, na análise dos dados e informações disponíveis, em projetos técnicos, mapas, trabalhos acadêmicos, bancos de dados, entre outras fontes, que tenham sido desenvolvidos para a região na qual está contida a AA_{MA}. Dentre os principais grupos de informações que serão levantadas estão:

- Morfologia;
- Climatologia;
- Geologia;
- Geoquímica;
- Hidrogeologia;
- Hidrogeoquímica;
- Hidrologia;
- Hidrosedimentologia;
- Hidroquímica;
- Pedologia.

11.1.2 Validação de Dados Secundários

A validação de dados secundários obtidos na etapa anterior será realizada pela aplicação da metodologia descrita na seção 9 (Avaliação e Validação de Dados Ambientais).

Ao final da Validação de Dados Secundários será realizada visita técnica a Área Alvo com o intuito de georreferenciar e buscar informações sobre os acessos aos locais com alteração ambiental, populações sob risco, atividades rurais e indústrias, existência de comércio, hospitais, creches, escolas, sendo esta uma descrição visual detalhada preliminar da AA_{MA} em estudo.

11.1.3 Modelo Conceitual da Área

O Modelo Conceitual para Saúde Humana (MC_{AMA}) será desenvolvido conforme especificado nos itens de 6.1 a 6.3 do RAGS *Human Health* (USEPA, 1989a).

O modelo MC_{AMA} documentará todas as informações relativas aos potenciais receptores humanos identificados na AA_{MA} em estudo, os quais podem estar em contato com as substâncias químicas de interesse (SQI) associadas ao rejeito originado pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA.

Em projetos de Avaliação de Risco à Saúde Humana o desenvolvimento de modelos conceituais de exposição é fundamental para definir os cenários de exposição que venham a ocorrer na área em estudo, bem como definir claramente as fontes secundárias de contaminação, compartimentos de interesse no meio físico, substâncias químicas de interesse, rotas de exposição, vias de ingresso e receptores ambientais.

Os elementos que comporão as rotas de exposição validas do MC_{AMA} são apresentados a seguir:

- Fonte secundária de contaminação: seguindo as seções 6.1.1 e 6.3.1 do RAGS ARSH (USEPA, 1989a);
- Substâncias Químicas de Interesse (SQI): seguindo a Seção "Seleção de Substâncias Químicas de Interesse";
- Caminho de exposição: seguindo as seções 6.1.1 e 6.3.4 do RAGS ARSH (USEPA, 1989a);

- Receptores potenciais: seguindo as seções 6.1.1, 6.1.2 e 6.3.4 do RAGS ARSH (USEPA, 1989a);
- Ponto de exposição (PDE): seguindo as seções 6.1.1 e 6.3.3 do RAGS ARSH (USEPA, 1989a);
- Via de ingresso: seguindo as seções 6.1.1 e 6.3.4 do RAGS ARSH (USEPA, 1989a).

No caso de exposições que envolvam cenários associados à via de ingresso por contato dérmico, será considerado adicionalmente o “*Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/540/R/99/005). PART E. Dermal Risk Assessment*”.

As rotas de exposição que comporão o MCA_{MA} caracterizam-se por ser o caminho percorrido por uma Substância Química de Interesse (SQI) a partir da fonte de contaminação até entrar em contato com o ser humano, sendo esta composta por seis elementos:

- [1] Fonte de contaminação: Será definida como fonte de contaminação primária o rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, e fonte de contaminação secundária os compartimentos do meio físico (solo superficial e subsuperficial, água superficial e subterrânea, sedimento, poeira domiciliar), caracterizados no ponto de exposição (PDE). Também será considerada na análise das possíveis fontes de contaminação secundárias as vias pavimentadas e não pavimentadas como potencial fonte de emissão de partículas relacionadas ao rejeito.
- [2] Substância Química de Interesse (SQI): Toda substância química quantificada acima de seu Padrão Legal Aplicável (PLA) ou aquelas que não possuem padrão legal definido. Para o estudo de ARSH, a seleção das substâncias químicas de interesse deverá ser realizada por sua comparação com o Padrão Legal Aplicável, que resultará na definição das SQIs, ou seja, todas as substâncias químicas que apresentarem concentrações acima dos padrões legais aplicáveis, ou que não possuem um PLA, serão selecionadas como SQIs.
- [3] Compartimento de interesse: serão os solos superficiais e subsuperficiais, água superficial e subterrânea, sedimento e poeira domiciliar (compartimentos do

meio físico), alimentos vegetais, alimentos animais e biota (compartimentos ambientais);

- [4] Ponto de exposição (PDE): será considerado como PDE o local onde pode ocorrer ou ocorre o contato humano com o compartimento do meio físico ou ambiental contaminado pelo evento de rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA (residências, local de trabalho, parque desportivo, jardim, curso ou corpo de água, manancial, poço de água subterrânea ou áreas destinadas para agricultura e pecuária).
- [5] Via de exposição (vias de ingresso): serão consideradas como vias de ingresso a ingestão (solo superficial, sedimento, poeira domiciliar, água subterrânea, água superficial, alimentos vegetais e animais), inalação (poeira domiciliar, solo superficial e sedimento superficial) e contato dérmico (água subterrânea, água superficial, solo superficial e sedimento superficial).
- [6] População receptora (receptor): serão consideradas como populações expostas ou potencialmente expostas os residentes rurais e urbanos, trabalhadores rurais e urbanos, trabalhadores de obras civis, trabalhadores e residentes eventuais, praticantes de atividades recreacionais e praticantes de pesca (esportiva, para consumo próprio ou para venda). A população receptora será definida com a maior precisão possível. Cada Área Alvo será considerada como única e individual, com o objetivo de se determinar as características distintas que poderiam aumentar ou retardar a frequência e magnitude da exposição humana, sendo que serão observados os seguintes fatores: idade da população, condições climáticas, acessibilidade à área de estudo, usos do solo e dos recursos naturais. Também será realizada a estimativa do tamanho das populações receptoras expostas ou potencialmente expostas a cada uma das rotas de exposição identificada para a Área Alvo.

Será considerado que uma rota de exposição será completa e válida quando esta sempre for composta pelos cinco elementos listados acima.

11.1.4 Plano de Investigação para Meio Ambiente

O Plano de Investigação para Meio Ambiente será desenvolvido com base na etapa de Compilação, Avaliação e Validação de Dados Secundários e será complementar a representatividade do conjunto de dados disponíveis para a Área Alvo, considerando as

necessidades de representatividade de cada compartimento do meio físico e ambiental indicadas pela etapa de Avaliação de Suficiência e Representatividade. A seleção dos pontos de coleta de amostras para cada compartimento terá como base a avaliação estatística e geoestatística de representatividade.

Todos os dados secundários gerados em estudos anteriores, consolidados na etapa de Compilação, Avaliação e Validação de Dados, serão utilizados após processo de validação para definição da representatividade estatística e geoestatística. Os dados considerados válidos serão utilizados para o dimensionamento do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente.

O Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente poderá prever, com base no MCAMA, avaliação da bioacumulação, testes de biodisponibilidade e especiação para determinadas Substâncias Químicas Interesse (SQI). As amostras coletadas para execução dos testes supramencionados ficarão armazenadas adequadamente no laboratório aguardando os resultados analíticos laboratoriais. Somente para os pontos amostrados que apresentaram concentrações acima dos Padrões Legais Aplicáveis, serão executados os testes supramencionados. Os testes de biodisponibilidade serão executados somente para os pontos que forem quantificados riscos acima das metas de risco aceitável (carcinogênico ou não carcinogênico).

Os pontos de coleta de amostras selecionados para a complementação do conjunto de dados serão identificados com nomenclatura única, em mapas, com as respectivas coordenadas geográficas, e outras informações georreferenciadas.

11.1.4.1 Dimensionamento

O Plano de Investigação para Meio Ambiente será desenvolvido utilizando os seguintes critérios básicos:

1. Definição do primeiro grupo de pontos de amostragem definidos com base nos dados secundários obtidos da etapa de Compilação, Avaliação e Validação de Dados, tendo como objetivo estabelecer uma malha amostral representativa de toda a Área Alvo;
2. Definição do segundo grupo de pontos de amostragem com o objetivo de avaliar os pontos de exposição (PDE) específicos identificados no MCAMA.

A definição da estratégia de aquisição de dados para avaliação de risco quantitativa seguirá a metodologia RAGS *Human Health* (US.EPA, 1989a). A definição da localização e quantidade de pontos será consistente e garantirá a redução das incertezas associadas à avaliação do risco, redução de prazos de projeto, geração de menor impacto para às comunidades potencialmente impactadas, e ser suficiente para o seu propósito.

Neste contexto, métodos estatísticos e geoestatísticos para definição do número mínimo de amostras a serem coletadas e sua distribuição espacial serão considerados, conforme descrito no Apêndice 02, visando a definição de planos de amostragens que garantam a suficiência de dados para todos os compartimentos do meio físico e matrizes alimentares de interesse para a ARSH. O Apêndice 02 foi desenvolvido com base nos documentos: “*Methods for Evaluating Attainment of Cleanup Standards for Soils and Solid Media*” (US.EPA, 1989b) e “*Data Quality Assessment: Statistical Methods for Practitioners*” (US.EPA, 2006).

Todos os dados secundários gerados em estudos anteriores serão utilizados após processo de validação para definição da representatividade estatística e geoestatística. Os dados considerados válidos serão utilizados para o dimensionamento do Plano de Investigação para Meio Ambiente, e poderão ser utilizados em estudos ARSH.

Neste contexto, para execução adequada da aquisição de dados ambientais, o Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente terá o seguinte conteúdo mínimo e obrigatório:

1. Introdução e Justificativas;
2. Objetivos;
3. Caracterização da Área Alvo;
4. Avaliação de Suficiência Estatística para Dimensionamento da Malha Amostral;
5. Plano de Amostragem para Saúde Humana;
6. Metodologia de Amostragem por Compartimento do Meio Físico;
7. Metodologia de Amostragem por Compartimento Ambiental;
8. Procedimentos de Controle e Garantia da Qualidade Durante Amostragem;
9. Controle de Garantia da Qualidade Laboratorial;
10. Limitações e Exceções;

11. Conclusões e Recomendações;
12. Cronograma de Execução;
13. Referências Bibliográficas.

11.1.4.1.1 Avaliação de Suficiência Estatística para Dimensionamento da Malha Amostral

Como indicado no documento “*Guidance for Data Useability in Risk Assessment* (Part A)” produzido pela USEPA em 1991, o cálculo do número de pontos para elaboração de plano de amostragem depende da variabilidade esperada para a matriz analisada, bem como dos objetivos de performance estatísticos esperados. A fórmula indicada no Apêndice 02, que detalha o procedimento metodológico do ponto de vista estatístico e geoestatístico dos estudos de ARSH, pode ser utilizada para o cálculo do número mínimo de elementos amostrais necessário ($n_{\text{necessário}}$). O cálculo é descrito da seguinte maneira:

$$n_{\text{necessário}} = [(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})/D]^2 + 0.5 * Z_{1-\alpha}^2$$

Em que:

- $n_{\text{necessário}}$ = número de pontos necessário
- $Z_{1-\alpha}$, $Z_{1-\beta}$ = valores da distribuição normal padrão para os erros tipo I e tipo II, respectivamente. O erro tipo I ocorre ao afirmar que, a partir de teste estatístico, uma região não está “contaminada” (abaixo de um parâmetro de risco, Cs, por exemplo), quando de fato ela está. O valor adotado nas análises para esse erro (α) é 5%. O erro tipo II (β) ocorre ao se afirmar que, uma região está “contaminada” (acima de um parâmetro de risco, Cs, por exemplo), quando de fato ela não está. Uma vez que esse tipo de erro, para as análises considerando avaliação de risco, é um erro a favor da segurança, ou seja, ao ocorrer é fornecida uma abordagem mais conservadora, seu valor adotado na presente metodologia é 20%.
- D = quociente entre a resolução de detecção (ou diferença relativa detectável mínima) especificada, simbolizada por Δ , e o coeficiente de variação esperado para a matriz (CV). Dessa forma, $D = \Delta/\text{CV}$.

A resolução de detecção (Δ) é, a diferença relativa entre o parâmetro de risco Cs do analito analisado pela média representativa de uma população não-exposta (μ_1) em

relação à C_s , expressa em porcentagem. A resolução de detecção pode ser detalhada como $\Delta = (C_s - \mu_1) / C_s$. Pode-se entender a resolução de detecção como a diferença mínima entre C_s e μ_1 detectada pela análise estatística dos dados. Em um exemplo com resolução Δ de 15%, a análise de dados permitirá distinguir resultados abaixo de C_s , provenientes de uma população com concentrações menores ou iguais que 85% de C_s , de outra população de dados, com concentrações mais próximas ou superiores à C_s . Dessa forma, quanto menor Δ , mais elementos ($n_{\text{necessário}}$) serão necessários para distinguir resultados entre as duas populações de dados.

O documento USEPA (1991) também indica que a variabilidade dos resultados varia em função da matriz analisada e, nesse caso, se a variabilidade natural dos analitos químicos de interesse for alta ($CV > 30\%$), um esforço de planejamento deve ser realizado no sentido de aumentar o número de amostras.

A partir do coeficiente de variação e dos objetivos de performance estatística especificados para o plano de amostragem, o número mínimo de amostras resultante é calculado. Os itens 2.2 e 2.3 do Apêndice 02, indicam como os dados secundários podem ser utilizados no dimensionamento de malha amostral bem como define os parâmetros de performance estatística desejados.

11.1.4.1.2 Plano de amostragem

O plano de amostragem, parte integrante do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente, consiste na associação de amostragem sistemática (do inglês “*Systematic/Grid Sampling*”) com amostragem direcionada (do inglês “*Judgmental Sampling*”). Como indicado no documento “*Guidance on Choosing a Sampling Design for Environmental Data Collection*”, elaborado pela USEPA em 2002, a malha de pontos sistemática fornece cobertura mais completa que amostragem aleatória simples. De acordo com o documento, esse tipo de associação utilizada em planos de amostragem é o mais eficiente quando se deseja fazer inferências acerca de parâmetros populacionais (como a média populacional, por exemplo) e identificação de hot-spots. A geometria triangular da malha de amostragem é adotada, uma vez que, apresenta maior eficiência de cobertura em contornos irregulares quando comparada à outras geometrias regulares.

O programa utilizado para geração dos pontos de amostragem é o Visual Sample Plan (VSP), desenvolvido pelo Laboratório Nacional do Pacífico Noroeste do

Departamento de Energia dos Estados Unidos (*Pacific Northwest National Laboratory of U.S. Department of Energy*). A escolha dos parâmetros de entrada no programa parte de hipóteses acerca da normalidade da distribuição da média das concentrações, amostragem ordinária e geometria triangular para a malha de pontos gerada.

11.1.4.2 Execução

Após o dimensionamento do *Plano de Investigação para Meio Ambiente*, serão realizadas expedições de campo visando sua execução com objetivo de formar a base de dados ambientais primários relativos à AA_{MA} em estudo, que somados aos dados secundários válidos obtidos na etapa de Compilação, Avaliação e Validação de Dados, formarão a base de dados que será utilizada para qualificação e quantificação do risco à saúde humana.

Para execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente, será definida a Região Contaminada ou Impactada (RCI) e também a Região de *Background* Natural ou de Concentrações de Referência (RBR), conforme conceituado abaixo:

- Região Contaminada ou Impactada (RCI): região definida pelo limite físico da ocorrência do rejeito associada ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA e que foi depositado no leito e nas margens dos cursos d'água, imediatamente após o rompimento ou em eventos de inundação posteriores. Dentre as áreas típicas que caracterizam a RCI, citam-se: i) leitos (calhas), planícies aluviais recentes e terraços mais antigos dos cursos d'água ao longo dos quais ocorreu a passagem ou a deposição após a ruptura do rejeito, das misturas solo-rejeito ou sedimento-rejeito; ii) planícies aluviais invadidas pelo rejeito, misturas solo-rejeito ou sedimento-rejeito, em função da(s) inundação(ões) decorrente(s) do período chuvoso com precipitações extremas ocorrido entre os meses de dezembro/2019 e janeiro/2020, e o ocorrido no mês de janeiro/2022; iii) reservatórios associados às UHE existentes no Rio Paraopeba, açudes ou reservatórios em áreas rurais ou urbanas, lagoas naturais marginais aos cursos d'água e outros tipos de corpos d'água afetados seja pela passagem ou deposição do rejeito, das misturas solo-rejeito ou sedimento-rejeito; e iv) áreas urbanas ou rurais que tenham sido afetadas pela passagem ou pela deposição do rejeito, das misturas solo-rejeito ou

sedimento-rejeito; v) poço ou conjunto de poços (escavados ou tubulares) e respectivos aquíferos de onde as águas subterrâneas eram ou são captadas, os quais tenham sido afetados pela passagem ou deposição do rejeito, das misturas solo-rejeito ou sedimento-rejeito; vi) áreas de cheias ao longo da bacia do Rio Paraopeba, cuja vegetação terrestre nativa foi impactada pelas chuvas extremas citadas anteriormente.

- Região de *Background* Natural ou de Concentrações de Referência (RBR): região de controle localizada dentro da Área Alvo (AA_{MA}) em estudo que não possui influência direta ou indireta da passagem ou deposição do rejeito, das misturas solo-rejeito ou sedimento-rejeito decorrentes do rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA. A RBR é caracterizada por ser a região de ocorrência de concentrações de *Background* Natural⁴ ou de Concentrações de Referência⁵ (Apêndice 07).

Nos ERSHRE não será utilizado o conceito de *buffer* para definição de RCI e EBR, as quais serão definidas com base no descrito acima e critérios associados à definição de áreas de sedimentação aluvionar ao longo do Rio Paraopeba, mancha de inundação dos períodos de cheia, microbacias associadas à afluentes do Rio Paraopeba, áreas contaminadas ou impactadas pelo rompimento das barragens em questão, regiões definidas a partir de modelos de dispersão atmosférica.

O Plano de Investigação para Meio Ambiente avaliará, a depender das características de cada AA_{MA}, o sedimento (superficial e subsuperficial), solo (superficial e subsuperficial), poeira domiciliar, água (subterrânea e superficial), água para consumo humano, alimentos de origem animal (leite, ovos, peixes, outros organismos aquáticos, carne bovina, suína e aves) e alimentos de origem vegetal (foliáceas, tuberosas e frutas).

A execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente será acompanhada por representantes das Secretarias Estaduais e Municipais de Meio Ambiente do Estado de Minas Gerais. É mandatória a disponibilização diária de Diários de Campo (devidamente assinados) desenvolvidos pela equipe de amostragem, por meio de fotos e vídeos

⁴ Concentrações de substâncias químicas no meio ambiente, de uma área de referência representativa, que tenham origem natural associadas a geoquímica regional e não antropogênicas.

⁵ Concentrações de substâncias químicas no meio ambiente, de uma área de referência representativa, que ocorrem associadas a geoquímica regional ou associadas a atividades antrópicas, que foram quantificadas antes da ocorrência do rompimento da barragem ou podem ser quantificadas fora da área potencialmente impactada por este evento.

realizados durante o processo de amostragem, bem como cadeias de custódias das amostras em cada etapa do estudo. O Plano de Investigação para Meio Ambiente prevê a elaboração de relatório fotográfico, que documente e evidencie a aplicação de todos os procedimentos definidos no plano.

11.1.4.2.1 Metodologias para Aquisição dos Dados Ambientais para Meio Ambiente

A tarefa Metodologias para Aquisição dos Dados Ambientais para Meio Ambiente cumpre o disposto no *RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a), no que diz respeito à avaliação de técnicas de amostragem.

O Plano de Investigação para Meio Ambiente deverá contemplar métodos padronizados nacionalmente e internacionalmente para coleta de amostras de compartimentos do meio físico, conforme descrito no Apêndice 04.

11.1.4.3 Validação de Dados Primários

A validação de dados primários obtidos pela execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente, será realizada pela aplicação da metodologia descrita na seção 9 (Avaliação e Validação de Dados Ambientais).

11.2 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

A Avaliação da Exposição tem como objetivo a determinação do tipo, magnitude e frequência da exposição humana às SQI presentes no meio físico a partir de uma fonte de contaminação, associados a um dado evento de exposição atual e/ou futuro. Para o desenvolvimento da avaliação da exposição será seguida a metodologia descrita nos itens de 6.1 a 6.3 do *RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a). A etapa de Avaliação de Exposição será dividida em dois passos distintos, a saber:

- Caracterização dos cenários de exposição;
- Quantificação do ingresso.

Os parâmetros exposicionais a serem utilizados na quantificação do ingresso serão definidos com base na Máxima Exposição Razoável (MER) e a partir de dados específicos obtidos para cada área alvo por meio da aplicação do Questionário de Levantamento de Dados Exposicionais.

11.2.1 Caracterização dos Cenários de Exposição

Nesta etapa, o MCAMA desenvolvido anteriormente com base nos dados secundários obtidos da etapa de Compilação, Avaliação e Validação de Dados, será revisado e detalhado com base nos dados primários obtidos pela execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.

Serão definidos e validados todos os caminhos pelos quais a contaminação associada ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA se desloca a partir das fontes secundárias nos compartimentos do meio físico de interesse e chegam a uma população potencialmente exposta, conforme descrito nos itens de 4.5, 6.1, 6.2 e 6.3 do *RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a).

Será considerado que obrigatoriamente os cenários de exposição a serem avaliados para a Área Alvo devem ser sempre relacionados aos seguintes elementos:

- Fonte secundária de contaminação;
- Substâncias químicas de interesse (SQI), conforme itens 5.8 e 5.9 do *RAGS Human Health*;
- Rota/Caminhos de exposição, conforme item 6.3 do *RAGS Human Health*;
- Receptores potenciais, conforme itens 4.5 e 6.3 do *RAGS Human Health*;
- Ponto de exposição (PDE), conforme itens 4.5 e 6.3 do *RAGS Human Health*;
- Via de ingresso, conforme item 6.3 do *RAGS Human Health*;
- Consolidação dos cenários de exposição, conforme item 6.3.5 do *RAGS RAGS Human Health*.

No primeiro relatório parcial dos ERSHRE, desenvolvido para cada Área Alvo, definida para a bacia do Rio Paraopeba, serão listados e analisados todos os parâmetros de exposição, taxas e fatores de exposição a serem utilizados no cálculo da Dose de Exposição humana, bem como serão discutidas e justificadas todas as premissas utilizadas para quantificação da exposição humana.

11.2.1.1 Fonte Secundária de Contaminação

A definição das fontes secundárias de contaminação associadas ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA será realizada com base nos resultados obtidos a partir

das etapas de Compilação, Análise e Validação de Dados e execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.

Será definida como fonte de contaminação primária o rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, e fonte de contaminação secundária os compartimentos do meio físico (solo superficial e subsuperficial, água superficial e subterrânea, sedimento, poeira domiciliar) e matrizes alimentares (alimentos vegetais, alimentos animais), caracterizados no ponto de exposição (PDE).

11.2.1.2 Substâncias Químicas de interesse

Uma Substância Química de Interesse (SQI⁶), em estudos de ARSH, é aquela substância química quantificada acima de seu Padrão Legal Aplicável (PLA) ou aquelas que não possuem padrão legal definido. Sendo assim, a seleção das substâncias químicas de interesse deverá ser realizada por sua comparação com o Padrão Legal Aplicável, que resultará na definição das SQIs, ou seja, todas as substâncias químicas que apresentarem concentrações acima dos padrões legais aplicáveis, ou que não possuem um PLA, serão selecionadas como SQIs.

Neste contexto, a seleção das SQIs para uma determinada Área Alvo terá como base as informações disponíveis na etapa de Consolidação, Avaliação e Validação de Dados (dados secundários) e os resultados analíticos obtidos das amostras coletadas na execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente (dados primários), bem como dos procedimentos técnicos descritos no RAGS *Human Health* (US.EPA, 1989a).

A seleção será realizada por meio da identificação das substâncias químicas para cada fonte de contaminação secundária, conforme os critérios a seguir:

- (1) Listar para cada compartimento de interesse do meio físico e para os pontos onde ocorrem concentrações das substâncias químicas, pelo seguinte critério:
 - a. As identificadas analiticamente acima do Limite de Quantificação da Amostra (LQ);

⁶ Uma Substância Química de Interesse (SQI), para projetos de ARSH, é aquela substância química quantificada em amostras de pelo menos um compartimento do meio físico ou compartimentos ambientais dentro de uma Área Alvo, cuja concentração esteja acima dos padrões legais aplicáveis (PLA) a esse compartimento ou que não possua PLA definido.

- b. As que possuem resultados válidos;
- c. As que estão acima dos Padrões Legais Aplicáveis (Valores de Investigação, Padrões de Potabilidade, entre outros). A comparação das concentrações obtidas nas amostras de cada compartimento do meio físico com Padrões Legais Aplicáveis (PLA) seguirá a seguinte ordem de priorização:
 - Comparação com Padrões Legais Locais (Municipais e Estaduais);
 - Comparação com Padrões Legais Federais Nacionais;
 - Comparação com Padrões Legais de outros Municípios e Estados;
 - Comparação com Padrões Legais Internacionais reconhecidos nacionalmente.

(2) Listar as substâncias químicas que não possuem Padrão Legal Aplicável para um determinado compartimento ambiental.

As substâncias químicas selecionadas, conforme os critérios especificados acima, também serão avaliadas, de forma complementar e conforme RAGS (1989a), pelos seguintes critérios:

1. Devem possuir dados toxicológicos validados cientificamente e disponíveis;
2. Devem possuir dados físico-químicos validados cientificamente e disponíveis;
3. Devem possuir relação R_{ij}/R_j (fator de risco para a substância i no meio j/fator de risco total no meio j) superior a 0,01.

Conforme destacado anteriormente, toda substância química cujas concentrações forem superiores ao PLA, assim como aquelas que não possuírem PLA para um determinado compartimento ambiental, serão classificadas como SQIs, mesmo que em concentrações inferiores aos *Background* Natural e Concentrações de Referência na Região Contaminada ou Impactada (RCI).

Os valores a serem considerados como valores de corte para seleção de SQI, serão aqueles correspondentes à matriz ambiental na qual a substância química ocorre, ou seja, sempre serão comparadas concentrações de substâncias químicas de uma matriz

ambiental com o PLA correspondente para aquela matriz. Casos específicos como poeira domiciliar serão discutidos a seguir.

11.2.1.3 Caminhos de Exposição

Os caminhos de exposição a serem considerados serão os solos superficiais e subsuperficiais: solo superficial e subsuperficial, água superficial e subterrânea, sedimentos e poeira domiciliar (compartimentos do meio físico) e, alimentos vegetais e alimentos animais, incluindo pescado (matrizes ambientais);

11.2.1.4 Receptores Potenciais

Serão consideradas como populações expostas ou potencialmente expostas os residentes rurais e urbanos, trabalhadores rurais e urbanos, trabalhadores de obras civis, trabalhadores e residentes eventuais, praticantes de atividades recreacionais e praticantes de pesca (esportiva, para consumo próprio ou para venda). A população receptora será definida e caracterizada com base na compilação, avaliação e validação de dados secundários (10.1), nos resultados do Diagnóstico Sócioambiental⁷ atualmente desenvolvido pela UFMG, bem como os resultados e informações obtidas nas reuniões de Nível 1 (Reuniões Comunitárias) previstas nos Estudos de ARSH no âmbito da Saúde Pública. Os parâmetros exposicionais serão obtidos a partir de fontes nacionais como Planilha de Cálculo da CETESB e internacionais como o *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011), bem como pela aplicação de questionários para levantamento de parâmetros exposicionais previstas nos Estudos de ARSH no âmbito da Saúde Pública

Cada Área Alvo será considerada como única e individual, com o objetivo de se determinar as características distintas que poderiam aumentar ou retardar a frequência e magnitude da exposição humana, sendo que serão observados os seguintes fatores: Idade da população, Condições climáticas, Acessibilidade à área de estudo, Usos do solo e dos recursos naturais. Também será realizada a estimativa do tamanho das populações receptoras expostas ou potencialmente expostas a cada uma das rotas de exposição identificada para a área.

⁷ Não está previsto nos ERSHE o desenvolvimento de Estudos Socioambientais, os quais já estão sendo desenvolvidos pela UFMG no âmbito da bacia do Rio Paraopeba.

11.2.1.5 Ponto de exposição (PDE)

Será considerado como PDE o local onde pode ocorrer ou ocorre o contato humano com o compartimento do meio físico ou ambiental contaminado pelo evento de rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA (residências, local de trabalho, parque desportivo, jardim, curso ou corpo de água, manancial, nascentes, poço de água subterrânea ou áreas destinadas para agricultura, pesca e pecuária).

11.2.1.6 Vias de Ingresso

Serão consideradas como vias de ingresso a ingestão (solo superficial, sedimento, poeira domiciliar, água subterrânea, água superficial, alimentos vegetais e animais), inalação (poeira domiciliar, solo superficial e sedimento superficial) e contato dérmico (água subterrânea, água superficial, solo superficial e sedimento superficial).

No caso da via de ingestão de peixes, serão coletados indivíduos (peixes) que sejam consumidos na área em estudo, grandes o suficiente para serem considerados típicos para alimentação da comunidade avaliada, bem como indivíduos de diferentes níveis tróficos.

11.2.1.7 Consolidação dos cenários de exposição

Será considerado um cenário de exposição completo válido sempre que composto pelos seis elementos listados nos itens de caracterização acima. Os cenários de exposição serão classificados como completos válidos ou potenciais. Cada cenário completo representará uma condição de exposição passada ou presente. Cada cenário potencial representará uma condição de exposição futura. Nos estudos de ARSH serão discutidas sempre as rotas/cenários de exposição completas válidas e potenciais.

Será considerado como cenário de exposição completo válido aquele em que os seis elementos de caracterização, citados anteriormente, forem identificados ligando desta forma a fonte de contaminação (primária ou secundária) à população receptora (expostas ou potencialmente expostas), independentemente de ter ocorrido no presente ou futuro. Em todos os casos em que a rota/cenário for completa, a população será considerada exposta.

Um cenário de exposição será categorizado como potencial quando faltar um ou mais dos elementos que constituem uma rota de exposição. Também serão incluídas nesta categoria aquelas rotas para as quais se empregou a modelagem a fim de completar lacunas de informação. Uma rota potencial indicará que a exposição a uma SQI pode ter ocorrido no passado, que pode ocorrer no presente ou que poderá ocorrer no futuro.

Um cenário de exposição será eliminado se ao menos um dos seus seis elementos estiver ausente ou nunca ocorrerá. O julgamento profissional será usado para eliminação de um caminho de exposição por falta de dados ambientais. Se uma rota de exposição suspeita não for categorizada como completamente válida ou potencial e nenhum contaminante de interesse é identificado, a rota será eliminada.

Serão consideradas três categorias de exposição humana, a saber: população exposta, população potencialmente exposta e exposição desconhecida.

Uma população será considerada como exposta se existiu, existe ou existir, uma rota de exposição completa válida que liga o contaminante a esta população. Uma população exposta inclui pessoas que no passado, presente ou futuro, ingerem, inalam ou entram em contato com uma ou mais SQIs, considerando as rotas de exposição completas.

Uma população será considerada como potencialmente exposta se uma rota de exposição potencial tenha existido no passado, existe no presente ou existirá no futuro.

Uma população será considerada com exposição desconhecida quando, não tenha sido possível estabelecer uma rota de exposição completa ou potencial.

11.2.2 Quantificação do Ingresso

A caracterização da exposição será feita através do cálculo (estimativa) da dose de exposição relacionada a cada via de exposição da rota de exposição validada para uma substância química de interesse. Essa dose de exposição será estimada conforme a seguinte equação geral:

$$DE = \frac{C \times TI \times FE \times FB}{PC}$$

Onde,

C = concentração da substância química de interesse;

TI = taxa de ingresso;

FE = fator de exposição;

FB = fator de biodisponibilidade;

PC = peso corporal.

O fator de exposição é definido pela equação:

$$FE = \frac{EF \times ED}{AT}$$

Onde,

EF = frequência de exposição;

ED = duração da exposição;

AT = período relacionado à dose de exposição.

A equação geral apresentada acima será adequada para cada cenário de exposição presente na área em estudo, conforme descrito nos próximos itens.

Tendo como objetivo avaliar a dose de exposição considerando a variação das concentrações de cada substância química de interesse detectada em um compartimento do meio físico de interesse ou matriz alimentar, será realizado o cálculo da dose de exposição para as seguintes concentrações de entrada:

- A máxima concentração detectada no PDE obtida a partir de análise química laboratorial, com objetivo de quantificação do risco a saúde humana;
- A concentração que representa o 95 UCL (percentil de 95% de confiança da média aritmética) da concentração da substância química de interesse na matriz ambiental, com objetivo somente de avaliar as incertezas e sensibilidade do processo de quantificação do risco;

A Dose de Exposição será calculada considerando a expectativa de vida ou ao tempo total de exposição do receptor humano, o que geralmente leva a maximização da exposição e a valores de cálculo restritivos. Em alguns casos, é possível que essa representação generalizada da exposição não corresponda à realidade.

É intuitivo pensar que, se o receptor humano irá conviver com os contaminantes por longos períodos, como algumas dezenas de anos, sendo que o comportamento do indivíduo exposto irá mudar com o passar do tempo, pode-se potencializar alguma rota de exposição ou mesmo eliminar outras. Um exemplo seria que: conforme a pessoa

envelhece, ela pode passar mais tempo dentro de casa em detrimento de atividades recreativas, diminuindo ou eliminando o ingresso de contaminante por ingestão acidental de água durante atividades recreativas e aumentar o ingresso de partículas de poeira contaminada.

Estes fatores comportamentais são intensificados em crianças, uma vez que mudanças fisiológicas e comportamentais ocorrem com maior frequência e de forma mais dinâmica. Sendo assim, o *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011) recomenda que a quantificação das Doses de Exposição e consequentes riscos sejam calculados, quando possível, separadamente para algumas faixas etárias pré-determinadas conforme apresentado a seguir: 0 - 1 mês; 1 - 3 meses; 3 - 6 meses; 6 - 12 meses; 1 - 2 anos; 2 - 3 anos; 3 - 6 anos; 6 - 11 anos; 11 - 16 anos; 16 - 21 anos; acima de 21 anos.

Para tanto, são necessários dados referentes a cada um destes intervalos de idade, o que nem sempre é possível de se obter. Essas diferenças de comportamentos, conforme o crescimento das crianças e mesmo as mudanças de costumes que podem ocorrer ao longo de toda a vida dos indivíduos, serão consideradas quando for possível estabelecer fatores de exposição específicos para cada estágio, o que pode depender de dados específicos, muitas vezes de difícil obtenção com uma boa representatividade.

Para a determinação de fatores de exposição necessários para o cálculo das Doses de Exposição das SQI selecionadas, considerando cada cenário de exposição válido, serão utilizados estudos estatísticos e levantamentos de dados específicos, como ingestão média de água, taxa de inalação em locais abertos e fechados, taxa de ingestão de solo, inalação de partículas de solo (normalmente contabilizado na ingestão acidental de solo), ingestão acidental de água contaminada durante atividades recreativas, ingestão de alimentos contaminados, entre outros. Também serão utilizados os dados obtidos pela aplicação do Questionário de Levantamento de dados Expositivos.

Conforme apresentado no *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011), este levantamento de dados deve seguir metodologia clara para garantir que as informações sejam válidas para a área em estudo, dando preferência para estudos com métodos de obtenção de dados e procedimentos adequados e consistentes com a aplicação desejada. Assim, quanto mais diretas forem as medidas realizadas, melhor será a qualidade dos dados.

As taxas de ingresso e fatores de exposição a serem utilizados para a estimativa da dose de exposição serão selecionadas conforme a seguinte ordem de prioridade: fatores de exposição específicos da área de estudo, quando disponíveis; fatores de exposição de

literatura científica brasileira, quando disponíveis (Diretrizes do MS, CETESB, entre outras); fatores de exposição do *Exposure Factors Handbook* e do *Child-Specific Exposure Factors Handbook* da USEPA. Os fatores de exposição provenientes de literatura científica serão utilizados conforme as premissas e orientações dos estudos dos quais os fatores de exposição foram determinados, estando consistentes com o entendimento científico mais atual.

11.2.2.1 Equações de Ingresso por Cenário de Exposição Válido

11.2.2.1.1 Ingresso por Ingestão

11.2.2.1.1.1 Ingestão de Solo Superficial

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado à ingestão de partículas de solo superficial contaminado ou rejeito, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.2 (*Calculate Soil, Sediment, or Dust Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times ED \times EF \times IR \times FI \times CF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-40

Onde,

C - Concentração da SQI no solo superficial no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de solo superficial

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para ingestão de solo superficial

IR - Taxa de Ingestão (mg/dia ou mg/hora) para solo superficial considerando a faixa etária do receptor humano avaliado, conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 5-5; Tabela 5-1)

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ceder partículas de solo contaminado para exposição pela via de ingresso ingestão

CF - Fator de Conversão (-)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.2 Ingestão de Sedimento Superficial

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado à ingestão de partículas de sedimento superficial contaminado ou rejeito intracalha, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.2 (*Calculate Soil, Sediment, or Dust Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times ED \times EF \times IR \times FI \times CF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-40

Onde,

C - Concentração da SQI no sedimento superficial no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de sedimento superficial

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para ingestão de sedimento superficial

IR - Taxa de Ingestão (mg/dia ou mg/hora) para sedimento superficial, calculada com base no contato da mão com a boca ou na ingestão acidental de água contendo sedimento em suspensão conforme capítulo 4 (*Non-Dietary Ingestion Factors*) do *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011)

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ceder partículas de sedimento contaminado para exposição pela via de ingresso ingestão

CF - Fator de Conversão (-)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.3 Ingestão de Poeira Domiciliar Sedimentada

A quantificação da Dose de Exposição (Ingresso) para o cenário de exposição associado à ingestão de partículas de poeira domiciliar sedimentada contaminada, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.2 (*Calculate Soil, Sediment, or Dust Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times ED \times EF \times IR \times FI \times CF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-40

Onde,

C - Concentração da SQI na poeira domiciliar sedimentada no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de poeira domiciliar sedimentada

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para ingestão de poeira domiciliar sedimentada

IR - Taxa de Ingestão (mg/dia ou mg/hora) para poeira domiciliar considerando a faixa etária do receptor humano avaliado, conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 5-5; Tabela 5-1)

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ceder partículas de poeira domiciliar sedimentada para exposição pela via de ingresso ingestão

CF - Fator de Conversão (-)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.4 Ingestão de Poeira Domiciliar em Suspensão

A quantificação da Dose de Exposição (Ingresso) para o cenário de exposição associado à ingestão de partículas de poeira domiciliar em suspensão contaminada, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.2 (*Calculate Soil, Sediment, or Dust Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times ED \times EF \times IR \times FI \times CF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-40

Onde,

C - Concentração da SQI na poeira domiciliar em suspensão no POE (mg/m³)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de poeira domiciliar em suspensão

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para ingestão de poeira domiciliar em suspensão

IR - Taxa de Ingestão (mg/dia ou mg/hora) para poeira domiciliar considerando a faixa etária do receptor humano avaliado, conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 5-5; Tabela 5-1)

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ceder partículas de poeira domiciliar em suspensão para exposição pela via de ingresso ingestão

CF - Fator de Conversão (-)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.5 Ingestão de Água para Consumo Humano

A exposição por ingestão de água para consumo humano será tratada conforme seção 5.6 (Risco Considerando os Padrões Legais Aplicáveis), haja vista que não é possível legalmente calcular o risco (carcinogênico ou não carcinogênico) que esteja relacionado a uma Concentração Máxima Permitida (CMA) maior que os padrões de potabilidade estabelecidos pela Portaria GM/MS Nº 888, de 04 de maio de 2021 do Ministério da Saúde e suas atualizações.

No caso de alguma SQI não possuir padrão de potabilidade nacional ou internacional, o cálculo do risco para ingestão de água para consumo humano será realizado conforme Capítulo 6.6.1 (*Calculate Ground-Water and Surface Water Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times IR \times ED \times EF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-35

Onde,

C - Concentração da SQI na água (superficial ou subterrânea) no POE (mg/L)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de água (superficial ou subterrânea)

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) de água (superficial ou subterrânea)

IR - Taxa de Ingestão (mg/dia) de água (superficial ou subterrânea) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 3-3; Tabela 3-1) ou dados específicos da Área Alvo em estudo

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.6 Ingestão Incidental de Água Superficial Durante Recreação

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado ao contato através de ingestão incidental de água superficial contaminada durante recreação, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizado

conforme Capítulo 6.6.1 (*Calculate Ground-Water and Surface Water Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times IR \times ED \times EF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-36

Onde,

C - Concentração da SQI na água superficial no POE (mg/L)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de água superficial contaminada durante recreação

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) de água superficial contaminada durante recreação

IR - Taxa de Ingestão (mg/dia) de água superficial contaminada durante recreação considerando a faixa etária do receptor humano avaliado²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 3-7; Tabela 3-5) ou dados específicos da Área Alvo em estudo

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.7 Ingestão de Alimentos de Origem Vegetal

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado à ingestão de alimentos de origem vegetal contaminados, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.4 (*Calculate Food Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times IR \times FI \times ED \times EF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-46

Onde,

C - Concentração da SQI na matriz alimentar de origem vegetal no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de alimentos de origem vegetal

EF - Frequência da Exposição (refeições/ano) de alimentos de origem vegetal

IR - Taxa de Ingestão (mg/refeição) de alimentos de origem vegetal considerando a faixa etária do receptor humano avaliado²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 9-3; Tabela 9-1) ou dados específicos da Área Alvo em estudo. O Ingresso (g/kg-dia) apresentado na tabela mencionada deverá ser convertido para Taxa de Ingresso (mg/refeição).

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ingestão de alimentos de origem vegetal

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.8 Ingestão de Alimentos de Origem Animal

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado à ingestão de alimentos de origem animal contaminados, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.4 (*Calculate Food Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times IR \times FI \times ED \times EF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-48

Onde,

C - Concentração da SQI na matriz alimentar de origem animal no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de alimentos de origem animal

EF - Frequência da Exposição (refeições/ano) de alimentos de origem animal

IR - Taxa de Ingestão (mg/refeição) de alimentos de origem animal considerando a faixa etária do receptor humano avaliado²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 11-3; Tabela 11-1) ou dados específicos da Área Alvo em estudo. O Ingresso (g/kg-dia) apresentado na tabela mencionada deverá ser convertido para Taxa de Ingresso (mg/refeição).

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ingestão de alimentos de origem animal

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.1.9 Ingestão de Peixes

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado à ingestão de peixes contaminados, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 6.6.4 (*Calculate Food Intakes*) do RAGS A - *Human Health* (USEPA, 1989a) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (C \times IR \times FI \times ED \times EF) / (BW \times AT)$$

RAGS A (USEPA, 1989a) – página 6-45

Onde,

C - Concentração da SQI na musculatura do peixe (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para ingestão de peixes

EF - Frequência da Exposição (refeições/ano) de peixes

IR - Taxa de Ingestão (mg/refeição) de peixes considerando a faixa etária do receptor humano avaliado²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 10-7; Tabela 10-1) ou dados específicos da Área Alvo em estudo. O Ingresso (g/kg-dia) apresentado na tabela mencionada deverá ser convertido para Taxa de Ingresso (mg/refeição).

FI - Fração da Fonte Contaminada (%) disponível para ingestão de peixes

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.2 Ingresso por Inalação

11.2.2.1.2.1 Inalação de Partículas de Solo Superficial

A quantificação da Concentração de Exposição (CE) para o cenário de exposição associado à inalação de partículas de solo superficial contaminado ou rejeito, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 3.3.3 (*Estimate Exposure Concentration*) do RAGS F - *Inhalation Risk Assessment* (USEPA, 2009) utilizando a equação abaixo:

$$EC = (C \times ET \times EF \times ED) / AT$$

RAGS F (USEPA, 2009) – página 18

Onde,

C - Concentração da SQI no solo superficial no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para inalação de solo superficial

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para inalação de solo superficial

ET – tempo de Exposição (horas/dia) para inalação de solo superficial

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.2.2 Inalação de Partículas de Poeira Domiciliar em Suspensão

A quantificação da Concentração de Exposição (CE) para o cenário de exposição associado à inalação de partículas de poeira domiciliar em suspensão contaminada ou rejeito, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 3.3.3 (*Estimate Exposure Concentration*) do RAGS F - *Inhalation Risk Assessment* (USEPA, 2009) utilizando a equação abaixo:

$$EC = (C \times ET \times EF \times ED) / AT$$

RAGS F (USEPA, 2009) – página 18

Onde,

C - Concentração da SQI na poeira domiciliar em suspensão no POE (mg/kg)

ED - Duração da Exposição (ano) para inalação de poeira domiciliar em suspensão

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para inalação de poeira domiciliar em suspensão

ET – tempo de Exposição (horas/dia) para inalação de poeira domiciliar em suspensão

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.3 Ingresso por contato Dérmico

11.2.2.1.3.1 Contato Dérmico com Solo Superficial

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado ao contato dérmico com solo superficial contaminado ou rejeito, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 3.2 (*Estimation of Dermal Exposures to Chemicals in Soil*) do RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (DA_{EVEN} \times EV \times ED \times EF \times SA) / (BW \times AT)$$

RAGS E (USEPA, 2004) – página 3-9

Onde,

DA_{EVEN} – Dose Absorvida por Evento de exposição (mg/kg-dia), definida conforme equação apresentada no RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004), página 3-9.

EV – Frequência de Eventos (eventos/dia)

ED - Duração da Exposição (ano) para contato dérmico com solo superficial

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para contato dérmico com solo superficial

SA - Área da Superfície do Corpo disponível para contato dérmico (cm²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 7-5; Tabela 7-1)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.3.2 Contato Dérmico com Sedimento Superficial

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado ao contato dérmico com sedimento superficial contaminado ou rejeito intracalha, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 3.3 (*Estimation of Dermal Exposures to Chemicals in Sediment*) do RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (DA_{\text{EVEN}} \times EV \times ED \times EF \times SA) / (BW \times AT)$$

RAGS E (USEPA, 2004) – página 3-9

Onde,

DA_{EVEN} – Dose Absorvida por Evento de exposição (mg/kg-dia), definida conforme equação apresentada no RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004), página 3-9.

EV – Frequência de Eventos (eventos/dia), definida como 1 (um) conforme discutido no RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004), página 3-20.

ED - Duração da Exposição (ano) para contato dérmico com solo superficial

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para contato dérmico com solo superficial

SA - Área da Superfície do Corpo disponível para contato dérmico (cm²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 7-5; Tabela 7-1)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

Conforme descrito no RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004), a exposições por contato dérmico com sedimento contaminado é diferente da exposição por contato dérmico com solo contaminado devido às diferenças nas propriedades químicas e físicas entre os dois compartimentos do meio físico, bem como às diferentes condições sob as quais essas rotas de exposição ocorrem. Como os estudos de exposição dérmica a sedimentos são limitados, o referido documento recomenda que a mesma abordagem de

avaliação de risco descrita para exposição por contato dérmico com solo contaminado seja usada para sedimentos.

11.2.2.1.3.3 Contato Dérmico com Poeira Domiciliar

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado ao contato dérmico com poeira domiciliar contaminada, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 3.2 (*Estimation of Dermal Exposures to Chemicals in Soil*) do RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (DA_{\text{EVEN}} \times EV \times ED \times EF \times SA) / (BW \times AT)$$

RAGS E (USEPA, 2004) – página 3-9

Onde,

DA_{EVEN} – Dose Absorvida por Evento de exposição (mg/kg-dia), definida conforme equação apresentada no RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004), página 3-9.

EV – Frequência de Eventos (eventos/dia)

ED - Duração da Exposição (ano) para contato dérmico com poeira domiciliar

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para contato dérmico com poeira domiciliar

SA - Área da Superfície do Corpo disponível para contato dérmico (cm²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 7-5; Tabela 7-1)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.1.3.4 Contato Dérmico com Água

A quantificação da Dose de Exposição (DE) para o cenário de exposição associado ao contato dérmico com água contaminada, associado ao rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, será realizada conforme Capítulo 3.2 (*Estimation of Dermal Exposures to Chemicals in Water*) do RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004) utilizando a equação abaixo:

$$DE = (DA_{\text{EVEN}} \times EV \times ED \times EF \times SA) / (BW \times AT)$$

RAGS E (USEPA, 2004) – página 3-3

Onde,

DA_{EVEN} – Dose Absorvida por Evento de exposição (mg/kg-dia), definida conforme equação apresentada no RAGS E - *Dermal Risk Assessment* (USEPA, 2004), página 3-4.

EV – Frequência de Eventos (eventos/dia)

ED - Duração da Exposição (ano) para contato dérmico com água

EF - Frequência da Exposição (dia/ano) para contato dérmico com água

SA - Área da Superfície do Corpo disponível para contato dérmico (cm²), conforme *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011; p. 7-5; Tabela 7-1)

BW - Peso Corpóreo (kg) considerando a faixa etária do receptor humano avaliado

AT - Tempo Médio de Avaliação (dia) para efeitos não carcinogênicos e efeitos carcinogênicos

11.2.2.2 Taxas de Contato

11.2.2.2.1 Taxa de Ingestão de Partículas de Solo e Poeira Domiciliar

A ingestão de solo e poeira pode ser uma rota de exposição para crianças e adultos. Em crianças essa ingestão pode ser intensificada devido ao seu comportamento, comendo alimentos que caíram no chão ou mesmo brincando dentro e fora de casa, ingerindo solo e poeira de forma direta ou pelo hábito de levar as mãos e objetos à boca. Nos adultos esta ingestão pode ocorrer também por meio de partículas aderidas aos alimentos e mãos, porém deve ocorrer em menor quantidade.

Segundo o *Exposure Factors Handbook* a ingestão de solo pode ser classificada em três principais formas, a própria ingestão de solo que seria o consumo por meio de comida, contato das mãos com a boca, inalação de poeira, etc.; pica ou alotriofagia, que é um transtorno que cria apetite por substâncias não alimentares, sendo essa condição representada pela ingestão recorrente de grandes quantidades de solo (entre 1000 e 5000 mg/dia ou mais); e a geofagia, que é a ingestão intencional de solo, normalmente associada a questões culturais.

A partir destas definições e segundo Gavrelis *et al.* (2011, apud USEPA, 2011), a prevalência de cada forma de ingestão em adultos e crianças varia de acordo com idade, raça e condição econômica. A alotriofagia é mais comum em crianças entre 1 a 3 anos, enquanto a geofagia é muito rara em crianças.

Ainda de acordo com o *Exposure Factors Handbook* e os estudos nele presentes, a ingestão de solo e poeira é dividida da seguinte forma: a ingestão de solo é referente ao solo ingerido (tanto dentro como fora de casa) e a poeira depositada em ambientes abertos. A ingestão de poeira é referente à terra levada para dentro das casas pelos moradores, a poeira depositada dentro das casas e a inalação de partículas de solo que são engolidas.

Os principais métodos utilizados nos estudos citados acima para estimar a quantidade de solo e poeira ingeridos são descritos a seguir:

Metodologia de elemento traço: esta metodologia calcula a quantidade de solo e poeira ingerida a partir da identificação de um elemento traço presente no solo/poeira em amostras de fezes e urina. Conhecendo a concentração do elemento traço no solo/poeira e a quantidade presente deste elemento nas fezes e urina, o cálculo é feito a partir de uma proporção, de quanto solo/poeira foi preciso ingerir para resultar na quantidade encontrada nas fezes e urina, subtraindo a quantidade deste elemento traço que pode ter sido ingerida de outras fontes que não o solo/poeira, como apresentado nas equações a seguir:

$$MSP = MFU - MNSP$$

Onde:

MSP = Massa do elemento traço no solo/poeira;

MFU = Massa do elemento traço nas fezes e urina;

MNSP = Massa do elemento traço proveniente de outras fontes.

A seguir, esta massa do elemento traço eliminado pelo organismo proveniente do solo/poeira ingerido é dividido pela concentração dele presente no solo/poeira, fornecendo a quantidade ingerida de solo/poeira:

$$S = MSP / CSP$$

Onde:

S = massa de solo/poeira ingerido;

CSP = concentração do elemento traço no solo/poeira.

Esta metodologia apresenta vantagens por ser baseada em medidas diretas de concentração, porém erros podem surgir por não contabilizar todas as fontes do elemento traço além da ingestão de solo/poeira, o que irá aumentar a ingestão estimada. Além disso, a quantidade de solo/poeira ingerida pode resultar em um número negativo devido às outras fontes contabilizadas do elemento traço e, assim, os parâmetros estatísticos são obtidos considerando estes valores negativos.

Metodologia de comparação de modelos biocinéticos: neste método as concentrações de um biomarcador encontradas em amostras de sangue ou urina são comparadas com as concentrações previstas por um modelo biocinético que fornece as concentrações esperadas do contaminante para ingestão de água, comida, ar, solo e poeira contaminada por via oral, dermal ou por inalação.

Segundo o *Exposure Factors Handbook* da EPA, uma das vantagens deste método é poder estimar a ingestão de solo e poeira para longos períodos, porém existem incertezas relacionadas tanto a medidas feitas durante o levantamento de dados quanto ao próprio modelo biocinético que pode não representar fielmente a população local.

Metodologia de Padrões de Atividade: esta metodologia, diferentemente das demais citadas acima, não é baseada em amostras biológicas, facilitando o processo de obtenção de dados e nele a ingestão de solo e poeira pode ser estimadas separadamente. O método se baseia na frequência em que os indivíduos levam a mão ou objetos à boca e o tempo que ficam em diversos locais, combinadas com suposições de parâmetros de transferência, como a aderência do solo à pele e outros fatores de exposição para definir valores de ingestão de solo e poeira.

Os dados são obtidos através de observações dos indivíduos (principalmente crianças) ou vídeos feitos de crianças que são posteriormente analisados manualmente ou por *softwares*, além de questionários e pesquisas feitas com adultos e crianças. As principais fontes de incertezas deste método são: a aplicação do questionário, — que podem fazer com que respostas enviesadas sejam fornecidas pelos entrevistados por buscarem uma resposta “correta” que nem sempre representa a verdade; — e as observações comportamentais das crianças podem ser comprometidas pela presença dos profissionais próximos, induzindo comportamentos não naturais.

Nos ERSHRE no âmbito do Rio Paraopeba para a determinação da taxa de ingestão de partículas de solo e poeira domiciliar, será utilizada a Metodologia de Padrões de Atividade,

As recomendações elaboradas pelo Exposure Factors Handbook indicam que, para ingestão de “Solo + Poeira”, considera-se o solo em ambientes residenciais internos e externos, poeira assentada nos mesmos ambientes, além de material particulado suspenso no ar. A ingestão de “Solo” considera uma combinação entre solo e poeira assentada em ambientes externos, sem distinção quanto à fonte primária. A ingestão de “Poeira” considera ambientes internos ou cenários onde se avalia meios de locomoção (veículos, ônibus etc.), incluindo o solo e poeira carregados para ambientes internos.

Detalhes adicionais são fornecidos por USEPA (2011), onde é assumido que a ingestão de solo corresponde a 45% e de poeira a 55%. O dado é extraído de USEPA (1994) *apud* USEPA (2011), e foi considerado que “representa (EPA’s) o melhor julgamento do peso para o propósito”, e é limitado pela ausência de dados.

11.2.2.2.2 Taxa de Ingestão de Água

A ingestão de água de uma população normalmente é medida em litros por dia e pode ser direta, indireta ou acidental. Direta é a ingestão de água como bebida; indireta é a ingestão de água em alimentos ou outras bebidas preparadas com água; e a ingestão acidental que corresponde à ingestão durante atividades recreativas em água superficial.

Para a ingestão direta e indireta os principais estudos apresentados pelo *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011) são baseados em questionários onde os entrevistados fornecem o dado de consumo de água diário, este método possui algumas incertezas devido ao fato de ser baseado na memória dos entrevistados.

Os resultados destes estudos são apresentados em função do tipo de consumo, direto ou indireto, bem como para toda a população (incluindo as pessoas que disseram não consumir água das fontes investigadas) ou apenas para os indivíduos que consumiam a água durante a pesquisa. Entretanto, a USEPA recomenda que seja utilizado o dado para toda a população, pois representam também as pessoas que podem começar a consumir essa água em algum momento.

Outra forma de ingestão de água tratada no *Exposure Factors Handbook*, é a ingestão acidental durante atividades de recreação em água superficial, a qual será

contabilizada conforme experimento descrito por Dufour et al. (2006, apud USEPA, 2011). Neste caso, a quantificação é difícil de ser feita, pois os métodos de medição não são diretos, entretanto, Dufour et al. (2006, apud USEPA, 2011) conduziu um experimento em 53 pessoas (12 adultos e 41 crianças), as quais ficaram 45 minutos em piscinas e a quantidade de água ingerida foi obtida através da medição de ácido cianúrico na urina dos participantes 24 horas após o experimento. Este ácido é um subproduto de desinfetantes utilizados em piscinas e não é metabolizado pelo corpo, além disso, o autor afirma que a absorção deste ácido pela pele é muito pequena e não interfere nos resultados.

11.2.2.2.3 Taxa de Exposição Dérmica (solo, água, vapores, resíduos, sedimento)

Outra forma de exposição a contaminantes é pelo contato dermal, onde a fase contaminada (solo, água, vapores, resíduos, sedimento) transmite as substâncias químicas para o organismo pelo contato com a pele.

A contaminação pelo contato dermal com água pode ocorrer durante banhos, ou em atividades recreativas na água, como nadar em piscinas ou rios e lagos contaminados; o contato com solo ocorre principalmente em locais abertos durante atividades relacionadas à jardinagem, construção ou recreativas; o contato com vapores e gases tóxicos está, principalmente, relacionado a atividades industriais e utilização de produtos industrializados; ainda em ambientes industriais e relacionados aos seus produtos pode ocorrer o contato com substâncias líquidas além de água; outra forma de contaminação dermal é o contato da pele com superfícies e/ou objetos contaminados, como roupas que foram impregnadas por pesticidas.

Devido a todos esses meios de contato, o cálculo da exposição dermal é realizado de uma forma diferente para cada um deles. Para o contato com líquidos é utilizada a concentração do contaminante no líquido, a espessura da película remanescente na pele e a área de contato. No caso de solo e poeira, a exposição é calculada com base na concentração do contaminante no solo/poeira, a quantidade que adere à superfície da pele e a área de contato. Para contatos contínuos com água (banhos, atividades recreativas) ou vapores (principalmente em meios industriais), a exposição é função da concentração do contaminante no meio e a área de contato com a pele. Para contatos com superfícies de

objetos contaminados, é preciso identificar a taxa de transferência do contaminante desta superfície para a pele, bem como a área de contato.

A seguir serão apresentados alguns métodos utilizados nos estudos selecionados pelo guia *Exposure Factors Handbook* para a determinação destes parâmetros necessários para o cálculo da exposição dermal.

O guia recomenda valores médios para a área total de exposição bem como as porcentagens que cada parte do corpo representa do total. Os principais métodos apresentados pelos estudos presentes no guia são baseados em técnicas de medidas ou estimações. Uma delas é o revestimento total ou de partes do corpo com uma substância com densidade e espessura conhecida, desta forma, com base na quantidade utilizada é possível calcular a área revestida; outra consiste em marcar a superfície do corpo com diversos pontos formando figuras geométricas, cujas áreas são calculadas e somadas.

Há também fórmulas teóricas para o cálculo da área total da superfície do corpo baseadas na altura e massa corpórea, Gehan e George (1970) propuseram a fórmula a seguir:

$$SA = K(W^{2/3})$$

Onde:

SA = área da superfície corpórea (m²);

K = constante;

W = massa corpórea (kg).

Além desta fórmula apresentada acima, o estudo de Du Bois (1989) propõe outra forma de calcular a área superficial do corpo, segundo a equação abaixo:

$$SA = a_0(H^{a_1})(W^{a_2})$$

Onde:

SA = área da superfície corpórea (m²);

H = altura (cm);

W = massa corpórea (kg);

a_0 , a_1 , a_2 = constantes obtidas a partir de uma amostra.

Os valores destas constantes podem ser recalculados para outras amostras e fornecer dados mais precisos para a população em estudo.

Para a determinação da aderência de sólidos à superfície da pele, os estudos levam em consideração fatores como: grau de atividade, sexo, idade, vestimenta e condições de campo. Para quantificar essa aderência, Kissel et al. (1996a) coletou diretamente o solo preso à pele de voluntários após a realização de diversas atividades que resultam nesse contato com o solo, como prática de esportes e atividades associadas à agricultura e jardinagem, além de atividades recreativas como brincar na lama. As partes do corpo monitoradas foram mãos, antebraços, pernas, faces e pés. A partir destas medidas são feitas as caracterizações estatísticas da quantidade de solo preso a cada parte do corpo durante cada atividade dadas em miligramas por centímetro quadrado (mg/cm^2). Outros autores como Shoaf et al. (2005a; 2005b, *apud* USEPA, 2011) e Holmes et al. (1999, *apud* USEPA, 2011), utilizaram métodos similares em suas pesquisas.

Para a retenção de líquidos na superfície da pele, o método exemplificado no guia e utilizado em U.S. EPA (1992) foi conduzido medindo a quantidade de seis tipos de líquidos retida na superfície das mãos (óleo mineral, óleo de cozinha, óleo de banho solúvel em água, emulsão 50:50 de óleo e água e solução de 50:50 de água e álcool) para cinco formas de exposição, são elas: contato com a pele seca; contato secundário com a pele ainda molhada pelo mesmo líquido; imersão da mão no líquido; contato ao manusear um pano molhado; contato durante a limpeza de superfícies com o líquido. Os resultados deste estudo são fornecidos a partir da densidade do líquido e concentração do contaminante pode-se estimar a quantidade do contaminante em contato com a pele.

11.2.2.2.4 Taxa de Ingestão de Alimentos

Outra importante fonte de contaminantes que será avaliada para determinação do risco de uma população é o consumo de alimentos. Eles podem ser contaminados de diversas formas, no caso de produtos vegetais como verduras, frutas, legumes as principais fontes de contaminantes são o solo em que são cultivados, a água subterrânea ou água utilizada na irrigação e utilização de pesticidas. Já alimentos de proveniência

animal como carnes (bovinas, suínas etc.), peixes, leite e ovos também podem estar contaminados pela presença da substância ao longo da cadeia alimentar.

O cálculo do ingresso de contaminantes no organismo pode ser realizado de diversas formas, utilizando informações de quantidade total de alimentos ingeridos ou, preferivelmente, separando os tipos de alimentos que são ingeridos com as respectivas concentrações de contaminantes em cada um deles.

Desta forma, para realizar uma avaliação de risco mais detalhada é preciso obter informações sobre as taxas de consumo da maior quantidade possível de alimento. O guia *Exposure Factors Handbook* apresenta, além do consumo total de alimentos, o consumo de peixes, frutas e vegetais, grãos, carnes, gorduras e laticínios.

As metodologias de obtenção dos dados de consumo de alimentos são baseadas em entrevistas e questionários onde são listados os tipos de alimentos e a quantidade consumida respondida por cada indivíduo, fornecendo medidas em gramas de alimento consumido por dia, normatizada pelo peso corpóreo (g/kg.dia). Após esse levantamento a forma ideal de tratamento dos dados é realizar a separação dos indivíduos em grupos de faixas etárias e comportamentos similares. Por exemplo, pressupõe-se que o consumo de peixes de uma população que pratica pesca recreativa ou tem a pesca como principal fonte de alimento, será maior que o consumo médio da população de um país no geral. Além disso, crianças tendem a ter um consumo de alimentos por unidade de peso corpóreo maior do que adultos, pois são menores e consequentemente mais leves.

Assim, com os dados de consumo de alimentos selecionados para representar a população de interesse da melhor forma possível, são calculados os ingressos de contaminantes para cada possível fonte. Como os dados podem ser apresentados já em função do peso corpóreo (g/kg.dia), nesses casos o cálculo do ingresso é realizado sem a divisão pelo peso corpóreo (BW), porém, se os dados forem apresentados apenas em quantidade consumida por dia (g/dia ou kg/dia) o cálculo do ingresso deve ser realizado com a divisão pelo peso corpóreo.

Dados obtidos por NHANES (US.EPA, 2006b apud USEPA, 2011) foram gerados através de monitoramentos de curto prazo e podem não refletir a distribuição da ingestão diária em longo prazo. Porém, a ingestão de frutas ao longo de um ano ocorre com mínima sazonalidade, e o levantamento de curto prazo pode ser representativo a uma distribuição anual (USEPA, 2011).

Os valores para ingestão de leite e ovos para todas as faixas etárias de acordo com o sexo podem ser encontrados em USDA (1980) apud USEPA (2011). Os dados representam uma dieta diária e podem não refletir o consumo desses alimentos em longo termo, além de não serem valores normalizados por peso corporal. Para acessar os dados e critérios completos utilizados no estudo, consultar Capítulo 11 do *Exposure Factors Handbook* (USEPA, 2011).

O *Exposure Factors Handbook* (US.EPA, 2011) apresenta valores referentes ao consumo de peixes, os quais são apresentados por estados localizados nos Estados Unidos, enquanto a ANVISA apresenta valores oriundos da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF-2008/2009).

Os dados americanos apresentam uma variação de 14 g/dia em Minnesota (até 14 anos, 95 percentil) a 61 g/dia em Indiana (todos os entrevistados, 95 percentil). Os dados nacionais apresentam valores mínimos mais restritivos e direcionados para peixe de água doce, e serão adotados para cálculo do risco por melhor caracterizarem a população local.

Dessa forma, considerando o peso para crianças de 40 kg e para adultos 80 kg, a taxa de consumo de peixe de água doce por dia será de 30,4 g/dia para crianças e 60,8 g/dia para adultos e trabalhadores (rurais, comerciais e de obras civis). Para esse cálculo considera-se o 97,5 percentil, indicando um caráter conservador do resultado.

11.3 ANÁLISE DE TOXICIDADE

A avaliação de toxicidade caracteriza a relação entre a magnitude da exposição a uma SQI e a natureza e a magnitude de efeitos adversos à saúde que podem resultar de tal exposição. Os critérios de toxicidade para uso em avaliação de risco podem ser baseados em dados epidemiológicos, estudos de exposição humana em curto prazo ou estudos de toxicidade subcrônica ou crônica em animais.

A toxicidade química é dividida em duas categorias, carcinogênica e não carcinogênica, com base no tipo de efeito adverso exercido sobre a saúde. Os riscos à saúde são calculados de modo diferente para esses dois tipos de efeitos, porque seus critérios de toxicidade são baseados em mecanismos de suposições diferentes e expressos em unidades diferentes.

11.3.1 Estudo do Perfil Toxicológico

O estudo do perfil toxicológico de cada SQI consistirá na caracterização das fases de exposição (contato do organismo com a SQI), da toxicocinética (destino do contaminante após seu contato com o organismo – processos de absorção, distribuição, acumulação, biotransformação e eliminação), da toxicodinâmica (mecanismos de ação da SQI no organismo e aparecimento de efeitos nocivos decorrentes da ação tóxica) e a clínica (sinais e sintomas, ou alterações detectáveis, que caracterizam os efeitos deletérios causados no organismo).

Será utilizada como fonte bibliográfica primária para o levantamento dos perfis toxicológicos das substâncias químicas de interesse a versão mais atualizada dos perfis toxicológicos compilados pela ATSDR, disponíveis no website: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html>. Na ausência de perfis toxicológicos nessa fonte primária, serão utilizadas informações disponíveis nas seguintes fontes, em ordem de prioridade: Sistema Integrado de Informações sobre Risco (IRIS, *Integrated Risk Information System* - <https://www.epa.gov/iris>) da US EPA; informações do INCHEM (*Internationally Peer Reviewed Chemical Safety Information* - <http://www.inchem.org>) do Programa Internacional de Segurança Química (IPCS, *International Programme on Chemical Safety*); informações da Rede de Dados Toxicológicos (TOXNET, *Toxicology Data Network* - <https://infocus.nlm.nih.gov>); informações da *International Agency for Research on Cancer* (IARC); informações da *World Health Organization* (WHO); e, as monografias da Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer* - <https://www.iarc.who.int>).

Caso seja necessário, outras fontes de literatura sobre os perfis toxicológicos das substâncias químicas de interesse poderão ser utilizadas, respeitando a ordem de prioridade apresentada anteriormente.

O Apêndice 06 apresenta o perfil de toxicidade dos metais a serem considerados nos Estudos de ARSH que serão desenvolvidos para a Bacia do Rio Paraopeba, bem como características físico-químicas, consequências da exposição e comportamento no meio físico a partir dos perfis toxicológicos disponibilizados no *Integrated Risk Information System* (IRIS) e pela *Agency of Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR).

11.3.2 Identificação dos Efeitos sobre a Saúde

Serão discutidos os possíveis efeitos à saúde relacionados à exposição às substâncias químicas de interesse. Esses efeitos à saúde serão classificados como efeitos carcinogênicos e não-carcinogênicos, sendo detalhadas, com base nas evidências científicas apresentadas nos perfis toxicológicos das substâncias químicas de interesse, as rotas de exposição que estão associadas a esses efeitos. Adicionalmente, esses efeitos serão discutidos em termos de efeitos crônicos, sub-crônicos ou agudos.

11.3.3 Parâmetros Toxicológicos

11.3.3.1 Efeitos Não Carcinogênicos

Um efeito não carcinogênico é definido como qualquer resposta adversa a um composto químico que não seja câncer. Qualquer composto químico pode causar efeitos adversos à saúde se administrado numa dose suficientemente alta. Quando a dose é suficientemente baixa nenhum efeito adverso é observado. Assim, para caracterizar os efeitos não carcinogênicos de um composto químico, o parâmetro chave é a dose limite a partir da qual o primeiro efeito adverso torna-se evidente.

A dose limite é tipicamente estimada a partir de dados toxicológicos (derivados de estudos em humanos e/ou animais) pela determinação da dose mais alta que não produz um efeito adverso observável à saúde (o “Nível Sem Efeito Adverso Observado” - “No-Observed-Adverse-Effect-Level” [NOAEL]) ou se não houver um NOAEL disponível, a dose mais baixa na qual um efeito adverso é observado (o “Nível Mais Baixo de Efeito Adverso Observado” - “Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level” [LOAEL]). Visando assegurar proteção a receptores potenciais particularmente sensíveis, avaliações de risco não carcinogênico não são baseadas diretamente no nível limite de exposição, mas num valor mais baixo (mais restritivo) referido como a Dose de Referência (RfD).

A RfD é definida como uma estimativa do nível diário de exposição durante toda a vida (expressa em unidades de mg de composto químico/kg de massa corpórea/dia), incluindo subgrupos sensíveis que provavelmente sejam isentos de risco apreciável de efeitos deletérios (USEPA 1989a).

$$\text{RfD}(\text{mg/kg/day}) = \frac{\text{NOEL}(\text{mg/kg/day})}{\text{UF}_{\text{inter}} \cdot \text{UF}_{\text{intra}} \cdot \text{UF}_{\text{other}}}$$

Os fatores de incerteza servem para auxiliar na interpretação de que os humanos podem ser mais ou menos sensíveis do que a cobaia avaliada no estudo de Dose vs. Resposta, sendo assim, um fator de incerteza de 10 vezes é normalmente aplicado ao NOEL. Este fator de incerteza é o UF_{inter} (fator de incerteza interespécies). O UF_{intra} (fator de incerteza intraespécie) também é aplicado com valor de 10 vezes para explicar o fato de que alguns humanos podem ser substancialmente mais sensíveis aos efeitos das substâncias do que outros. Fatores de incerteza adicionais (UF_{other}) também podem ser aplicados.

Similarmente, concentrações de referência (RfCs) são concentrações no ar (em unidades de mg/m^3) que representam uma exposição que provavelmente seja isenta de risco apreciável de efeitos deletérios. As RfDs e RfCs são usualmente derivadas partir de NOAELs (ou LOAELs, se NOAELs confiáveis não estão disponíveis) a partir de estudos nas espécies mais sensíveis, linhagens e sexo do animal experimental, com base na suposição de que os humanos não são mais sensíveis do que as mais sensíveis espécies animais testadas. Estes critérios incorporam uma série de fatores de incerteza que representam a variabilidade entre e intra-espécies e a qualidade e a integridade do banco de dados toxicológicos:

- (a) Animais a humanos;
- (b) Altos níveis experimentais até níveis de efeitos nulos em humanos;
- (c) Durações de exposição de curto até longo prazo;
- (d) Diferenças entre indivíduos (subpopulações sensíveis);
- (e) Suficiência do banco de dados;
- (f) Fator modificante (incertezas adicionais).

Para definição das RfC será utilizada a abordagem descrita no RAGS F - Inhalation Risk Assessment (US.EPA, 2009), bem como no *Integrated Risk Information System* – IRIS (<https://www.epa.gov/iris>).

A cada um desses fatores de incerteza é designado um valor de 1 a 10. Se estudos em humanos estão disponíveis e as observações consideradas confiáveis, o fator de

incerteza pode ser tão pequeno quanto 1. Aos fatores de incerteza nunca é alocado um valor menor do que 1, mesmo quando se sabe que os humanos são menos sensíveis do que espécies animais sob teste.

Dividindo-se o NOAEL ou o LOAEL pelo produto de todos os fatores de incerteza, assegura-se que o RfD ou o RfC não é mais alto do que o limite ou o NOAEL na espécie animal mais sensível testada. Desse modo, há uma “margem de segurança” embutida na RfD ou na RfC e, doses iguais ou menores que a RfD ou a RfC são virtualmente certas de não apresentar nenhum efeito adverso em humanos. Enquanto a probabilidade de um efeito adverso aumenta em doses maiores do que a RfD ou a RfC, é importante reconhecer que, diferentemente da avaliação de risco de câncer sem limite, este aumento não representa uma probabilidade estatística de efeito adverso.

Outro indicador de efeitos não carcinogênicos é o Nível de Risco Mínimo (Minimum Risk Level – MRL). Conforme Ministério da Saúde (2010), o MRL “é definido como uma estimativa de exposição diária humana a uma substância perigosa que provavelmente não trará risco apreciável de efeito adverso diferente de câncer, considerando uma duração específica de exposição (aguda de 1 a 14 dias; intermediária de 15 a 364 dias; e crônica de 365 dias ou mais) para uma determinada via de exposição. O MRL foi criado para dar ideia do perigo que representa cada substância. Exposições acima do MRL não significam que ocorrerão efeitos adversos. É um indicador de perigo e quer dizer que exposições até esse nível provavelmente não acarretarão efeito adverso inclusive à pessoa mais sensível. O MRL é baseado no NOAEL do estudo que menor dose utilizou para verificar o efeito adverso, associado aos graus de incerteza. Quando se dispõe de informações suficientes de diversos estudos em animais, em diversas espécies, é utilizado o NOAEL. O MRL é produzido dividindo-se o NOAEL pelos fatores de incerteza. Em geral, quando se usa o NOAEL, os fatores de incerteza são dois, agregando um fator 10 pela extrapolação de animais para humanos e outro fator 10 pela variabilidade e suscetibilidades humanas”.

11.3.3.2 Efeitos Carcinogênicos

Cânceres são geralmente definidos como doenças de mutação, afetando o crescimento e a diferenciação das células. A evidência da carcinogenicidade de um composto químico em humanos é derivada de duas fontes: estudos crônicos em animais de laboratório e estudos de epidemiologia em humanos, nos quais uma incidência

aumentada de câncer está associada a uma exposição (usualmente ocupacional) ao produto químico.

A abordagem da USEPA para avaliar riscos humanos associados à exposição a carcinógenos sofreu mudanças significativas desde sua origem nos anos 1980. Notadamente, a orientação anterior para esse processo (USEPA 1989a) foi recentemente substituída por uma abordagem significativamente diferente baseada nos extraordinários progressos na compreensão científica da carcinogênese (USEPA 2005c). Em contraste aos efeitos não carcinogênicos, a suposição da política tradicional da USEPA era a de que não há limite para respostas carcinogênicas, isto é, era considerado que qualquer dose de um carcinógeno introduz algum risco finito de câncer. Além disso, era assumido tipicamente que dados epidemiológicos negativos, quando há dados positivos em animais, não constituem evidência de não carcinogenicidade em humanos. Modelos matemáticos são usados para extrapolar desde as altas doses experimentais até as baixas doses no meio ambiente, pois os riscos a baixos níveis de exposição normalmente encontrados por humanos são difíceis de quantificar diretamente, tanto por estudos em animais ou epidemiológicos. A inclinação da curva extrapolada de dose oral resposta é usada para calcular o fator de inclinação do câncer oral (SF_0), que define o risco incremental de câncer durante a vida por unidade de carcinógeno (em unidades de risco por mg/kg-dia).

Para exposições de inalação, a inclinação da curva extrapolada de dose-resposta é usada para calcular a Unidade de Risco para Inalação (IUR), em unidades por $\mu\text{g}/\text{m}^3$. O modelo multi-estágio linearizado para extrapolação de baixa-dose mais frequentemente usado pela USEPA no passado (USEPA 1989a) é um dos mais conservadores disponíveis e leva a uma estimativa de risco na faixa alta (o UCL 95% da inclinação da dose-resposta animal modelada). Sob a suposição de linearidade dose-resposta sem limite, a probabilidade de que a potencialidade verdadeira seja maior que a estimada é, assim, de apenas 5%. É provável que a potencialidade efetiva (e o risco resultante) seja menor e poderia, eventualmente, ser zero. Para definição das IUR será utilizada a abordagem descrita no RAGS F - Inhalation Risk Assessment (US.EPA, 2009), bem como no *Integrated Risk Information System – IRIS* (<https://www.epa.gov/iris>).

A orientação presente para avaliação de risco carcinogênico possibilita a derivação de relações dose-resposta usando procedimentos de extrapolação de baixa dose resposta biologicamente mais significativos, conforme indicado pela natureza e qualidade do banco de dados (USEPA 2005c). Mais importante ainda, é agora geralmente aceito

que (1) alguns tipos compostos químicos podem causar câncer por meio de um modo de ação não linear, tipo limite; (2) alguns tipos de câncer em roedores ocorrem por modos de ação que não funcionam em humanos; e (3) precisam ser levadas em consideração importantes diferenças de espécies em farmacocinética e susceptibilidade. Ademais, na ausência de dados farmacocinéticos, a extrapolação entre espécies é agora baseada em (peso corpóreo), em vez de área superficial, que sozinha resultaria numa redução de duas a quatro vezes nas estimativas de risco.

Apenas poucos compostos químicos sofreram processo rigoroso de reavaliação, necessário para estimar seu potencial de carcinogenicidade humana, porque a nova orientação foi só recentemente finalizada. Assim, os SFs e URFs existentes para todas as SQIs estimados para a avaliação de risco foram desenvolvidos usando a metodologia superada.

11.3.4 Análise de Toxicidade para o Chumbo

Conforme descrito pela US.EPA, é inadequado derivar uma dose de referência (RfD) para chumbo com objetivo de avaliar a exposição de humanos ao chumbo encontrado em compartimentos do meio físico no meio contaminado, logo, será utilizado como biomarcador a concentração de chumbo no sangue. Neste contexto, serão utilizados modelos biocinéticos que permitem modelar e prever os níveis de chumbo no sangue associados às exposições de chumbo no meio físico.

Para avaliação do risco potencial a receptores expostos ao chumbo, foram utilizados os seguintes modelos:

- *Adult Lead Models (ALM)*;
- *Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model*.

O ALM é um modelo biocinético desenvolvido para avaliar os riscos associados à exposição de chumbo em solo não residencial para adultos e crianças acima de 7 anos de idade, tendo como último receptor o feto no útero de mulheres grávidas, que podem ser alvos da transferência de chumbo. O Centro de Controle de Doenças americano (CDC) estabeleceu, em âmbito federal, que o limite de preocupação é de 10 µg/dL no sangue. Porém, conforme destacado na página *online* a USEPA (<https://www.epa.gov/superfund/lead-superfund-sites-software-and-users->

[manuals#recommend](#)), evidências científicas recentes tem demonstrado efeitos adversos a concentrações abaixo do limite de preocupação, chegando até 5 µg/dL e possivelmente abaixo deste valor.

Logo, para o cálculo de risco de chumbo para crianças acima de 7 anos e adultos, será utilizado como referência para risco aceitável o valor de 5 µg/dL, utilizando o *software* disponibilizado na página *online* supracitada. Serão calculados os riscos potenciais para chumbo utilizando as concentrações de solo e poeira encontradas acima de seus respectivos PLA. Os parâmetros de taxa de ingestão de solo (IR), frequência de exposição (EF) e tempo médio (AT) a serem utilizados para os cálculos neste modelo serão os mesmos utilizados para a quantificação de risco dos outros metais.

11.3.5 Avaliação Toxicológica Detalhada

A avaliação toxicológica detalhada seguirá os procedimentos descritos nas seções 8.3 a 8.7 do documento “*Public Health Assessment Guidance Manual (Update)*” da ATSDR (2005), incluindo:

- Avaliação crítica dos estudos científicos utilizados para a definição dos valores de referência de saúde, levando em consideração as condições experimentais, as populações avaliadas pelos estudos e a forma química da substância utilizada para a determinação do modelo dose-resposta;
- Comparação das doses de exposição calculadas com os dados de estudos dose-resposta disponíveis para a substância química de interesse;
- Avaliação de fatores que possam influenciar a resposta toxicológica da exposição à substância química de interesse, levando em consideração aspectos de biodisponibilidade e essencialidade;
- Determinar a necessidade de avaliação de dados de efeitos à saúde específicos da área alvo, incluindo dados de mortalidade, morbidade ou biomonitoramento;
- Consolidação das informações geradas na análise toxicológica detalhada.

As conclusões da avaliação toxicológica detalhada correspondem a uma descrição qualitativa das evidências que permitem avaliar se as condições de exposição estimadas para a área alvo são de natureza, frequência e magnitude suficiente para representar implicações à saúde humana.

11.4 CARACTERIZAÇÃO DO RISCO

11.4.1 Caracterização do Risco Carcinogênico

Para efeitos carcinogênicos, as doses de exposição estimadas serão utilizadas para o cálculo do nível de risco, que será feito através da multiplicação da dose pelo fator de carcinogenicidade (*slope factor*). Os fatores de carcinogenicidade a serem utilizados serão os obtidos durante a etapa de levantamento do perfil toxicológico da substância química de interesse. Na inexistência de fatores de carcinogenicidade, os valores de unidade de risco (UR) do IRIS da US.EPA serão utilizados para o cálculo do fator de carcinogenicidade.

O nível de risco calculado será comparado com o nível de risco aceitável para efeitos carcinogênicos de 1×10^{-5} , seguindo orientação da Resolução CONAMA nº 420/2009.

Para as substâncias químicas de interesse que apresentaram excedência aos valores de referência de saúde ou ao nível de risco aceitável para uma determinada rota de exposição, será realizada a avaliação toxicológica detalhada, conforme capítulo 8 do documento “*Public Health Assessment Guidance Manual (Update)*” da *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)* de 2005.

Adicionalmente, após a quantificação do risco individual para cada SQI avaliada, será quantificado o risco cumulativo.

Os resultados da comparação das doses de exposição estimadas com os valores de referência de saúde e níveis de risco aceitáveis serão sumarizados conforme as recomendações da ATSDR (2005):

- A avaliação de risco à saúde humana deve incluir um resumo do processo de comparação das doses de exposição com os valores de referência de saúde. Esse resumo deve ser escrito em termos não-técnicos e deve incluir uma descrição do uso e das limitações desse tipo de comparação;
- Esse resumo deve salientar que o processo de estimativa das doses de exposição e comparação com os valores de referência é uma etapa de triagem das substâncias químicas a serem avaliadas detalhadamente, enfatizando que esse processo de triagem não identifica efeitos adversos à saúde (doenças e agravos);

- O documento de avaliação de risco à saúde humana deve indicar claramente todas as considerações utilizadas para a seleção das concentrações das substâncias químicas de interesse, valores de referência ambientais, variáveis para a estimativa da dose de exposição e valores de referência de saúde;

Deve também ser indicado claramente quais substâncias foram selecionadas para uma avaliação mais detalhada da exposição e o porquê dessa seleção; assim como quais substâncias foram determinadas como não tendo potencial de representar perigo à saúde e o porquê.

11.4.2 Caracterização do Risco não Carcinogênico

Para efeitos não-carcinogênicos, as doses de exposição estimadas serão comparadas com valores (doses) de referência de saúde.

Os valores de referência de saúde a serem utilizados são, em ordem de prioridade: Níveis de Risco Mínimo (MRL) da ATSDR; Doses de Referência da US.EPA; os *Provisional Peer Reviewed Toxicity Values* (PPRTVs) da US EPA; e o Programa Internacional em Segurança Química (INCHEM). Outras fontes de valores de referência de saúde poderão ser utilizadas, caso necessário. Todas as premissas e orientações de utilização dos valores de referência de saúde definidos pelos órgãos responsáveis serão seguidos.

Para a comparação da dose de exposição com o valor de referência de saúde, será feita a divisão das doses de exposição calculadas pelo valor de referência de saúde selecionado (quociente de periculosidade), sendo que, seguindo orientação da Resolução CONAMA nº 420/2009 e ATSDR (2005):

Na verificação de valores inferiores a 1, que indica que a dose de exposição calculada é menor que o valor de referência de saúde, será concluído que a substância química de interesse não possui potencial de representar perigo à saúde;

Na verificação de valores superiores a 1, que indica que a dose de exposição calculada é maior que o valor de referência de saúde, será realizada uma avaliação mais detalhada da exposição estimada, conforme recomendação ATSDR (2005).

11.5 Análise de Incertezas e Sensibilidade

11.5.1 Incertezas

A Análise de Incertezas e Sensibilidade será desenvolvida com base na metodologia descrita nos itens 6.8 e 7.6 “*Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/540/1-89/002). PART A, Volume I*” e suas posteriores revisões. Adicionalmente serão consideradas as premissas definidas no *Guidance on Risk Characterization for Risk Managers and Risk Assessors (US.EPA, 1992)*.

A etapa da análise de incertezas consiste para a ARSH no âmbito dos ERSHRE, a serem desenvolvidos para a Bacia do Rio Paraopeba, e será dividida nas seguintes tarefas:

1. Análise crítica dos dados secundários validados obtidos na etapa de Compilação Análise e Validação de Dados;
2. Análise crítica dos dados primários validados obtidos pela execução do Plano de Investigação para meio Ambiente;
3. Análise crítica das premissas utilizadas para o desenvolvimento do Modelo Conceitual da Área (MCA_{MA}), bem como os critérios para definição de Substâncias Químicas de Interesse (SQI);
4. Análise crítica das premissas utilizadas para definição dos receptores humanos;
5. Análise crítica das premissas utilizadas para definição dos pontos de exposição (PDE);
6. Análise crítica de incertezas associadas à etapa de avaliação da exposição, como consequência da incerteza nos dados secundários e primários usados para estimar as concentrações ou doses de exposição;
7. Análise crítica das premissas utilizadas para definição dos dados toxicológicos a serem utilizados no cálculo do risco carcinogênico e não carcinogênico. Nesta tarefa também serão analisadas incertezas associadas às estimativas de risco quando ocorrem exposições simultâneas a várias SQIs.

As análises críticas descritas acima terão caráter qualitativo e objetivaram identificar incertezas técnicas no processo de consolidação e geração de dados para execução dos Estudos de ARSH.

Para minimização ou eliminação das incertezas identificadas, serão utilizadas duas abordagens com base na quantificação do risco à saúde humana:

1. Utilizar vários pontos de exposição para mesma rota de exposição prevista no MCAMA, visando estimar o risco para estes pontos de exposição a partir de diferentes dados secundários e primários;
2. Conduzir uma análise minimização ou eliminação de sensibilidade para prever a distribuição dos riscos à saúde humana calculados para diferentes níveis de exposição.

11.5.2 Sensibilidade

A análise de sensibilidade, utilizada para mitigação ou eliminação de incertezas, será desenvolvida com o objetivo de identificar os parâmetros de cálculo utilizados para quantificação da dose de exposição. Neste caso, a análise de sensibilidade será realizada através da Avaliação de Risco Probabilística (PRA).

A PRA é uma avaliação de risco que usa distribuições de probabilidade para caracterizar variações ou incertezas nas estimativas de risco. Serão utilizadas uma ou mais variáveis das equações para quantificação do risco como distribuição de probabilidade, substituindo desta forma o valor único utilizado anteriormente. Sendo, assim, o resultado desta etapa será um intervalo ou distribuição de probabilidade dos riscos quantificados para cada cenário de exposição válido.

A Avaliação de Risco Probabilística será desenvolvida com base na metodologia descrita no “U.S. EPA. *Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA 540-R-02-002). PART A, Volume III. Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment*” e suas posteriores revisões.

Os objetivos da PRA são:

1. Descrever quantitativamente o grau de variabilidade e incerteza nas estimativas de risco para efeitos adversos para saúde humana, fornecendo desta forma uma caracterização abrangente do risco;

2. Avaliar a utilização dos parâmetros exposicionais com valores que representem a Máxima Exposição Razoável (RME);
3. Avaliar a utilização dos parâmetros exposicionais com valores que representem o perfil exposicional específico da AEMA em estudo;
4. Definir os valores para os parâmetros exposicionais que representam o trecho em estudo com limite de confiança de 95%.

Serão utilizadas Simulações de Monte Carlo para desenvolvimento da PRA que consiste num processo de iterações matemáticas para resolução da fórmula de cálculo da dose de exposição, variando-se os valores dos parâmetros de entrada, dentro de uma determinada faixa aceitável, até que o resultado destas iterações identifique faixas de tendência aceitável para os resultados. Para o desenvolvimento da PRA serão utilizadas rotinas desenvolvidas em linguagem de programação R (multi-paradigma orientada a objetos) considerando a metodologia especificada nos documentos:

- *Guiding Principles for Monte Carlo Analysis – US EPA, 1997b.*
- *Risk Assessment Forum White Paper: Probabilistic Risk Assessment Methods and Case Studies – US EPA, 2014b.*

A Ferramenta de Cálculo para ARSH desenvolvida para os ERSHRE no âmbito da bacia do Rio Paraopeba, a qual é munida do equacionamento necessário para a análise de *Monte Carlo*, será utilizada para a análise de sensibilidade com base na PRA. Os resultados da análise de incerteza e sensibilidade serão integrados com o objetivo de estabelecer quais limitações estão presentes nos resultados da avaliação de risco, considerando análise das aproximações qualitativas/semiquantitativas/quantitativas que podem ter influenciado diretamente nos resultados da quantificação do risco. Caso seja considerado que o nível de incerteza é inaceitável, estudos complementares poderão ser necessários.

11.6 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

As conclusões das etapas anteriores do estudo de avaliação de risco à saúde humana serão dimensionadas conforme estrutura recomendada pela metodologia *RAGS Human Health* (US.EPA, 1989a).

As recomendações e conclusões serão desenvolvidas visando o estabelecimento de critérios e ações voltadas para gestão e mitigação a níveis aceitáveis dos riscos teóricos

calculados, os quais serão tratados no Plano de Gestão Ambiental de forma a estabelecer medidas de controle institucional, medidas de engenharia, medidas de remediação, medidas monitoramento, medidas de comunicações do risco e medidas de monitoramento ambiental para a área em estudo.

Sendo assim, todas as ações de reabilitação ambiental a serem dimensionadas no Plano de Gestão Ambiental, visando à mitigação do risco teórico a níveis aceitáveis, serão integradas ao Plano de Reparação Ambiental Integral da Bacia do Rio Paraopeba.

12 REFERÊNCIAS

- Absher MP, Hemenway DR, Leslie KO, et al. 1992. Intrathoracic distribution and transport of aerosolized silica in the rat. *Exp Lung Res* 18(5):743-757.
- AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUA (ANA). 2011. “Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras. Água, Sedimento, Comunidades Aquáticas e Efluentes Líquidos”. Brasília, DF.
- AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS (ANA). Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras - Água, sedimento, comunidades aquáticas e efluentes líquidos. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). Brasília, 2011.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). “Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 42”. Brasília, 29 de agosto de 2013. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0042_29_08_2013.pdf/c5a17d2d-a415-4330-90db-66b3f35d9fbd.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia nº 19/2019 – Versão 1. Coleta, acondicionamento, transporte, recepção e destinação de amostras para análises laboratoriais no âmbito do sistema nacional de vigilância sanitária. Brasília, 2019.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). 2005. “Public Health Assessment Guidance Manual (Update)”. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA, January 2005.
- ALBUJA, L. 1999. Murciélagos del Ecuador. 2da Edición, Cicetronic Cía. Ltda. Offset Quito, Ecuador.
- Arcus-Arth, A; Blaisdell, RJ. 2007. Statistical distributions of daily breathing rates for narrow age groups of infants and children. *Risk Anal* 27: 97-110. <http://dx.doi.org/10.1111/j.15396924.2006.00862.x>.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 10.004:2004 “Resíduos Sólidos - Classificação”. Rio de Janeiro, 2004.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 10.005:2004. “Procedimento para obtenção de extrato lixiviado de resíduos sólidos”. Rio de Janeiro, 2004.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 10.006:2004 “Procedimento para obtenção de extrato solubilizado de resíduos sólidos”. Rio de Janeiro, 2004.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 10.007:2004 “Amostragem de resíduos sólidos”. Rio de Janeiro, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.492:2007 “Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental - Procedimento”. Rio de Janeiro, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.495-1:2007 “Poços de monitoramento de águas subterrâneas em aquíferos granulados. Parte 1: Projeto e construção”. Rio de Janeiro, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.495-2:2008 “Poços de monitoramento de águas subterrâneas em aquíferos granulados. Parte 2: Desenvolvimento”. Rio de Janeiro, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.515-1:2007 Versão Corrigida:2011 “Passivo ambiental em solo e água subterrânea- Parte 1: Avaliação preliminar”. Rio de Janeiro, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.515-2:2011 “Passivo ambiental em solo e água subterrânea- Parte 2: Investigação confirmatória”. Rio de Janeiro, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.515-3:2013 “Passivo ambiental em solo e água subterrânea- Parte 3: Investigação detalhada”. Rio de Janeiro, 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.847:2010 “Amostragem de água subterrânea em poços de monitoramento - Métodos de purga”. Rio de Janeiro, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 16.209:2013 “Avaliação de risco a saúde humana para fins de gerenciamento de áreas contaminadas”. Rio de Janeiro, 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 16.435:2015 “Controle da qualidade na amostragem para fins de investigação de áreas contaminadas – Procedimento”. Rio de Janeiro, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 9.897:1987 “Planejamento de amostragem de efluentes líquidos e corpos receptores - Procedimento”. 1987.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 9.898:1987 “Preservação e técnicas de amostragem de afluente líquidos e corpos receptores - Procedimento”. 1987.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR ISO/IEC 17.025:2017 “Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração”. Rio de Janeiro, 2017.

ASTM International, 2021. D7144-21 “Standard Practice for Collection of Surface Dust by Micro-vacuum Sampling for Subsequent Metals and Metalloids Determination”.

ASTM INTERNATIONAL. 2006. ASTM D 6634-01 “Standard Practice for the Selection of Purging and Sampling Devices for Groundwater Monitoring Wells”. 2016.

ÁSTUA, D.; MOURA, R.; GRELLE, C. E. V.; FONSECA, M. 2006. Influence of Baits, Trap Type, and Position for Small Mammals Capture in a Brazilian Lowland Atlantic Forest. Bol. Mus. Biol. Mello Leitão, v. 19, p. 31-44.

ATSDR. (2019). Toxicological profile for sílica. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. NY-US.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2022). Toxicological Profile for Mercury. Draft for Public Comment.

Beckett W, Abraham J, Becklake M, et al. 1997. Adverse effects of crystalline silica exposure. Am J Respir Crit Care Med 155(2):761-768.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução nº 588, de 12 de julho de 2018. Disponível em: <<https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2019/02/Reso588.pdf>>. Acesso em: 13.05.2020.

BRASIL. Decreto Nº 55.871. Brasília, 26 de março de 1965.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). 2010. Diretrizes para elaboração de estudo de avaliação de risco à saúde humana por exposição a contaminantes químicos. Brasília. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/06/Avaliacao-de-Risco---Diretrizes-MS.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). 2014. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Plano de Resposta às Emergências em Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. – Brasília: Ministério da Saúde, 44 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria de Consolidação Nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 888, de 04 de maio de 2021-Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Diário Oficial da União, 2021

Brochu, P; Ducre-Robitaille, JF; Brodeur, J. 2006a. Physiological daily inhalation rates for free-living pregnant and lactating adolescents and women aged 11 to 55 years, using data from doubly labeled water measurements for use in health risk assessment. Hum Ecol Risk Assess 12: 702-735. <http://dx.doi.org/10.1080/10807030600801592>.

Brochu, P; Ducré-Robitaille, JF; Brodeur, J. 2006b. Physiological daily inhalation rates for free-living individuals aged 1 month to 96 years, using data from doubly labeled water measurements: A proposal for air quality criteria, standard calculations and health risk assessment. *Hum Ecol Risk Assess* 12: 675701. <http://dx.doi.org/10.1080/10807030600801550>.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. 2006. *Estatística Básica*. São Paulo: Editora Saraiva (5ª Edição).

CÂMARA, Gilberto et al. *Análise espacial de áreas. Análise espacial de dados geográficos*, v. 2, cp. 5, 2004.

CAMBARDELLA, C.A.; MOORMAN, T.B.; NOVAK, J.M.; PARKIN, T.B.; KARLEN, D.L., et al. Field-Scale Variability of Soil Properties in Central Iowa Soils. *Soil Science Society of America Journal*, v. 58, n. 5, p. 1501-1511, 1994.

CASTIEL, L. D.; VASCONCELLOS-SILVA, P. R.; MORAES, D. R. de. 2017. Micromortevida Severina? A comunicação preemptiva dos riscos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 33, n. 8, e00016017, 2017 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000803002&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Apr. 2020. Epub Aug 21, 2017.

CHEIDA, C. C.; RODRIGUES, F. H. G. 2010. Introdução às técnicas de estudo em campo para mamíferos carnívoros terrestres. In: REIS, N. R.; PERACCHI, A. L.; ROSSANEIS, B. K.; FREGONEZI, M. N. (Eds.). *Técnicas de estudos aplicadas aos mamíferos silvestres brasileiros*. Rio de Janeiro: Technical Books Editora, 275 p.

COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO (CETESB). *Decisão de Diretoria nº 038/2017/C*. São Paulo, 2017.

CONSELHO ESTADUAL DE POLÍTICA AMBIENTAL (COPAM). “Deliberação Normativa COPAM nº 02”. Minas Gerias, 08 de setembro de 2010. Disponível em: <http://www.siam.mg.gov.br/sla/download.pdf?idNorma=14670>.

CONSELHO ESTADUAL DE POLÍTICA AMBIENTAL (COPAM). “Deliberação Normativa COPAM nº 166”. Minas Gerias, 29 de junho de 2011. Disponível em: <http://www.siam.mg.gov.br/sla/download.pdf?idNorma=18414>.

CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA). *Normativas nº 37*, de janeiro de 2018. Diretriz da prática de eutanásia do Concea. 2018.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). “Resolução Nº 357”. Brasil, 17 de março de 2005. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=459>.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). “Resolução Nº 396”. Brasil, 3 de abril de 2008. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=562>

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). “Resolução Nº 420”. Brasil, 28 de dezembro de 2009. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=620>

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). “Resolução Nº 454”. Brasil, 01 de novembro de 2012. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=693>

CORREIA, P. 2010. Modelação e Estimacão: uma introducão à geoestatística. 1ª. ed. Paraná: LEG UFPR. 80 p. v. 1.

COSTA, H. C.; BÉRNILS, R. S. 2015. Répteis brasileiros: Lista de espécies 2015. Herpetologia Brasileira, v. 4, p. 75- 93.

Dobbie JW, Smith MJ. 1982. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: the missing factor in analgesic nephropathy. *Scott Med J* 27(1):10-16.

DU BOIS, D; DU BOIS, EF. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5: 303-311; discussion 312-303.

Du Bois, D; Du Bois, EF. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5: 303-311; discussion 312-303.

Dufour, AP; Evans, O; Behymer, TD; Cantú, R. 2006. Water ingestion during swimming activities in a pool: a pilot study. *J Water Health* 4: 425-430.

EPA. United States Environmental Protection Agency. Basic information about Mercury. Disponível em: <https://www.epa.gov/mercury/basic-information-about-mercury> Acesso em: 29 de abril de 2022.

FDA. 2015a. Silica aerogel. Subpart B-multiple purpose GRAS food substances. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. 21 CFR 182.1711.

FDA. 2015b. Substances migrating to food from paper and paperboard products. Subpart A. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations 21 CFR 18290.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF THE UNITED NATION (FAO). 2011. “Joint FAO/WHO Food Standards Programme - CODEX Committee on Contaminants in Foods - Fifth Session. The Hague, The Netherlands, Março de 2011.

FOWLER, H. W. 1941. A collection of freshwater fishes obtained in Eastern Brazil by Dr. Rodolpho von Ihering. *Proc. Acad. Nat. Sci. Phila.*, 93: 123-199.

Fruijtier-Polloth C. 2012. The toxicological mode of action and safety of synthetic amorphous silica – a nanostructured material. *Toxicol Abstr* 294:61-79.

Fruijtier-Polloth C. 2016. The safety of nanostructured synthetic amorphous silica (SAS) as a food additive (E 551). *Arch Toxicol* 90:2885-2916.

Gavrelis, N; Sertkaya, A; Bertelsen, L; Cuthbertson, B; Phillips, L; Moya, J. (2011). An Analysis of the Proportion of the US Population that Ingests Soil or Other Non-Food Substances. *Hum Ecol Risk Assess* 17: 996-1012.

Gehan, EA; George, SL. (1970). Estimation of human body surface area from height and weight. 54: 225-235.

GEHAN, EA; GEORGE, SL. 1970. Estimation of human body surface area from height and weight. 54: 225-235.

HENNINK, M. 2007. International Focus Group Research, A Handbook for the Health and Social Sciences. Cambridge University Press.

Holmes, K; Kissel, J; Richter, K. (1996). Investigation of the influence of oil on soil adherence to skin. *Journal of Soil Contamination* 5: 301-308.

Holmes, K; Kissel, J; Richter, K. (1996). Investigation of the influence of oil on soil adherence to skin. *Journal of Soil Contamination* 5: 301-308.

Holmes, K; Kissel, J; Richter, K. 1996. Investigation of the influence of oil on soil adherence to skin. *Journal of Soil Contamination* 5: 301-308.

Holmes, KK; Shirai, JH; Richter, KY; Kissel, JC. 1999. Field measurement of dermal soil loadings in occupational and recreational activities. *Environ Res* 80: 148-157. <http://dx.doi.org/10.1006/enrs.1998.3891>.

Ibrahim KS, Ahmed SB, Amer NM. 2011. Study of kidney dysfunction in non-silicotic Egyptian workers. *Int J Hyg Environ Health* 214(1):53-58.

INMETRO. Norma N° NIT-DICLA-035. Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL. Rev. N° 4, aprovada em outubro de 2019, 16p.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS (IBAMA). Comitê Interfederativo – CIF. Deliberação n° 106, 2017. Disponível em: <<http://www.ibama.gov.br/phocadownload/cif/deliberacoes/2017/cif-2017-09-14-deliberacao-106.pdf>>.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). 2002. Environmental health criteria 228, principles and methods for the assessment of risk from essential trace elements, United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization.

Interstate Technology & Regulatory Council (ITRC). 2016. Geospatial Analysis for Optimization at Environmental Sites (GRO-1). Washington, DC.: Interstate Technology & Regulatory Council, Geostatistics for Remediation Optimization Team. www.itrcweb.org/gro-1 & <https://gro-1.itrcweb.org/advanced-methods/>

ISAAKS, Edward H.; SRIVASTAVA, Mohan R. Applied geostatistics, 1989. P. 226- 303.

Kim, M. K.; Zoh, K. D. (2012). Fate and Transport of Mercury in Environmental Media and Human Exposure. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, 45: 335-343.

Kissel, JC; Richter, KY; Fenske, RA. (1996a). Factors affecting soil adherence to skin in hand-press trials. *Bull Environ Contam Toxicol* 56: 722-728.

Kissel, JC; Richter, KY; Fenske, RA. (1996a). Factors affecting soil adherence to skin in hand-press trials. *Bull Environ Contam Toxicol* 56: 722-728.

Kissel, JC; Richter, KY; Fenske, RA. (1996b). Field measurement of dermal soil loading attributable to various activities: implications for exposure assessment. *Risk Anal* 16: 115-125.

Kissel, JC; Richter, KY; Fenske, RA. (1996b). Field measurement of dermal soil loading attributable to various activities: implications for exposure assessment. *Risk Anal* 16: 115-125.

Kissel, JC; Shirai, JH; Richter, KY; Fenske, RA. (1998). Empirical investigation of hand to mouth transfer of soil. *Bull Environ Contam Toxicol* 60: 379-386.

LANDIS, Wayne G. (Ed.). 2000. Regional scale ecological risk assessment: using the relative risk model. CRC Press.

LANDIS, Wayne G. (Ed.). 2004. Regional scale ecological risk assessment: using the relative risk model. CRC Press.

LAYTON, DW. (1993). Metabolically consistent breathing rates for use in dose assessments. *Health Phys* 64: 23-36.

LORENA, A. G. de. 2015. Comunicação de risco, vigilância sanitária e política de saúde. Rede Humaniza SUS – O SUS QUE DÁ CERTO. Disponível em: <<http://redehumanizasus.net/90011-comunicacao-de-risco-vigilancia-sanitaria-e-politica-de-saude/>>. Acessado em: 28.05.2020.

LOURENÇO, M. R.; MARCHIORI, M. 2012. A Prática da Comunicação de Risco nas Organizações. *Facesi em Revista*. Ano 4 – Vol. 4, edição especial – 2012. Disponível em: <http://www.uel.br/grupo-estudo/gecorp/images/Artigo__A_Comunica%C3%A7%C3%A3o_de_Risco_nas_Organiza%C3%A7%C3%B5es_Facesi_em_Revista.pdf>. Acessado em: 28.05.2020.

LUCENA, C. A. S. 2003. Revisão taxonômica e relações filogenéticas das espécies de *Roeoides* grupo – *microlepis* (Ostariophysi, Characiformes, Characidae). *Iheringia, série zoologia*, 93 (3): 283-308.

MAGALHÃES, M. N.; LIMA, A. C. P. 2008. Noções de Probabilidade e Estatística. São Paulo: EDUSP (6ª edição).

MALABARBA, M. C. S. L. 2004. Revision of the Neotropical genus *Triportheus* Cope, 1872 (Characiformes: Characidae). *Neotropical Ichthyology*, 2(4): 167-204.

MINAS GERAIS. Fundação Estadual do Meio Ambiente (FEAM). Nota Técnica nº 6/FEAM/GERAQ/2021, de 19 de maio de 2021. Gerência da Qualidade do Solo e Áreas Contaminadas. PROCESSO Nº 2090.01.0003727/2019-40. Belo Horizonte.

MINAS GERAIS. Instituto Mineiro de Gestão das Águas (IGAM). Nota Técnica nº 13/IGAM/GEMOQ/2021, de 2021. Gerência de Monitoramento da Qualidade das Águas. PROCESSO Nº 2090.01.0003727/2019-40.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO (MAPA). 2017. “Manual de Procedimentos para Laboratórios – Área de microbiologia e físico-química de produtos de origem animal”. 2ª Edição. Brasília, DF, 2017. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/laboratorios/arquivos-publicacoes-laboratorio/manual-finalizado-com-foto-dipoa-cgal-14_09_16.pdf.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Manual de Coletas de Amostras do PNCRC/MAPA. Secretaria de Defesa Agropecuária. 1ª edição. Brasília, 2011.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Manual de Procedimentos para Laboratórios - Área de microbiologia e físico-química de produtos de origem animal. Coordenação Geral de Laboratórios Agropecuários. 2ª edição. Brasília, 2017.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. Diretriz brasileira para o cuidado e a utilização de animais em atividades de ensino ou de pesquisa científica – DBCA. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Normativa nº30. Brasília, 2016.

Mohner M, Pohrt A, Gellissen J. 2017. Occupational exposure to respirable crystalline silica and chronic non-malignant renal disease: systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 90(7):555-574.

MONTGOMERY, D. C.; RUNGER, G. C. 2012. Estatística aplicada e probabilidade para engenheiros. Rio de Janeiro: LTC Editora (5ª Edição).

MORETTIN, L. G. 2010. Estatística básica: probabilidade e inferência. São Paulo: Pearson.

MORGAN, D. 2008. Focus Groups from Start to Finish. JPSM. Portland State University. May 27-28.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES/INSTITUTE OF MEDICINE (NAS/IOM). 2003. Dietary reference intakes: guiding principles for nutrition labeling and fortification. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, Washington, DC. 2003.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. 1989. Committee on Risk Perception and Communication, Commission on Behavioral and Social Sciences and Education. Improving Risk Communication. National Academy Press. Washington, D. C.

NAVIDI, W. 2012. Probabilidade e estatística para ciências exatas. Porto Alegre: Bookman.

Oner G, Cirrik S, Bakan O. 2005. Effects of silica on mitochondrial functions of the proximal tubule cells in rats. *Kidney Blood Press Res* 28(4):203-210.

Oner G, Cirrik S, Bulbul M, et al. 2006. Dietary silica modifies the characteristics of endothelial dilation in rat aorta. *Endothelium* 13(1):17-23.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). 2009. Comunicação eficaz com a mídia durante emergências de saúde pública: um manual da OMS/Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 180p. Tradução de: *Effective Media Communication during Public Health Emergencies: a WHO Handbook*.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). 2018. Comunicação de riscos em emergências de saúde pública: um guia da OMS para políticas e práticas em comunicação de risco de emergência [Communicating risk in public health emergencies: a WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2018. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Treinamento em comunicação de risco emergencial. Disponível em: <<https://www.who.int/risk-communication/training/module-a/pt/>>. Acessado em: 13.05.2020.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE LA SALUD (OPAS/OMS). 2009. Créacion de una estrategia de comunicación para la influenza pandémica.

RANGEL-S, M. L. 2007. Comunicação no controle de risco à saúde e segurança na sociedade contemporânea: uma abordagem interdisciplinar. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p. 1375-1385, Outubro, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232007000500035&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15 Apr. 2020.

Reuzel PG, Bruijntjes JP, Feron VJ, et al. 1991. Subchronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats. *Food Chem Toxicol* 29(5):341-354.

SÃO PAULO. Decreto-Lei nº 59.263, de 05 de junho de 2013 Regulamenta a Lei nº 13.577, de 8 de julho de 2009 (<https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/decreto/2013/decreto-59263-05.06.2013.html>)

Schepers GW. 1959. Hypertension due to inhaled submicron amorphous silica. *Toxicol Appl Pharmacol* 1:487-500.

Schepers GWH. 1962. Reaction of monkey lung to siliceous dust. *Arch Environ Health* 5:278-299.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS (SES-MG). Subsecretaria de Vigilância de Proteção à Saúde. Nota Técnica SUBVPS/SES-MG

nº 11/2017, 2017. Disponível em: <
<http://www.ibama.gov.br/phocadownload/cif/notas-tecnicas/CT-SAUDE/2017/CIF-NT-11-2017-CT-SAUDE.pdf>>.

SEGALLA, M. V.; CARAMASCHI, U.; CRUZ, C. A. G.; GRANT, T.; HADDAD, C. F. B.; LANGONE, J.; GARCIA, P. C. A. 2014. Brazilian amphibians: list of species. *Herpetologia Brasileira*, v. 3, p. 37-48.

SHOAF, MB; SHIRAI, JH; KEDAN, G; SCHAUM, J; KISSEL, JC. 2005a. Adult dermal sediment loads following clam digging in tide flats. *Soil Sediment Contam* 14: 463-470. <http://dx.doi.org/10.1080/153203805001805>.

SHOAF, MB; SHIRAI, JH; KEDAN, G; SCHAUM, J; KISSEL, JC. 2005b. Child dermal sediment loads following play in a tide flat. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 15: 407-412. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jea.7500418>.

SILVA, A. P. 1996. Emissões de Mercúrio na Queima de Amálgama: Estudo da contaminação de ar, solos e poeira em domicílios em Poconé, MT. *Série Tecnologia Ambiental*, 13, 40p. Rio de Janeiro: CETEMICNPq.

SIMMONS, N. B.; VOSS, R. S. 1998. The Mammals of Paracou, French Guiana: a Neotropical lowland rainforest fauna. Part I. Bats. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.*, v. 237, p. 1-219.

SPIEGEL, M. R.; SCHILLER, J.; SRINIVASAN, A. 2013. Probabilidade e estatística. Porto Alegre: Bookman.

Steenland K, Ward E. 2014. Silica: a lung carcinogen. *CA Cancer J Clin* 64(1):63-69.

SUTER, G. W. II. 1999. Developing conceptual models for complex ecological risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*. N. 2, v. 5, pp.375-396, 1999.

Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, et al. 1988. Oral ingestion of syloid to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Med Biol (Niigata)* 36(1):27-56.

Tebbens BD, Beard RR. 1957. Experiments on diatomaceous earth pneumoconiosis. *AMA Arch Ind Health* 16:55-63.

TREVIZANI, T.H. 2018. Bioacumulação e biomagnificação de metais pesados em teias tróficas de estuários do sul-sudeste do Brasil. Universidade de São Paulo. Instituto Oceanográfico. São Paulo, SP. Brasil.

TREVIZANI, T.H.; Figueira, R.C.L.; Ribeiro, A.B.; Theophilo, C.Y.S.; Majer, A.P.; Petti, M.A.V.; Corbisier T.N.; Montone, R. C. 2016. Bioaccumulation of heavy metals in marine organisms and sediments from Admiralty Bay, King George Island, Antarctica. *Marine Pollution Bulletin* Volume 106, Issues 1–2, 15 May 2016, Pages 366-371

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1989a Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health

Evaluation Manual (EPA/540/1-89/002). PART A, Volume I. Última atualização em Dezembro de 1989 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1989b. EPA - Methods for Evaluating Attainment of Cleanup Standards For Soils and Solid Media, Washington, DC, EUA.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1991. "Guidance for Data Useability in Risk Assessment (Part A)". Washington, DC. Dezembro de 1991.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1992. Guidance on Risk Characterization for Risk Managers and Risk Assessors. February 26 Memorandum from F. Henry Habicht II, Deputy Administrator, to EPA Assistant Administrators and Regional Administrators. Washington, DC: Office of the Deputy Administrator.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1993. Wildlife Exposure Factors Handbook. EPA/600/R-93/187a.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1994. Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. (EPA/600/8-90/066F). Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office. <http://cfpub>.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 1997b. Guiding Principles for Monte Carlo Analysis. EPA/630/R-97/001. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington, DC, 39 pp. 1997.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2000. Bioaccumulation Testing and Interpretation for the Purpose of Sediment Quality Assessment - Status and Needs. EPA-823-R-00-001. February.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2001a. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA 540-R-02-002). PART A, Volume III. Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment. Última atualização em Dezembro de 2001 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2001b. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/540/R-92/003). PART B. Developing Chemical-Specific Preliminary Remediation Goals Based on Protection of Human Health. Última atualização em Dezembro de 2001 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2001c. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/9285.7-01C). PART C. Risk Evaluation of Remedial Alternatives. Última atualização em Outubro de 2001 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2002a. “Guidance on Choosing a Sampling Design for Environmental Data Collection”. Washington, DC. 2002.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2002b. Calculating Upper Confidence Limits for Exposure Point Concentrations at Hazardous Waste Sites U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2002. Última atualização em Setembro de 2002.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2002c. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/9285.7-47). PART D. Standardized Planning, Reporting and Review. Última atualização em Junho de 2002 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2004. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/540/R/99/005). PART E. Dermal Risk Assessment. Última atualização em Julho de 2004 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2005a. Field Sampling Procedures Manual. New Jersey. Agosto de 2005.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2005b. Preparation of Soil Sampling Protocols: Sampling Techniques and Strategies. Nevada, 2005.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2005c. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/630/P-03/001F, 2005. Última atualização em Março de 2005 (<https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2006a. “Data Quality Assessment: Statistical Methods for Practitioners”. EPA/240/B-06/003 Washington, DC. Fevereiro 2006. Disponível em: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/900B0D00.PDF?Dockkey=900B0D00.PDF>

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2006b. Analysis of Consumption Data From 2003–2006 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2007. Framework for Metals Risk Assessment, EPA 120/R-07/001. Washington, DC, EUA. Março, 2007.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2008. Child-Specific Exposure Factors Handbook (2008, Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-06/096F, 2008. Última atualização em Setembro de 2008 (https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?direntryid=199243).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2009. Draft technical guidelines: Standard operating procedures for residential pesticide exposure assessment: Submitted to the FIFRA Scientific Advisory Panel for review and comment, October 6-9, 2009. <http://www.biospotvictims.org/EPA-HQOPP-2009-0516-0002.pdf>.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2009. Risk Assessment Guideline for Superfund (RAGS), Human Health Evaluation Manual (EPA/540/R/070/002). PART F. Supplemental Guidance for Inhalation Risk Assessment. Última atualização em Janeiro de 2009 (<https://www.epa.gov/risk/risk-assessment-guidance-superfund-rags-part>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2011. Exposure Factors Handbook, Volumes I, II e III. National Center for Environmental Assessment (EPA/600/R-09/052F). Última atualização em Setembro de 2011 (<https://www.epa.gov/expobox/about-exposure-factors-handbook>).

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2014a. Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making. Washington, DC, EUA, 2014.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2014b. Risk Assessment Forum White Paper: Probabilistic Risk Assessment Methods and Case Studies (EPA/100/R-14/004). Office of the Science Advisor. Risk Assessment Forum. Probabilistic Risk Analysis Technical Panel.. Washington, DC, EUA, July 25, 2014.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2014c. Operating Procedure - Soil Sampling, SESDPROC-300-R3. Athens, Georgia, EUA. 21 de agosto, 2014.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2015a. ProUCL Version 5.1.002, Technical Guide, Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetect Observations. Prepared by the Office of Research and Development. Publication No. EPA/600/R-07/041. Washington, DC. 2015.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2015b. Region 4 Ecological Risk Assessment Supplemental Guidance Interim Draft. Region 4.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2016. "Weight of Evidence in Ecological Assessment". Washington, DC. Dezembro de 2016.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2017a. "Validation Assessment of In Vitro Arsenic Bioaccessibility Assay for Predicting Relative Bioavailability of Arsenic in Soils and Soil-like Materials at Superfund Sites". OLEM 9355.4-29. Washington, DC. 20 de abril de 2017. Disponível em: <https://semspub.epa.gov/work/HQ/196751.pdf>

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2017b. National Functional Guidelines for Inorganic Superfund Methods Data Review. EPA-540-R-2017-001. January. <https://www.epa.gov/clp/national-functional-guidelines-inorganic-superfund-methods-data-review-ism024>

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2017c. ProUCL Software, Software Downloads. <https://www.epa.gov/land-research/proucl-software>

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2017d. Method 1340 - In Vitro Bioaccessibility Assay For Lead In Soil. Washington, DC, EUA.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2018. "Region 4 Ecological Risk Assessment Supplemental Guidance". Washington, DC. Março de 2018. Disponível em: https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/era_regional_supplemental_guidance_report-march-2018_update.pdf.

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2019. "Regional Screening Levels (RSLs) - Generic Tables". Washington, DC. Maio de 2019. Disponível em: <https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-generic-tables>.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA). 1992a. Dermal exposure assessment: Principles and applications (interim report). (EPA/600/8-91/011B). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Exposure Assessment Group. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=12188>.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. (USEPA) Practical methods for data quality assessment. Guidance for data quality assessment, p. 1-219, 2000

Vacek PM, Hemenway DR, Absher MP, et al. 1991. The translocation of inhaled silicon dioxide: an empirically derived compartmental model. *Fundam Appl Toxicol* 17(3):614-626.

VARI, R. P. 1989a. Systematics of the Neotropical characiform genus *Psectrogaster* Eigenmann and Eigenmann (Pisces, Characiformes). *Smithsonian Contributions to Zoology*, 481: 1-43.

VARI, R. P. 1989b. Systematics of the neotropical characiform genus *Curimata* Bosc (Pisces: Characiformes). *Smithsonian Contributions to Zoology*, 444: 63p.

VIZOTTO, L. D.; TADDEI, V. A. 1973. Chave para a determinação de quirópteros brasileiros. São José do Rio Preto: Francal, 72p.

WEIR, S. M.; YU, S.; TALENT, L. G.; MAUL, J. D.; ANDERSON, T. A.; SALICE, C. J. 2015. Improving reptile ecological risk assessment: oral and dermal toxicity of pesticides to a common lizard species (*Sceloporus occidentalis*). *Environ Toxicol. Chem.* 34(8):1778-86.

WHO. World Health Organization. (2017). Mercury and Health. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health> Acesso em: 29 de abril de 2022.

WILSON, D. E.; REEDER, D. M. 2005. *Mammal Species of the World. A Taxonomic and Geographic Reference*. 3rd Ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2142 p.

WONG-VALLE, J. 1989. "Estimation of Relative bioavailability of Manganese Sources for Sheep". *J. Anim. Sci.* 1989. 67:2409-2414.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2015. *Effective Communications: Participant Handbook*. WHO Document Production Services. Geneva, Switzerland.

ZABEO, A. et al. 2011. Regional risk assessment for contaminated sites Part 1: Vulnerability assessment by multicriteria decision analysis. *Environment international*, v. 37, n. 8, p. 1295-1306.

----- FINAL DO TEXTO -----

APÊNDICE 1

Metodologia para Análise de Suficiência e Representatividade

1 Avaliação de Suficiência e Representatividade

A Avaliação de Suficiência e Representatividade será executada ao final das etapas de Compilação e Análise de Dados e de execução do Plano de Investigação para Meio Ambiente.

Inicialmente, todos os dados secundários obtidos na etapa de Compilação e Análise de Dados serão utilizados na etapa de Avaliação de Suficiência e Representatividade, sendo que os dados considerados válidos serão utilizados para o dimensionamento do Plano de Investigação Detalhada para Meio Ambiente. Após a execução do plano de investigação, a Avaliação de Suficiência e Representatividade será novamente realizada para confirmação da representatividade estatística e geoestatística dos dados primários obtidos em campo e laboratório. Este procedimento visa assegurar que o conjunto de dados (secundários e primários) somados será a base suficiente e representativa para o desenvolvimento das etapas subsequentes da Avaliação de Risco.

A *Avaliação de Suficiência e Representatividade* indicará a distribuição espacial das substâncias detectadas acima dos Padrões Legais Aplicáveis (PLA), determinando sua frequência, comprovando a integridade e representatividade da amostragem dos compartimentos do meio físico e ambientais de interesse, bem como definindo sua suficiência para quantificação do risco.

Serão buscados dados de amostras coletadas nas duas regiões de exposição definidas para a Área de Estudo: Região Contaminada ou Impactada (RCI) e Região de Background Natural ou de Concentrações de Referência (RBR). Entende-se que a amostragem em área impactada (RCI) permitirá identificar qualquer substância que esteja acima do padrão legal aplicável (PLA) e que possa ter relação com rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, incluindo o grupo de substâncias que podem ter sido remobilizadas pelo evento.

Para aplicação adequada da *Avaliação da Suficiência e Representatividade de Dados*, será importante considerar as localidades de referência (RBR), que representam áreas na Área de Estudo ou fora dela, que não foram impactadas pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA. Nestas localidades, durante as expedições de campo a serem realizadas para execução do Plano, serão obtidas amostras de cada compartimento de interesse nas localidades de referência, que tenham as mesmas características básicas dos compartimentos de interesse da região contaminada da Área de Estudo.

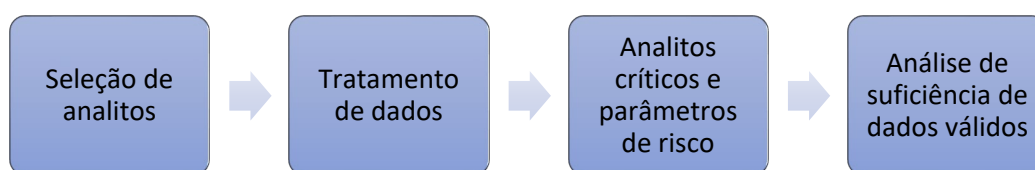
A metodologia de suficiência e representatividade de dados aqui apresentada foi desenvolvida considerando as especificidades dos estudos de risco e desenvolvida também a partir da ausência de literatura específica para avaliação de suficiência e representatividade de dados no escopo de avaliações de risco. Ainda assim, a metodologia desenvolvida se baseia em referências internacionais para tratamento e análise de dados ambientais, mostrando-se coerente com as principais diretrizes técnicas internacionais e viável no contexto do projeto.

A partir do processo de validação dos dados disponíveis, a metodologia de suficiência será então conduzida considerando a distinção entre matrizes, a partir das considerações sobre continuidade espacial. Um primeiro grupo de matrizes é avaliado considerando continuidade espacial, como solo superficial e água subterrânea, e as matrizes que não apresentam continuidade espacial representam outro conjunto de dados, como água e sedimentos superficiais, poeira domiciliar e matrizes ambientais (alimentos).

A condução da análise de suficiência de dados com vistas à Avaliação de Risco para os compartimentos é dada após o processo de seleção de analitos, tratamento de valores abaixo dos limites de detecção, definição do(s) analito(s) crítico(s) (ou indicador) e do parâmetro de risco.

O fluxograma indicado na **Figura 2** apresenta de maneira esquemática esse procedimento. As etapas indicadas no fluxograma são detalhadas nos tópicos seguintes.

Figura 2 – Procedimentos para condução da análise de suficiência de dados válidos



1.1 Seleção de analitos

A seleção dos analitos considerados para a análise de suficiência é baseada no parâmetro estatístico a ser estimado. No caso da Avaliação de Risco para as diferentes segmentações propostas, o parâmetro populacional de interesse para cada Área de Estudo é a média populacional (μ). As recomendações disponíveis em USEPA (2000) para avaliação da média populacional dizem respeito a classificações de analitos em função da porcentagem de “não-detecção” (valores abaixo do limite de detecção, LD). A presente

metodologia é baseada nas recomendações indicadas nesse relatório USEPA (2000), tomando as indicações para valores “não-detectados” como sendo análogas para os valores “não-quantificados” em caso de ausência dos limites de detecção dos resultados laboratoriais disponibilizados para as matrizes e analitos. Uma vez que os limites de quantificação são descritos nos laudos laboratoriais (e nas bases de dados fornecidas), o procedimento indicado no documento USEPA (2000) é adaptado para esses limites na ausência das informações de detecção.

A recomendação dada pela USEPA (2000) é de que a porcentagem de “não-deteção” esteja abaixo de 30%, de forma a tornar adequado o uso da média como parâmetro nos cálculos inferenciais, independente da magnitude do coeficiente de variação esperado. Dessa forma, a seleção de analitos se dá a partir da classificação dos analitos que apresentarem menos de 30% de “não-deteção” (valores abaixo do limite de detecção, LD). Os demais analitos serão desconsiderados para avaliação de suficiência. Contudo, estes analitos podem ser utilizados para o cálculo de riscos teóricos.

1.2 Tratamento de dados

A partir da seleção de analitos, serão conduzidos o tratamento e o processamento de dados. USEPA (2000) indica diferentes tratamentos para valores abaixo dos limites de detecção, discriminando as possibilidades em função da porcentagem de valores não-detectados. O documento discrimina as porcentagens em “0 -15%”, “15-50%” e “>50%” de valores encontrados abaixo dos limites indicados. O método da substituição é indicado para o caso de porcentagens entre 0 e 15%, em que a substituição pode ser feita a partir do $LD/2$, LD ou então, de um valor muito pequeno (definição adaptada da tabela de recomendação 4-4 presente no documento USEPA (2000)). Para porcentagens entre 15% e 50%, os métodos indicados no documento são: Média aparada, Ajuste de Cohen e “Winsorização” de dados. O documento recomenda os diferentes tipos de métodos sem distinção ou preferência, explicando o funcionamento básico de cada um com exemplos. Também é possível encontrar outros métodos de transformação de dados não-detectados em documentos indicados pela USEPA, como no documento *Baseline Assessment of Left-Censored Environmental Data Using R* desenvolvido por Bolks *et al.* e publicado em nota técnica da agência em 2014, em que são sugeridos os métodos de regressão robusta ROS e o método MLE. Nestes últimos, a perda de variabilidade dos resultados para análises futuras é menor em relação aos primeiros citados.

A partir das recomendações indicadas acima e visando a minimização da perda de variabilidade dos resultados em análises futuras, foram escolhidos os métodos de substituição e regressão robusta ROS. Os métodos foram escolhidos também devido à facilidade de implementação deles em um cenário com grandes quantidades de dados (especialmente considerando o aproveitamento de dados secundários com análises que podem chegar a tratar individualmente cada analito, fase, pontos de coleta e tempo). Nesse caso, o primeiro método não afetará significativamente a distribuição dos dados tratados (uma vez que a “não-deteção” é baixa) e o segundo considerará a distribuição dos dados mensurados para geração dos resultados não mensurados. Em ambos os casos, a distribuição dos dados tratados poderá ser avaliada tanto na presente etapa quanto posteriormente.

Dessa forma, dentre os analitos filtrados na etapa de seleção, aqueles que apresentarem porcentagem de “não-deteção” menor que 15% terão seus valores abaixo de LD substituídos pelo próprio limite indicado (método da substituição).

Para os analitos com porcentagem entre 15% e 30%, o método de regressão robusta ROS será adotado para tratamento dos valores abaixo de LD. Nesse método a distribuição dos dados mensurados é considerada em um modelo de regressão robusta para a geração dos resultados que se apresentaram abaixo do limite de detecção. Uma vez gerados os resultados abaixo da detecção, medidas descritivas podem ser obtidas do conjunto de dados total, como desvio padrão, média e outras métricas.

1.3 Analitos críticos e parâmetro de risco (Cs)

Considerando o contexto de análise de dados para avaliação de risco e a quantidade de metais e fases analisadas, faz-se necessária a definição de analitos, em cada matriz, que garantam a suficiência e representatividade dos demais analitos. A esses analitos atribuiu-se o nome de analitos críticos (podendo ser chamados também de analitos indicadores). Pode-se entender os analitos críticos como aqueles que oferecem o cenário menos favorável à suficiência de dados para avaliação de risco. Dessa forma, uma vez garantida a suficiência e representatividade destes, os demais analitos estarão também contemplados.

Ainda no contexto de analitos críticos, faz-se necessária uma métrica de risco para avaliação dos resultados. Essa métrica de risco, que irá auxiliar na condução das análises inferenciais e nas discussões de suficiência, é nomeada parâmetro de risco e indicada com

a sigla “Cs”. Esse parâmetro de risco pode ser o valor de investigação (VI) do analito, ou outra métrica associada a riscos teóricos como a concentração máxima aceitável (CMA). As discussões e análises inferenciais da avaliação de suficiência são sugeridas inicialmente utilizando o VI como referência de risco, uma vez que este é um parâmetro associado a um cenário de exposição genérico e, portanto, mais restritivo. Porém, há a possibilidade do analito sob análise ocorrer naturalmente em concentrações superiores ao VI, não sendo caracterizado como contaminação, mas sim como valor de *background* elevado. Nesses casos, quando o valor de *background* da região sob análise puder ser obtido ou ter sua ordem de grandeza estimada, e apresentar concentração superior ao VI, o parâmetro Cs será definido como a CMA do analito. A CMA refere-se à concentração limite para ocorrência de riscos teóricos à saúde humana no cenário avaliado, determinada a partir de parâmetros específicos para a área de interesse de análise. Por conta de sua especificidade maior, seus resultados costumam ser menos restritivos.

Cabe ressaltar que, em cenários em que não for possível definir um cenário de avaliação específico para determinar a CMA, o valor de *background* disponível será comparado com o VI e o parâmetro Cs adotado será o maior entre os dois. Como indicado no documento *ProUCL Version 5.1 Technical Guide - Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetected Observations* elaborado pela USEPA em 2015 e pelo *Interstate Technology & Regulatory Council – ITRC*, a métrica mais adequada para definir um valor referência para *background* considerando a comparação entre um valor médio dos dados e um limite que também representa um valor médio é o UCL. Dessa forma, para as análises presentes na definição de Cs, o valor de referência para concentração de *background* é o UCL95.

Quando não há valores de *background* disponíveis e, portanto, não é possível separar os dados provenientes de “amostras naturais” e “amostras contaminadas”, utiliza-se a mediana amostral do conjunto de dados do analito crítico comparada com o VI desse analito para definir Cs. Uma regra de classificação para definição de Cs foi desenvolvida considerando a premissa de que quando as concentrações naturais não excedem o VI, a mediana do conjunto de dados é inferior ao VI.

Ao final têm-se as seguintes classificações, quando não há informações sobre *background*:

- a) Se a mediana amostral é inferior a VI: utiliza-se o VI como Cs;
- b) Se a mediana amostral é superior a VI: utiliza-se a CMA como Cs, pois há possibilidade de indicação de valores de *background* naturalmente elevados.

No entanto, em ambos os casos a distribuição dos dados amostrais também será levada em consideração, validando a definição de Cs ou então sugerindo outra abordagem.

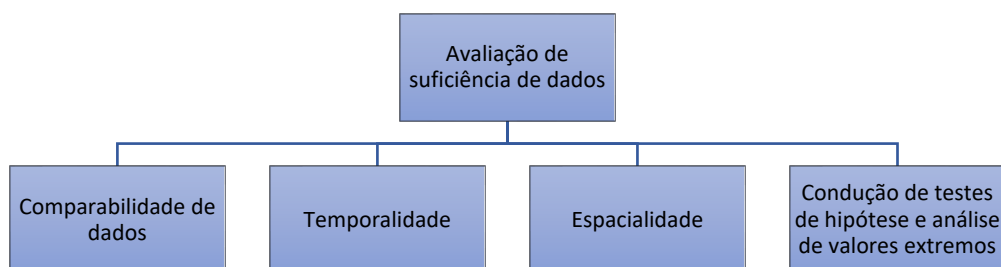
A definição do analito crítico de uma matriz depende de sua continuidade espacial, do desvio padrão dos dados (matrizes descontínuas) e do parâmetro de risco Cs dos analitos, conforme o seguinte:

- Para as matrizes sem continuidade espacial, serão avaliadas as porcentagens excedidas em relação ao Cs, bem como a razão entre Cs e desvio padrão amostral (S). O analito crítico é definido como o de menor razão limite (Cs/S) e maior porcentagem de excedência de Cs. Em caso de divergência entre os critérios, mais de um analito será considerado crítico.
- Para as matrizes com continuidade espacial, serão avaliadas as porcentagens excedidas em relação ao Cs. O analito crítico é definido como o de maior porcentagem excedida.

1.4 Análise de suficiência de dados válidos

A análise de suficiência de dados válidos consiste na análise de resultados dos analitos críticos identificados, contemplando as seguintes avaliações: comparabilidade de dados (quando da disponibilidade de fontes de dados provenientes de campanhas distintas), análise de temporalidade (quando houver medições temporais), análise de espacialidade das concentrações, avaliação de níveis basais, condução de testes de hipótese e análise de valores extremos (**Figura 3**).

Figura 3 – Tópicos envolvidos na avaliação de suficiência de dados



Como indicado na **Figura 3**, os tópicos envolvidos na avaliação da suficiência de dados para aplicações em Avaliações de Risco apontam para um maior controle e entendimento dos fenômenos envolvidos no processo. Tal controle fornece um cenário

robusto à tomada de decisão quanto à necessidade de amostragem complementar ou confirmação de suficiência e representatividade de dados.

Dessa forma, a presente metodologia é baseada no entendimento de que a suficiência de dados é função das condições observadas e das especificidades de cada matriz com relação aos tópicos levantados. De forma resumida, as seguintes considerações serão feitas:

- A comparabilidade de dados será avaliada quando da presença de mais de uma fonte de dados disponível, não sendo obrigatória para definir um conjunto de dados como suficiente e representativo.
- A temporalidade de dados será avaliada quando houver dados com medições temporais, não sendo obrigatória para definir um conjunto de dados como suficiente e representativo. Essa análise é de interesse prático, uma vez que possibilita o entendimento temporal da matriz considerando efeitos de sazonalidade, tendência e também fornece resultados transformados (equivalentes estáticos) ao conjunto de dados, aumentando o quantitativo amostral.
- A espacialidade das concentrações será avaliada em todas as matrizes, com modelagem geoestatística para matrizes com continuidade espacial e mapas discretos de disposição espacial das concentrações para matrizes sem continuidade espacial. Uma avaliação específica para matrizes provenientes de população finita (poeira domiciliar ou matrizes ambientais) será conduzida. Essa etapa é obrigatória para definir a suficiência e representatividade de um conjunto de dados.
- Uma avaliação de níveis basais será conduzida a partir da busca por valores de *background* em literatura e/ou a partir da avaliação de resultados em regiões “não-expostas” ou “pré-evento”. Essa etapa, apesar de não ser obrigatória para definir a suficiência e representatividade dos dados, consiste em uma avaliação de grande interesse prático e sempre será realizada quando houver informações ou dados disponíveis.
- Inferências sobre a média populacional serão feitas a partir da realização de testes de hipótese para médias em matrizes sem continuidade espacial. Tais testes terão, em um primeiro momento, a comparação da média com o parâmetro de risco (C_s), podendo ser aplicados também para

comparações entre regiões de exposição e entre áreas de estudo. Para as matrizes sem continuidade espacial, essa etapa é obrigatória para definir a suficiência e representatividade do conjunto de dados.

- Avaliações de valores extremos serão conduzidas considerando critério de *outlier* baseado em análise descritiva de dados (critério de Tuckey), o parâmetro de risco (Cs) e a distribuição das concentrações. A possibilidade de utilização de testes para *outliers* também será avaliada. Para as matrizes sem continuidade espacial, essa etapa é obrigatória para definir a suficiência e representatividade do conjunto de dados.
- As análises inferenciais adotadas (baseadas nos testes de hipótese, análise de valores extremos e na aplicação de modelagem geoestatística) pressupõem um quantitativo mínimo de pontos coletados, sendo necessária, portanto, a obtenção desse quantitativo mínimo para o uso adequado das ferramentas inferenciais.

A indicação do quantitativo mínimo para condução da análise de suficiência e o detalhamento metodológico dos tópicos levantados são expostos nos itens a seguir.

1.4.1 Quantitativo mínimo para condução da análise de suficiência

Para condução adequada das análises previstas na Figura 3, um quantitativo mínimo de pontos se faz necessário.

Em USEPA (2000), recomenda-se a utilização de ao menos 20 observações em cálculos estatísticos para evitar a ocorrência de enviesamentos de resultados e diminuição da eficiência e desempenho dos objetivos estatísticos especificados. Tal recomendação decorre da dificuldade em assegurar a consistência das distribuições de probabilidade assumidas nos modelos estatísticos a partir de número de elementos amostrais reduzidos.

O documento *ProUCL Version 5.1 Technical Guide - Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetected Observations* elaborado pela USEPA em 2015, também utilizado como referência para a presente metodologia, recomenda o requisito mínimo de 10 observações para utilização do ferramental estatístico presente no software ProUCL. O documento enfatiza que essa recomendação não deve ser interpretada de maneira generalizada e recomenda esforço máximo para coleta de número de amostras baseado nos objetivos de performance adotados no plano de amostragem.

A presente metodologia, considerando ambas as referências citadas, não é aplicável a quaisquer conjuntos de dados com menos de 10 observações (considerando resultados não-quantificados), tornando este o número mínimo de pontos para avaliação de suficiência em matrizes sem continuidade espacial (que são tratadas com uma abordagem estatística). Contudo, se o número de resultados da matriz analisada estiver entre 10 e 20, a análise dos resultados de suficiência será feita com ressalvas, a partir do número limitado de amostras. Tal definição decorre do fato de que o quantitativo amostral entre 10 e 20 observações garante o mínimo de uma referência (*ProUCL Version 5.1 Technical Guide*), porém não de outra (USEPA, 2000). Por fim, matrizes sem continuidade espacial que apresentarem mais de 20 resultados (considerando resultados não-quantificados) serão consideradas para avaliação de suficiência sem ressalvas, pois atendem a ambas as referências. Em alguns casos em que matrizes sem continuidade espacial apresentarem população finita (como poeira domiciliar, vegetais, hortaliças, frutas, entre outros), o número mínimo pode ser reavaliado, considerando a proporção entre a quantidade de resultados amostrais e a quantidade total de resultados da região (censo da população, definido usualmente pela letra N).

Para matrizes com continuidade espacial (conduzidas a partir da utilização de modelagem geoestatística), a *Interestate Technology & Regulatory Council - ITRC* (2016), recomenda a necessidade de ao menos 30 observações para aplicação de métodos avançados (como a Krigagem Ordinária). Também considera a possibilidade entre 15 e 30 pontos a depender dos objetivos, escala e informações prévias do estudo para esse tipo de métodos. Já para métodos intermediários (como a Regressão Paramétrica), são sugeridos minimamente de 8 a 15 pontos de coleta. Para a presente metodologia, adota-se o quantitativo mínimo de 30 pontos (considerando resultados não-quantificados) para aplicação da metodologia de suficiência de matrizes com continuidade espacial. Dessa forma, garante-se o quantitativo mínimo para que possam ser aplicados métodos geoestatísticos avançados. A depender do cenário de uma Área de Estudo, o quantitativo mínimo pode ser adaptado, considerando as informações prévias da matriz avaliada na Área de Estudo e a escala de análise.

1.4.2 Comparabilidade de dados

Como indicado pela US..EPA no documento *Guidance for Data Usability in Risk Assessment - Part A* (1991), o agrupamento de dados será desejável do ponto de vista de avaliação de risco. Contudo, a USEPA recomenda a análise de determinados critérios

para avaliar a comparabilidade dos dados e seu possível agrupamento. Os critérios são: análises de planos de amostragem (design de amostragem, do inglês “*Sampling Design*”), métodos de filtração e conservação de amostras, metodologias de análise e limite de quantificação, lista de compostos analisados e comparabilidade dos dados. Este último critério é discriminado em comparabilidade estatística de dados (aplicável a matrizes sem continuidade espacial) e comparabilidade espacial de dados (aplicável a matrizes com continuidade espacial). A comparabilidade espacial dos dados será realizada no contexto da análise de correlação espacial (discutida a seguir no tópico 1.4.3). Os critérios de métodos de filtração e conservação das amostras, metodologias de análise e limite de quantificação bem como lista de compostos analisados são discutidos em tópico conjunto denominado “metodologia de amostragem”.

A USEPA (1991) também indica alguns fatores além da estatística que devem ser levados em consideração quando se objetiva a combinação de dados de campanhas diferentes. Propriedades físicas como padrões climáticos, chuvas e características geológicas em diferentes áreas de exposição são alguns exemplos. Efeitos temporais, como a sazonalidade ou o período de amostragem, entre outros, são analisados separadamente. Considerando esses fatores, a análise de comparabilidade de dados é conduzida após a avaliação de temporalidade para devida consideração de efeitos temporais dos dados provenientes de fontes diferentes.

Em caso de dados não-comparáveis e, portanto, não-agrupáveis, serão utilizados os dados secundários obtidos que privilegiem o maior quantitativo de elementos para condução das análises. Em caso de obtenção de dados primários, estes serão utilizados como referência para os demais grupos.

Os tópicos relacionados à análise de plano de amostragem, metodologia de amostragem e comparabilidade estatística de dados são discutidos e detalhados nos tópicos seguintes, enquanto a temporalidade de dados é avaliada no **Apêndice 3**¹.

1.4.2.1 Análise de plano de amostragem

A análise do plano de amostragem de cada campanha experimental é um critério a ser analisado quando se objetiva a comparabilidade e possível agrupamento de dados de fontes distintas. O documento *Guidance on Choosing a Sampling Design for*

¹ Este apêndice foi adaptado para atendimento à Nota Técnica nº 13/IGAM/GEMOQ/2021.

Environmental Data Collection publicado pela USEPA (2002a) afirma que a associação de planos amostrais direcionados com planos não enviesados pode prover um cenário robusto para tomada de decisões em análises de dados ambientais. Além disso, *Guidance for Data Usability in Risk Assessment - Part A* (1991) indica que a associação de amostragem sistemática com direcionada é a melhor estratégia para identificação de *hotspots*. No contexto de avaliação de risco (entre outras investigações mais detalhadas), a identificação de *hotspots* é essencial para o desenvolvimento de medidas de controle, remediação e/ou monitoramento.

Para as análises de comparabilidade de planos amostrais em matrizes sem continuidade espacial, o procedimento de análise será feito comparando o plano de amostragem proposto nas diferentes fontes de dados. Em caso de amostragens que também considerem espacialidade (como pontos gerados em malhas sistemáticas) e/ou direcionamentos pertinentes ao estudo, o quesito análise do plano de amostragem será dado como válido entre as fontes analisadas.

1.4.2.2 Metodologia de amostragem

A comparação dos métodos de coleta, manuseio e transporte de amostras das fontes de dados distintas será feita a fim de garantir, para todas as fontes, a padronização das amostras coletadas e o controle de qualidade do processo, ainda que o procedimento seguido não seja o mesmo para todas as fontes. Já os métodos de análise e limite de quantificação laboratorial serão comparados visando à máxima confiabilidade dos resultados apresentados para todos os parâmetros analisados nas fontes.

Para as análises de comparabilidade, o procedimento de análise será feito pela comparação entre os métodos amostrais propostos nas diferentes fontes de dados.

1.4.2.3 Comparabilidade estatística de dados

A comparabilidade estatística é discriminada em duas situações: quando se dispõe de dois conjuntos distintos de dados e quando se dispõe de três ou mais conjuntos distintos de dados. No âmbito da comparabilidade de dados secundários, os conjuntos são discriminados para cada fonte. Isto é, dada uma matriz e um analito, um conjunto de dados é definido para cada fonte.

A metodologia de comparabilidade adotada é baseada no uso de testes não-paramétricos, que não possuem o requisito de normalidade na distribuição dos dados e

são menos afetados pela presença de *outliers* (testes normalmente avaliados considerando medianas).

Para comparação estatística entre duas fontes distintas de dados, será conduzido o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney (1947). O teste U de Mann-Whitney analisa se os dados de fontes distintas podem ser considerados provenientes de uma mesma população de dados (hipótese nula), ou de populações distintas (hipótese alternativa). Quando a hipótese inicial não é rejeitada ($p\text{-valor} > 0.05$), não se pode afirmar que os dados sejam provenientes de populações diferentes e, portanto, o agrupamento será dado como possível e os dados serão agrupados. Quando a hipótese inicial for rejeitada ($p\text{-valor} < 0.05$), o agrupamento não será possível e será conduzida uma análise para definição de qual fonte de dados será utilizada nas análises. Há de se enfatizar que não rejeitar a hipótese inicial do teste não significa aceitá-la.

O teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (1952) será conduzido para o caso de comparação estatística com três ou mais fontes de dados distintas. O teste de Kruskal-Wallis é uma extensão do teste U de Mann-Whitney. Esse teste analisa se o conjunto de três ou mais grupos independentes foram ou não extraídos de uma mesma população sob a hipótese nula de que todas as populações possuem funções de distribuição iguais e hipótese alternativa de que ao menos duas populações possuem funções de distribuição diferentes. A significância adotada nesse teste será de 5%. Assim, quando a hipótese inicial é rejeitada ($p\text{-valor} < 0.05$) haverá indicação de diferença significativa estatisticamente entre as funções de distribuição de ao menos dois grupos de dados. Nesse caso, sabe-se que ao menos um dos grupos é distinto dos demais, porém não se tem a informação de qual(is) grupo(s) seria(m).

O procedimento de comparações múltiplas será então realizado por meio do teste de Nemenyi (1963). O teste de Nemenyi é um teste *post-hoc*, ou seja, é um teste usado após a aplicação de testes não-paramétricos com três ou mais fatores, como o de Kruskal-Wallis. O teste consiste em fazer comparações em pares com o intuito de verificar qual(is) dos fatores diferem entre si. Cada grupo é comparado em pares e o p-valor resultante em cada comparação é utilizado para concluir o teste. Se o p-valor de uma comparação é menor que 0.05 há diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados. Em caso de p-valores maiores que 0.05, não há evidências de diferenças significativas, tornando possível o agrupamento de dados. No contexto das análises da presente metodologia, os agrupamentos possíveis, quando utilizados, são dados em função da(s)

fonte(s) com maior quantitativo de elementos. Ou seja, ao avaliar as comparações múltiplas, o cenário com maior quantidade de elementos semelhantes será adotado.

Quando a hipótese inicial do teste de Kruskal-Wallis não for rejeitada ($p\text{-valor} > 0.05$) não se poderá afirmar que os dados são provenientes de populações diferentes e, portanto, o agrupamento entre todas as fontes será dado como possível e executado para os cálculos. Há de se enfatizar que não rejeitar a hipótese inicial do teste não significa aceitá-la.

Em todos os casos de comparabilidade, além dos testes utilizados, medidas descritivas e representações gráficas serão apresentadas e analisadas para se compreender melhor os resultados obtidos.

1.4.3 Espacialidade

A espacialidade das concentrações observadas é discriminada em matrizes que apresentam e que não apresentam continuidade espacial. Para as primeiras, a elaboração de mapas com pontos discretos associados aos resultados da análise de valores extremos permitirá a avaliação da espacialidade da matriz. Já para matrizes com continuidade espacial é previsto o uso de modelagem geoestatística, conforme exposto a seguir.

1.4.3.1 Matrizes com continuidade espacial

As matrizes que apresentam continuidade espacial são água subterrânea e solo superficial. Para água subterrânea o método geoestatístico empregado para avaliação da espacialidade é o método de interpolação por regressão paramétrica. Já para solo superficial, o método da krigagem ordinária é utilizado. Em ambos, caso exista mais de uma fonte de dados, a comparabilidade é avaliada a partir do Índice de Moran. Os subtópicos a seguir indicam, respectivamente, o procedimento de comparabilidade de dados pelo índice de Moran, a abordagem geoestatística proposta para água subterrânea e para solo superficial.

1.4.3.1.1 Índice de Moran

As regiões sob análise podem apresentar diversos conjuntos de dados oriundos de fontes distintas. Nesse caso, o teste de análise de correlação espacial do índice de Moran será realizado com o objetivo de:

- Verificar se há correlação espacial positiva para a configuração da malha envolvendo o agrupamento de diferentes conjuntos;

- Quantificar e classificar a correlação espacial dos agrupamentos de conjuntos de amostras.

Para isso, a análise será realizada para os conjuntos de amostras totais de cada região avaliada.

Segundo indicado no livro *Análise Espacial de Dados Geográficos*, desenvolvido pela Divisão de Processamento de Imagens (DPI) do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), a correlação espacial de um conjunto de dados pode ser medida através do índice de Moran (CÂMARA *et al.*, 2004).

O índice de Moran (I) mede a autocorrelação espacial de um conjunto de dados a partir do produto dos desvios em relação à média. Este índice é uma medida global da autocorrelação espacial, pois indica o grau de associação espacial presente no conjunto de dados. O índice de Moran (I) presta-se a um teste cuja hipótese nula é de independência espacial, neste caso, seu valor seria zero. No caso de índices diferentes de zero, a independência espacial dos dados é descartada pelo teste. Neste caso abordagens puramente estatísticas não devem ser realizadas, uma vez que exigem independência de dados. Para índices diferentes de zero, o teste de Moran indica que há autocorrelação espacial, ou seja, os dados não são independentes espacialmente.

Valores positivos (entre 0 e 1) indicam correlação direta e negativos (entre 0 e -1), correlação inversa, enquanto a proximidade de 1 (em módulo) indica a intensidade dessa correlação. Neste caso, índices distantes de 1 (próximos de 0) são classificados como correlação fraca e índices próximos de 1 são classificados como correlação forte.

A validade estatística do índice de Moran (I) é avaliada a partir do teste de pseudo-significância para o índice. Nesse teste são geradas diferentes permutações dos valores de atributos associados às diferentes regiões do espaço; cada permutação produz um novo arranjo espacial, em que os valores estão redistribuídos entre as regiões. Como apenas um dos arranjos corresponde à situação observada, pode-se concluir uma distribuição empírica de I. Se o valor do índice I medido originalmente corresponder a um “extremo” da distribuição simulada, então se trata de valor com significância estatística.

A significância máxima adotada para as análises de correlação espacial da presente metodologia será de 5%. Neste caso, se a pseudo-significância calculada nos testes for igual ou inferior a 0.05, o teste será validado estatisticamente, ou seja, a interpretação do índice será válida. No caso de valores acima de 5%, o teste passa a ser inconclusivo e a autocorrelação será medida através de outra metodologia.

Em se tratando de comparabilidade de dados de fontes distintas, quando houver um índice de Moran com validade estatística, as fontes de dados serão consideradas comparáveis e os dados serão agrupados. Tal afirmação decorre do fato de que, ao considerar as diferentes fontes, seus resultados e a disposição espacial de cada ponto de coleta, um índice de Moran com significância estatística indicará que o conjunto apresenta um grau de correlação espacial suficiente para considerar os dados de maneira agregada.

Em casos de índices de Moran sem validade estatística, uma análise das fontes será conduzida, tanto individualmente quanto considerando diferentes grupos de dados, a fim de entender as diferenças entre os conjuntos e definir os resultados a serem utilizados.

1.4.3.1.2 Modelagem geoestatística de água subterrânea

Para água subterrânea o método de interpolação por regressão paramétrica foi adotado para condução da análise geoestatística. Este método foi escolhido por sua capacidade em considerar variáveis quantitativas e de geolocalização, como a concentração química do analito avaliado e suas coordenadas geográficas, bem como variáveis categóricas que representam informações relevantes para a análise. O posicionamento de cada ponto em relação à margem de um curso d'água (margem esquerda ou direita) e sua incidência (ou não) em regiões impactadas (dentro ou fora da RCI) são variáveis categóricas que podem ser incorporadas à modelagem geoestatística a partir do método de regressão paramétrica.

Como indicado pelo *Interstate Technology & Regulatory Council – ITRC* (2016), este método apresenta complexidade intermediária entre os “métodos simples” (como a interpolação determinística pelo inverso ponderado da distância, *IDW*) e os “métodos avançados” (como a Krigagem). De acordo com esta referência, a regressão paramétrica é classificada no conjunto de métodos “mais complexos”, com capacidade de estimar a qualidade do modelo gerado e obter uma estimativa da incerteza da predição (nem sempre tão acurada quanto a de métodos avançados, como a Krigagem Ordinária). Outra característica desse método é que sua predição pode ser aprimorada a partir de análises exploratórias para entender a melhor forma de entrada de cada variável no modelo de regressão. Algumas modificações nos termos da regressão linear tradicional podem ser adotadas, em particular, com uso de modelos lineares generalizados, que permitem a modelagem de distribuições não-normais, acomodando à estrutura do modelo um certo grau de não-linearidade (ITRC, 2016).

A metodologia da regressão paramétrica será executada a partir do uso da extensão *Geostatistical Analyst* do software *ArcGIS* ou por algoritmo próprio (programado nas linguagens R e Python), e segue as seguintes etapas: definição das variáveis de entrada, análise exploratória de dados, diagnóstico da regressão proposta e obtenção dos mapas de predição das concentrações. Os passos a seguir sintetizam a condução de cada etapa.

- (1) Definição das variáveis de entrada: nessa etapa são definidas as variáveis quantitativas de concentração e geolocalização (coordenadas espaciais) bem com as variáveis categóricas de posicionamento em relação à margem e inserção em relação à Região Contaminada ou Impactada (RCI);
- (2) Análise exploratória de dados: a análise consiste da obtenção de medidas-resumo de dados (como medidas de tendência central e dispersão) e representações gráficas das variáveis de entrada definidas na etapa (1); Como conclusão dessa etapa tem-se a forma de entrada das variáveis ao modelo de regressão, como, por exemplo, a escolha pela escala logarítmica ou escala bruta às concentrações químicas do analito sob avaliação;
- (3) Diagnóstico da regressão proposta: o diagnóstico da regressão consiste da aplicação de testes de hipótese sobre as significâncias estatísticas de cada variável de entrada do modelo, da avaliação de métricas de qualidade do ajuste associado à superfície de interpolação proposta e da análise de resíduos. Adicionalmente, os resíduos da regressão são bastante informativos, pois podem indicar a existência de sub-regiões que apresentam diferenças significativas na tendência geral, como anomalias locais.
- (4) Obtenção dos mapas de predição de concentrações: após o diagnóstico do modelo de regressão proposto, os mapas de predição de concentrações são então gerados e a análise espacial é conduzida.

1.4.3.1.3 Modelagem geoestatística de solo superficial

Para solo superficial, o método geoestatístico empregado para avaliação de suficiência e representatividade é a Krigagem Ordinária. A Krigagem é um método de interpolação espacial que permite estimar valores em locais não amostrados e fornece uma estimativa da incerteza nos valores interpolados. Para matrizes com continuidade espacial, o comportamento dos dados coletados envolve não somente a quantidade, mas também a localização dos pontos e variação espacial das amostras. Tendo em vista essas variáveis que devem ser consideradas, opta-se pelo uso do método da Krigagem Ordinária para análise de suficiência e representatividade dos dados. Esse método usa modelos

probabilísticos, nos quais ponderações consideram a forma e a orientação do conjunto de observações, já a incerteza associada aos valores estimados será calculada e minimizada para o ajuste de modelos. Segundo Isaaks e Srivastava (1989), a Krigagem Ordinária é considerada como o "melhor estimador imparcial linear".

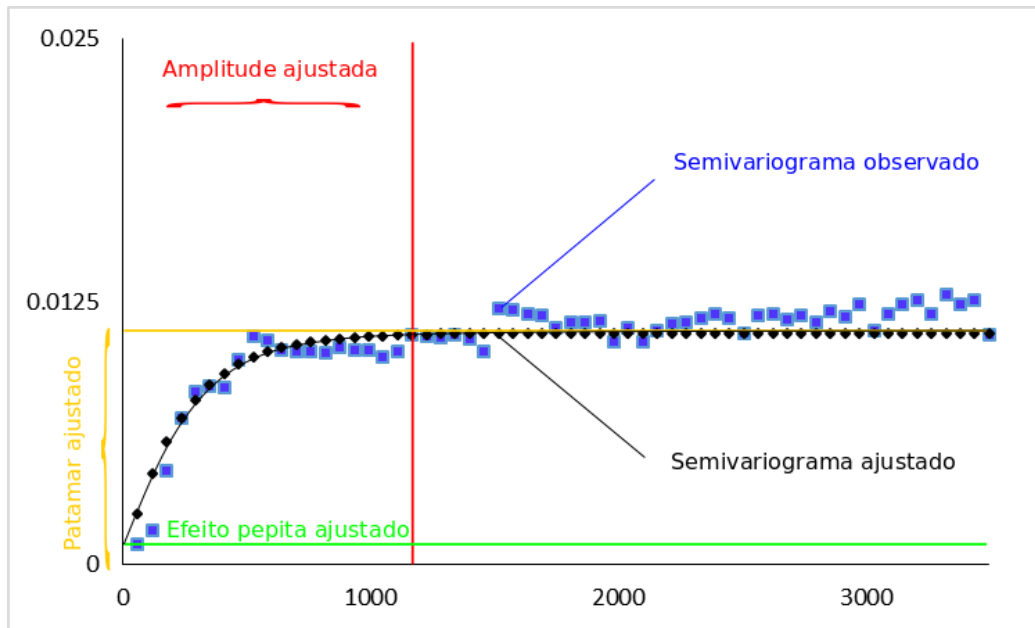
Nos subtópicos seguintes são listados os critérios a serem avaliados para a aplicação da Krigagem Ordinária e análise de suficiência de dados, considerando a escala dimensional das áreas de estudo, a heterogeneidade e complexidade relacionadas às características do meio físico em conjunto com a quantidade de dados e fontes de dados distintas, além da comparabilidade metodológica entre fontes (analisada em termos de: análise do plano de amostragem; temporalidade; procedimentos de coleta, conservação e análise laboratorial de amostras).

Um conceito aplicado no presente projeto foi o de Índice de Dependência Espacial (IDE), apresentado por Cambardella *et al.* (1994), que, a partir dos aspectos geométricos do semivariograma, analisa e classifica a dependência espacial dos dados. O índice é expresso pela porcentagem da razão entre o efeito pepita (“*nugget*”) sobre o patamar (“*sill*”). Assim, a porcentagem obtida é utilizada para distinguir diferentes classes de dependência espacial entre as amostras. Para valores entre 0 e 25%, a dependência é classificada como forte. Para valores entre 25 e 75%, a dependência é moderada; a dependência é fraca para valores superiores a 75%.

1.4.3.1.3.1 Ajuste de semivariograma

Ao modelar o semivariograma, a autocorrelação será avaliada e quantificada por meio da modelagem espacial. Na modelagem espacial, um semivariograma sintético, também chamado de empírico, é gerado com base em um modelo matemático (exponencial, esférico, gaussiano, etc.) e os parâmetros são ajustados com o objetivo de aderir ao semivariograma de semivariâncias observadas (**Figura 4**).

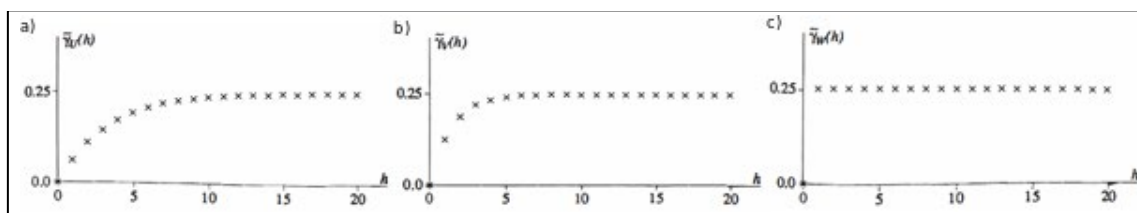
Figura 4 – Exemplo Esquemático de geração de semivariograma



O semivariograma empírico fornece informações sobre a autocorrelação espacial dos conjuntos de dados. No entanto, eles não fornecem informações para todas as direções e distâncias possíveis. Dessa forma, o ajuste do semivariograma tem como objetivo garantir que as previsões da krigagem tenham maior aderência aos dados observados. Entretanto, dados amostrados podem não apresentar um padrão claro de continuidade espacial e no caso de compartimentos ambientais analisados no âmbito das geociências (solo e água subterrânea), a falta de padrão de continuidade espacial será um indicativo de insuficiência no número de amostras ou de erros de amostragem (ISAACS & SRIVASTAVA, 1989).

Para semivariogramas empíricos ajustados, a progressão da curva é um indicador de continuidade da variável observada no espaço. Um semivariograma com comportamento parabólico e com crescimento “lento” (**Figura 5, a**) reflete boa continuidade espacial, já uma forma linear e com crescimento “rápido” (**Figura 5, b**) reflete moderada continuidade no espaço (ISAACS & SRIVASTAVA, 1989). No caso de inclinações aproximadamente perpendiculares desde a origem (**Figura 5, c**), o modelo reflete a ausência de continuidade espacial.

Figura 5 – Modelos de curvas nos semivariogramas



Fonte: Retirado de Isaaks & Srivastava (1989).

O parâmetro de *lag* é ajustado com base no critério sugerido pela ESRI (2020): o tamanho do *lag* será adotado como distância média entre pontos e seus vizinhos mais próximos e o número de *lags* é ajustado de acordo com a maior distância do conjunto de dados observados, preferencialmente não superando metade do valor máximo. Entretanto, durante a modelagem espacial esses parâmetros não precisam se adequar a esses critérios, uma vez que não se trata de regras explícitas, mas de sugestões para ajustes iniciais. Já os parâmetros de patamar e efeito pepita são ajustados com base direta na modelagem espacial, de forma a gerar maior adesão ao semivariograma empírico e aos dados observados.

1.4.3.1.3.2 Regressão linear

A partir do ajuste do semivariograma do conjunto de dados é gerado um modelo de interpolação numérico para as concentrações distribuídas em função das coordenadas espaciais. Um modelo de regressão linear simples (MRLS) entre as concentrações medidas e as concentrações estimadas pela interpolação será analisado.

Para avaliação da adequação do modelo ajustado serão utilizados o coeficiente de determinação (R^2) da interpolação e uma breve análise de erros residuais (diferença entre o valor observado nas amostras e o valor estimado pelo modelo).

O coeficiente de determinação (R^2) de um MRLS reflete a porcentagem da variabilidade total da variável predita (no caso, concentração interpolada em função do espaço) explicada pelo modelo proposto. Nesse sentido, quanto maior a aderência dos dados ao modelo, maior será o coeficiente de determinação (R^2).

Para os modelos de regressão linear analisados no escopo da presente metodologia, uma análise sobre seus erros residuais será conduzida a partir do gráfico de erro residual em função dos valores de concentração observados. Nesse gráfico o eixo horizontal centrado em $y=0$ será ressaltado, bem como a reta de tendência estimada para o erro residual em função da concentração observada. Quanto maior for a aderência do

modelo de interpolação ajustado, mais horizontal será a tendência encontrada entre os erros residuais em função das concentrações. Em outras palavras, quanto mais ajustado o modelo for aos dados analisados, menor será a dependência do resíduo em função da concentração dos pontos.

A regressão linear proposta está inserida no contexto de validação cruzada do modelo geoestatístico, isto é, como uma das medidas para avaliar a qualidade do ajuste de modelo realizado. Nesse cenário, especialmente considerando conjuntos com dados secundários provenientes de campanhas experimentais não propostas com objetivo específico de avaliação de risco, as suposições de homocedasticidade e autocorrelação dos resíduos podem não ser satisfeitas. Ainda assim, o resultado da krigagem ainda poderá ser utilizado para avaliação espacial, a depender dos resultados dos outros indicadores de qualidade de ajuste de modelo. Por esse motivo (isto é, por não ser a única métrica utilizada para avaliação da qualidade do ajuste do modelo), a descrição da presente etapa de regressão linear se apresenta mais simplificada em comparação a uma proposição de modelagem linear convencional, contendo duas comparações: a dos valores obtidos no modelo e nas amostras e uma avaliação dos erros residuais em função das concentrações.

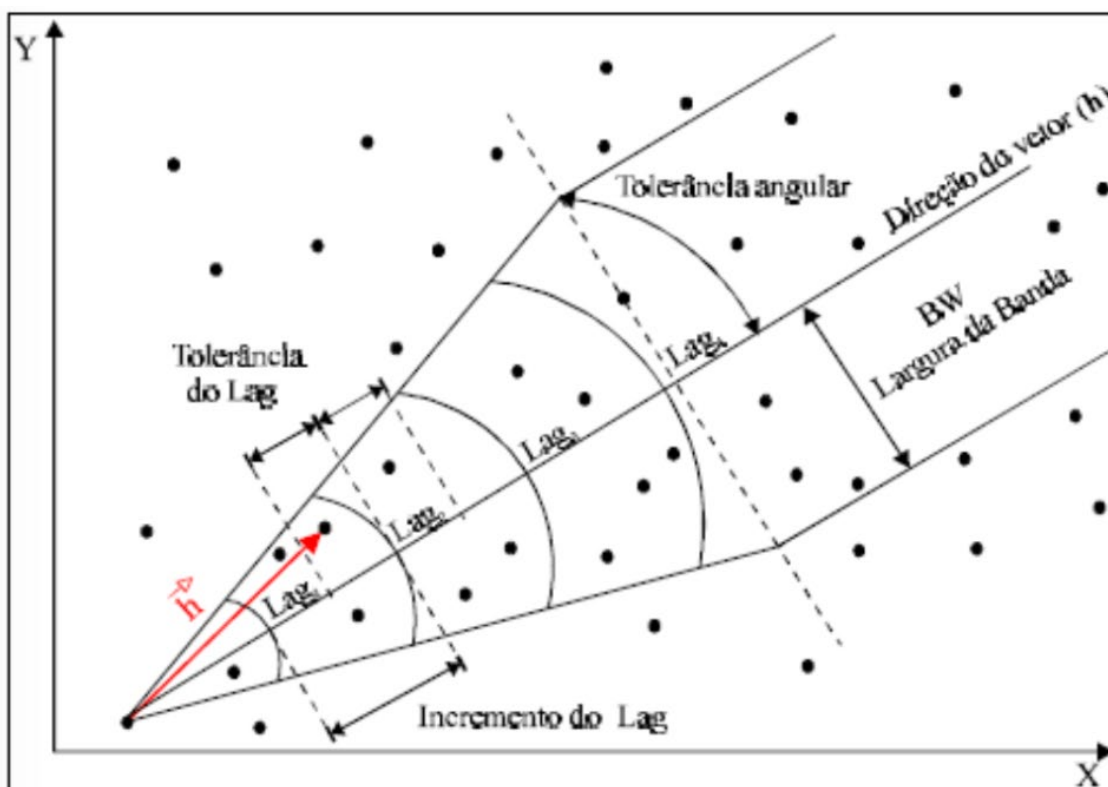
1.4.3.1.3.3 Análise de dados

Para a análise dos dados presentes para cada área de estudo, são realizados dois tipos de análises, sendo a primeira em escala regional e a segunda em escala local. A principal diferença entre as duas escalas é a diferença do tamanho do *lag*.

Como observado na **Figura 6**, a distância do *lag* influencia no cálculo da semivariância. Para *lags* menores, a semivariância é calculada em função de combinações de amostras mais próximas entre si, o que leva ao cálculo de cada semivariância média com um menor conjunto de pares e, para uma distância máxima fixada de investigação, uma maior quantidade de semivariâncias médias calculadas em comparação com *lags* maiores.

A definição dos tamanhos de *lag* para escala regional e local seguem, respectivamente, a distância média entre pontos vizinhos esperada e distância média observada. Como consequência das definições de *lag*, espera-se que modelos de escala regional apresentem variações mais suavizadas em comparação com modelos de escala local.

Figura 6 – Parâmetros de Cálculo de Semivariograma



Fonte: Adaptado de Kazuo (2013).

A metodologia da Krigagem Ordinária será executada a partir do uso da extensão *Geostatistical Analyst* do software *ArcGIS* ou por algoritmo próprio (programado nas linguagens R e Python). A determinação das análises relacionadas ao índice de Moran também é executada a partir do uso de algoritmo próprio programado nas linguagens R e Python.

Nesses programas, os seguintes passos serão executados e nesta ordem:

- (5) Os dados serão importados e as duplicatas serão excluídas por meio do critério de seleção da maior concentração observada no ponto; em casos em que houver dados de áreas adjacentes à investigada, estes poderão ser incluídos na modelagem;
- (6) A distribuição de dados será avaliada a partir da construção de histogramas de dados brutos e transformados (transformação logarítmica). A opção de maior simetria será adotada para os passos seguintes;
- (7) O índice de Moran será calculado e validado ou descartado a partir do teste de pseudo-significância;
- (8) Métricas de distância entre pontos serão calculadas. Dentre elas serão elencadas as distâncias máximas e mínimas dentro do conjunto de amostras bem como as

distâncias médias observadas e esperadas (com base em uma malha de pontos regular) entre pontos vizinhos.

- (9) O semivariograma dos dados será modelado com base na modelagem espacial para o modelo de maior aderência aos dados observados;
- (10) O mapa de quantil (95%) será solicitado;
- (11) O mapa de incerteza (*Prediction Standard Error*) será fornecido pelo programa, partindo-se dos mesmos parâmetros utilizados no item (5).

A avaliação de suficiência baseada na espacialidade será realizada com base nos seguintes critérios:

- Análise de distribuição de dados brutos e transformados;
- Avaliação do índice de Moran e do teste de pseudo-significância, onde se constatará (ou não) a correlação espacial do conjunto total de amostras da região objeto de análise;
- Avaliação do ajuste do semivariograma às semivariâncias médias observadas dos dados obtidos, em que será verificada novamente se foi identificada (ou não) a correlação espacial do conjunto de amostras da região objeto de análise e será feita avaliação da compatibilidade do IDE com o estimado pelo índice de Moran;
- Avaliação de aderência do semivariograma dos dados ajustados e comparação das distâncias de correlação do semivariograma com as métricas de distância entre pontos vizinhos;
- Avaliação da adequação do modelo de previsão a partir do coeficiente de determinação (R^2) da tendência (valor estimado) em função da concentração observada e análise dos erros residuais encontrados;
- Análise da distribuição de isovalores de concentrações nos mapas de quantis;
- Análise da distribuição de isovalores de concentrações nos mapas de incerteza;
- Análise da distribuição de isovalores da associação de concentrações dos mapas de quantil e incerteza.

Em caso de amostragens com dados primários que satisfaçam o requisito mínimo de resultados para aplicação da metodologia ($n > 30$), com cobertura espacial adequada e que não apresentem estrutura de correlação espacial (isto é, índice de Moran inconclusivo associado à semivariogramas sem aderência às semivariâncias médias observadas e coeficientes de tendências inferiores aos coeficientes de resíduos), outras estratégias de análise para suficiência e representatividade poderão ser avaliadas com uso de estatística inferencial e/ou outros modelos espaciais.

1.4.4 Condução dos testes de hipótese e análise de valores extremos

Para matrizes sem continuidade espacial será prevista a condução de testes de hipótese comparando a média populacional com o parâmetro de risco (C_s). O teste de hipóteses será definido de forma que a hipótese nula considerará o local como contaminado ($\mu_0 \geq C_s$), ou seja, com concentração média superior a C_s , e a hipótese alternativa considerará o local como não-contaminado ($\mu_1 < C_s$), ou seja, com concentração média inferior a C_s .

A condução do teste levará em conta os possíveis erros tipo I e tipo II.

O erro tipo I ocorre ao afirmar, a partir da conclusão do teste estatístico, que uma região não está contaminada (em média) quando de fato ela está. O valor adotado nas análises para esse erro (α) será de 5%. O erro tipo II ocorre ao se afirmar que uma região está contaminada (em média) quando de fato ela não está. Uma vez que o erro tipo II é um erro a favor da segurança, ou seja, ao ocorrer é fornecida uma abordagem mais conservadora à avaliação de suficiência, seu valor adotado será menos restritivo que o erro tipo I, com $\beta = 20\%$. Dessa forma, especificados os erros toleráveis de ambos os tipos, o teste será conduzido a partir do cálculo do valor crítico (ou de barreira/corte), da média e desvio-padrão amostrais e/ou do p-valor associado.

O valor crítico será calculado a partir do seguinte equacionamento:

$$\overline{x}_{crítico} = C_s - t_{(1-\alpha),df} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Em que:

C_s : parâmetro de risco;

$t(1-\alpha)$, df: é o valor da distribuição t-student avaliada para $(1-\alpha)\%$ de probabilidade com df graus de liberdade (nesse caso, o número de elementos amostrais subtraído da unidade);

S: desvio padrão amostral;

n: número de elementos amostrais.

Quando a média amostral é menor que o valor crítico (ou p-valor <0.05), a hipótese nula é rejeitada, ou seja, pode-se afirmar que a concentração média populacional está abaixo do parâmetro de risco (C_s), ao nível de 5% de significância. A rejeição do teste implicará em controle do erro tipo I, que como já visto, é de maior preocupação.

Quando a média amostral é maior que o valor crítico (ou p-valor >0.05), a hipótese nula não é rejeitada, ou seja, não se pode afirmar que a concentração média populacional esteja abaixo de C_s . Para esse caso, faz-se necessária a verificação do controle do erro tipo II. O documento USEPA (2000) indica uma maneira analítica de verificar esse controle por meio do cálculo da estatística “m”, a partir do desvio padrão amostral (S), dos erros tipo I e tipo II adotados e de um valor de concentração médio de uma população não-exposta (μ_1).

$$m = \frac{S^2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(C_s - \mu_1)^2} + 0.5(Z_{1-\alpha})^2$$

Se o número de pontos coletados (n) for maior que “m”, o erro tipo II é controlado. Caso contrário, o resultado do teste não poderá ser avaliado, uma vez que o número de elementos coletado é insuficiente (USEPA, 2000). Nesses casos, amostras complementares serão necessárias para avaliação dos resultados do teste de hipótese.

Após a realização do teste de hipótese mencionado, uma análise de valores extremos será conduzida. Para testes não-rejeitados e sem controle do erro tipo II, tal análise servirá para discriminar os dados em um conjunto considerado normal e outro com as maiores concentrações observadas, e possibilitar a reavaliação do teste de hipótese para cada classificação.

A fim de possibilitar o uso de testes de *outliers*, a normalidade dos dados será testada. Gráficos do tipo QQPlot serão gerados com e sem discriminação de *outliers*, definidos inicialmente a partir do critério da distância interquartílica ($1,5 \cdot DIQ$, DIQ : Distância Interquartil) de Tuckey (1977). Nesse momento, o limite superior de *outlier* via definição de Tuckey (denominado nas análises como LS) associado ao valor de C_s do analito e à análise baseada em julgamento profissional possibilitarão a definição de *outliers* a serem discriminados e tratados separadamente. A normalidade dos dados será testada com o Teste de normalidade de Shapiro-Wilk (1965) em ambas as configurações: sem e com exclusão de valores anômalos, assumindo significância de 5%. Em caso de não rejeição do teste de normalidade (p-valor > 0.05), ou seja, assumindo distribuição normal dos dados, a necessidade de testes de *outlier* será verificada. A escolha do teste

de *outlier* dependerá das condições de normalidade, *outliers* múltiplos e tamanho da amostra (USEPA, 2000).

Quando conveniente, o conjunto de valores anômalos discriminado poderá ser avaliado por meio de gráfico QQPlot individual associado ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Após a discriminação dos valores nas duas classificações (conjunto denominado normal e *outliers*), uma avaliação da espacialidade das concentrações será realizada a partir da elaboração de mapas geográficos com identificação dos conjuntos dentro da região avaliada.

1.5 Conclusões da Avaliação de Suficiência e Representatividade

A partir Avaliação e Validação dos Dados Ambientais, será obtido um conjunto de dados compilados, que serão utilizados para caracterização dos compartimentos do meio físico e ambientais.

Neste contexto, serão avaliadas as seguintes questões:

- a) Se existem dados disponíveis para todas as matrizes ambientais que fazem parte dos modelos conceituais de cada Área de Estudo;
 - b) Se, dentro dos limites da Área de Estudo, existem dados disponíveis para áreas consideradas impactadas pelo rompimento das barragens B-I, B-IV e B-IVA, bem como para áreas consideradas não impactadas pelo rompimento;
 - c) Se dentro dos limites da Área de Estudo existem dados disponíveis que representam níveis de concentrações basais para essa área;
 - d) Se os dados disponíveis são adequados para a utilização em estudos de avaliação de risco;
 - e) Se os dados disponíveis são suficientes em termos de representatividade para cada matriz ambiental que faz parte dos modelos conceituais de cada Área de Estudo.
- A suficiência de dados será analisada conforme a avaliação de representatividade estatística e geoestatística.

---- FINAL DO TEXTO ----

APÊNDICE 2

Estatística e Geoestatística para Definição de Plano de Amostragem

1 Estatística e Geoestatística para Definição de Plano de Amostragem

A definição de um plano de amostragem para uma determinada matriz se faz necessária quando há insuficiência e/ou ausência de representatividade de dados. Os dados coletados no plano de amostragem sugerido serão denominados dados primários. Após a coleta destes dados, uma reavaliação de suficiência e representatividade será conduzida.

A elaboração de um plano de amostragem consiste em uma avaliação sobre o quantitativo de pontos necessário a ser complementado, da disposição espacial necessária para estes pontos bem como do detalhamento dos métodos de coleta a serem utilizados.

Uma das utilizações da estatística aplicada à definição de planos de amostragem se dará pela utilização do cálculo para determinação do número de amostras necessário ($n_{\text{necessário}}$). Esse cálculo retornará o número de resultados necessários para atingir a performance estatística especificada e, em casos em que há dados secundários (com o número de resultados denotado por n_{atual}), o número de amostras complementares ($n_{\text{complementar}}$) será obtido pela subtração entre $n_{\text{necessário}}$ e n_{atual} .

Esse cálculo poderá ser utilizado em matrizes com e sem continuidade espacial. Para as matrizes sem continuidade espacial, ele será utilizado quando não houver suficiência de dados. Para as matrizes com continuidade espacial, o uso do cálculo dependerá dos resultados provenientes dos dados secundários (quando houver): se os dados secundários apresentarem estrutura de correlação espacial e ajustes de modelo adequados, o plano de amostragem se concentrará em garantir representatividade a partir da cobertura espacial dos resultados (relacionada à disposição dos dados) e, assim, o cálculo não será necessário. Em casos em que a situação anterior não for verificada, o cálculo poderá ser utilizado. O item a seguir exemplifica o cálculo.

1.1 Cálculo para determinação do número de amostras requerido para plano de amostragem – dados coeficiente de variação e objetivos de performance estatística especificados

Como indicado no documento *Guidance for Data Useability in Risk Assessment (Part A)*, produzido pela USEPA em 1991, o cálculo do número de pontos para elaboração de plano de amostragem depende da variabilidade esperada para a matriz analisada, bem como dos objetivos de performance estatísticos especificados. A fórmula indicada no Anexo IV deste documento é descrita da seguinte maneira:

$$n_{\text{necessário}} \geq [(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})/D]^2 + 0.5 * Z_{1-\alpha}^2$$

Para cálculo do número mínimo de amostras necessárias, tem-se:

$$n_{\text{necessário}} = [(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})/D]^2 + 0.5 * Z_{1-\alpha}^2$$

Em que:

$n_{\text{necessário}}$ = número de pontos necessário

$Z_{1-\alpha}$, $Z_{1-\beta}$ = valores da distribuição normal padrão para os erros tipo I e tipo II, respectivamente. O erro tipo I ocorre ao afirmar, a partir de teste estatístico, que uma região não está contaminada (abaixo de um parâmetro de risco, Cs, por exemplo) quando de fato ela está. O valor adotado nas análises para esse erro (α) é 5%. O erro tipo II (β) ocorre ao se afirmar que uma região está contaminada (acima de um parâmetro de risco, Cs, por exemplo) quando de fato ela não está. Uma vez que esse tipo de erro para as análises considerando avaliação de risco é um erro a favor da segurança, ou seja, ao ocorrer é fornecida uma abordagem mais conservadora seu valor adotado na presente metodologia é 20%.

D= quociente entre a resolução de detecção (ou diferença relativa detectável mínima) especificada, simbolizada por Δ , e o coeficiente de variação esperado para a matriz (CV). Dessa forma, $D = \Delta / CV$.

A resolução de detecção (Δ) é a diferença relativa entre o parâmetro de risco Cs do analito analisado pela média representativa de uma população não-exposta (μ_1) em relação à Cs, expressa em porcentagem. A resolução de detecção pode ser detalhada como $\Delta = (Cs - \mu_1) / Cs$. Pode-se entender a resolução de detecção como a diferença mínima entre Cs e μ_1 detectada pela análise estatística dos dados. Em um exemplo com resolução Δ de 15%, a análise de dados permitirá distinguir resultados abaixo de Cs, provenientes de uma população com concentrações menores ou iguais que 85% de Cs, de outra população de dados, com concentrações mais próximas ou superiores à Cs. Dessa forma, quanto menor Δ , mais elementos ($n_{\text{necessário}}$) serão necessários para distinguir resultados entre as duas populações de dados.

O documento USEPA (1991) também indica que a variabilidade dos resultados varia em função da matriz analisada e, nesse caso, se a variabilidade natural dos analitos químicos de interesse for alta ($CV > 30\%$), um esforço de planejamento deve ser realizado no sentido de aumentar o número de amostras.

O número mínimo de amostras resultante é calculado a partir do coeficiente de variação e dos objetivos de performance estatística especificados para o plano de amostragem. O item a seguir especifica como dados secundários poderão ser utilizados na determinação de $n_{\text{necessário}}$.

1.2 Utilização de dados secundários para estimativa do número de amostras necessário ($n_{\text{necessário}}$)

Os resultados provenientes dos dados secundários poderão ser utilizados para uma melhor estimativa do número amostral necessário ($n_{\text{necessário}}$). Em um primeiro momento, estes dados já terão sido utilizados para definição do parâmetro de risco C_s , no contexto da avaliação de suficiência de dados secundários (maiores detalhes no item 1.3 do Apêndice 1). Além de inferir sobre C_s , em caso de dados secundários ou literatura disponível que forneçam estimativas para concentrações *background* (μ_1), uma melhor aferição do parâmetro Δ poderá ser obtida. Dessa forma, o número de amostras complementares se tornará mais assertivo e representativo da área de estudo avaliada.

Além das estimações de C_s e Δ , os dados secundários poderão ser utilizados diretamente no cálculo do coeficiente de variação do analito (CV). Para isso, um quantitativo mínimo de 10 observações é necessário, de forma a definir um número mínimo para estimação da média amostral, como indicado no tópico 1.4.1 do Apêndice 1. Uma vez que o CV depende da média, essa definição foi adotada por consequência direta. Além disso, o desvio padrão amostral em amostras pequenas pode gerar grandes distorções, levando a um cálculo de $n_{\text{necessário}}$ impraticável e pouco representativo. Mesmo com os dados secundários atendendo ao quantitativo mínimo, uma análise sobre seus resultados e distribuições será conduzida, uma vez que valores extremos podem afetar desvio padrão e média e, com isso, afetar o coeficiente de variação (e, conseqüente, o $n_{\text{necessário}}$). Nesses casos, se identificados, os valores extremos serão separados do conjunto de resultados, que terá seu coeficiente de variação novamente calculado com a exclusão de tais valores. Assim, o número de amostras necessárias será calculado com a maioria dos dados que apresentar distribuição e ordem de grandeza compatíveis, enquanto os pontos com valores extremos terão amostragens complementares indicadas próximas a seus locais para verificação e validação do comportamento distinto de seus resultados.

1.3 Especificações de performance estatística e valores adotados na ausência de dados secundários ou outras informações

Uma vez explicitado o cálculo do número mínimo de amostras necessárias e como os dados secundários serão (ou poderão ser) utilizados dentro dos cálculos, são definidas as especificações de performance estatística esperadas. Também são definidos os parâmetros adotados no caso de ausência de dados secundários ou outras informações. Nesse contexto, serão adotados diferentes valores para os coeficientes de variação (CV) de cada matriz, a partir

da expectativa de distintas dispersões dos dados (USEPA, 1991) bem como do ferramental envolvido para a suficiência em função da continuidade espacial.

A Tabela 2 apresenta os objetivos de performance estatística especificados, indicando o nome do parâmetro, o valor adotado e comentários. Já a Tabela 3 apresenta os diferentes coeficientes de variação adotados para as matrizes sem continuidade espacial e o resultado do cálculo do $n_{\text{necessário}}$ nos casos de ausência completa de dados secundários.

Tabela 1 – Objetivos de performance estatística adotados para plano de amostragem

Parâmetro	Valor Adotado	Comentários
α (erro tipo I)	5%	Erro mais crítico dos dois tipos. É a probabilidade de afirmar que uma região não está “contaminada” (concentração média abaixo de C_s), quanto de fato ela está.
β (erro tipo II)	20%	Erro menos crítico dos dois tipos. É a probabilidade de afirmar que uma região está “contaminada” (concentração média acima de C_s), quando de fato ela não está.
Δ	30%	Com dados secundários pode ser obtido por $\Delta = (C_s - \mu_1) / C_s$. O Δ adotado na ausência dessas estimativas com dados secundários indica que a análise conseguirá distinguir resultados com concentrações da ordem de C_s (ou superiores) de resultados “não contaminados” com concentrações até 70% de C_s .
μ_1	Função do analito avaliado	Calculado quando houver dados secundários e/ou informações relativas a <i>background</i>
C_s	Função do analito avaliado	Calculado a partir das definições explicitadas no item 1.3 do Apêndice 1

Tabela 2 – Coeficientes de variação especificados quando da ausência de dados secundários para plano de amostragem

Matriz	CV especificado	$n_{\text{necessário}}$
Água Superficial	55%	23
Sedimento Superficial	65%	31
Matrizes Finitas	-	Dependente do número total disponível na população (N)

As matrizes com continuidade espacial (solo superficial e água subterrânea) poderão ser obtidas com utilização do cálculo de $n_{\text{necessário}}$. Contudo, na ausência completa de dados secundários, o número mínimo de amostras para cada matriz deve satisfazer o quantitativo mínimo para avaliação de suficiência e representatividade, indicado no tópico 1.4.1 do Apêndice 1. Nesse caso, o quantitativo adotado para a matriz solo superficial é 35 e para água subterrânea é 30. O número maior de observações de solo em relação à água subterrânea se deve a uma expectativa de maior dispersão espacial de resultados, bem como da necessidade de subdivisão das amostras de solo nas regiões de exposição. O número de pontos de coleta em cada região de exposição dependerá do tamanho da região, de sua geometria e considerará um maior adensamento em regiões direta e indiretamente afetadas.

APÊNDICE 3

Análise de Temporalidade

1 Análise de Temporalidade

1.1 Temporalidade de dados

As estratégias para desenvolvimento e análise de planos de amostragem são alteradas de acordo com a variabilidade da matriz analisada, conforme explicitado no Apêndice 2. As variações nas medições são diferentes ao longo do tempo quando se analisam solo superficial, água superficial e sedimentos. Como indicado em *Guidance for Data Usability in Risk Assessment - Part A* (USEPA, 1991, p. 64 [Tabela 41]), para analisar a qualidade e as propriedades físicas do solo, a variação relativa ao quesito temporal é de menor importância. Já em se tratando de água superficial, o documento indica a influência da temporalidade na variação dos dados como “usualmente grande”.

No escopo da presente metodologia, a matriz solo superficial será dada como válida do ponto de vista de temporalidade entre fontes de dados distintas. Para a matriz água subterrânea, que também apresenta continuidade espacial como solo, a temporalidade será avaliada quando houver dados secundários com medições temporais.

Para água superficial e sedimentos, o quesito temporalidade será tratado em maior detalhe, de acordo com os procedimentos indicados na metodologia dos subitens seguintes. Ao longo das análises, as matrizes que possuírem mais de uma medição para as mesmas localizações, ao longo do tempo, serão denominadas fontes de dados temporais. Usualmente, tais fontes provêm de programas de monitoramento contínuo. Em contrapartida, fontes de dados que possuírem uma única medição no tempo por localização serão denominadas fontes estáticas de dados.

1.1.1 Definição de intervalo de avaliação temporal de dados

O Guia Nacional de Coletas e Preservação da Agência Nacional de Águas (ANA, 2011) indica que o período chuvoso impacta a coleta de amostra de água bruta e sedimento, pois “em rios, ocorre deposição de sedimentos finos no período da seca e lavagem desse material nas chuvas”. Posto que isso impacta a coleta e, portanto, os resultados amostrais provenientes da análise química, a possibilidade de agrupar os dados (tendo todos os outros critérios de agrupamento válidos) deverá ser feita considerando a sazonalidade do regime pluviométrico local.

De acordo com o site da ANA, o regime pluviométrico da Bacia do Rio Paraopeba é caracterizado por dois períodos bem distintos. O período chuvoso que se estende de outubro a março, com maiores índices no mês de dezembro, no qual a precipitação varia de 800 a 1.300 mm; e o período seco que se estende de abril a setembro, com estiagem mais crítica de junho a agosto, com precipitação variando entre 150 e 250 mm. Uma vez que o regime pluviométrico afeta a coleta de amostras de água e sedimentos e, portanto, os resultados da análise química, para cada matriz temporal serão analisadas as datas de coleta das distintas campanhas. Dados coletados entre os meses de outubro a março serão considerados dentro do período chuvoso. Já aqueles coletados entre os meses de abril e setembro serão considerados provenientes do período seco.

A presente metodologia se baseia no entendimento de que dados com variação temporal significativa (como é o caso de água superficial e sedimentos) devem ser analisados em datas de coleta comparáveis (similares) com fontes de dados estáticas. Dessa forma, para avaliação de suficiência de um conjunto de dados agrupado, faz-se necessária a definição de um intervalo temporal para avaliação dos resultados.

Quando houver somente dados secundários e mais de uma fonte de dados, a fonte estática com maior quantitativo amostral definirá o intervalo de avaliação. Quando houver dados primários, estes serão utilizados para definição do intervalo.

Uma vez definido o horizonte temporal de avaliação dos resultados, o procedimento chamado “transformação temporal de dados” será conduzido para os dados de fontes temporais. Esse procedimento buscará resumir os dados temporais de cada ponto de coleta em um único valor de concentração, representativo de cada localidade no intervalo temporal avaliado.

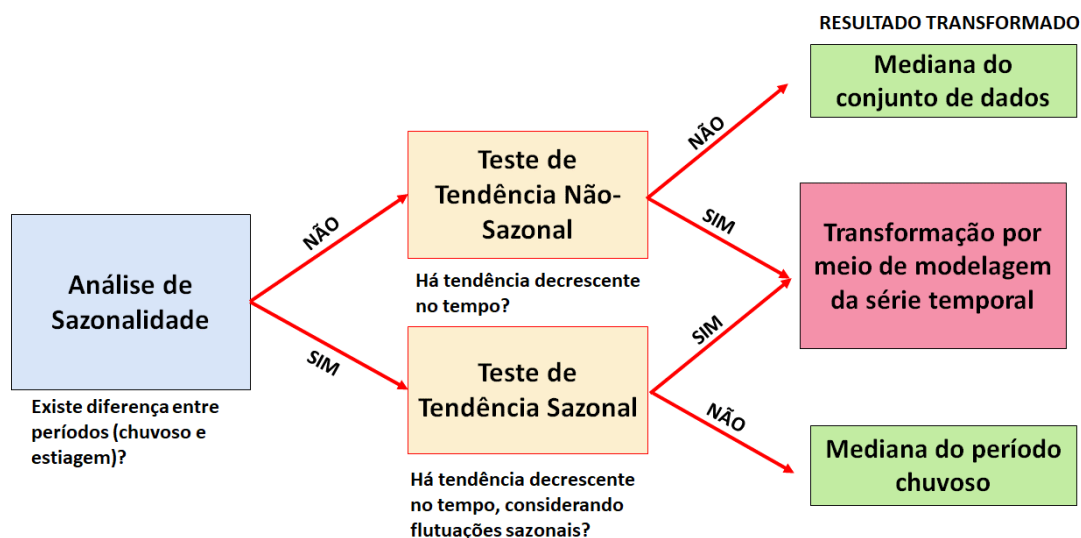
Embora os testes inferenciais utilizados não considerem a disposição espacial dos pontos de coleta em sua formulação, a espacialidade é um parâmetro essencial na caracterização do meio físico, especialmente em áreas de estudo de grande extensão e, portanto, deve ser considerada no âmbito da avaliação de suficiência. A consideração de todas as medições temporais nos testes como elementos diferentes (aumentando o número de elementos na amostra “n”) pode levar a interpretações/extrapolações distorcidas do comportamento da região avaliada como um todo. As medições temporais para cada ponto serão, portanto, transformadas em um único valor, denominados resultados “estáticos equivalentes”, cuja descrição metodológica é exposta a seguir.

1.1.2 Transformação de dados temporais em “estáticos equivalentes”

O procedimento de transformação de dados provenientes de fontes temporais em dados estáticos equivalentes (definido um intervalo temporal de avaliação) pode ser explicado a partir dos seguintes tópicos: análise exploratória da série histórica, análise de sazonalidade, análise de tendência, obtenção do resultado transformado (estático equivalente).

O fluxograma indicado na Figura 8 indica a sequência adotada, bem como as principais perguntas em cada etapa. Nota-se que a etapa de análise exploratória da série histórica não está presente na imagem, pois corresponde a uma etapa anterior que contribui para o entendimento dos dados e comportamentos gerais. O detalhamento de cada etapa é descrito nos itens seguintes.

Figura 1 – Fluxograma de transformação temporal de dados



1.1.2.1 Análise exploratória da série histórica

A primeira etapa da análise de temporalidade consistirá na análise exploratória da série dos dados. Em um primeiro momento, uma análise sobre a porcentagem de detecção de resultados será realizada para cada ponto (determinado a partir de sua localização no espaço), analito e fase (total ou dissolvido). Para as “trincas” de combinação envolvendo pontos, analitos e fases que apresentarem detecção adequada para aplicação da metodologia (não-detecção abaixo de 30%, como indicado no item 1.4.1 do Apêndice 1), uma análise gráfica será feita considerando as seguintes opções: série histórica das

concentrações por analito e fase (sem distinção entre pontos de coleta), gráficos *boxplot* para cada ponto, analito e fase evidenciando as diferenças entre períodos.

As diferentes representações serão utilizadas de maneira a auxiliar o entendimento do comportamento das concentrações relativo a cada ponto, bem como dos pontos inseridos no contexto da área de estudo investigada. Nessas representações serão inseridas também as informações relativas à porcentagem de excedência de resultados em relação a limites legais bem como haverá um destaque ao valor dos limites em cada caso.

1.1.2.2 Análise de sazonalidade

Uma vez selecionados os dados com detecção adequada e a partir da interpretação qualitativa dos comportamentos, fornecidos pela análise exploratória da série histórica, a sazonalidade dos dados será testada.

Nessa etapa, a principal pergunta a ser respondida, considerando cada “trinca” ponto, analito e fase, será: existe diferença estatística significativa entre as concentrações de cada período? A resposta a essa pergunta terá consequência direta na etapa seguinte (análise de tendência), como indicado na Figura 8, respeitando o comportamento sazonal de cada “trinca”.

A sazonalidade será então verificada por meio do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney (1947) considerando os conjuntos de dados diferenciados por período. Esse teste analisa se dois grupos independentes de dados foram ou não extraídos da mesma população sob a hipótese nula de que ambos os grupos possuem a mesma medida de tendência central e hipótese alternativa de que os grupos estão centrados em medidas diferentes. A significância adotada nas análises será de 5%.

Assim, quando a hipótese inicial é rejeitada ($p\text{-valor} < 0.05$) haverá indicação de diferença significativa estatisticamente entre as tendências centrais dos dois grupos de dados, confirmando o comportamento distinto dos períodos analisados. Quando a hipótese inicial não é rejeitada ($p\text{-valor} > 0.05$), não se poderá afirmar que os dados sejam provenientes de populações distintas e, por isso, não se poderá afirmar que os resultados entre períodos apresentem diferenças. Dessa forma, se assumirá que não há sazonalidade para a “trinca” avaliada. É necessário enfatizar que não rejeitar a hipótese inicial do teste não significa aceitá-la.

Além do teste utilizado, medidas descritivas e representações gráficas serão apresentadas e analisadas de forma a melhor compreender os resultados obtidos.

1.1.2.3 Análise de tendência

Após o resultado da análise de sazonalidade, testes de tendência serão conduzidos.

Nessa etapa, a principal pergunta a ser respondida, considerando cada “trinca” ponto, analito e fase, dependerá da presença de sazonalidade da seguinte maneira:

- Quando não há sazonalidade: há tendência monotônica decrescente ao longo do tempo para a série de dados avaliada?
- Quando há sazonalidade: há tendência monotônica decrescente ao longo do tempo, considerando flutuações sazonais, para a série de dados avaliada?

Em cada caso um teste de hipótese compatível com o resultado da sazonalidade será aplicado. Ressalta-se que as perguntas levantadas estão baseadas na premissa de que, em caso de impactos nas concentrações decorrentes do evento, estas apresentarão magnitudes maiores quanto mais próxima estiver a data avaliada em relação à data de ocorrência do evento. Por esse motivo, as perguntas são baseadas em tendências decrescentes.

A tendência monotônica decrescente será então verificada a partir da aplicação do teste de Mann-Kendall (1994) de acordo com a sazonalidade da resposta. Como indicado no documento *Guidance for Data Quality Assessment - Practical Methods for Data Analysis*, elaborado pela USEPA em 2002, o teste de Mann-Kendall pode ser utilizado para testar tendências monotônicas, considerando tanto conjuntos de dados não-sazonais, quanto utilizado para dados sazonais, por meio de uma adaptação/extensão. Os dois casos são descritos no item 4.3 do referido documento (USEPA, 2002).

No primeiro caso (dados sem presença de sazonalidade), o teste é conduzido sob a hipótese nula de que não há tendência monotônica e hipótese alternativa de que há uma tendência decrescente. Quando a hipótese nula for rejeitada ($p\text{-valor} < 0.05$), será possível afirmar que há tendência decrescente no tempo. Quando a hipótese nula não for rejeitada, não será possível afirmar que há tendência decrescente no tempo e, assim, será considerado que não há tendência. Ressalta-se que não rejeitar a hipótese nula não significa aceitá-la.

Para o segundo caso (dados com presença de sazonalidade), o teste de Mann-Kendall é utilizado em sua extensão sazonal, denominada Teste Sazonal de Mann-Kendall (USEPA, 2002). A diferença nessa extensão em comparação com a versão original se dá pela estatística de teste S ser obtida para cada período (tradução adaptada de “*season*”, como indicado na referência). O período pode ser anual, semestral, por período hidrológico (seco/chuvoso), trimestral, mensal, entre outros. Adotou-se o período mensal para as análises temporais, uma vez que esta resolução contempla uma quantidade razoável de dados por período com uma descrição refinada. Dessa forma, um S é obtido a cada mês e, então, uma estatística global é calculada ponderando esses valores e chegando a uma conclusão sobre tendência monotônica decrescente considerando flutuações sazonais.

A conclusão do teste sazonal pode ser de rejeição da hipótese nula ($p\text{-valor} < 0.05$), indicando que há tendência monotônica decrescente considerando flutuações sazonais, ou não de rejeição da hipótese nula ($p\text{-valor} > 0.05$), indicando não ser possível afirmar que haja tendência. Ressalta-se que não rejeitar a hipótese nula não significa aceitá-la.

Além dos testes utilizados, medidas descritivas e representações gráficas serão apresentadas e analisadas de forma a melhor compreender os resultados obtidos.

1.1.2.4 Obtenção do resultado transformado (estático equivalente)

Como indicado na Figura 8, a obtenção do resultado transformado (estático equivalente) depende dos passos anteriores. Estatísticas descritivas são utilizadas para definição do estático equivalente para resultados que não apresentarem tendência decrescente.

Em casos em que não há tendência nem presença de sazonalidade, o resultado transformado do ponto é obtido pela mediana da série histórica. Visto que não há tendência, pode-se entender que a série possui uma magnitude dos resultados constante ao longo do tempo (ou inserida numa faixa que não apresenta acréscimos ou decréscimos). Visto também que não há sazonalidade, esta magnitude dos resultados não varia significativamente entre períodos hidrológicos e, portanto, uma medida de posição central se mostra adequada para obter a concentração representativa do ponto de coleta avaliado. A mediana é a medida de tendência central escolhida por ser dependente dos resultados amostrais e sua adoção (e não a da média amostral) se justifica por seu

comportamento frente a valores extremos (frequentes em séries temporais de dados ambientais).

Em casos em que não há tendência e há presença de sazonalidade, o resultado transformado do ponto é obtido pela mediana do período hidrológico definido no intervalo temporal. Diferente do caso anterior, uma vez que há sazonalidade, a mediana obtida para transformação deve respeitar as diferenças de resultados entre períodos e, dessa forma, o período hidrológico do intervalo de transformação temporal é utilizado como referência para a obtenção do resultado estático. A Figura 8 indica, de maneira esquemática, a mediana do período chuvoso. Este período costuma ser o que apresenta as maiores concentrações e, portanto, mais crítico sob a ótica de estudos de risco.

Em casos em que há tendência decrescente, independente da presença de sazonalidade, a obtenção do resultado equivalente estático dar-se-á pela modelagem da série temporal. Essa modelagem é explicada no item seguinte.

Por último, quando a detecção da combinação ponto, analito, fase não for adequada para condução das análises (não-deteção abaixo de 30%, como indicado no item 1.4.1 do Apêndice 1), o resultado transformado (equivalente estático) para a série temporal será dado pelo UCL95, calculado a partir da metodologia indicada no documento *ProUCL Version 5.1 Technical Guide - Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetected Observations* elaborado pela USEPA em 2015. Nesta metodologia são considerados diversos métodos para cálculo do UCL considerando a porcentagem de detecção observada no conjunto de dados. Dessa forma, dependendo do tamanho amostral disponível, da porcentagem de detecção, da distribuição, variabilidade, assimetria dos dados e presença de *outliers*, um método é recomendado para estimar o UCL95.

Em todos os casos, a obtenção do resultado transformado parte da premissa de que medidas de tendência central consistem nos tipos de medidas mais adequadas para um possível agrupamento com fontes estáticas (provenientes de uma coleta em um único intervalo de tempo), como são os dados primários (propostos com finalidade específica à avaliação de risco).

1.1.2.4.1 Modelagem da série temporal

Visto que há tendência monotônica decrescente, estatísticas descritivas simples podem não representar fielmente a concentração do ponto no intervalo temporal avaliado. Isto acontece pelo fato de que a presença de tendência sugere que quanto mais distante da data de ocorrência do evento, menores serão as concentrações. Dessa forma, uma estatística descritiva que não considere o tempo, poderá distorcer os resultados por não levar em consideração esse comportamento.

Visto que as campanhas de monitoramento presentes nas regiões avaliadas não apresentam frequências de coleta regulares e/ou bem definidas, a modelagem dos dados baseada em decomposição de séries temporais é inviabilizada. Assim, uma alternativa simplificada e que considera os dados ausentes, é proposta por meio da obtenção da média móvel da série histórica dos dados. A média móvel fornece uma suavização dos extremos ou aleatoriedades locais observadas na série, identificando padrão básico de comportamento com adequada precisão e eficiência computacional (MORETTIN, 2006), o que justifica seu uso na modelagem.

A ordem da média móvel será adotada como 30 dias em casos de intervalos de transformação temporal maiores que um mês. Se o intervalo de transformação for menor que um mês, a ordem será a mesma do tamanho do intervalo. Quanto à centralidade, será adotada a média móvel centrada dos dados, isto é, que considera metade dos resultados prévios e posteriores à uma determinada data.

A ordem de grandeza de 30 foi escolhida devido à suavização obtida para o comportamento da série histórica, isto é, ela reflete uma tendência média de resultados menos impactada por flutuações locais e, ao mesmo tempo, apresenta sensibilidade para detecção do comportamento ao redor da data avaliada. Médias móveis com ordens mais elevadas podem ser menos sensíveis a esse tipo de detecção de comportamento. Os resultados de média móvel serão expostos em 4 etapas: os dados originais (equivalente à média móvel de ordem 1), a curva de média móvel de ordem 7, a curva de média móvel de ordem 15 e, por fim, a curva adotada, explicitando o comportamento de suavização e sensibilidade do comportamento médio.

Uma vez obtida a curva da média móvel centrada de ordem 30 dos dados, seu resultado avaliado no dia intermediário do intervalo de transformação temporal será definido como o resultado estático equivalente. A escolha do dia intermediário dentro do

intervalo de transformação temporal se deu pela seleção da data mais central do intervalo, buscando representar um comportamento médio.

Em casos de dados com frequências de coleta com resultados faltantes, isto é, ausência de dias coletados, um tratamento de dados será conduzido previamente à obtenção da média móvel. O tratamento consistirá na complementação dos resultados dos dias faltantes a partir da interpolação linear das concentrações entre dias com resultados. Assim, os vazios serão preenchidos considerando os dados coletados e possibilitando uma melhor modelagem da série. A interpolação linear foi adotada por se mostrar um método clássico, de fácil implementação e suficiente para atender à modelagem prevista.

1.1.2.4.2 Apresentação dos resultados da análise temporal

Ao final do procedimento de transformação temporal serão compiladas tabelas-sumário que apresentarão os resultados de cada “trinca” analito, ponto e fase, com indicação dos resultados dos testes de sazonalidade, tendência, o resultado transformado, intervalo de coleta dos resultados amostrais e algumas estatísticas descritivas (como média, mediana, percentis, desvio padrão, entre outros).

Os resultados transformados serão então utilizados para comparabilidade com outras fontes de dados e, caso sejam agrupáveis, estes representarão as concentrações de cada ponto de coleta para o intervalo de transformação temporal avaliado.

APÊNDICE 04

Resumo dos Procedimentos para Suficiência e Representatividade

1 Resumo dos procedimentos estatísticos e geoestatísticos adotados para suficiência e representatividade de dados

O presente apêndice apresenta uma explicação resumida da estratégia adotada para avaliação de suficiência e representatividade de dados ambientais no contexto de avaliações de risco. Os termos técnicos encontrados ao longo do documento são esclarecidos neste Apêndice, por meio de:

1. Glossário de palavras e expressões de natureza técnica;
2. Fluxograma de detalhamento de etapas da metodologia de avaliação de suficiência e representatividade dos dados;
3. Detalhamentos e tabelas com testes, tratamentos, procedimentos e premissas estatísticos empregados na Avaliação de Suficiência e Representatividade.

A Metodologia de Avaliação de Suficiência e Representatividade de dados foi concebida em um contexto teórico de análise de risco. Sob tal cenário, frequentemente tem-se como objetivo qualificar globalmente a área em estudo, para depois especificar se há riscos teóricos localizados em regiões isoladas. Nesse nível global de análise, a métrica frequentemente empregada na literatura técnica para análise dos dados é a média populacional. Na presente metodologia de suficiência, essa métrica é adotada para um analito eleito como representativo dos demais na área de estudo. Trata-se de um analito cuja taxa de violação em relação a um parâmetro de risco, e seu quociente de incerteza em relação ao mesmo parâmetro, qualificam-no como detentor do cenário mais crítico apresentado na área. Dessa forma, a análise conduzida a partir dele se estende aos demais presentes na área.

O primeiro passo para a análise é verificar se o conjunto de dados disponível para cada matriz apresenta o quantitativo mínimo para condução da análise de suficiência. Se não apresentam, o conjunto de dados já é considerado insuficiente. Se apresentam, pode-se partir para o passo seguinte, entendendo quais os analitos vão ser avaliados para suficiência. Aqueles analitos que não apresentarem detecção adequada são descartados para esta finalidade. O conjunto de dados considerando os analitos selecionados é, então, tratado. A partir do tratamento, são definidos os analitos críticos.

Quando há mais de uma fonte de dados, a comparabilidade entre elas é testada. De acordo com o resultado dos testes estatísticos, agrupam-se todas as fontes ou parte delas. Com a comparabilidade conduzida, prossegue-se para a avaliação de suficiência

que conclui se os dados são suficientes e representativos ou se há necessidade de complementações.

A inferência sobre a média está baseada em uma primeira avaliação dos dados comparando as concentrações na área investigada como um todo frente a um parâmetro de risco. Dessa forma, os critérios para definir um conjunto de dados como suficiente são baseados na avaliação média da área frente ao parâmetro de risco. Essa primeira avaliação acontece no escopo da suficiência de dados (previamente ao cálculo de risco) e permite indicar se área está afetada globalmente (por meio da média) acima de um valor de risco ou não.

Nas fases do projeto, caso sejam encontrados riscos teóricos na área, será possível afirmar se o efeito pode ser local ou global. Quando a área como um todo apresentar em média concentrações inferiores ao parâmetro de risco e forem observados riscos teóricos, estes serão tomados como provenientes de efeitos localizados e a busca por regiões de maior concentração e hot-spots será avaliada. Portanto, a suficiência de dados com a presente metodologia, garantirá quantidade e disposição de resultados necessárias para as avaliações dos dados e auxílio a tomadas de decisão em caso de riscos teóricos.

1.1 Glossário

A Tabela 1 apresenta o glossário de palavras e expressões de natureza técnica presentes nos Apêndices 1 (Avaliação de Suficiência e Representatividade), 2 (Análise de suficiência de dados válidos) e 3 (Análise de Temporalidade).

Tabela 1 - Glossário de termos estatísticos

TERMO	DEFINIÇÃO
Análise de Temporalidade	Procedimento de avaliação dos dados quando há medições temporais (monitoramento), o qual possibilita o entendimento temporal da matriz avaliada considerando efeitos de sazonalidade, tendência, além de fornecer resultados transformados (equivalentes estáticos) ao conjunto de dados. Os dados transformados podem ser utilizados (desde que comparáveis) à dados primários ou secundários, aumentando o

	quantitativo amostral da avaliação de risco considerando um intervalo temporal de análise. Essa análise não é obrigatória para definir um conjunto de dados como suficiente e representativo, ou seja, caso não haja fontes de dados com medições temporais para a matriz avaliada, o conjunto de dados disponível ainda poderá ser suficiente e representativo para avaliação de risco.
Análise de Valores Extremos	Metodologia aplicada para discriminar os dados em um conjunto considerado com “comportamento normal” e outro conjunto com concentrações extremas e comportamento distinto da maioria dos resultados. A classificação dos conjuntos em “normal” e “extremos” considera o parâmetro de risco do analito, critérios de outlier e a distribuição dos dados. A utilização de testes de outlier também é considerada nessa etapa (caso haja quantitativo amostral suficiente para sua devida aplicação).
Analito crítico	Analitos de uma matriz que garante a suficiência e representatividade dos demais analitos. O analito é tomado como “crítico” por oferecer o cenário menos favorável à suficiência de dados para avaliação de risco. Dessa forma, uma vez garantida a suficiência e representatividade deste analito, os demais analitos estarão também contemplados. Para definição desse analito são consideradas as excedências dos resultados em relação ao parâmetro de risco. Para matrizes sem continuidade espacial também é considerada a dispersão dos resultados em relação a esse parâmetro (razão limite).
Autocorrelação Espacial	Atributo de um conjunto de dados, originado de pontos amostrais espacialmente distribuídos, que revela o grau de dependência espacial que o fenômeno em estudo apresenta. Em outras palavras, um conjunto de dados auto correlacionado espacialmente apresentará resultados mais semelhantes nas vizinhanças entre pontos e menos semelhantes com aumento da

	distância entre os pontos avaliados (a esse fenômeno dá-se o nome de autocorrelação espacial positiva). Uma medida de autocorrelação espacial comumente empregada é o Índice de Moran (ver Índice de Moran).
Cs	Métrica de risco teórico para avaliação dos resultados que auxilia na condução das análises inferenciais e nas discussões de suficiência e representatividade. Esse parâmetro de risco Cs pode ser o valor de intervenção (VI) do analito investigado ou outra métrica associada a riscos teóricos como, por exemplo, a concentração máxima aceitável.
Complementação Amostral	Etapa da Metodologia de Suficiência e Representatividade na qual novos pontos são propostos e alocados espacialmente para a área de estudo, a depender dos resultados obtidos das análises estatísticas.
Comparabilidade de Dados	Etapa da Metodologia de Suficiência e Representatividade que avalia a possibilidade dos conjuntos de dados em estudo, provindos de fontes distintas, terem seus dados agrupados e manipulados indistintamente.
Dados Equivalentes Estáticos	Valores numéricos derivados do processo de transformação de medições temporais (dados de monitoramento) para cada ponto avaliado, definido um intervalo temporal de avaliação.
Dados Primários	Dados originais (isto é, que ainda não foram analisados) coletados em campo pela primeira vez por um pesquisador, investigador ou equipe de campo com objetivo específico de avaliação de risco.
Dados Secundários	Dados coletados a partir de fontes e referências (artigos, documentos técnicos, teses) prévias, já validados e disponíveis.
Erro Tipo I	Probabilidade de a hipótese nula de um teste de hipóteses estar correta na situação em que foi rejeitada. É denotado pelo símbolo α. Na avaliação de suficiência, a condução de testes de hipótese em matrizes sem continuidade espacial é adotada comparando a média populacional com o parâmetro de risco (Cs) do analito crítico.

	Nesse caso, o Erro Tipo I ocorre ao afirmar, a partir da conclusão do teste estatístico, que a concentração média populacional da região não é um valor acima de C_s , quando de fato ela é. O valor adotado nas análises para esse erro (α) será de 5%.
Erro Tipo II	Probabilidade de a hipótese nula de um teste de hipóteses estar equivocada na situação em que foi aceita. É denotado pelo símbolo β. Nesse caso, o Erro Tipo II ocorre ao afirmar, a partir da conclusão do teste estatístico, que a concentração média populacional da região é um valor acima de C_s, quando de fato ela não é. Uma vez que o erro tipo II é um erro a favor da segurança, ou seja, ao ocorrer é fornecida uma abordagem mais conservadora à avaliação de suficiência, seu valor adotado é menos restritivo que o erro tipo I, com $\beta=20\%$.
Índice de Moran	Valor numérico entre menos um e um – intervalo $[-1;1]$ – que traduz o grau de autocorrelação espacial de um conjunto de dados. A validade estatística do índice de Moran (I) é avaliada a partir do teste de pseudo-significância para o índice.
Krigagem Ordinária	Método de interpolação espacial pautado em modelos probabilísticos e aplicado em fenômenos espacialmente contínuos, que permite estimar valores em locais não amostrados e fornece uma estimativa da incerteza nos valores interpolados.
Mann-Whitney	Teste estatístico não paramétrico aplicado à dois conjuntos amostrais distintos. O teste avalia se a hipótese inicial (possível comparabilidade das fontes de dados) pode ser sustentada pelos resultados observados nas fontes. Se o teste for rejeitado, não há evidência estatística de que os conjuntos em análise são comparáveis.
Mann-Kendall	Teste estatístico não paramétrico aplicado a séries temporais para avaliar se há ou não tendência monotônica (crescente ou decrescente) em um dado intervalo de tempo.

Outliers/Valores anômalos/Valores extremos	Resultados de um conjunto de dados que, segundo alguns critérios previamente postulados, apresentam grande disparidade de magnitude em relação aos demais. Tal discrepância pode ser inferior (valores demasiadamente pequenos) quanto superior (valores demasiadamente grandes).
Representatividade	Capacidade de um conjunto de dados e informações de representar qualitativamente e quantitativamente um fenômeno de estudo. Para matrizes espacialmente distribuídas, a representatividade é avaliada sobretudo quanto à distribuição dos pontos amostrais na área de estudo bem como a espacialidade dos resultados.
Razão limite	Razão entre o valor numérico do parâmetro de risco adotado – Cs, e o desvio padrão amostral da variável em análise. O quociente da razão pode ser interpretado como uma medida de incerteza dos dados em relação ao parâmetro de risco. Um valor baixo do quociente indica que a incerteza dos valores do conjunto de dados supera a magnitude do parâmetro adotado. Em outras palavras, pouco se pode atestar quanto ao grau de segurança de contaminação da área, fazendo do analito em questão, um candidato a ser crítico.
Sazonalidade	Atributo de uma série temporal, relativo à sua forma, caracterizado por um padrão que é repetido a cada período de tempo.
Suficiência	Quantidade que baste para algo. No contexto de avaliação de risco, a suficiência de dados é um atributo de um conjunto de dados que indica se a quantidade de elementos amostrais disponíveis basta para avaliação e extrapolação dos resultados obtidos na campanha experimental.
Semivariância	Metade da variância de um conjunto de dados definido pelo agrupamento de pares que distam um valor <i>lag</i> entre si. O parâmetro <i>lag</i> tem unidade de distância e define a vizinhança de agrupamento da malha amostral que será avaliada.
Semivariograma	Ferramenta capaz de descrever a variação espacial de um conjunto de dados tanto de forma qualitativa quanto quantitativa. É um

	gráfico da semivariância pela distância, ou seja, é uma função da semivariância com o vetor distância.
Tendência Monotônica	Atributo de uma série temporal relativo à sua forma e caracterizado por um padrão crescente ou decrescente da série de dados ao longo do tempo. A tendência de uma série temporal independe das oscilações sazonais potencialmente presentes. Em termos gerais, se, em média, os valores de uma série temporal estão decrescendo ao longo do tempo, diz-se que há uma tendência monotônica decrescente na série. A declaração inversa pode ser feita para valores crescentes ao longo do tempo.
Teste de Hipóteses	Ferramenta estatística utilizada para verificar se os dados de uma amostra trazem evidências que apoiem ou refutem uma determinada hipótese (estatística) formulada. Sua montagem é feita de maneira a considerar duas hipóteses: a “aceita atualmente”, denominada hipótese nula (H_0); e a hipótese “que se deseja provar”, denominada hipótese alternativa (H_1). O resultado do teste pode ser de rejeição ou não da hipótese nula definida.
Valores de Investigação (VI)	É a concentração de determinada substância em um compartimento do meio físico, acima da qual existe riscos potenciais, diretos ou indiretos, à saúde humana, considerando um cenário de exposição padronizado.

1.2 Fluxograma de etapas

As etapas envolvidas no processo de “*Avaliação de Suficiência e Representatividade*” foram sintetizadas e podem ser visualizadas no Fluxograma ilustrado na Figura 1, cujo objetivo é facilitar a compreensão da metodologia como um todo a partir da elucidação de cada um dos estágios que a compõe.

1.2.1 Análise do conjunto de dados

A Figura 2 representa um recorte do fluxograma geral e destrincha a primeira das etapas da metodologia: a análise do conjunto de dados. É possível considerar como conjunto de dados o agrupamento de dados secundários – os quais são oriundos de outras campanhas e podem conter dados com medições temporais – ou um agrupamento de dados secundários e primários, os quais são provenientes de campanhas de amostragem com objetivo específico para avaliação de risco.

Primeiramente, é preciso ficar atento se o conjunto contém o mínimo de pontos para que a análise possa ser conduzida. Em conjunto de dados que não atendem esse mínimo, a conclusão é direta: o conjunto de dados é insuficiente. Para conjunto de dados que atendam o mínimo para condução de análise, vale ressaltar que isto não significa, necessariamente, que estes dados estão suficientes. A suficiência em questão é discutida ao longo das próximas etapas do fluxograma.

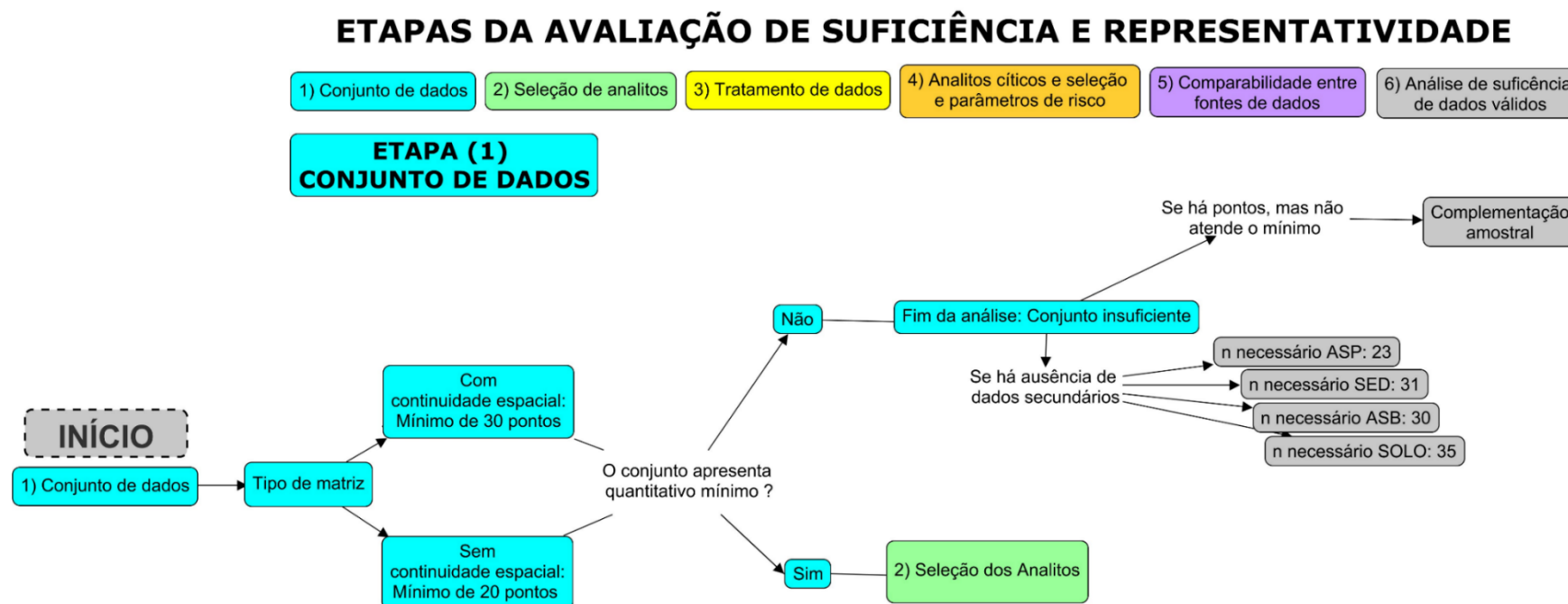
Por meio da Figura 2, nota-se ainda que o quantitativo mínimo de pontos para condução da avaliação de suficiência varia em função do tipo de matriz analisado. Ressalta-se que, nesta etapa, também são contabilizadas as observações abaixo do Limite de Detecção (LD). Caso o mínimo não seja atendido, uma complementação amostral para atingir o número mínimo deve ser realizada. No caso mais crítico, em que não há presença de dados secundários, o número de pontos necessários é estabelecido de forma direta em função da matriz analisada: 23 para água superficial; 31 para sedimento; 30 para água subterrânea; e 35 para solo. Se o quantitativo mínimo for atendido, prossegue-se para a etapa de seleção dos analitos.

Em suma, de posse dos dados, esta primeira etapa consiste em estabelecer se os dados apresentam o quantitativo mínimo para condução da análise de suficiência. Se apresentam, pode-se partir para a etapa seguinte e entender quais analitos vão ser avaliados para suficiência. Se não, o conjunto é considerado insuficiente e uma complementação amostral é necessária.

Figura 1 – Fluxograma geral de suficiência e representatividade dos dados



Figura 2 - Resumo da Etapa 1 (Conjunto de dados) do Fluxograma de avaliação de suficiência e representatividade dos dados



1.2.2 Seleção dos analitos

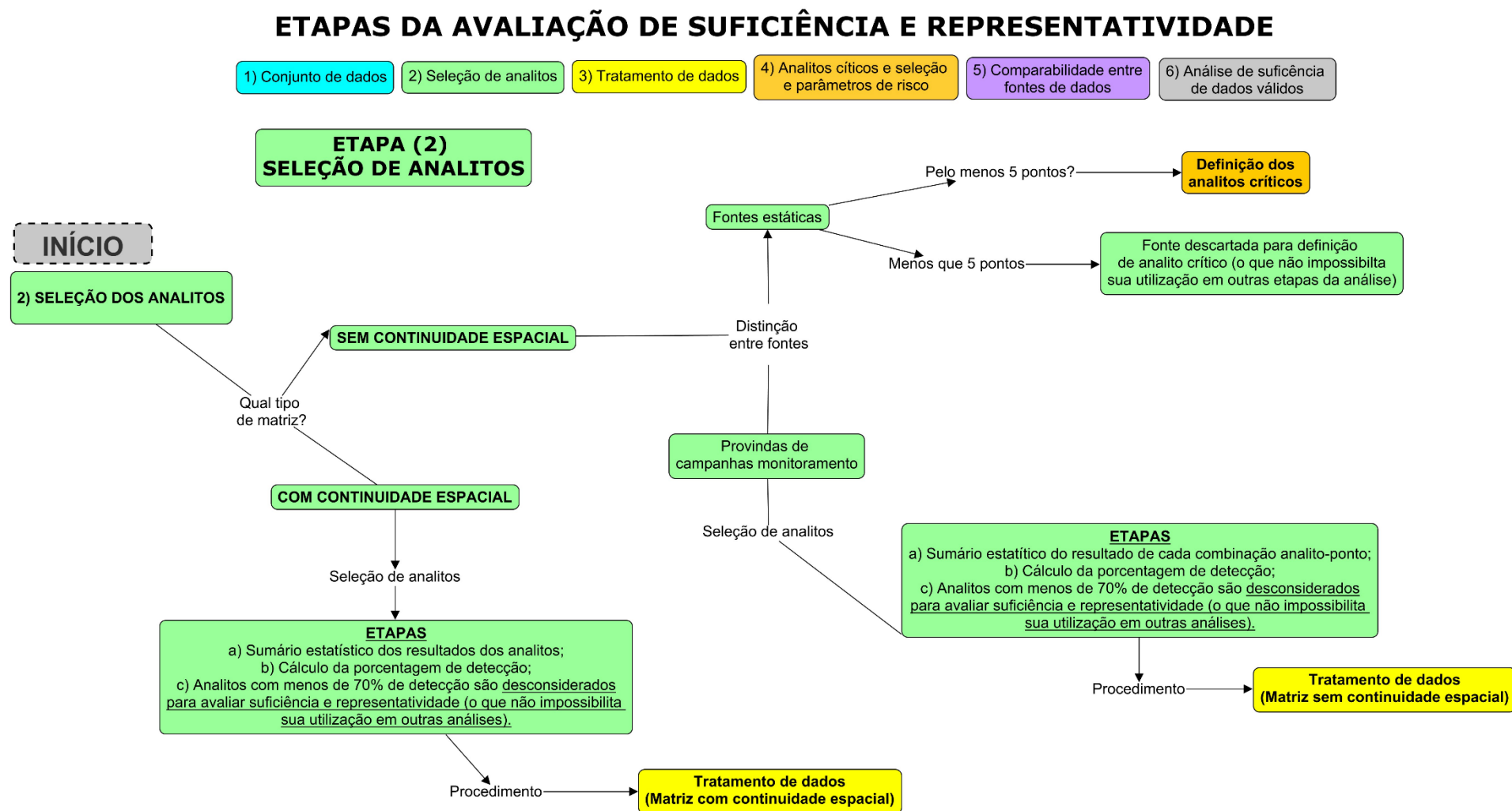
A Figura 3 detalha a segunda etapa do fluxograma geral de etapas de avaliação de suficiência e representatividade, que consiste na seleção dos analitos, cuja condução é função da presença ou não de continuidade espacial das matrizes analisadas.

Para as matrizes que apresentam continuidade espacial (isto é, água subterrânea e solo superficial), a seleção dos analitos é realizada com base na porcentagem de detecção, de forma que analitos com menos de 70% de detecção são desconsiderados na avaliação da suficiência e representatividade. Já aqueles que apresentam mais de 70% são levados à etapa seguinte de tratamento dos dados. Vale ressaltar que analitos desconsiderados nesta etapa não estão impossibilitados de serem utilizados em outras análises.

Para as matrizes que não apresentam continuidade espacial (isto é, água superficial e sedimento superficial) é preciso, primeiramente, fazer uma distinção entre fontes oriundas de campanhas de monitoramento e fontes estáticas. Para estas, existindo ao menos 5 pontos, prossegue-se para a etapa de definição dos analitos críticos. Caso contrário, a fonte é descartada para esta finalidade (o que não impossibilita sua utilização em outras etapas da análise). Para os pontos de campanhas de monitoramento, a seleção dos analitos é realizada com base na porcentagem de detecção, de forma que analitos com menos de 70% de detecção são desconsiderados na avaliação da suficiência e representatividade e aqueles que apresentam mais de 70% são levados à etapa seguinte de tratamento dos dados.

Em resumo, os analitos que serão utilizados para avaliação de suficiência são elencados nesta etapa. Aqueles que não apresentarem detecção adequada são descartados para esta finalidade. O conjunto de dados considerando os analitos selecionados prossegue então para a próxima etapa, que consiste no tratamento de dados.

Figura 3 - Resumo da Etapa 2 (Seleção de analitos) do Fluxograma de avaliação de suficiência e representatividade dos dados



1.2.3 Tratamento de dados

A Figura 4 detalha as etapas três e quatro do fluxograma geral de etapas de avaliação de suficiência e representatividade, que consistem, respectivamente, no tratamento dos dados e na definição dos analitos críticos.

A etapa de tratamento de dados consiste em:

- a) implementar o método da substituição quando a porcentagem de detecção corresponder a pelo menos 85% ou;
- b) aplicar o método de Regressão robusta (ROS) quando a porcentagem de detecção se apresentar entre 70 e 85%.

Após o tratamento de dados das matrizes sem continuidade espacial, os dados tratados são agregados àqueles provenientes de fontes estáticas, de modo que é feita uma verificação se há pelo menos 5 pontos para que o analito crítico possa ser definido (próxima etapa).

Vale ressaltar que, para que os dados oriundos de fontes estáticas e os dados provenientes de fontes temporais sejam agrupados, estes devem passar pelo procedimento de transformação em “estáticos equivalentes” (definido um intervalo temporal de avaliação), cujo procedimento é descrito no Apêndice 3.

Ao final do procedimento de transformação temporal são fornecidas representações gráficas e tabelas-sumário que apresentam os resultados de cada “trinca” analito, ponto e fase. Nessas tabelas são apresentados os resultados dos testes de sazonalidade, tendência, o resultado transformado, intervalo de coleta dos resultados amostrais e algumas estatísticas descritivas (como média, mediana, percentis, desvio padrão, entre outros), além da porcentagem de dados que violaram o limite legal. Assim, após este processo, os resultados transformados são utilizados para comparabilidade com outras fontes de dados.

1.2.4 Definição dos analitos críticos

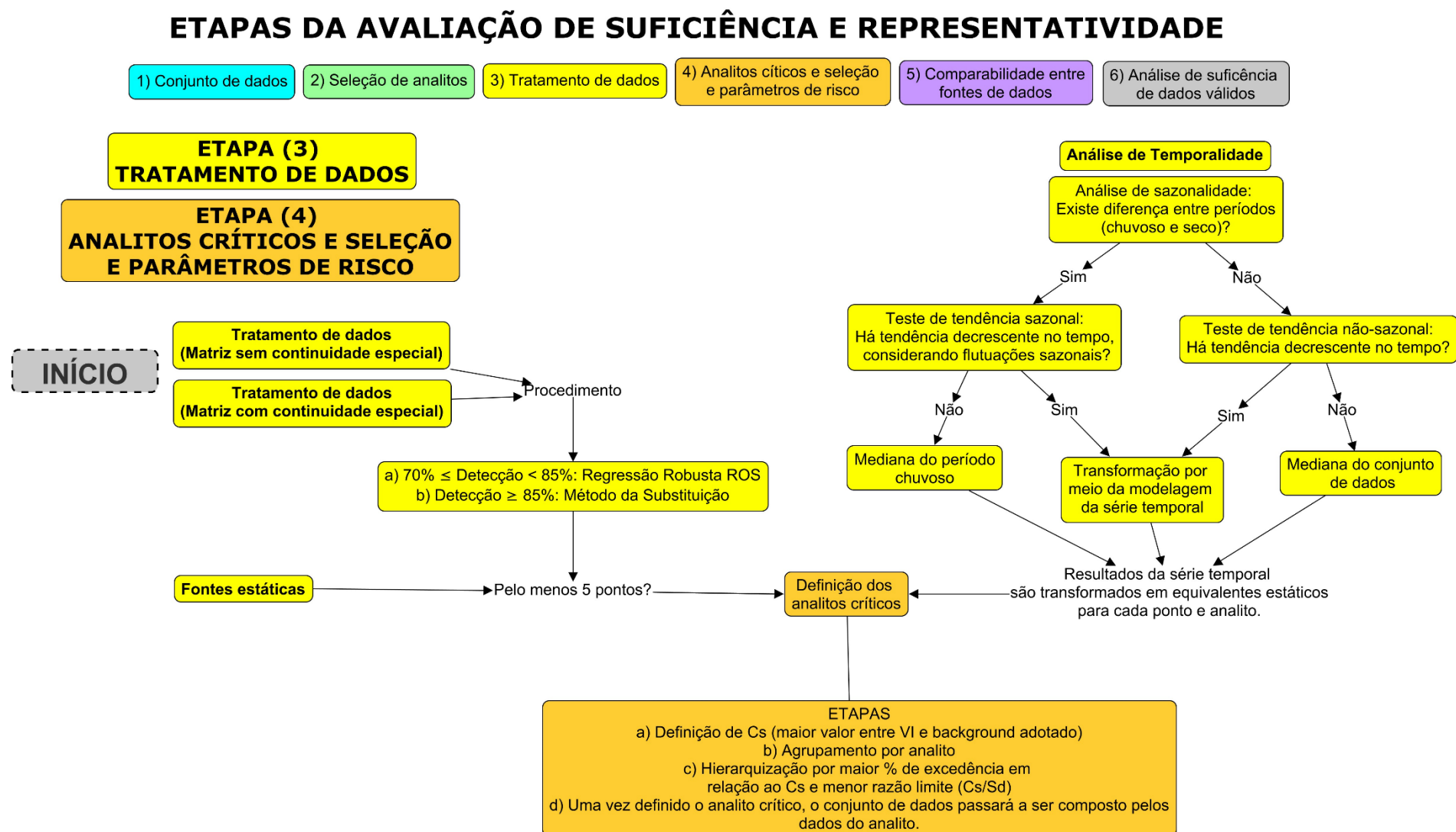
Após a etapa de tratamento de dados, faz-se necessária a definição de analitos críticos em cada matriz que garantam a suficiência e representatividade dos demais analitos.

Para matrizes sem continuidade espacial, como a água superficial, o analito crítico é definido como o de maior porcentagem de excedência em relação ao parâmetro de risco (denominado “Cs”) e o de menor razão limite (Cs/S).

Já para matrizes com continuidade espacial, o analito crítico é definido como o de maior porcentagem de excedência em relação ao parâmetro de risco (denominado “Cs”). Uma vez definido o analito, o conjunto de dados passa a ser composto pelos dados do analito.

Em suma, o conjunto de dados considerando os analitos selecionados na etapa 2 é tratado na etapa 3. A partir do tratamento, são definidos os analitos críticos de cada matriz na etapa 4.

Figura 4 - Resumo das Etapas 3 (Tratamento de dados) e 4 (Seleção de analitos críticos) do Fluxograma de avaliação de suficiência e representatividade dos dados



1.2.5 Comparabilidade entre fontes de dados

A Figura 5 detalha as etapas cinco e seis do fluxograma de etapas de avaliação de suficiência e representatividade, que consistem, respectivamente, na comparabilidade entre fontes de dados e na análise de suficiência de dados válidos.

Nota-se que, o teste estatístico de comparação entre fontes de dados depende se a matriz analisada apresenta ou não continuidade espacial. Além disso, a comparabilidade estatística é discriminada em duas situações: quando se dispõe de dois conjuntos distintos de dados e quando se dispõe de três ou mais conjuntos distintos de dados. Em todo caso, a metodologia de comparabilidade adotada é baseada no uso de testes não-paramétricos.

Durante as análises são utilizadas representações gráficas e medidas descritivas conjuntamente ao teste de comparação entre distribuições.

1.2.5.1 Matrizes sem continuidade espacial

O teste de Kruskal-Wallis é aplicado para matrizes sem continuidade espacial, para o caso de comparação estatística com três ou mais fontes de dados distintas:

- a) Quando a hipótese inicial do teste de Kruskal-Wallis não for rejeitada ($p\text{-valor} > 0,05$), o agrupamento entre todas as fontes é dado como possível e executado para os cálculos.
- b) Quando a hipótese inicial é rejeitada ($p\text{-valor} < 0,05$) há indicação de diferença significativa estatisticamente entre as funções de distribuição de ao menos dois grupos de dados, porém não há informação de qual grupo seria.

Se as fontes não se apresentarem comparáveis (e, por isso, os dados não devem ser agrupados), deve-se conduzir comparações 2 a 2 entre as fontes disponíveis guiadas pelo teste *post-hoc* de Nemenyi (1963), optando preferencialmente pela fonte de monitoramento com mais dados;

Se as fontes se apresentarem comparáveis, os dados provenientes destas devem ser agrupados, formando o conjunto final de dados que são avaliados na etapa seguinte de avaliação de suficiência.

1.2.5.2 Matrizes com continuidade espacial

O teste de autocorrelação espacial (Índice de Moran) destina-se às matrizes com continuidade espacial e é aplicado para verificar se, para a configuração envolvendo agrupamento de diferentes fontes, há correlação espacial positiva, além de quantificar e classificar a correlação espacial dos agrupamentos.

Em se tratando de comparabilidade de dados de fontes distintas, quando houver um índice de Moran com validade estatística ($p\text{-valor} < 0,05$), as fontes de dados serão consideradas comparáveis e os dados serão agrupados. Em casos de índices de Moran sem validade estatística ($p\text{-valor} > 0,05$), uma análise das fontes é conduzida, tanto individualmente quanto considerando diferentes agrupamentos de fontes de dados, a fim de entender onde podem estar as diferenças entre os conjuntos e definir os resultados a serem utilizados.

1.2.6 Análise de suficiência de dados válidos

De posse do conjunto final de dados a ser avaliado, a etapa 6 – análise de suficiência de dados válidos – é iniciada.

1.2.6.1 Matrizes sem continuidade espacial

Fazendo uma breve recapitulação das etapas: no início (etapa 1) foram avaliados os quantitativos disponíveis para a matriz e, em caso de atender o mínimo para avaliação, o conjunto seguiu adiante nos procedimentos. A partir disso, analitos foram selecionados, os dados foram tratados, o analito crítico para suficiência foi definido e a comparabilidade de dados foi testada.

É possível que o conjunto de dados que chega na presente etapa (resultados tratados do analito crítico da matriz avaliada) tenha número de elementos distinto do inicial da etapa 1. Isso pode ocorrer no caso em que não há comparabilidade entre as distintas fontes de dados e somente uma parte dos dados avance até a presente etapa. Nesse caso, quando o conjunto final de dados apresentar menos que 20 observações a conclusão é direta: os dados são insuficientes (não atendem o mínimo) e uma complementação amostral é necessária. A quantidade de elementos complementares é calculada em função dos resultados obtidos tomando como base os parâmetros α , β , Δ , além do coeficiente de variação (CV).

Para a avaliação da suficiência do conjunto final de dados em matrizes sem continuidade espacial que apresentem mais que 20 pontos, são conduzidos testes de hipótese de comparação entre média amostral e o parâmetro de risco (C_s). A média é o parâmetro adotado para representar uma concentração geral para a área investigada. Dessa forma, o teste é aplicado com o intuito de entender se a região como um todo pode ser considerada, em média, acima do parâmetro de risco (C_s) ou não.

O teste de hipóteses é definido de forma que a hipótese nula considera o local como “contaminado” ($\mu_0 \geq C_s$), ou seja, com concentração média superior a C_s , e a hipótese alternativa considera o local como “não-contaminado” ($\mu_1 < C_s$), ou seja, com concentração média inferior a C_s .

A condução do teste levará em conta os possíveis erros tipo I e II. O erro tipo I é de maior preocupação, pois ocorre ao afirmar, a partir da conclusão do teste estatístico, que uma região não está “contaminada” (em média) quando de fato ela está. O erro tipo

II ocorre ao afirmar que uma região está “contaminada” (em média) quando de fato ela não está.

- I. Quando a média amostral é menor que o valor crítico ($p\text{-valor} < 0,05$) a hipótese nula é rejeitada, o que implica em controle do erro tipo I.
- II. Quando a média amostral é maior que o valor crítico ($p\text{-valor} > 0,05$), a hipótese nula não é rejeitada, indicando que não há controle do erro tipo I. Logo, é preciso verificar o controle do erro tipo II, a partir do cálculo da estatística “m” (considerando a variável Z em sua formulação após a não-rejeição de um teste t) e sua comparação com o número de pontos coletados (n).
 - a) Se o número de pontos coletados (n) se apresentar superior ao valor de “m”, há controle do erro tipo II.
 - b) Caso contrário, é necessário complementá-lo e o número de pontos necessários para complementação é dado pela subtração do valor de “m” pelo número de pontos existentes (n).

Garantindo que há controle de um dos erros do teste (tipo I ou tipo II), conduz-se análises de valores extremos e de distribuição dos dados. Assim, a normalidade dos dados é verificada e testes de outliers podem ser aplicados dependendo das condições de normalidade.

Por fim, conduz-se análise da representatividade espacial dos pontos por meio da avaliação da espacialidade das concentrações a partir da elaboração de mapas com pontos discretos. O conjunto de dados que chega a essa etapa e tem sua representatividade validada pela análise citada é dado como suficiente e representativo para condução das análises de risco.

1.2.6.2 Matrizes com continuidade espacial

Para matrizes com continuidade espacial, a modelagem geoestatística é aplicada por meio da Regressão Paramétrica, para água subterrânea, e Krigagem Ordinária, para solo superficial. Estes consistem em métodos de interpolação espacial que permitem estimar valores em locais não amostrados e fornecem estimativas da incerteza nos valores interpolados.

Entre as etapas do procedimento de regressão paramétrica destacam-se a definição das variáveis de entrada, análise exploratória de dados, diagnóstico da regressão proposta e obtenção dos mapas de predição das concentrações.

Entre as etapas da Krigagem Ordinária destaca-se o ajuste do semivariograma para avaliar e quantificar a autocorrelação por meio da modelagem espacial, garantindo que as predições da krigagem tenham maior aderência aos dados observados; a concepção e a análise de um modelo de regressão linear entre as concentrações medidas e as concentrações estimadas pela interpolação; e a análise crítica por meio da elaboração de mapas de quantil, de incerteza e associação quantil e incerteza e a verificação de regiões de vazios amostrais.

Como resumo dos itens 2.5 e 2.6, quando há mais de uma fonte de dados, a comparabilidade entre estas é testada. O índice de Moran foi elencado como teste para a comparabilidade de dados em matrizes com continuidade espacial por considerar a dependência dos elementos de uma amostra em função de sua localização, ou seja, por considerar que os resultados de uma amostra não são independentes entre si, visto que apresentam uma dependência espacial.

De acordo com o resultado dos testes estatísticos, agrupam-se todas as fontes ou parte delas. Com a comparabilidade conduzida, prossegue-se então para a avaliação de suficiência que conclui se os dados são suficientes e representativos ou se há necessidade de complementações.

Ressalta-se que o objetivo das análises geoestatísticas que envolvem espacialidade não é somente avaliar a correlação entre as fontes de dados. As ferramentas do estudo são utilizadas para o entendimento da espacialidade das concentrações e, portanto, são fundamentais para avaliação da espacialidade do risco. Por esse motivo, são utilizadas dentro dos critérios para definir suficiência e representatividade dos dados.

Figura 5 - Resumo das Etapas 5 (Comparabilidade entre fontes de dados) e 6 (Análise de suficiência de dados válidos) do Fluxograma de avaliação de suficiência e representatividade dos dados

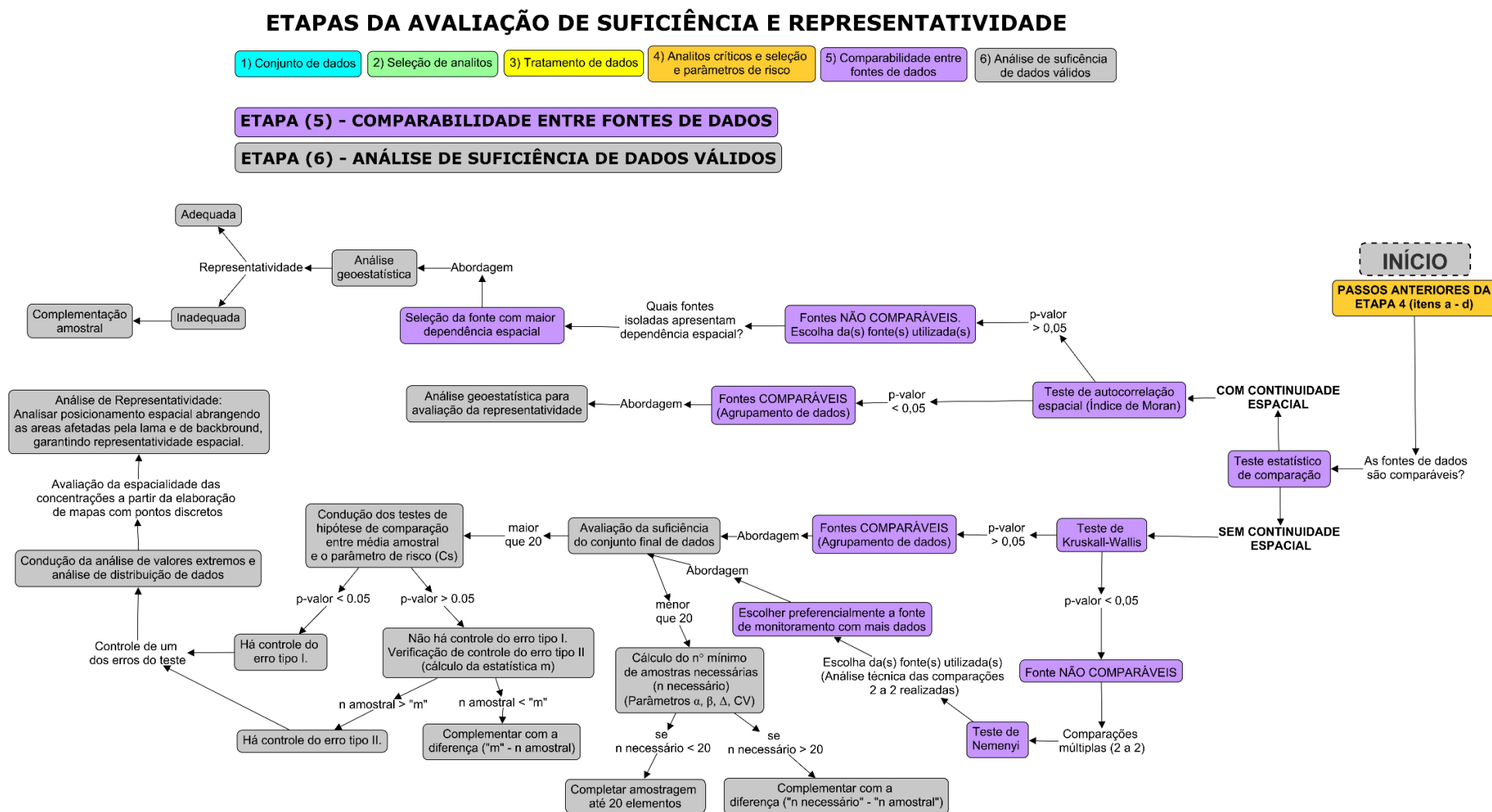


Tabela 2 - Tabela-resumo com testes, tratamentos e premissas estatísticas empregadas na Avaliação de Suficiência e Representatividade

Os testes, tratamentos e premissas estatísticas empregados na Avaliação de Suficiência e Representatividade de dados são resumidos na Tabela 2, de forma a elucidar como tais análises contribuem aos objetivos do estudo. Após a realização dos testes são apresentadas as estatísticas de teste e p-valor das análises realizadas.

Testes, tratamentos e premissas estatísticas empregadas na Avaliação de Suficiência e Representatividade							
TIPO DE MATRIZ	Conjunto de dados	Seleção de analitos	Tratamento de resultados não detectados	Análise de Temporalidade	Analitos críticos e parâmetros de risco	Comparabilidade entre fontes de dados	Análise de suficiência de dados válidos
COM CONTINUIDADE ESPACIAL	- Elementos amostrais não são independentes entre si (há dependência espacial) - Análises iniciais qualitativas e descritivas dos dados	- Cálculo da porcentagem de detecção para viabilizar a seleção de analitos	- Determinação das porcentagens de detecção - Substituição dos resultados abaixo do LD pelo valor especificado (detecção acima de 85%). - Regressão robusta (ROS) (detecção entre 70 e 85%) - Desconsideração dos analitos abaixo de 70% de detecção no contexto de suficiência		Definição do Cs.	- Teste de comparabilidade entre fontes de dados espaciais (Índice de Moran) - Representações gráficas - Estatísticas descritivas	- Regressão Paramétrica - Análise variográfica - Validação cruzada - Álgebra de mapas

SEM CONTINUIDADE ESPACIAL	Elementos amostrais independentes entre si - Análises iniciais qualitativas e descritivas dos dados	- Cálculo da porcentagem de detecção para viabilizar a seleção de analitos	- Determinação das porcentagens de detecção - Substituição dos resultados abaixo do LD pelo valor especificado (detecção acima de 85%). - Regressão robusta (ROS) (detecção entre 70 e 85%) - Desconsideração dos analitos abaixo de 70% de detecção no contexto de suficiência	- Análise exploratória: série temporal com gráficos de dispersão e Cs - Teste de Sazonalidade - Teste de tendência monotônica Mann-kendall - Tratamento: Média móvel de 30 dias	Definição do Cs	- Mann Whitney - Teste de Kruskal-Wallis - Teste de Nemenyi - Representações gráficas - Estatísticas descritivas	- Teste de hipótese (média x Cs) - Teste de distribuição do resultado do analito crítico - Análise espacial de valores extremos por meio de mapa com pontos discretos

---- FINAL DO TEXTO ----

APÊNDICE 05

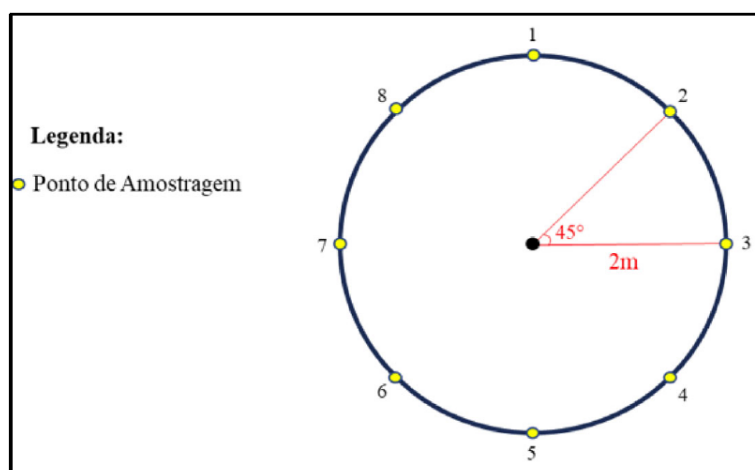
Metodologias de Amostragem de Compartimentos do Meio Físico e Matrizes Alimentares

SOLO SUPERFICIAL

A sondagem será executada de acordo com ABNT NBR 15.492:2015 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental – procedimento, a partir da cravação total de tubo de PVC (1,5”) descartável de 8 a 10 cm de comprimento solo superficial em sentido vertical. A parte superior do tubo enterrado, faceando a superfície do superficial, é, então, fechada com *caps* plástico de pvc (1,5”).

As amostras de solo superficial serão compostas por oito amostras coletadas conforme descrito acima e quarteadas, a partir de o círculo previamente definido em um ponto de amostragem, e não será obtida em uma profundidade maior que 10 centímetros da superfície do terreno, conforme **Figura 7**.

Figura 1 – Amostragem de solo superficial



O material perfurado será descrito em toda a extensão perfurada, de acordo com o Anexo A (normativo) – Litografia do Perfil de Sondagem da ABNT NBR 15.492:2007 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental - procedimento.

Após a retirada da amostra coletada em recipiente plástico descartável (liner), deve ser usada uma ferramenta de corte para a confecção de uma abertura longitudinal no mesmo que permita identificar visualmente qual(is) a(s) porção(ões) do liner é mais apropriada(s) para a coleta de amostras de solo para envio para análises químicas de interesse (NBR 16434:2015).

SOLO SUBSUPERFICIAL

A sondagem deverá ser executada de acordo com ABNT NBR 15.492:2015 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental – procedimento.

O material perfurado deverá ser descrito em toda a extensão perfurada, de acordo com o Anexo A (normativo) – Litografia do Perfil de Sondagem da ABNT NBR 15.492:2007 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental - procedimento.

A sondagem deverá ser locada no centro do círculo definido para aquisição da amostra de solo superficial (mas não serão obtidas amostras de solo superficial na sondagem a ser realizada para solo subsuperficial). A amostragem deverá ocorrer a partir da superfície do terreno, sendo que a primeira amostra será sempre coletada a 20 centímetros da superfície do terreno. /as demais amostras ao longo do perfil serão coletadas de forma estratificada sendo que sempre que ocorrer uma variação textural que seja identificada visualmente e significar uma mudança de extrato do solo ou da lama de rejeitos (quando ocorrer), será coletada uma amostra para análise química laboratorial e uma amostra para ensaios de granulometria. No caso da ocorrência de lama de rejeitos no ponto de sondagem, esta deverá seguir até profundidade maior que a base da ocorrência da lama, sendo necessário a amostragem em todo o perfil de sondagem.

Após a retirada da amostra coletada em recipiente plástico descartável (*liner*), deve ser usada uma ferramenta de corte para a confecção de uma abertura longitudinal no mesmo que permita identificar visualmente qual(is) a(s) porção(ões) do *liner* é mais apropriada(s) para a coleta de amostras de solo para envio para análises químicas de interesse (NBR 16434:2015).

SEDIMENTO SUPERFICIAL

Preferencialmente, a coleta de sedimentos deverá ser realizada nas margens dos rios conforme descrito no Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras da Agência Nacional de Águas (2011). Caso dados sobre descarga sólida estiverem disponíveis para a Bacia do Rio Paraopeba, estes também serão considerados para interpretação da dinâmica de hidrosedimentação de sedimentos.

Nos pontos selecionados com base no critério descrito acima, tubos de PVC (1,5”) descartáveis de 5 cm de comprimento serão totalmente enterrados no sedimento superficial em sentido vertical. A parte superior do tubo enterrado, faceando a superfície do sedimento, é, então, fechada com *caps* plástico de PVC (1,5”).

As amostras de solo superficial deverão ser compostas por oito amostras coletadas conforme descrito acima e quarteadas, a partir do círculo previamente definido em um ponto de amostragem, e não deverá ser obtida em uma profundidade maior que 10 centímetros da superfície do terreno.

SEDIMENTO SUBSUPERFICIAL

Preferencialmente a coleta de sedimentos deverá ser realizada nas margens dos rios conforme descrito no Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras da Agência Nacional de Águas (2011).

A sondagem deverá ser locada no centro do círculo definido para aquisição da amostra de sedimento superficial. A amostragem deverá ocorrer a partir da superfície do terreno sendo que sempre que ocorrer uma variação textural que seja identificada visualmente e signifique uma mudança de extrato do sedimento ou da lama de rejeitos (quando ocorrer), será coletada uma amostra para análise química laboratorial e ensaios granulométricos. No caso da ocorrência de lama de rejeitos no ponto de sondagem, esta deverá seguir até profundidade maior que a base da ocorrência da lama, sendo necessária a amostragem em todo o perfil de sondagem.

Após a retirada da amostra coletada em recipiente plástico descartável (*liner*), deve ser usada uma ferramenta de corte para a confecção de uma abertura longitudinal no mesmo que permita identificar visualmente qual(is) a(s) porção(ões) do *liner* é mais apropriada(s) para a coleta de amostras de solo para envio para análises químicas de interesse (NBR 16434:2015).

O material perfurado deverá ser descrito em toda a extensão perfurada, de acordo com o Anexo A (normativo) – Litografia do Perfil de Sondagem da ABNT NBR 15.492:2007 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental - procedimento.

ÁGUA SUBTERRÂNEA

Amostragem de água subterrânea será realizada utilizando o método de baixa vazão, seguindo diretrizes da norma ABNT NBR 15.847:2010 - Amostragem de água subterrânea em poços de monitoramento - Métodos de purga, de 21 de julho de 2010, e para complementação do procedimento poderá ser usada a Norma ASTM D 6634-01.

Em caso específicos, metodologias de coleta como o *Screen Point Sampler* (Geoprobe®) e *Grab Sampling* poderão ser usadas desde que estejam alinhadas com o Modelo Conceitual da Área (MCA) em estudo. Os métodos de amostragem em poços provisórios ou diretamente em sondagens utilizam tubos de polietileno ou teflon com um ponto de tela permeável, que são colocados dentro das hastes utilizadas para execução da sondagem. Para a amostragem, poderá ser usado um conjunto de válvulas de retenção fixado a uma extremidade da tubulação, sendo a água é bombeada através da tubulação e para a superfície do solo, oscilando a tubulação para cima e para baixo. A amostragem também poderá ser realizada incorporando o uso de uma bomba peristáltica conectada à tubulação. O segundo método é limitado pelo fato de que a água pode ser bombeada para a superfície a partir de uma profundidade máxima de aproximadamente oito (8)

metros. A depender do diâmetro e técnica de execução da sondagem, o método de baixa vazão poderá ser utilizado em substituição dos dois métodos anteriores, desde que seja instalado um poço provisório dentro das hastes utilizadas para execução da sondagem.

ÁGUA DE ABASTECIMENTO

A coleta de amostras de água para consumo humano será realizada em residências das localidades de interesse para o estudo. Deverão ser utilizados os procedimentos descritos no “Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras” da ANA (2011), que estão alinhados com a Diretriz Nacional do Plano de Amostragem da Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (MS, 2016).

Nos pontos de coleta deverão ser coletadas amostras em quantidade de 500 mililitros diretamente para frasco de vidro âmbar, previamente esterilizados, fechadas com tampas rosqueadas de poliestireno revestidas com Teflon®, sem deixar espaços vazios.

É importante fixar o ponto de amostragem em locais que não possuam interferências relacionadas a manutenção, idade e limpeza da tubulação e caixas d’água particulares, o que pode introduzir um falso positivo e alterar os resultados analíticos. Estes pontos podem ser antes das caixas d’água das residências, antes da tubulação interna da residência, na tubulação externa que leva a água de consumo para a residência, na nascente onde ocorre a captação de água para consumo, ou em outro local que não introduza falso positivo e altere os resultados analíticos.

ÁGUA SUPERFICIAL

A amostragem de água superficial em rios deverá seguir os procedimentos apresentados no Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras da Agência Nacional de Águas (ANA, 2011), bem como as normas ABNT NBR 9.897:1987 – Planejamento de amostragem de efluentes líquidos e corpos receptores, e ABNT NBR 9.898:1987 – Preservação e técnicas de amostragem de efluentes líquidos e corpos receptores. No caso de amostras que não podem sofrer aeração, a garrafa de Van Dorn de fluxo horizontal deverá ser empregada.

POEIRA DOMICILIAR

A coleta de amostras de poeira domiciliar deverá seguir os métodos apresentados na normativa definida pela norma:

- ASTM International, 2021. D7144-21 “Standard Practice for Collection of Surface Dust by Micro-vacuum Sampling for Subsequent Determination of Metals and Metalloids”. 2021.

POÇOS DE MONITORAMENTO DE ÁGUA SUBTERRÂNEA

Quando necessária a instalação de poços de monitoramento de água subterrânea, consistente com os modelos conceituais de cada Área Alvo, a sondagem deverá ser executada de acordo com ABNT NBR 15.492:2015 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental – procedimento.

O material perfurado deverá ser descrito em toda a extensão perfurada, de acordo com o Anexo A (normativo) – Litografia do Perfil de Sondagem da ABNT NBR 15.492:2015 - Sondagem de reconhecimento para fins de qualidade ambiental - procedimento.

Após a retirada da amostra coletada em recipiente plástico descartável (liner), deverá ser usada uma ferramenta de corte para a confecção de uma abertura longitudinal no mesmo que permita identificar visualmente qual(is) a(s) porção(ões) do liner é mais apropriada(s) para a coleta de amostras de solo para envio para análises químicas de interesse (NBR 16434:2015).

Os poços de monitoramento deverão ser instalados conforme ABNT/NBR 15.495-1: 2007 – “Poços de Monitoramento de Água Subterrânea em Aquíferos GranularSHs. Parte 2: Desenvolvimento”.

ALIMENTOS DE ORIGEM VEGETAL

A coleta de amostras de alimentos de origem vegetal será realizada junto aos pequenos, médios e grandes produtores da Área Alvo, segundo o MCA_{MA}.

Uma vez identificada a espécie a ser coletada será realizada a composição inicial de indivíduos desta espécie visando gerar uma amostragem composta de uma determinada região de cultivo. Como indicado em US.EPA (2002) “*Guidance on Choosing a Sampling Design for Environmental Data Collection*” a amostragem composta pode ser utilizada quando objetivo principal é estimar a média populacional de um determinado analito. No caso de espécies vegetais, o valor individual de cada amostra não é de interesse prático, tornando a composição uma estratégia eficiente para garantir maior precisão na estimativa da concentração média de uma região ao mesmo passo que pode reduzir dispersões extremas (provindas de amostras pontuais) pelo processo de “homogeneização” da amostra. Cada amostra a ser enviada para análise química será composta por no mínimo três amostras da mesma espécie vegetal por local de amostragem.

A definição da quantidade de amostras e dos locais de amostragem em uma região de cultivo dependerá do tamanho da área, da disponibilidade da espécie vegetal e da densidade de pontos de coleta definida em projeto. Dessa maneira, ainda que a abordagem estatística conduza as análises (considerando a ausência de continuidade espacial), a espacialidade dos fenômenos estudados é considerada no processo de amostragem, garantindo pontos de coleta espalhados ao longo de toda área de cultivo.

A partir desta composição serão definidas quantidades de amostras duplicatas e triplicadas para controle analítico.

Após a coleta, as amostras serão meticulosamente lavadas com água destilada e deionizada para limpeza total de poeira ou da terra, e secados com papel toalha. Após a lavagem e secagem, as amostras de vegetais serão embaladas em saco plástico com zip.

PESCADO

O pescado será coletado utilizando-se redes de espera, tarrafa e peneira. Os espécimes capturados serão anestesiados/eutanasiados conforme a Diretriz da Prática da Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e posteriormente acondicionado em gelo para transporte até o local de amostragem de tecido. Nos pontos de coleta de pescado, será monitorada na superfície da coluna d'água as variáveis limnológicas como pH, temperatura, potencial oxi-redução (ORP), oxigênio dissolvido (OD), utilizando-se sondas multiparamétricas digitais. Também será medida a profundidade na área da coleta com um equipamento do tipo PIU com fita graduada. O material coletado será identificado através de bibliografias especializadas, tais como os trabalhos de Fowler (1941, 1951), Lucena (2003), Malabarba (2004), Piorski et al. (1998), Reagan (1904, 1911), Reis (1989d) e Vari (1989a).

A situação taxonômica atual das espécies identificadas será verificada através do site do projeto FISHBASE (www.fishbase.org) mantido pela FAO. Além disso, será feito um registro fotográfico de cada espécie. Será realizada a análise morfológica e análise qualitativa e quantitativa dos indivíduos por espécie com medições de tamanho com fita métrica.

Os indivíduos coletados devem obedecer ao intervalo de tamanho padrão estabelecido para a espécie. A coleta de tecido muscular dos exemplares de pescado será realizada com material cerâmico e acondicionadas em sacos plásticos estéreis fabricados com matéria prima virgem. Primeiramente será coletado um “bloco” de músculo da região dorsal, imediatamente após a nadadeira dorsal, quando possível com medida aproximada de 2 x 2 cm, sem que haja a remoção da pele ou de escamas. Espécies de menor tamanho serão amostradas em sua totalidade. Em seguida será coletado o fígado inteiro do animal, sendo extraído pela barriga, com corte

longitudinal. Assim como o filé, a amostra de fígado precisa ter um peso aproximado de 100g. A quantidade de amostra biológica de tecido de peixe dissecado será de 50 a 200g e será armazenada congelada até o momento da análise laboratorial de quantificação dos elementos de interesse.

AMOSTRAGEM DE ALIMENTOS DE ORIGEM VEGETAL (FOLIÁCEAS, TUBÉRCULOS, FRUTOS)

Os pontos de amostragem de alimentos de origem vegetal deverão ser alocados, preferencialmente, em regiões potencialmente impactadas, dentro dos limites da mancha de inundação, bem como em áreas de controle para background (níveis de base).

A coleta de amostras de alimentos de origem vegetal será realizada junto aos pequenos produtores (consumo familiar) e/ou grandes produtores (venda) das áreas de interesse para os estudos de risco, nas localidades onde houver hortas, pomares ou grandes plantações. Preferencialmente deve-se dar prioridade a amostragem de espécies mais consumidas pela população local.

No caso das foliáceas, sempre que possível, as amostras para envio a análise laboratorial serão compostas por folhas de indivíduos diferentes, mas da mesma espécie.

Os alimentos de origem vegetal serão coletados utilizando-se as próprias mãos, sempre protegidas por luvas de procedimento e trocadas a cada mudança de ponto, removendo-se eventuais partículas de solo que possam estar aderidas ao alimento.

As coordenadas dos pontos de coleta de alimentos de origem vegetal devem ser obtidas com um GPS da GARMIN, modelo eTrex 30x, com erro avaliado pelo fabricante de $\pm 3,6$ metros dentro do sistema de coordenadas WGS 84, pré-definido no dispositivo do GPS.

As amostras deverão ser mantidas em caixas térmicas, porém sem gelo para evitar que as amostras fiquem “queimadas”, e serão encaminhadas ao laboratório, acompanhados pela documentação da cadeia de custódia (COC – Chain of Custody).

As amostras de alimentos de origem vegetal deverão ser entregues ao laboratório responsável pelas análises químicas no mesmo dia da coleta, a fim de evitar qualquer possível perda de qualidade das mesmas.

O procedimento de acondicionamento das amostras de origem vegetal seguirá o Guia nº 19/2019 da ANVISA para alimentos, em que:

- Identifica-se as embalagens higienizadas, ou sacos esterilizados ou desinfetados (no caso, sacos com fecho zip), com o nome do produto, horário e data de coleta;
- Realiza-se a higienização das mãos e troca de luvas descartáveis a cada mudança de ponto de coleta;

- Abre-se a embalagem ou o saco sem tocá-lo internamente e nem assoprá-lo;
- Retira-se o ar, se possível, e fechar a embalagem;
- Acondiciona-se em caixa isotérmica e encaminha-se imediatamente ao laboratório.

Os Limites de Quantificação (LQ) deverão atender aos Valores Máximos Permitidos (VMP) das regulamentações vigentes, bem como suas atualizações.

AMOSTRAGEM DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL (LEITE BOVINO)

Os pontos de amostragem de leite bovino deverão ser alocados, preferencialmente, em regiões potencialmente impactadas, dentro dos limites da mancha de inundação, bem como em áreas de controle para background (níveis de base).

A coleta de amostras de leite será realizada junto aos pequenos produtores (consumo familiar) e/ou grandes produtores (venda) das áreas de interesse para os estudos de risco, nas localidades onde houver criação de gado. Sempre que possível, as amostras de leite para envio a análise laboratorial serão compostas pela ordenha de várias vacas, ou seja, a amostra será composta por material coletado em indivíduos diferentes presentes em uma mesma propriedade.

Para o processo de controle de qualidade, devem ser coletadas amostras em duplicata a alguns pontos “originais”, objetivando-se avaliar a precisão e repetitividade dos procedimentos de coleta, através da comparação dos resultados da análise de duas amostras coletadas de um mesmo local, que são encaminhadas ao laboratório como amostras “cegas” (USEPA, 2005 apud ANA, 2011).

Para a coleta de leite, a ordenha ocorrerá de forma manual, sempre com as mãos protegidas por luvas de procedimento e trocadas a cada mudança de ponto, com o animal em local apropriado (curral) e com as patas traseiras amarradas, a fim de garantir medidas de segurança da equipe de coleta. O procedimento somente será realizado na presença do dono ou funcionário da propriedade, habituado à situação de ordenha e conhecedor dos animais. O local de coleta de leite, no caso o curral, será referenciado pelas coordenadas de campo levantadas.

As coordenadas dos pontos de coleta de leite devem ser obtidas com um GPS da GARMIN, modelo eTrex 30x, com erro avaliado pelo fabricante de $\pm 3,6$ metros dentro do sistema de coordenadas WGS 84, pré-definido no dispositivo do GPS.

Para envio ao laboratório, as amostras devem ser mantidas em caixas térmicas refrigeradas a $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, devidamente acompanhadas pela documentação da cadeia de custódia (COC – Chain of Custody). O prazo para a entrega das amostras (leite cru) no laboratório será de no máximo 12 horas após a coleta. Antes de completar esse tempo, as amostras deverão ser congeladas pelo

laboratório, caso a extração para análise química não ocorra imediatamente após o recebimento das mesmas.

O processo de envio das amostras de leite para o laboratório e de recebimento delas pelo mesmo seguirá as diretrizes indicadas no Manual de Procedimentos para Laboratórios – Área de microbiologia e físico-química de produtos de origem animal, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2017).

Os Limites de Quantificação (LQ) deverão atender aos Valores Máximos Permitidos (VMP) das regulamentações vigentes, bem como suas atualizações.

AMOSTRAGEM DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL (OVO)

Os pontos de amostragem de ovos deverão ser alocados, preferencialmente, em regiões potencialmente impactadas, dentro dos limites da mancha de inundação, bem como em áreas de controle para background (níveis de base).

A coleta de amostras de ovos será realizada junto aos pequenos produtores (consumo familiar) e/ou grandes produtores (venda) das áreas de interesse, nas localidades onde houver criação de galináceos.

Os ovos serão coletados utilizando-se as próprias mãos, sempre protegidas por luvas de procedimento e trocadas a cada mudança de ponto, removendo-se eventuais partículas de solo que possam estar aderidas ao alimento. Antes da coleta efetiva das amostras, o galinheiro será acessado, sempre na presença do responsável pela área, sendo que a área de trabalho deverá ser avaliada quanto aos itens de segurança e saúde ocupacional (por exemplo, verificação da presença de animais peçonhentos e ergonomia para a atividade de amostragem).

As coordenadas dos pontos de coleta de ovo devem ser obtidas com um GPS da GARMIN, modelo eTrex 30x, com erro avaliado pelo fabricante de $\pm 3,6$ metros dentro do sistema de coordenadas WGS 84, pré-definido no dispositivo do GPS.

Para envio ao laboratório, as amostras devem ser mantidas em caixas térmicas refrigeradas a $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, devidamente acompanhadas pela documentação da cadeia de custódia (COC – Chain of Custody). O prazo para a entrega das amostras (ovo) no laboratório será de no máximo 24 horas após a coleta.

O processo de envio das amostras de ovo para o laboratório e de recebimento delas pelo mesmo seguirá as diretrizes indicadas no Manual de Procedimentos para Laboratórios – Área de microbiologia e físico-química de produtos de origem animal, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2017).

Os Limites de Quantificação (LQ) deverão atender aos Valores Máximos Permitidos (VMP) das regulamentações vigentes, bem como suas atualizações.

AMOSTRAGEM DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL (CARNE)

Os pontos de amostragem de carne deverão ser alocados, preferencialmente, em regiões potencialmente impactadas, dentro dos limites da mancha de inundação, bem como em áreas de controle para background (níveis de base). Assim, no caso de regiões potencialmente contaminadas, é relevante que os animais da propriedade circulem por terrenos com presença de rejeito, tenham acesso direto ao rio ou consumam água do rio que foi bombeada para um local de armazenamento.

A coleta de amostras de carne será realizada junto aos pequenos produtores (consumo familiar) e/ou grandes produtores (venda) das áreas de interesse, nas localidades onde houver criação animal.

As partes de interesse para a coleta e análise laboratorial são fígado e músculo nos indivíduos que serão considerados.

Para evitar abates desnecessários dos indivíduos, e de maneira a seguir princípios éticos previstos em estudos que visam trabalhar com organismos, preferencialmente deve-se extrair as partes que irão para a análise de indivíduos que por alguma outra razão (por exemplo, alimentação) já seriam sacrificados por seus proprietários.

Ainda, através do entendimento com as comunidades, serão priorizados animais mais comumente consumidos na localidade (galináceos, suínos ou bovinos).

Para amostragem de material biológico proveniente de matrizes alimentares de origem animal, os procedimentos de eutanásia seguirão as diretrizes previstas nas Normativas nº 37, de janeiro de 2018, e nº 30, de 02 de fevereiro de 2016, do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea), aplicado por profissional com comprovação técnica e habilitação para tal (médico veterinário). Os procedimentos de eutanásia seguirão o código de conduta ético visando o bem-estar pré-eutanásia, garantindo o mínimo estresse, condições e ambiente adequado para o animal.

Para bovinos, suínos e aves os métodos de eutanásia geralmente incluem a combinação de métodos físicos e químicos, de tal forma que se garanta a inconsciência rápida e indolor do animal para paralização da musculatura e demais funcionais vitais. Fatores como idade, tamanho e peso, a depender da espécie altera a dose de concentração para aplicação da intervenção química, dessa forma para tal deve-se conhecer a média corporal da espécie para um manejo e procedimento efetivo.

O profissional veterinário será o responsável por pesar, medir e armazenar as partes de interesse para envio ao laboratório.

Após a extração do fígado e do músculo, através de utensílio de uso veterinário, as amostras serão dispostas em sacos plásticos higienizados, esterilizados ou desinfetados (no caso, sacos com fecho zip), com etiqueta de identificação com o código da amostra, horário e data de coleta. Todo o procedimento será realizado com as mãos higienizadas, utilizando-se luvas descartáveis (que devem ser trocadas a cada mudança de ponto de coleta) e máscaras de segurança.

Antes do contato com o animal a ser eutanasiado, será escolhido um melhor local da propriedade para tal operação, o qual será acessado sempre na presença do responsável pela área, sendo que a área de trabalho deverá ser avaliada quanto aos itens de segurança e saúde ocupacional (por exemplo, verificação da presença de animais peçonhentos e ergonomia para a atividade de amostragem).

As coordenadas dos pontos de coleta de amostragem devem ser obtidas com um GPS da GARMIN, modelo eTrex 30x, com erro avaliado pelo fabricante de $\pm 3,6$ metros dentro do sistema de coordenadas WGS 84, pré-definido no dispositivo do GPS.

Para envio ao laboratório, as amostras devem ser mantidas em caixas térmicas, congeladas a -20°C , com presença de gelo seco, devidamente acompanhadas pela documentação da cadeia de custódia (COC – Chain of Custody). O prazo para a entrega das amostras (carne) no laboratório será de no máximo 12 horas após a coleta.

O procedimento considerado como base para a amostragem de carne é o Manual de Coleta de Amostras do PNCRC/MAPA, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2011).

APÊNDICE 06

Informações e Dados sobre Toxicidade Humana

1. MECANISMOS DE TRANSPORTE

Para a avaliação de risco à saúde humana e ecológica, compreender os mecanismos tóxicos das substâncias químicas de interesse (SQI) é de grande importância, pois conhecer os mecanismos de transporte, como elas se comportam no meio físico (no ar, água e solo), auxilia para correlacioná-las com os caminhos de exposição, seus respectivos receptores e seus potenciais efeitos adversos na saúde humana, animais e vegetais. Neste contexto a descrição dos mecanismos de transporte nos compartimentos, de cada metal analisado, é apresentada a seguir:

1.1 ALUMÍNIO

O alumínio (Al) é o metal mais abundante na crosta terrestre e ocorre em um único estado de oxidação (Al +3). Na natureza está sempre associado a micas, feldspatos, óxidos e hidróxidos. Seu comportamento depende das coordenações químicas e suas partições reagem e complexam moléculas. O transporte e a partição dependem das propriedades químicas do elemento. O pH, por exemplo, quando diminui resulta em um aumento da mobilidade de formas monoméricas do alumínio, podendo causar chuvas ácidas.

A liberação natural ocorre pelas partículas oriundas do intemperismo de rochas ou solos que são transportadas por correntes de ar. Em determinados eventos, o elemento pode ser liberado para a atmosfera a partir de erupções vulcânicas. Já a liberação antropogênica está associada às queimas de carvão e produção industrial de alumínio, sendo que os compostos são encontrados em silicatos, óxidos e hidróxidos.

Quando o Al entra em contato com a água, tem-se um íon tetravalente de alumínio cercado por seis íons de água. Ele pode ser encontrado em águas utilizadas no tratamento da bauxita, em processos industriais correlacionados ao mineral ou pela deposição de partículas da atmosfera diretamente nos corpos d'água. A sua liberação também está associada à lixiviação de rochas aluminosas.

Apesar de ser um dos elementos mais abundantes na crosta terrestre, presente em grande parte dos minerais primários, o Al pode ser lançado nos solos e sedimento naturalmente pelo intemperismo de rochas com a deposição de minerais argilosos sedimentares, como os aluminossilicatos, caulinita e montmorilonita. O intemperismo causa a liberação do silício e do alumínio que precipitam na forma de óxidos de alumínio hidratados como Gibbsita e Boemita, que compõe as lateritas e bauxitas (BODEK *et al.*

1988 *apud* ATSDR, 2008). Além disso, o Al pode chegar aos sedimentos e solos através de ações antropogênicas pelo descarte de resíduos de mineração ou processos industriais.

1.2 ANTIMÔNIO

O antimônio (Sb) possui quatro estados de oxidação, sendo a forma mais estável +5 (Sb V) e em menor quantidade a forma +3 (Sb III). Além disso, as formas orgânicas estão menos presentes no ambiente em relação às inorgânicas. O Sb (V) corresponde ao íon antimonita octaédrico $\text{Sb}(\text{OH})_6$, enquanto Sb (III) corresponde ao ácido antimonoso não carregado, $\text{Sb}(\text{OH})_3$ em sistemas de água com antimônio.

O Sb pode ser retido principalmente por adsorção como em minerais de argila ou óxidos e hidróxidos. Sb (III) absorve mais fortemente o oxidróxido de manganês (III) (MnOOH) que o hidróxido de alumínio $\text{Al}(\text{OH})_3$ ou óxido-hidróxido de ferro (III) (FeOOH) (WILSON *et al.* 2010 *apud* ATSDR, 2017).

O comportamento desse elemento em sistemas solo-água é dependente das condições redox. Quanto maior a saturação em água no solo menor será as concentrações de antimônio. Para que o Sb (V) seja estável, este deve ocorrer sob condições redutoras. Além disso, o antimônio tem uma correlação positiva com o ferro e manganês no solo (MITSUNOBU *et al.* 2006).

Sb (III) se liga mais fortemente aos sólidos que Sb (V) e a absorção de ambos é altamente dependentes do pH. Em níveis de $\text{pH} < 7$, Sb (V) é quase completamente adsorvido. De acordo com o estudo realizado por MIRAVET *et al.* (2006) *apud* ATSDR (2017), por meio da atividade antropogênica, as cinzas da queima do carvão em usinas de energia contêm uma mistura de produtos químicos que podem ser distribuídos em solos, água doce, água do mar ou lençóis freáticos. Essa cinza é lixiviada e forma soluções com Sb (V) em um pH entre 1 e 12, de forma que o antimônio é parcialmente solubilizado em um pH 5 tornando-se cada vez mais solúvel em valores de pH ácido.

Estudos realizados em sedimentos de rios de um distrito de mineração em Idaho, EUA, mostrou que a liberação de Sb antimônio trivalente dos sedimentos aumentaram em pH baixo. Em contraste, a liberação de antimônio pentavalente a partir de sedimentos aumentou bruscamente em pH alto (pH 11,4). Já em pH 4,3 as concentrações de antimônio tri e pentavalente foram parecidas (MOK e WAI, 1990 *apud* ATSDR, 2017).

Vale ressaltar que o Sb não é um elemento químico que costuma bioconcentrar (USEPA 1980 *apud* ATSDR, 2017), porém algumas plantas podem absorvê-lo do solo devido a sua deposição na superfície (TSCHAN *et al.* 2009 *apud* ATSDR, 2017).

O ingresso de Sb na atmosfera está vinculado aos processos antropogênicos e naturais. Os antropogênicos envolvem usinas de queima de carvão, casas de fundição ou refinarias que empregam o uso de antimônio. Naturalmente, o ingresso ocorre pela erosão eólica, erupções vulcânicas, incêndios e fontes biogênicas (BELZILE *et al.*, 2011 e NRIAGU, 1989 *apud* ATSDR, 2017). Além disso, as partículas de poeira sopradas pelo vento podem conter antimônio em espécies minerais, como sulfetos e óxidos e estão associados a silicatos. Podendo também ser liberado na atmosfera como aerossol, oxidado como trióxido de antimônio por reação com oxidantes atmosféricos.

A maior parte do antimônio presente nas águas está presente no estado de oxidação pentavalente como as espécies antimonatos $\text{Sb}(\text{OH})_6$ em condições aeróbicas (FILELLA *et al.* 2002 *apud* ATSDR, 2017). Já em condições de redução anóxica estão presentes espécies trivalentes, como $\text{Sb}(\text{OH})_3$, $\text{Sb}(\text{OH})_4$ e Sb_2S_4 são as formas mais termodinamicamente estáveis (FILELLA *et al.* 2002 *apud* ATSDR, 2017). A especiação de antimônio em vários tipos de águas naturais foi analisada em um estudo realizado em Varsóvia, na Polônia. Das 12 amostras obtidas a maioria do Sb total estava na forma pentavalente (GARBOS *et al.* 2000 *apud* ATSDR, 2017). O Sb ocorre naturalmente por correntes ou fluxos de água em contato com o solo ou rochas que contenham o elemento. Ações antropogênicas como, por exemplo, indústrias de mineração, fundição ou indústrias de refinaria também são responsáveis por sua liberação no meio ambiente.

Sendo um componente natural do solo, cuja transformação ocorre por meio da atividade microbiana (LUO *et al.* 2014 *apud* ATSDR, 2017), apesar de ocorrer em baixas concentrações e em locais específicos. É liberado a partir de processos erosivos e intempéricos ou pelo despejo ou descarte de resíduos de indústrias de fundição, em geral, naquelas que utilizam ou produzem antimônio ou o trióxido de antimônio (ECKEL e LANGLEY, 1988 *apud* ATSDR, 2017).

1.3 ARSÊNIO

O arsênio (As) ocorre naturalmente no meio físico. No solo e nos sedimentos pode ser transportado pelas ações dos ventos ou no escoamento superficial, podendo chegar a

corpos d'água e até chegar a em maiores profundidades sob condições oxidantes por meio da lixiviação.

Devido à atividade humana, o elemento pode chegar à superfície a partir de regiões de mineração e locais de tratamento de metais associados ao arsênio como cobre e chumbo. Locais de atividades agrícolas podem apresentar este metal, porém nestes casos o arsênio tende a permanecer imóvel nas camadas superiores do solo. Na natureza, o arsênio pode ser proveniente de erupções vulcânicas.

Em geral, o As tende a se particionar no solo ou em sedimentos sob condições oxidantes. A lixiviação não costuma transportá-lo em grandes profundidades, entretanto essa migração é mais eficiente em solos arenosos do que em solos argilosos. Dentre as características do solo, como pH, teor de matéria orgânica, teor de argila, ferro, teor de óxido, o conteúdo de óxido de alumínio e a capacidade de troca catiônica (CEC) na adsorção de vários metais, o parâmetro mais influente que afeta a adsorção de As é o teor de ferro do solo (JANSSEN *et al.* 1997).

O arsênio passa pelo processo de adsorção quando ocorre junto com óxidos de ferro e manganês, sendo liberado em condições redutoras (LAFORCE *et al.* 1998; MCGEEHAN 1996; MOK E WAI 1994 *apud* ATSDR, 2007). A dissolução química pode ocorrer rapidamente em pH alto e influenciada pela ação microbiana com níveis de nutrientes adequados (LAFORCE *et al.* 1998 *apud* ATSDR, 2007).

Estudos realizados com As (V) e As (III) a respeito das propriedades de sorção (SMITH *et al.* 1999 *apud* ATSDR, 2007) mostraram que a adsorção no solo e em sedimentos é rápida, variando de acordo com o teor do óxido de ferro presente e com a mineralogia. Em relação ao pH, entre 5 e 7, as espécies dominantes de As (V) são H_2AsO_4 e HAsO_4^{2-} , enquanto H_3AsO_3 neutro é a espécie dominante de As (III). Para solos contendo baixas quantidades de minerais oxidados, o pH teve pouco efeito na sorção de As (V), enquanto para solos oxidados, uma diminuição na sorção foi evidente à medida que o pH aumentou. Em contraste, a sorção de As (III) aumentou com o aumento do pH.

Na água, o transporte e a partição dependem da forma (estado de oxidação e contraíon) do arsênio e das interações com outros materiais presentes. Quando as formas são solúveis, movem-se pela água percorrendo grandes distâncias em rios, por exemplo (USEPA, 1979 *apud* ATSDR, 2007). No entanto, o As pode ser absorvido da água por solos e sedimentos, especialmente por argilas e óxidos de ferro, hidróxidos de alumínio, compostos de manganês e material orgânico (USEPA, 1979, 1982c; WELCH *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007).

As concentrações de As na água subterrânea, sob condições de oxidação e redução leve são controladas por adsorção. A extensão da adsorção de arsênio sob condições de equilíbrio é caracterizada pelo coeficiente de distribuição (K_d) que mede a taxa de partição de equilíbrio do contaminante adsorvido ao dissolvido. O K_d depende do pH da água, da oxidação do arsênio e temperatura. Em águas ácidas e neutras, o As (V) é amplamente adsorvido, enquanto o As (III) é relativamente menos adsorvido (ATSDR, 2007).

O arsênio inorgânico trivalente existe predominantemente como ácido arenoso (H_3AsO_3) no pH ambiental e não é fortemente adsorvido a sólidos e sedimentos em suspensão na coluna de água. Já o arsênio pentavalente inorgânico ocorre como H_2AsO_4 e $HAsO_4$ com grande capacidade de adsorção em relação ao trivalente (ATSDR, 2007). Em águas neutras e ácidas, o As (III) é menos adsorvido que As (V).

Quando liberado em rios por ações antropogênicas, move-se a jusante tanto na água quanto nos sedimentos, acumulando em animais, apesar de não acumular em níveis tróficos (EISLER, 1994; FARAG *et al.* 1998; WILLIAMS *et al.* 2006 *apud* ATSDR, 2007). Já na atmosfera, para onde vai a maior quantidade, o As provém de processos de alta temperatura como combustão de carvão e óleo, operações de fundição e incineração de resíduos, ocorrendo como partículas finas com um diâmetro médio de massa de cerca de 1 μm (COLES *et al.* 1979; PACYNA 1987 *apud* ATSDR, 2007) podendo ser levadas pelo vento por quilômetros durante 7 a 9 dias (USEPA, 1982b; PACYNA, 1987 *apud* ATSDR, 2007). Com a precipitação atmosférica, o As chega até áreas costeiras e interiores próximos a indústrias. As plantas absorvem o arsênio do solo pelas raízes, porém em pouca quantidade.

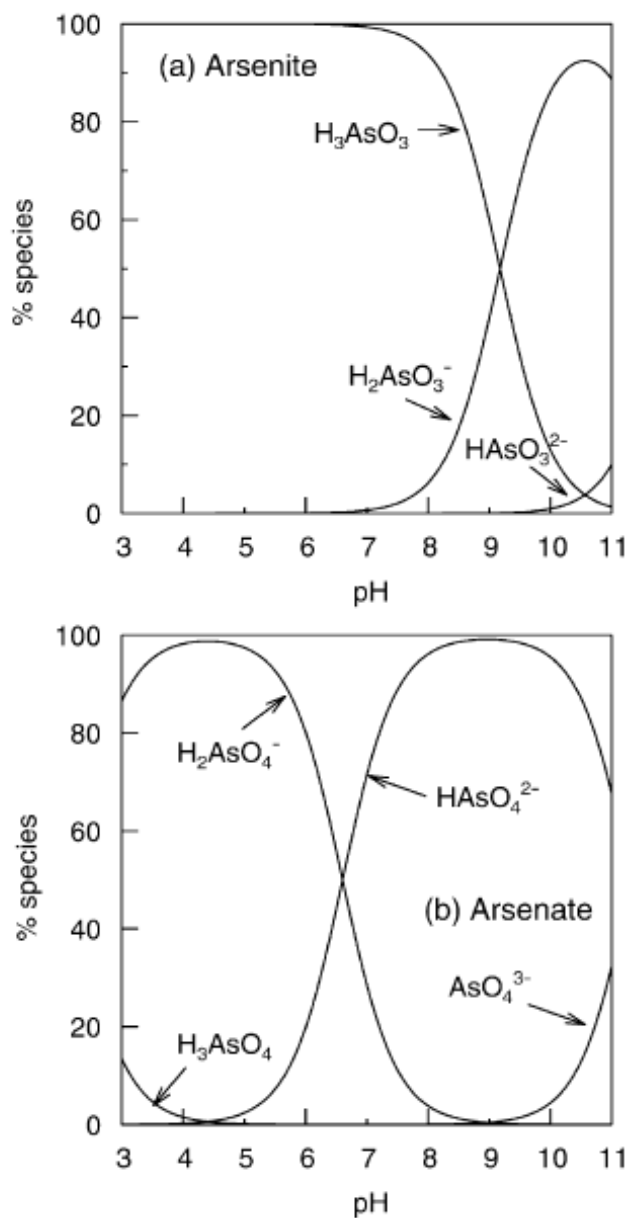
Na atmosfera, é liberado como trióxido de carbono e, em menor quantidade, como arsinos (USEPA, 1982b *apud* ATSDR, 2007), onde sofre oxidação para o estado pentavalente e misturas das formas trivalente e pentavalente. Na água, pode sofrer uma série complexa de transformações, incluindo redução da oxidação, troca de ligantes, precipitação e biotransformação (USEPA, 1979, 1984a; SANDERS *et al.* 1994; WELCH *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007). Os fatores que mais influenciam os processos de destino na água incluem Eh, pH, concentrações de íons sulfeto e sulfeto metálico, concentrações de ferro, temperatura, salinidade, distribuição e composição da biota, estação e natureza e concentração da matéria orgânica natural (USEPA, 1979; FARAGO, 1997; REDMAN *et al.* 2002; WAKAO *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007). Já no solo e nos sedimentos, os

processos que acontecem são mais complexos envolvendo muitos processos bióticos e abióticos.

Em ambientes aquáticos oxigenados, o arsênio (V) possui maior estabilidade, ao passo que, quanto mais redutor o ambiente, o arsênio (III) passa a ser mais estável. A solubilidade de arsênio na água tende a aumentar proporcionalmente com o pH. O potencial redox (Eh) e pH condicionam a especiação do As em águas naturais, conforme Figura 1 e Figura 2.

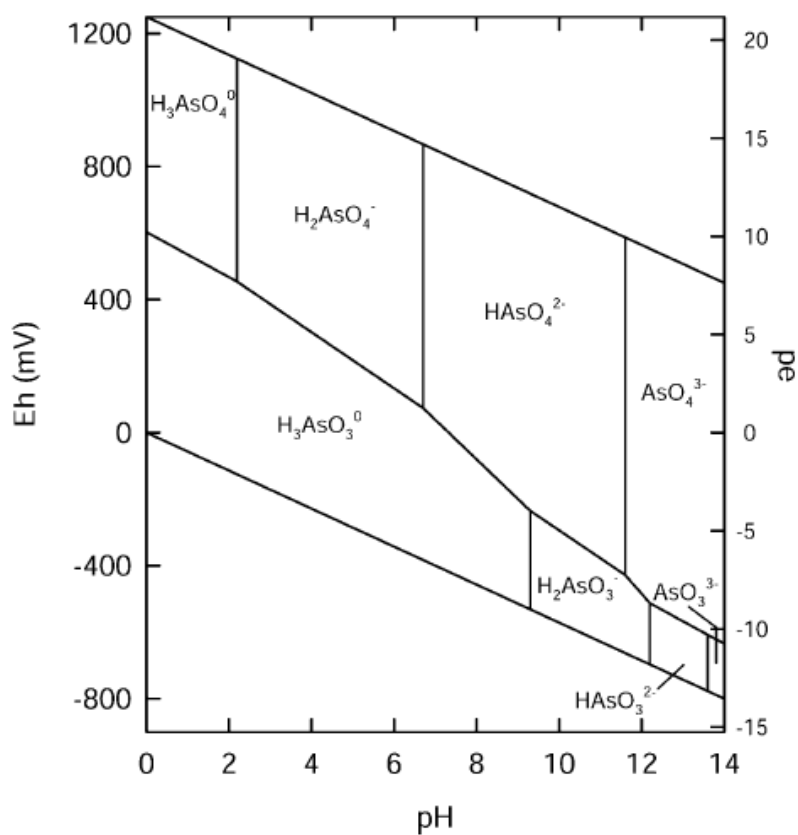
A proporção das espécies de As ocorre de forma similar em solos e sedimentos, e variam conforme pH e Eh (volts) (Figura 3). As maiores proporções de As ocorrem como As (III) e As (V). Em condições oxidantes, o As (V) é predominante, enquanto em condições moderadamente oxidantes o As (V) pode ser reduzido para As (III). As espécies orgânicas de arsênio, como MMA (V), DMA (V) e TMAO ocorrem após metilação. As formas trivalentes MMA (III) e DMA (III) são rapidamente oxidadas quimicamente e biologicamente (ABDULLAH *et al.*, 1995 *apud* WANG & MULLIGAN, 2006).

Figura 1. Especiação do As (arsenito e arseniato) em função do pH.



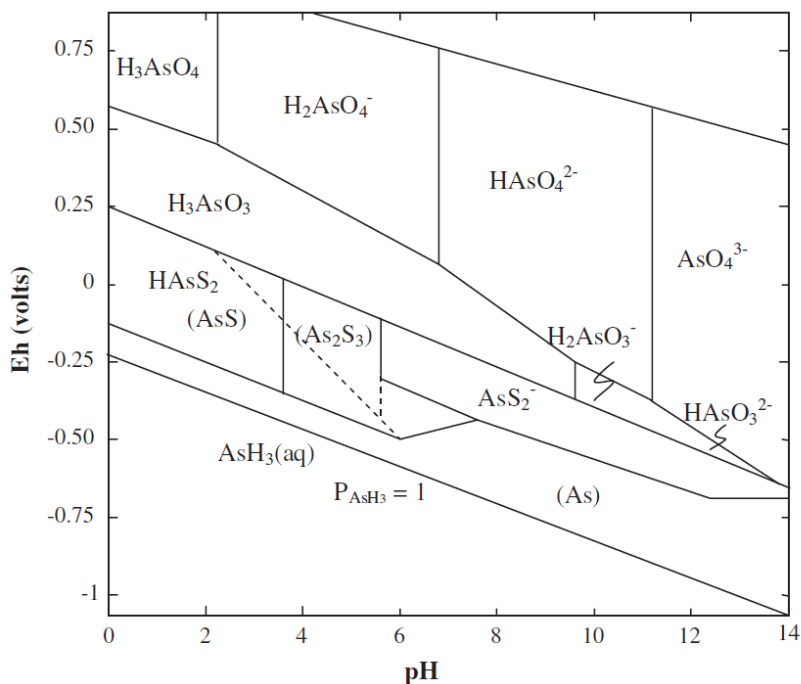
Fonte: Extraído de SMEDLEY & KINNIBURGH (2002)

Figura 2. Diagrama pH-Eh de arsênio para águas.



Fonte: Extraído de SMEDLEY & KINNIBURGH (2002)

Figura 3. Diagrama pH-Eh de arsênio em condição de 25,8 °C e 101.3 kPa para solos e sedimentos.



Fonte: Extraído de WANG & MULLIGAN (2006)

1.4 BÁRIO

O bário (Ba) ocorre naturalmente no meio físico em minerais como a barita e a witherita, ou como traços em rochas ígneas e sedimentares. O transporte ocorre principalmente pelo intemperismo dessas rochas ou minerais que são levados pela água ou pelos ventos (ATSDR, 2007). Já pela atividade antropogênica, grande parte do bário presente no meio ambiente é proveniente da atividade industrial em formas pouco dispersas (NG e PATTERSON, 1982 *apud* ATSDR, 2010) presente na atmosfera como partículas. No ar, o Ba é removido por deposição úmida e seca, apesar das alterações em sua especiação (USEPA, 1984 *apud* ATSDR, 2007). Sob condições naturais formará compostos no estado de oxidação +2 (BODEK *et al.* 1988 *apud* ATSDR, 2007).

Quando em contato com a água, o bário precipita na forma de sal insolúvel como BaSO₄ ou BaCO₃, além de adsorver partículas em suspensão por meio da formação pares de íons com ânions naturais como bicarbonato ou sulfato na matéria (BODEK *et al.* 1988; USEPA 1984; GIUSTI *et al.* 1993; LAGAS *et al.* 1984; TANIZAKI *et al.* 1992 *apud* ATSDR, 2007). As fontes naturais de bário para a água são as rochas e minerais que o

contém e são intemperizados pelo meio. Fontes antropogênicas estão associadas ao descarte de águas contaminadas ou em concentrações elevadas nos rios e oceanos (ATSDR, 2007).

Quando rios entram em contato com oceanos, devido à presença do alto teor de sulfato, são precipitados sais de sulfato de bário diminuindo a quantidade de bário na superfície (BENES *et al.* 1983 *apud* ATSDR 2007). Nos sedimentos, o Ba se encontra na forma de sulfato de bário (barita). Em sedimentos de silte grossos, por exemplo, quando entram em um ambiente turbulento, trituram o sulfato de bário das partículas de sedimento, acumulando-se baritos densos (MEREFIELD 1987 *apud* ATSDR, 2007).

Outro mecanismo importante de remoção de bário são os organismos vivos marinhos que o absorvem como peixes e algas. Nos solos pode ser absorvido por plantas ou transportado por precipitação (BATES 1988 *apud* ATSDR, 2007) bioconcentrando. Em alguns casos, a troca catiônica é alta, de forma que a mobilidade é limitada pela adsorção (BATES, 1988; KABATA-PENDIAS e PENDIAS, 1984 *apud* ATSDR, 2007).

Na maioria dos solos, a mobilidade desse elemento é baixa, pois forma sais insolúveis em água e o íon de bário é incapaz de formar complexos solúveis com ácidos flúvico e húmico (WHO, 2001 *apud* ATSDR, 2007). As principais propriedades que influenciam o transporte do bário para as águas subterrâneas são a capacidade de troca catiônica, o pH e o teor de carbonato de cálcio (CaCO_3). Se o teor de carbonato de cálcio for alto, a mobilidade será reduzida devido a formação de BaCO_3 (LAGAS *et al.* 1984 *apud* ATSDR, 2007) assim precipitará como sulfato de bário na presença de íons sulfato (BODEK *et al.* 1988; LAGAS *et al.* 1984 *apud* ATSDR, 2007). Caso esteja na presença de cloreto, o bário ficará mais móvel e terá maior probabilidade de ser lixiviado dos solos devido à alta solubilidade do cloreto de bário em comparação com outras formas químicas (BATES 1988; LAGAS *et al.* 1984 *apud* ATSDR, 2007).

Em relação ao pH do solo, quanto maior a acidez, mais móvel o bário se torna (OMS, 2001 *apud* ATSDR, 2007). Quando transportado junto a ácidos graxos, torna-se mais móvel devido a menor carga desses complexos e subsequente redução na capacidade de adsorção (LAGAS *et al.* 1984). Assim como no meio aquoso, as fontes naturais de Ba estão associadas ao intemperismo das rochas e minerais que o contém. Ações antropogênicas como o descarte e depósitos de rejeitos ou de solos industriais contendo bário são fontes relevantes (ATSDR, 2007).

No ar, o bário sofre oxidação, principalmente se o ar for úmido, e permanece na atmosfera por vários dias dependendo do tamanho, da natureza do particulado e das

condições ambientais (USEPA, 1984; WHO, 2001 *apud* ATSDR, 2007). O bário é liberado na atmosfera principalmente por atividades industriais, onde são emitidas grandes quantidades de gases de queima de combustível ou carvão, por exemplo, sendo transportado na forma particulada.

1.5 BORO

O Boro (B) nunca é encontrado sozinho da natureza e está sempre ligado ao oxigênio. Na atmosfera pode estar na forma de partículas ou aerossóis como boretos, óxidos de boro, boratos, boranos, compostos de organoboro, compostos de boro de halogeneto ou borazinas. Dependendo das condições atmosféricas e do tamanho das partículas, quando transportado pelo vento, o boro possui meia vida na ordem de dias (NRIAGU, 1979 *apud* ATSDR, 2010). Na água, os boratos são solúveis e são transportados para a atmosfera por precipitação e deposição a seco (USEPA, 1987 *apud* ATSDR, 2010), além de passarem facilmente por hidrólise formando o ácido monobásico fraco eletricamente neutro, ácido bórico (H_3BO_3) e o íon monovalente $B(OH)_4$. Caso a solução esteja concentrada, o boro pode se polimerizar formando arranjos moleculares complexos. O boro é liberado na atmosfera, de forma natural, por meio de oceanos, vulcões e vapor geotérmico. A liberação antropogênicas se dá por usinas a vapor geotérmica (carvão), usinas químicas e instalações de fabricação de fibra de vidro e outros produtos (ATSDR, 2010).

Estudos realizados em minerais com boro em sua composição concluíram que o elemento é altamente solúvel em água (RAI *et al.* 1986 *apud* ATSDR, 2010) e caso esses minerais sejam tratados convencionalmente com água residual, ele não será removido significativamente (MATTHIJS *et al.* 1999; PAHL *et al.* 2001; WAGGOTT 1969 *apud* ATSDR, 2010). Além disso, também pode ser precipitado junto com alumínio, silício ou ferro para formar compostos de hidroxborato nas superfícies de minerais (BIGGAR e FIREMAN, 1960 *apud* ATSDR, 2010). Podem ser introduzidos na água por meio do esgoto municipal, detergentes, resíduos de usinas de queima de carvão, fundições de cobre e indústrias que usam boro. Também é encontrado em águas residuais geotérmicas e fontes termais usadas para geração e aquecimento (ATSDR, 2010).

O boro é naturalmente introduzido no solo pelas águas de chuvas, intemperismo, dessorção de argilas e decomposição de matéria orgânica. Fontes antropogênicas incluem aplicação de fertilizantes ou herbicidas contendo boro, aplicação de cinzas, lodo de

esgoto, o uso de águas residuais para irrigação ou o descarte de terra de resíduos industriais (ATSDR, 2010). Quando o boro se encontra a base de água, pode facilmente ser absorvido por solos e sedimentos, onde as reações de adsorção e dessorção são os principais mecanismos que definem o destino do boro (RAI *et al.* 1986 *apud* 2010) sendo que esses processos dependem diretamente do pH da água e da composição química do solo e dos sedimentos. A quantidade de óxido de alumínio amorfo no solo é a propriedade que mais influencia a mobilidade do boro. Quanto maior a quantidade deste óxido, maior a mobilidade do boro (BINGHAM *et al.* 1971 *apud* 2010). Além disso, a quantidade de óxido de ferro também influencia a mobilidade do boro, porém com menos intensidade (SAKATA, 1987 *apud* ATSDR, 2010).

Quando há a formação de fases solidas nas superfícies minerais e/ou liberação lenta de boro por difusão do interior de minerais argilosos, a adsorção do boro pode não ser reversível em alguns solos (RAI *et al.* 1986; GRIFFIN e BURAU 1974 *apud* ATSDR, 2010). No caso desse elemento, a bioacumulação é pouco provável.

1.6 CÁDMIO

O cádmio (Cd) ocorre naturalmente no meio físico em minerais e ligado a outros metais ou como traços em rochas fosfáticas, bem como há contribuição de erupções vulcânicas em sua emissão. Fontes antropogênicas incluem atividades mineradoras, produção e refino de minérios associados ao cádmio e indústrias que utilizem produtos com cádmio (ATSDR, 2012).

A maior parte do Cd na natureza se particiona no solo quando liberado. Mesmo no ar, acaba formando um fluxo líquido para o solo (MORROW 2001; WILBER *et al.* 1992 *apud* ATSDR, 2012). O cádmio pode ser liberado no ambiente por emissões de incineradores de resíduos municipais, produção de metais não ferrosos e outros processos de alta temperatura (MORROW, 2001 *apud* ATSDR, 2012). Dependendo do tamanho, quando liberado na atmosfera por combustão pode estar na faixa respirável e está sujeito a transporte de longo alcance (STEINNES e FRIEDLAND 2006; WILBER *et al.* 1992 *apud* ATSDR, 2012) na ordem de milhares de quilômetros com tempo de residência atmosférico de 1 a 10 dias antes da deposição (USEPA, 1980d *apud* ATSDR, 2012). No caso das partículas maiores, como as provenientes de fundições, a deposição se dá pelo

processo gravitacional em áreas a jusante do vento poluente. Esse elemento pode se dissolver nas gotículas de água atmosférica e ser removido por deposição úmida.

Em ambientes aquáticos, o cádmio é mais móvel que a maioria dos outros elementos traço e em geral suas afinidades de ligantes complexantes seguem a ordem dos ácidos húmicos (USEPA, 1979 *apud* ATSDR, 2012). Pequenas quantidades de Cd podem ser transportadas com partículas grossas ou até mesmo colóides e este trocar de lugar com o cálcio em águas não poluídas, enquanto em águas poluídas a adsorção ocorre por substâncias húmicas (USEPA, 1979 *apud* ATSDR, 2012).

A concentração do cádmio na água é inversamente proporcional ao pH e a concentração do material orgânico, pois o Cd nesse caso, só existe na forma $+2$, que não é influenciada pelo potencial oxidante ou redutor. No entanto, em ambiente redutor o sulfeto de cádmio pode ser formado e como este é pouco solúvel, ele tende a se precipitar (USEPA, 1983c; MCCOMISH e ONG, 1988 *apud* ATSDR, 2012). Em condições de baixa salinidade prevalece o cádmio livre (iônico) considerado uma forma tóxica (SPRAGUE, 1986 *apud* ATSDR, 2012). Seu tempo de permanência na água varia em torno de 4 a 10 dias (WESTER *et al.* 1992, *apud* ATSDR, 2012).

Em relação aos sedimentos, os processos mais importantes para o transporte do cádmio em leitos são a precipitação e a sorção. A adsorção ocorre devido ao ácido húmico presente enquanto o aumento sorção depende diretamente do aumento do pH. As bactérias também desempenham um papel importante na partição do cádmio da água para os sedimentos (BURKE e PFISTER 1988 *apud* ATSDR, 2012). A probabilidade dessa SQI ser mobilizada pela ressuspensão de sedimentos ou atividade biológica diminui quando ela está associada a minerais de carbonato, precipitado como composto sólido estável ou coprecipitado com óxidos de ferro hidratado (ATSDR, 2012). Sob condições variáveis de pH, salinidade e potencial redox, o Cd pode se dissolver dos sedimentos e retornar para a água (DOI 1985; USEPA 1979; FEIJTEL *et al.* 1988; MUNTAU e BAUDO 1992 *apud* ATSDR, 2012). Além disso, como é um composto que não forma compostos voláteis na água, a partição do ambiente aquático para a atmosfera não ocorre (USEPA 1979 *apud* ATSDR, 2012).

No solo os fatores que mais influenciam o transporte do cádmio são o pH, as reações de oxidação-redução e a formação de complexos (BERMOND e BOURGEOIS, 1992; HERRERO e MARTIN, 1993 *apud* ATSDR, 2012). Na presença de minerais argilosos com carga negativa, essa SQI pode realizar reações de troca. Caso isso aconteça, só há reversibilidade caso o pH seja ácido, pois a adsorção aumenta com o pH. A diminuição

da mobilidade do cádmio no solo está diretamente ligada ao aumento da umidade, já que este fica retido. O cádmio, no entanto, pode ser lixiviado, especialmente em condições ácidas (ELINDER 1985a; EPA 1979 *apud* ATSDR, 2012). As partículas de Cd podem ser arrastadas para o ar ou corroídas pela água, resultando em sua dispersão nesses ambientes (USEPA, 1985a *apud* ATSDR, 2012). O Cd é um componente natural do solo, em conjunto com outros metais. Em regiões de mineração de rochas fosfáticas ou em regiões que utilizam agrotóxicos ou fertilizantes a base de fosfatos pode haver maior concentração de cádmio no solo. Ainda, descartes de efluentes ou resíduos de solo contaminado ou produtos que contenham cádmio podem aumentar sua concentração no meio.

As plantas absorvem facilmente essa SQI do solo, entrando na cadeia alimentar de animais e humanos por bioacumulação. Os pHs baixos favorecem essa absorção que é potencializada pelas chuvas ácidas (ELINDER, 1992 *apud* ATSDR, 2012).

1.7 CHUMBO

O chumbo (Pb) é liberado na natureza principalmente por atividades antropogênicas, como em indústrias e fábricas de fundições de metais e baterias. (ATSDR, 2007). A principal via de mobilidade do chumbo é a atmosfera, onde é transportado pelo ar na forma de aerossóis submicrônicos viajando grandes distâncias (USEPA, 2006 *apud* ATSDR, 2019), após a dispersão, o chumbo em partículas finas é removido da atmosfera por deposição úmida, enquanto as partículas grossas por deposição seca (ATSDR, 2019). Caso se ligue ao solo e ao pó de estradas podem ser ressuspensos. O tamanho das partículas interfere na aerodinâmica, as partículas grandes se depositam mais rapidamente e próximas à fonte de emissão, enquanto as partículas menores tendem a se depositar a milhares de quilômetros da fonte de emissão (ATSDR, 2019).

Na água, a mobilidade do chumbo depende do pH e da força iônica da água. Em pH acima de 5,4, os carbonatos $PbCO_3$ e $Pb_2(OH)_2CO_3$ limitam a quantidade de Pb solúvel. A concentração de carbonato é dependente da pressão parcial de dióxido de carbono, pH e temperatura (USEPA, 1986 *apud* ATSDR, 2019). Nos rios, grande parte da quantidade de Pb se encontra na forma coloidal ou de partículas maiores não dissolvidas de carbonato de Pb, óxido de Pb, hidróxido de Pb ou outros compostos de Pb incorporados em outros

componentes de partículas de superfície provenientes do escoamento. Adicionalmente, pode ser transportado junto com a matéria orgânica na água, podendo ocorrer também como íons sorvidos ou como partículas minerais em sedimentos (ATSDR, 2019). O particionamento água-solo pode ocorrer com o Pb sendo adsorvido nas superfícies das partículas coloidais de forma instável. Na água, o chumbo é liberado principalmente por efluentes industriais, geralmente de indústrias que extraem, produzem ou utilizam compostos com a substância em questão.

Em relação ao chumbo no solo e nos sedimentos, ele geralmente permanece imóvel, porém existe a possibilidade de chegar até as águas subterrâneas devido ao escoamento superficial ou lixiviação, exceto em condições ácidas (USEPA, 1986; NSF, 1977 *apud* ATSDR, 2019), sendo seu acúmulo por meio da deposição atmosférica. O Pb possui uma grande capacidade de absorver elementos do entorno, porém não se dissolve facilmente na água presente nos poros, o que torna sua lixiviação um processo lento (ATSDR, 2019). A absorção desse elemento pelo solo depende de fatores como a solubilidade dos contaminantes, condutividade hidráulica do solo, composição da solução do solo, matéria orgânica, conteúdo mineral da argila do solo, pH e atividade microbiana (USEPA, 2006 *apud* ATSDR, 2019). O pH do solo é o fator que mais influencia as taxas de migração, solubilidade e fitodisponibilidade do chumbo.

As taxas de migração de Pb no solo são aumentadas em pH baixo, pois nessa situação as espécies metálicas ligadas a carbonatos, hidróxidos e outros componentes do solo têm maior probabilidade de se dissolver em solução (ATSDR, 2019). Em condições redutoras ou com presença de matéria orgânica, a mobilidade é potencializada. A adsorção nas interfaces minerais, a formação de complexos de metais orgânicos estáveis ou quelatos com matéria orgânica do solo e a precipitação de formas sólidas moderadamente solúveis do composto afetam o destino do chumbo, de modo que todos estes fatores dependem diretamente do tipo do solo, tamanho da partícula, teor de matéria orgânica, pH, presença de coloides e óxidos de ferro inorgânicos, capacidade de troca catiônica (CEC) e quantidade de Pb no solo (NSF, 1977; REDDY *et al.* 1995 *apud* ATSDR, 2019). O chumbo pode entrar nas águas superficiais a partir do solo, por meio de lixiviação e erosão dos particulados do solo. Assim como no meio aquoso, as fontes naturais de chumbo estão associadas ao descarte de solos contaminados ou resíduos industriais. O chumbo na forma particulada na atmosfera também contribui para o aumento da concentração do elemento no solo (ATSDR, 2007).

1.8 COBALTO

O cobalto (Co) é lançado para a atmosfera em forma de partículas, pois seus compostos não são voláteis. Seu transporte depende de tamanho e da densidade dessas partículas, bem como das condições meteorológicas, voltando à superfície (água, solo e sedimentos) por meio da chuva ou deposição seca (ATSDR, 2004). As partículas mais grossas e mais aerodinâmicas ($> 2 \mu\text{m}$) podem viajar cerca de 10 km, concentrando-se em volta das fontes de emissão. As concentrações do elemento em rochas, minerais, plantas e animais são tratadas como traço, sendo fontes naturais, atividades vulcânicas e incêndios florestais. Fontes antropogênicas incluem a queima de combustíveis fósseis e tratamento de minérios associado ao cobalto (ATSDR, 2004).

Sedimentos e solos, como na maioria dos metais, costumam ser o repositório final de metais como o cobalto, porém dependendo das condições, este pode ser liberado na água. Ele pode ser transportado na forma dissolvida ou, no caso das partículas maiores, como sedimento em suspensão em rios, lagos e mar por correntes oceânicas, depositando-se em áreas de sedimentação ativa. Diferente da maioria dos elementos traço que são transportados em ambientes aquáticos por suspensão, o cobalto varia muito. Na água, o cobalto pode ocorrer naturalmente nas águas do mar ou águas subterrâneas, pelo contato com solos e rochas. Ações antropogênicas estão associadas aos efluentes industriais, geralmente de indústrias que extraem, produzem ou utilizam compostos com a substância em questão (ATSDR, 2004).

Em ambientes aquáticos, o cobalto costuma se ligar fortemente a substâncias húmicas. Caso haja a presença de ácidos húmicos e bactérias, os ácidos húmicos podem ser alterados e decompostos alterando as características de ligação. O pH também exerce influência no seu transporte, principalmente na migração do Co na água superficial, bem como a natureza do material húmico e da proporção de metal (ATSDR, 2004). Em geral, sua absorção se dá em torno de 1 a 2 horas.

Nos sedimentos, o potencial redox controla o comportamento do cobalto. Em condições de redução moderada o cobalto é liberado como Co^{2+} e, na presença de sulfeto, forma CoS (ATSDR, 2004). Nos solos, a mobilidade está inversamente relacionada à força com que é absorvido pelos constituintes do solo (ATSDR, 2004). Se estiver na presença de substâncias orgânicas, óxidos de ferro e manganês e materiais cristalinos como aluminossilicatos, o cobalto pode ficar retido. Materiais óxidos tendem a absorver

grandes quantidades de cobalto, ao contrário de minerais argilosos (MCLAREN *et al.* 1986 *apud* ATSDR, 2004). Solos próximos às regiões de mineração, rochas fosfáticas ou indústrias de processamento de minérios tendem a possuir maior teor de cobalto. Geralmente, cobalto apresenta baixa mobilidade por ser facilmente adsorvido por óxidos de ferro e manganês, e essa adsorção tende a aumentar conforme o meio se torna mais ácido ou na presença de coloides móveis (ATSDR, 2004). Caso o solo seja argiloso, a adsorção ocorrerá por meio de trocas catiônicas entre o cobalto e a argila. A complexação orgânica também aumenta a mobilidade e ocorre, por exemplo, devido à formação de lodo de esgoto (GERRITSE *et al.* 1982; WILLIAMS *et al.* 1985 *apud* ATSDR, 2004).

Apesar das quantidades serem pouco significativas, as plantas absorvem o cobalto do solo pelas raízes, além de ser obtido da atmosfera pelas suas folhas. Os peixes também absorvem essa SQI dos sedimentos e da água, que se acumula nas vísceras e escamas (ATSDR, 2004).

1.9 COBRE

Assim como na maioria dos elementos, o cobre (Cu) é inserido na atmosfera como material particulado por meios naturais como erupções vulcânicas ou por fontes antropogênicas que consistem nas queimas de carvão, incineração de resíduos municipais e zonas de fundição. É retirado da atmosfera por meio de sedimentação gravitacional, fixação das partículas nas gotículas das nuvens, deposição a seco ou colisão com a água da chuva. Como fatores que influenciam sua remoção, tem-se o tamanho das partículas, velocidade dos ventos e turbulência. Quando estão no ar, formam partículas se ligando ao oxigênio, carbono ou enxofre. Pequenas partículas podem permanecer na troposfera por até 30 dias (ATSDR, 2004).

Na água, o cobre também como material particulado se deposita sendo absorvido pela matéria orgânica, óxidos de manganês e ferro e argila (tanto na água quanto nos sedimentos) (ATSDR, 2004). Na coluna d'água, o período de adsorção alcança o equilíbrio entre 1 e 24 horas após a introdução do cobre (HARRISON e BISHOP, 1984 *apud* ATSDR, 2004). O ingresso de cobre na água está amplamente associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes, ou por ações antropogênicas através do descarte industrial. A concentração média natural de

cobre nas águas varia de 4 a 10 ppb, predominantemente na forma +2 na forma complexada (ATSDR, 2004).

O cobre presente no solo é proveniente do descarte de resíduos sólidos, usos agrícolas e da deposição atmosférica e acaba sendo absorvido principalmente nas camadas superficiais (ATSDR, 2004). A mobilidade é controlada por interações físico-químicas em que a SQI é adsorvida a matéria orgânica, óxidos de ferro e manganês, minerais de argila, minerais de carbonato ou ferro hidratado (USEPA 1979; FUHRER, 1986; JANSSEN *et al.* 1997; PETRUZZELLI, 1997; TYLER e MCBRIDE, 1982 *apud* ATSDR, 2004). A lixiviação é controlada pelo tipo de solo e pelo pH, em solos arenosos, por exemplo, quanto mais baixo o pH maior o potencial de ser lixiviado. Outros fatores que influenciam a mobilidade são: a força iônica (afeta a carga superficial e a interação iônica), os microrganismos presentes (afetam a absorção e a assimilação) e a quantidade de matéria orgânica (quanto menor a quantidade de M.O., mais influentes serão o conteúdo mineral ou quantidade de óxidos de Fe, Mn e Al na adsorção) (ATSDR, 2004). A concentração média natural em solos varia de 5 a 70 mg/Kg, podendo ser maior próximo a regiões minerárias (ATSDR, 2004).

1.10 CROMO

O cromo (Cr) é liberado na natureza majoritariamente por ação antropogênica e 40% do metal está na sua forma hexavalente, que é estável no ar, mas tende a reduzir para a forma trivalente no solo e água. Existem estudos que indicam que o cromo, especialmente na sua forma trivalente, é um dos metais que possui menor mobilidade no solo (SAHUQUILLO *et al.*, 2003 *apud* ATSDR, 2012).

Na atmosfera, o Cr está presente como partículas e são raras formas gasosas (CARY, 1982; KIMBROUGH *et al.* 1999; SEIGNEUR e CONSTANTINOU, 1995 *apud* ATSDR, 2012); o tamanho e a densidade dessas partículas controlam o transporte e a partição desse elemento, enquanto a deposição se dá de maneira úmida e seca, tanto na terra quanto na água. O transporte na interface água-atmosfera não acontece, pois o cromo não volatiliza a partir da água com exceção dos sprays marítimos. A liberação de cromo para atmosfera provém principalmente de zonas industriais onde há queima de combustíveis e produção e refino de metais, mas pode chegar naturalmente por erupções vulcânicas e fluxos de gás natural.

Na água, o Cr é depositado no sedimento e o pouco que permanece na coluna d'água está nas formas solúvel e insolúvel. Ocorre como cromo (III) em forma sólida e em suspensão, adsorvidos em óxidos de ferro, materiais orgânicos e argilosos (ATSDR, 2012). O ingresso de cromo na água está amplamente associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes, ou por atividades antropogênicas pelos descartes industriais. O cromo (VI) solúvel é persistente nos corpos d'água e tendem a ser reduzidos para forma (III) (ATSDR, 2004).

Em relação ao solo, o transporte do cromo depende da sua especiação, que é controlada pelo pH e pelo potencial redox do solo (ATSDR, 2004). Em geral, a forma mais presente nos solos é o cromo (III) que possui solubilidade e reatividade baixa, reduzindo sua mobilidade (BARNHART 1997; JARDINE *et al.* 1999; ROBSON 2003 *apud* ATSDR, 2012). Em condições oxidantes, o cromo (VI) se torna relativamente mais solúvel e, conseqüentemente, mais móvel (ATSDR, 2012). Descartes industriais ou deposição inadequada de solos contaminados são grandes contribuintes para elevar a concentração de Cr no solo.

1.11 FERRO

O ferro (Fe) é liberado ao meio físico por fontes naturais e antropogênicas, principalmente, nas formas inorgânicas de valências +2 e +3. Naturalmente, o ferro e seus compostos são liberados a partir do intemperismo das rochas e minerais que o contenham, bem como atividades vulcânicas. As principais fontes antropogênicas estão associadas à cadeia produtiva do ferro e derivados, como o aço, e também à queima de combustíveis fósseis (USEPA, 1984).

A partir da liberação do ferro na atmosfera, que pode ocorrer tanto pela ação do vento sobre rochas ou solos com ferro, bem como do lançamento antropogênico nas zonas de mineração e beneficiamento, a forma do ferro nestas condições tende a ser particulada. Os fatores que controlam a sua deposição é a densidade das partículas e condições climáticas, que induzem a deposição natural das mesmas.

O ingresso de Fe na água está associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes ou por ações antropogênicas através de descartes industriais ou minerários. Fatores como as reações químicas de óxido-redução

por agentes orgânicos e inorgânicos contribuem para o balanço de ferro nas águas. Esse tipo de reação depende de propriedades como o pH e potencial redox.

O ferro pode existir nas formas particulada, dissolvida ou em pequenas parcelas como coloides (USEPA, 1984). O ferro é componente comum e abundante nos solos. Fontes antropogênicas constituem descartes industriais ou deposição inadequada de solos contaminados. No solo, a forma mais abundante é a férrica (III), apesar de que o ferro (II) pode existir em solos menos oxigenados, geralmente alagados ou com alto teor de matéria orgânica. Geralmente, o Fe presente no solo não é móvel, tende a ficar retido no meio por reações químicas ou biológicas. Óxidos ou hidróxidos férricos na forma coloidal podem fazer com que o elemento seja transportado no solo. O principal fator químico que influencia na sua mobilidade é o pH, onde solos mais ácidos favorecem essa mobilidade (USEPA, 1984).

1.12 MANGANÊS

O manganês (Mn) é um constituinte natural do ar, solo e água. A liberação de Mn nesses meios pode ocorrer por fontes antropogênicas e condicionada pela disposição de produtos baseados em manganês ou por meio do uso e manufatura dos mesmos. O seu comportamento no solo (velocidade de transporte) varia conforme as características do mesmo. Na água a tendência é adsorção a partículas ou sedimentação (ATSDR, 2012).

Apesar das pressões de vapor do manganês serem desprezíveis, ele pode existir na atmosfera como material particulado suspenso e ser removido por sedimentação gravitacional ou, em menor quantidade, pela lavagem pela água da chuva (USEPA, 1984 *apud* ATSDR, 2012). As partículas transportadas permanecem por um período de dias no ar, variando de acordo com o tamanho da partícula e das condições atmosféricas (NRIAGU, 1979 *apud* ATSDR, 2012).

O manganês é um componente natural da água subterrânea e superficial em baixos níveis. A água potável e o contato dermal com esses corpos aquosos pode causar uma exposição a níveis reduzidos desse elemento químico (ATSDR, 2012). Nos rios o Mn é transportado por suspensão.

É um componente natural do solo sendo lançado no mesmo por meio da intemperização de rochas ou, por ações antropogênicas, por meio de resíduos de

mineração ou processos industriais (ATSDR, 2012). Quando essa SQI é solúvel, a tendência de adsorver no solo depende da quantidade de matéria orgânica e da capacidade de troca catiônica.

1.13 MERCÚRIO

O mercúrio (Hg) é um elemento químico que pode ser encontrado no ambiente em baixas concentrações, sendo liberado por fontes naturais, como erupções vulcânicas, intemperismo de rochas, queima de biomassa, dentre outros. Porém também pode ser relacionado a contaminação ambiental através da liberação por atividades antropogênicas, como por exemplo, incineração de resíduos, combustão de carvão, mineração e usos industriais (EPA, 2021; Kim & Zoh, 2012). No ambiente o mercúrio pode ser encontrado na forma inorgânica em dois estados de oxidação sendo eles Hg^0 e Hg^{2+} . Já na forma orgânica é conhecido como metilmercúrio (MeHg), tendo em vista que uma vez no ambiente, o mercúrio pode ser transformado por bactérias em metilmercúrio (Kim & Zoh, 2012; WHO, 2022).

No ar, o mercúrio que possui maior predominância é o Hg^0 , possuindo tempo de residência entre 0,5 à 2 anos tendo em vista sua baixa solubilidade em água e inércia química. Já o Hg^{2+} na atmosfera é altamente solúvel em água, mais reativo sendo também menos volátil. O mercúrio também pode ser encontrado na atmosfera como particulado, no qual fica adsorvido as partículas. Na água, o mercúrio também pode ser encontrado em diferentes formas inorgânicas bem como na forma orgânica, sendo sua principal forma o metilmercúrio (MeHg). O metilmercúrio é um contaminante de grande importância, devido sua alta toxicidade para o ser humano (Kim & Zoh, 2012).

O Hg é um elemento químico no qual pode ser transportado por longas distâncias diante das ações dos ventos, tendo em vista que ele é depositado principalmente do ar para a água através da via seca e deposição úmida. Sendo assim, após o mercúrio ser depositado, pode ocorrer a adsorção em sedimentos, podendo ser transformado para MeHg ou pode também ser reduzido dentro da água. Deve-se levar em consideração que a redução do Hg depende de diversos fatores, dentre eles, os parâmetros físico-químicos (intensidade da luz, temperatura, pH e concentração da matéria orgânica dissolvida) (Kim & Zoh, 2012).

1.14 MOLIBDÊNIO

No ar, o molibdênio (Mo) é liberado por processos industriais e depositado por ação gravitacional ou deposição úmida ou seca (IMO A, 2015; FITZGERALD *et al.* 2008 *apud* ATSDR, 2017). O molibdênio entra nos corpos d'água, principalmente, por meio de efluentes de diversas indústrias de mineração, moagem e fundição de urânio e cobre, produção de óleo de xisto, refino de petróleo e usinas a carvão. As partículas presentes no ar também podem ser uma forma de sua introdução no meio aquoso (ATSDR, 2017). Próximos a áreas de uso industrial, o Mo pode ser lixiviado para ambiente aquático. Os principais fatores que influenciam sua mobilidade são: pH da água, condições redox e composição dos sedimentos. Em pH baixo e sedimentos de baixo potencial redox, o acúmulo dessa SQI é favorecido. Adicionalmente, os altos conteúdos de matéria orgânica e de ferro também aumentam sua quantidade (FITZGERALD *et al.* 2008 *apud* ATSDR, 2017). Caso o ambiente seja redutor, os hidróxidos de manganês e de ferro em fase sólida tendem a se dissolver e o molibdênio que estava absorvido nestes compostos retorna a fase aquosa (ATSDR, 2017).

No solo, o enriquecimento de Mo se dá por deposição atmosférica, justificando as maiores concentrações estarem nas camadas superiores. Nessas camadas é onde se tem a maior quantidade de matéria orgânica, favorecendo as ligações (ATSDR, 2017). O pH também influencia na adsorção que é favorecida em solos mais ácidos, enquanto a sorção é diminuída em solos mais básicos. Naturalmente é encontrado no solo associado aos minerais molibdenita, powellite, wulfenita, ferrimolibdita e ilsemanita (USEPA 1979; FITZGERALD *et al.* 2008 *apud* ATSDR, 2017). Mo também pode penetrar os solos por meio das cinzas da incineração de resíduos sólidos municipais (IMO A 2015 *apud* ATSDR, 2017).

1.15 NÍQUEL

Na atmosfera, o níquel (Ni) é liberado na forma de material particulado, disperso pelos ventos e removido por processos gravitacionais que removem as partículas grandes (>

5µm), enquanto as pequenas são removidas por deposição úmida (lavagem pela chuva e pelas nuvens) e deposição a seco (SCHROEDER *et al.* 1987 *apud* ATSDR, 2005). A distância percorrida depois de sair da fonte depende do tamanho e da densidade das partículas, características da fonte e das condições meteorológicas. O tempo de remoção varia na ordem de horas (para partículas grossas) e dias (para partículas finas).

No ambiente aquático, o transporte depende da partição entre sólidos solúveis e particulados que afetam a adsorção, precipitação e complexação, que por sua vez, são influenciados pelo potencial redox, pH, força iônica da água, concentração e espécie do metal (RICHTER e THEIS, 1980 *apud* ATSDR, 2005). Na coluna d'água, a adsorção é o principal mecanismo de remoção no níquel. Caso haja matéria orgânica presente, essa adsorção será concorrida, limitando a quantidade de níquel, de modo que este acaba se precipitando por meio de sedimentação (MARTINO *et al.* 2003 *apud* ATSDR, 2005). Como é componente natural de solos e rochas, seu ingresso na água está associado às partículas do solo ou da atmosfera trazidas para os corpos da água por correntes, ou por ações antropogênicas através dos descartes industriais.

No solo, o principal processo atuante é a adsorção que se limita as características específicas do local como densidade, textura, pH, fluxo de águas subterrâneas, matérias orgânica e minerais argilosos (RICHTER e THEIS, 1980 *apud* ATSDR, 2005). O descarte de resíduos que contém o elemento são as principais fontes para o solo, enquanto outra importante fonte são as cinzas e partículas da atmosfera que se depositam nos solos próximos às regiões industriais (ATSDR, 2005).

1.16 PRATA

A prata (Ag) pode ser liberada tanto por mecanismos naturais quanto artificiais na atmosfera (na forma de partículas finas), nos solos, ambientes aquáticos e alimentos (por meio da deposição úmida e seca e sorção). Este metal é transportado como aerossóis em partículas em estado sólido ou líquido no ar. As principais formas metálicas presentes na atmosfera são carbonato, sulfeto, sulfato e halogenetos de prata (SMITH e CARSON, 1977 *apud* ATSDR, 1990). Essas partículas, quando maiores que 20 µm de diâmetro, podem ser emitidas por atividades como a moagem na mineração, de forma que se depositam próximas a fonte. Se forem menores que 20 µm de diâmetro, elas podem ser

emitidas por fundição, incineradores de resíduos sólidos e usinas de energia movidas por combustível fóssil e levadas para distante das fontes, depositadas por precipitação (SCOW et al. 1981 apud ATSDR, 1990).

No solo e na água, a prata também é transportada como partículas e sua mobilidade depende do pH. Em condições redutoras os compostos são o sulfeto de prata e o metal livre, enquanto em condições oxidantes são brometos, cloretos e iodetos (LINDSAY e SADIQ, 1979 apud ATSDR, 1990). No ambiente aquático a prata está presente como íons monovalentes (por exemplo, na forma de sais de sulfato, bicarbonato ou sulfato) e como íons complexos (por exemplo, na forma de cloretos e sulfatos), além de poder estar integrada ou adsorvida em material particulado (BOYLE, 1968 apud ATSDR, 1990).

No solo, a mobilidade da Ag pode ser influenciada pela reatividade com complexos de ferro e manganês, a depender do pH e do potencial de redução e de oxidação, podendo imobilizar a SQI. Outros fatores que influenciam a mobilidade da prata no solo são o potencial de drenagem, que controla a quantidade de prata que pode ser removida, e a presença de matéria orgânica, que complexa junto à prata, reduzindo sua mobilidade (BOYLE, 1968 apud ATSDR, 1990).

1.18 SELÊNIO

Na atmosfera, o selênio (Se) se particiona como compostos inorgânicos (dióxido de selênio e seleneto de hidrogênio) e compostos orgânicos (dimetil seleneto e dimetil diseleneto). Alguns são altamente reativos no ar, como o seleneto de hidrogênio, que é oxidado em selênio (NAS, 1976a *apud* ATSDR, 2003). Na atmosfera ocorre principalmente na forma inorgânica de dióxidos de selênio (IV) em partículas carregadas pelo vento. Fontes antropogênicas consistem nas queimas de carvão e incineração de resíduos municipais. Há ainda a contribuição de microrganismos biometiladores de selênio no solo, causando a volatilização do mesmo e o lançando à atmosfera. O seleneto rapidamente tende a se quebrar para selênio elementar, enquanto os outros compostos como os orgânicos, tendem a permanecer suspensos por mais tempo (ATSDR, 2003).

O ingresso de Se na água está amplamente associado às partículas do solo ou da atmosfera, que são trazidos aos corpos da água por correntes ou por ações antropogênicas, pelos descartes industriais. Nas águas superficiais ou nas zonas freáticas, espera-se

encontrar o selênio na forma de sais de selênio ou ácido selênico. O seleneto sódico é um dos compostos mais móveis e de baixa taxa de adsorção no solo. Ainda, o elemento na forma de selenitos (IV) tende a ser menos solúvel do que na forma de selenatos (VI) (ATSDR, 2003).

As principais fontes de selênio no solo são pela lixiviação das rochas basais e minerais que o contém, bem como pelas partículas suspensas na atmosfera que se depositam no solo (ATSDR, 2003). O transporte é controlado pelo pH e Eh. Se estiver na forma elementar, o Se é insolúvel (NAS, 1976b *apud* ATSDR, 2003). Em solos ácidos e com alta concentração de matéria orgânica, as formas que predominam são os selenetos de metais pesados e sulfetos de selênio. Como esses compostos são insolúveis, a SQI fica imóvel no solo, enquanto as selenidas possuem solubilidade, mesmo que baixa, e podem ser transportadas. Em ambientes alcalinos e bem oxidados predominam os selenatos, que são altamente solúveis, possibilitando a mobilidade da SQI em questão (ATSDR, 2003).

1.18 SÍLICA

A Sílica (SiO_2) é encontrada de forma natural no meio físico, tanto por intemperismo das rochas quanto por atividade vulcânica e fontes biogênicas. As partículas de sílica podem ser transportadas por correntes de vento ou água como parte de seu ciclo biogeoquímico, podendo ser depositada na água no sedimento (ATSDR, 2019). A sílica por ser encontrada em 2 estados: cristalina (c-sílica) e amorfa (ou não cristalina; a-sílica), onde ambas são compostas por uma razão líquida de 1:2 átomos de silício para átomos de oxigênio, correspondendo a uma fórmula empírica de SiO_2 e o nome químico dióxido de silício, sendo considerada pouco solúvel em água e quimicamente não reativa no meio ambiente (EPA 1991; IARC 1997).

Ambas as formas cristalina e amorfa de sílica têm superfícies compostas por siloxano (siloxano e oxigênio covalentemente ligados; Si-O-Si) e grupos silanol (Si-OH) (Rimola et al. 2013; Zhuravlev 2000). A sílica amorfa, em sua forma natural, é composta por várias quantidades de c-sílica (diatomita, calcinada, calcinada por fluxo, fibras de sílica biogênica, opala, sílica vítrea) e de formas sintéticas que não possuem a c-sílica em

sua composição (pirogênica, precipitada, gel, coloidal) (Fruijtier-Polloth 2012; IARC 1997).

Apesar de ser um elemento presente em 95% dos minerais da crosta terrestre (Uhrlandt 2006), os polimorfos mais comuns de c-sílica de ocorrência natural incluem quartzo, cristobalita e tridimita (NIOSH 2002), sendo o quartzo a forma natural mais comum de sílica e o segundo mineral mais comum no mundo (USGS 1992).

Apesar de sua baixa solubilidade em água, a sílica ainda possui alguma variabilidade devido a impurezas metálicas vestigiais, hidratação, temperatura e tamanho de partícula. A c-sílica possui menor solubilidade para seus polimorfos, do que para a a-sílica, e a a-sílica anidra ainda se dissolve com menor velocidade do que a a-sílica hidratada (IARC 1997).

Sua exposição com a água irá quebrar as ligações de silício-oxigênio, em sua superfície, formando silanóis. As superfícies de c-sílica tendem a ter mais ordem, embora alguma c-sílica seja encontrada com uma camada externa de a-sílica, já a a-sílica pode conter um componente de c-sílica da exposição a altas temperaturas e pressões (por exemplo, calcinação de fluxo) (ATSDR, 2019).

A sílica em si é um óxido estável, e com isso a c-sílica não reage explicitamente com a maioria dos ácidos, mas é reativa com ácido fluorídrico, produzindo gás tetrafluoreto de silício e com soluções aquosas, alcalinas e catecol (IARC 2012; OSHA 2013c). Já a a-sílica reagirá com ácidos minerais e soluções alcalinas em geral (OSHA 2013c).

1.19 VANÁDIO

O Vanádio (V) pode chegar à atmosfera, de forma natural, por meio de poeira continental, aerossol marinho e vulcânico. Já as fontes antropogênicas estão relacionadas à combustão de combustíveis pesados, especialmente em usinas de petróleo, refinarias e caldeiras industriais e carvão (ATSDR, 2012). Naturalmente, encontra-se na forma de partículas minerais, mais frequentemente na forma trivalente que é menos solúvel (BYERRUM *et al.* 1974; ZOLLER *et al.* 1973 *apud* ATSDR, 2012). Por maneiras antropogênicas, o V é emitido como óxido de vanádio simples ou complexo (BYERRUM

et al. 1974 *apud* ATSDR, 2012). Quando em transporte, esse elemento é facilmente alterado, principalmente se for por longas distâncias, sendo eventualmente transferido para o solo e para a água superficial por dissolução seca e úmida.

Os fatores que controlam o transporte e a partição no solo e na água são: pH, presença de partículas e o potencial redox. Para água doce, em condições redutoras, predomina o íon vanadil (V^{4+}), enquanto em condições oxidantes predomina o íon vanadato (V^{5+}) em solução ou adsorvidos no material particulado (WEHRLI e STUMM, 1989 *apud* ATSDR, 2012). Na interface água-sedimentos a partição é controlada pela presença das partículas presentes na água que se ligam com grande força por adsorção aos minerais (WEHRLI e STUMM, 1989 *apud* ATSDR, 2012), em que o transporte se dá por suspensão ou solução (ATSDR, 2012). Já em água salgada, como nos oceanos, o vanádio chega em suspensão ou adsorvido, depositando-se no fundo onde é extraído por processos de adsorção, absorção e processos bioquímicos (OMS, 1988 *apud* ATSDR, 2012). Naturalmente, a introdução de vanádio na água se dá pela deposição úmida e seca, erosão do solo e lixiviação de rochas e solos. As liberações antropogênicas na água são muito menores que as fontes naturais e incluem a lixiviação do resíduo de minérios, argilas, escórias enriquecidas com vanádio, lodo de esgoto urbano e certos fertilizantes, todos sujeitos a drenagem de chuva e água subterrânea, além de lixiviados de tanques de cinzas e preparação de resíduos de carvão (ATSDR, 2012).

Em relação ao vanádio presente no solo, a maior parte é proveniente das rochas originais em que os principais meios de transporte são os hidróxidos férricos e betumes sólidos (orgânicos) (ATSDR, 2012). O Vanádio trivalente tem afinidade com o ferro trivalente e, por isso, o ferro atua com transportador do vanádio (ATSDR, 2012). O pH do solo é o principal mecanismo que controla a mobilidade do vanádio nesse meio. Em pH neutro ou alcalino, esse elemento é bastante móvel. Já em condições insaturadas e oxidantes, a mobilidade é baixa e se torna imóvel em condições reduzidas e saturadas (VAN ZINDEREN BAKKER e JAWORSKI, 1980 *apud* ATSDR, 2012). No solo tem como fonte natural a intemperização de minerais de vanádio em rochas, precipitação de partículas de vanádio da atmosfera, deposição de partículas em suspensão de água e resíduos de plantas e animais. As fontes antropogênicas incluem o uso de fertilizantes com materiais que contêm vanádio, bem como a disposição de resíduos industriais, como pilhas de escória e rejeitos de minas (ATSDR, 2012).

1.20 ZINCO

Na atmosfera, o zinco (Zn) possui tamanhos de partículas variáveis dependendo da fonte e ocorre junto a aerossóis que podem ser ligados a partículas presentes no solo. O zinco presente na atmosfera é relativamente baixo, exceto quando próximo a fontes industriais. A concentração do metal no ar de áreas rurais varia de 10 a 100 ng/m³ e em áreas urbanas de 100 a 500 ng/m³ (ATSDR, 2005). Quando estão no ar, as partículas de zinco estão sob a forma oxidada e tendem a ser transportadas pelo vento, dependendo da densidade e tamanho, e são removidas por deposição seca e úmida (ATSDR, 2005).

No ambiente aquático, o Zn ocorre no estado de oxidação +2 e é facilmente dissolvido em ácidos formando cátions Zn²⁺ hidratados e em bases fortes, formando ânions de zinco. Nas águas superficiais, Zn pode ocorrer de forma suspensa e dissolvida. Caso ocorra na forma suspensa, pode ser dissolvido com mudanças nas condições da água como pH e potencial redox ou absorver matéria que esteja em suspensão. Caso esteja na forma dissolvida, pode ocorrer de forma hidratada como zinco livre ou complexos e compostos dissolvidos (ATSDR, 2005). Além disso, por meio da sorção, pode se decompor em sedimentos ou sólidos em suspensão nas águas superficiais, principalmente em ferro hidratado e óxidos de manganês, matéria orgânica e minerais de argila. O que controla o transporte na água são as espécies de ânions e a estabilidade depende do pH (ATSDR, 2005).

Em relação ao solo, a mobilidade do zinco no solo depende do pH do meio, potencial redox, capacidade de troca catiônica, espécies químicas presentes no solo, condições aeróbicas ou anaeróbicas, formas especiadas do elemento e das propriedades do solo (ATSDR, 2005). O zinco é componente comum e natural de solos, mas sua concentração pode ser ampliada por descartes de resíduos e efluentes industriais ou minerários. O teor em solo geralmente está em torno de 300 mg/kg de peso seco e no sedimento de até 100 mg/kg (ATSDR, 2005).

2. ANÁLISE DE TOXICIDADE

A avaliação de toxicidade caracteriza a relação entre a magnitude da exposição a uma SQI e a natureza e magnitude de efeitos adversos à saúde que podem resultar de tal exposição. Os critérios de toxicidade para uso em avaliação de risco podem ser baseados em dados epidemiológicos, estudos de exposição humana em curto prazo ou estudos de toxicidade subcrônica ou crônica em animais.

A toxicidade química é dividida em duas categorias, carcinogênica e não carcinogênica, com base no tipo de efeito adverso exercido sobre a saúde. Os riscos à saúde são calculados de modo diferente para esses dois tipos de efeitos, porque seus critérios de toxicidade são baseados em mecanismos de suposições diferentes e expressos em unidades diferentes.

Para análise da toxicidade no presente estudo, as SQIs foram selecionadas de modo a abranger concentrações significativas que possam apresentar riscos à saúde humana e ambiental.

2.1 INDICADORES DE TOXICIDADE: EFEITOS NÃO CARCINOGENICOS

Um efeito não carcinogênico é definido como qualquer resposta adversa a um composto químico que não seja câncer. Qualquer composto químico pode causar efeitos adversos à saúde se administrado numa dose suficientemente alta. Quando a dose é suficientemente baixa nenhum efeito adverso é observado. Assim, para caracterizar os efeitos não carcinogênicos de um composto químico, o parâmetro chave é a dose limite a partir da qual o primeiro efeito adverso torna-se evidente.

A dose limite é tipicamente estimada a partir de dados toxicológicos (derivados de estudos em humanos e/ou animais) pela determinação da dose mais alta que não produz um efeito adverso observável à saúde (o “Nível Sem Efeito Adverso Observado” - “*No-Observed-Adverse-Effect-Level*” [NOAEL]) ou se não houver um NOAEL disponível, a dose mais baixa na qual um efeito adverso é observado (o “Nível Mais Baixo de Efeito Adverso Observado” - “*Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level*” [LOAEL]). Visando

assegurar proteção a receptores potenciais particularmente sensíveis, avaliações de risco não carcinogênico não são baseadas diretamente no nível limite de exposição, mas num valor mais baixo (mais restritivo) referido como a Dose de Referência (RfD).

A RfD é definida como uma estimativa do nível diário de exposição durante toda a vida (expressa em unidades de mg de composto químico/kg de massa corpórea/dia), incluindo subgrupos sensíveis, que provavelmente seja isenta de risco apreciável de efeitos deletérios (USEPA 1989a). Similarmente, concentrações de referência (RfCs) são concentrações no ar (em unidades de mg/m³) que representam uma exposição que provavelmente seja isenta de risco apreciável de efeitos deletérios. As RfDs e RfCs são usualmente derivadas partir de NOAELs (ou LOAELs, se NOAELs confiáveis não estão disponíveis) a partir de estudos nas espécies mais sensíveis, linhagens e sexo do animal experimental, com base na suposição de que os humanos são tão sensíveis quanto as espécies mais sensíveis que fizeram parte dos experimentos com animais. Estes critérios incorporam uma série de fatores de incerteza que representam a variabilidade entre e intra-espécies e a qualidade e a integridade do banco de dados toxicológicos:

Animais a humanos;

- (a) Altos níveis experimentais até níveis de efeitos nulos em humanos;
- (b) Durações de exposição de curto até longo prazo;
- (c) Diferenças entre indivíduos (subpopulações sensíveis);
- (d) Suficiência do banco de dados;
- (e) Fator modificante (incertezas adicionais).

A cada um desses fatores de incerteza é designado um valor de 1 a 10. Se estudos em humanos estão disponíveis e as observações consideradas confiáveis, o fator de incerteza pode ser tão pequeno quanto 1. Aos fatores de incerteza nunca é alocado um valor menor do que 1, mesmo quando se sabe que os humanos são menos sensíveis do que espécies animais sob teste.

Dividindo-se o NOAEL ou o LOAEL pelo produto de todos os fatores de incerteza, assegura-se que o RfD ou o RfC não é mais alto do que o limite ou o NOAEL na espécie animal mais sensível testada. Desse modo, há uma “margem de segurança” embutida na RfD ou na RfC e, doses iguais ou menores que a RfD ou a RfC são virtualmente certas

de não apresentar nenhum efeito adverso em humanos. Enquanto a probabilidade de um efeito adverso aumenta em doses maiores do que a RfD ou a RfC, é importante reconhecer que, diferentemente da avaliação de risco de câncer sem limite, este aumento não representa uma probabilidade estatística de efeito adverso.

Outro indicador de efeitos não carcinogênicos é o Nível de Risco Mínimo (*Minimum Risk Level* – MRL). Conforme apresentado pelas Diretrizes (MS, 2010):

“O Nível de Risco Mínimo (Minimal Risk Level - MRL) é definido como uma estimativa de exposição diária humana a uma substância perigosa que provavelmente não trará risco apreciável de efeito adverso diferente de câncer, considerando uma duração específica de exposição (aguda de 1 a 14 dias; intermediária de 15 a 364 dias; e crônica de 365 dias ou mais) para uma determinada via de exposição. O MRL foi criado para dar ideia do perigo que representa cada substância. Exposições acima do MRL não significam que ocorrerão efeitos adversos. É um indicador de perigo e quer dizer que exposições até esse nível provavelmente não acarretarão efeito adverso inclusive à pessoa mais sensível. O MRL é baseado no NOAEL do estudo que menor dose utilizou para verificar o efeito adverso, associado aos graus de incerteza. Quando se dispõe de informações suficientes de diversos estudos em animais, em diversas espécies, é utilizado o NOAEL. O MRL é produzido dividindo-se o NOAEL pelos fatores de incerteza. Em geral, quando se usa o NOAEL, os fatores de incerteza são dois, agregando um fator 10 pela extrapolação de animais para humanos e outro fator 10 pela variabilidade e suscetibilidades humanas”.

Ressalta-se que a utilização das RfD e MRL como doses de referências é recomendada pelas diretrizes do Ministério da Saúde na avaliação de Risco, e, todas as premissas de utilização desses valores devem ser seguidas.

2.2 INDICADORES DE TOXICIDADE: EFEITOS CARCINOGÊNICOS

Cânceres são geralmente definidos como doenças de mutação, afetando o crescimento e a diferenciação das células. A evidência da carcinogenicidade de um composto químico em humanos é derivada de duas fontes: estudos crônicos em animais de laboratório e estudos de epidemiologia em humanos, nos quais uma incidência aumentada de câncer está associada a uma exposição (usualmente ocupacional) ao produto químico.

A abordagem da USEPA para avaliar riscos humanos associados à exposição à carcinógenos sofreu mudanças significativas desde sua origem nos anos 1980. Notadamente, a orientação anterior para esse processo (USEPA 1986) foi recentemente substituída por uma abordagem significativamente diferente baseada nos extraordinários progressos na compreensão científica da carcinogênese (USEPA 2005a). Em contraste aos efeitos não carcinogênicos, a suposição da política tradicional da USEPA era a de que não há limite para respostas carcinogênicas, isto é, era considerado que qualquer dose de um carcinógeno introduz algum risco finito de câncer. Além disso, era assumido tipicamente que dados epidemiológicos negativos, quando há dados positivos em animais, não constituem evidência de não carcinogenicidade em humanos.

Modelos matemáticos são usados para extrapolar desde as altas doses experimentais até as baixas doses no meio ambiente, pois os riscos a baixos níveis de exposição normalmente encontrados por humanos são difíceis de quantificar diretamente, tanto por estudos em animais ou epidemiológicos. A inclinação da curva extrapolada de dose oral resposta é usada para calcular o fator de inclinação do câncer oral (SF0), que define o risco incremental de câncer durante a vida por unidade de carcinógeno (em unidades de risco por mg/kg-dia). Para exposições de inalação, a inclinação da curva extrapolada de dose-resposta é usada para calcular o Fator Unidade de risco (URF), em unidades por $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

O modelo multi-estágio linearizado para extrapolação de baixa dose mais frequentemente usado pela USEPA no passado (USEPA 1986) é um dos mais conservadores disponíveis e leva a uma estimativa de risco na faixa alta (o UCL 95% da inclinação da dose-resposta animal modelada). Sob a suposição de linearidade dose-resposta sem limite, a probabilidade de que a potencialidade verdadeira seja maior que a

estimada é, assim, de apenas 5%. É provável que a potencialidade efetiva (e o risco resultante) seja menor e poderia, eventualmente, ser zero.

A orientação presente para avaliação de risco carcinogênico possibilita a derivação de relações dose-resposta usando procedimentos de extrapolação de baixa dose resposta biologicamente mais significativos, conforme indicado pela natureza e qualidade do banco de dados (USEPA 2005a). Mais importante ainda, é agora geralmente aceito que (1) alguns tipos compostos químicos podem causar câncer por meio de um modo de ação não linear, tipo limite; (2) alguns tipos de câncer em roedores ocorrem por modos de ação que não funcionam em humanos; e (3) precisam ser levadas em consideração importantes diferenças de espécies em farmacocinética e susceptibilidade. Ademais, na ausência de dados farmacocinéticos, a extrapolação entre espécies é agora baseada em (peso corpóreo), em vez de área superficial, que sozinha resultaria numa redução de duas a quatro vezes nas estimativas de risco.

Apenas poucos compostos químicos, sofreram processo rigoroso de reavaliação, necessária para estimar seu potencial de carcinogenicidade humana, devido à nova orientação que foi recentemente finalizada. Assim, os SFs e URFs existentes para todas as SQIs estimados para a avaliação de risco foram desenvolvidos usando a metodologia superada.

3. TOXICIDADE DOS METAIS À SAÚDE HUMANA

3.1 PERFIS TOXICOLÓGICOS

A seguir são apresentados os perfis toxicológicos, toxicocinética, bioacumulação, efeitos adversos à saúde humana, mecanismos de toxicidade e limites estabelecidos para as SQI selecionadas, para correlacioná-las com as formas de exposição, seus respectivos receptores e potenciais efeitos nos organismos.

3.1.1 ALUMÍNIO

O alumínio é o terceiro elemento mais abundante na crosta (PARK *et al.* 2014) sendo encontrado na natureza em ligações com oxigênio e sílica na forma de minerais que compõem os solos e rochas, encontrado em minerais silicáticos como o feldspato. Seu principal minério é a bauxita, e a partir da extração do alumínio metal e seus compostos, a gama de utilizações é vasta, como recipientes, painéis, folhas, abrasivos, antiácidos e aditivos químicos.

3.1.1.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

Sob certas condições físicas atípicas, como por exemplo, insuficiência renal (gerada pelo aumento da carga de alumínio), os níveis desse elemento podem causar toxicidade em humanos. Nessas condições o sistema nervoso central e os tecidos ósseos podem ser os principais afetados (ATSDR, 2008).

A aluminose, também descrita como a pneumoconiose do alumínio metálico, pode ocorrer quando há inalação deste metal na forma de pó. Porém, raros são os casos desta doença, em função das melhorias das condições as quais os trabalhadores estão expostos ao alumínio. Também pode ocorrer pneumoconiose, conhecida como doença de Shaver, que está associada à inalação de poeiras durante o processo abrasivo de alumina (Al_2O_3). A pneumoconiose pode ainda ser atribuída como causa da concentração de sílica livre presente em tais processos, bem como da exposição a outros materiais particulados,

potencialmente fibrogênicos, nos locais de trabalho que empregam processos abrasivos (Mendes, 2003).

O potencial neurotóxico do alumínio não está claramente estabelecido. Em estudos conduzidos com animais, observou-se degeneração neurofibrilar dos neurônios motores do cérebro e da medula espinhal, com alterações nos dendritos e no pericárdio relacionados ao edema axonal. Nos casos de intoxicação severa ao alumínio, pode-se observar o aparecimento de convulsões (MENDES, 2003).

3.1.1.2 TOXICOCINÉTICA

A exposição oral, inalatória e dérmica gera pouca absorção do alumínio. Aproximadamente 0,1 a 0,6% do alumínio ingerido é absorvido. A biodisponibilidade do alumínio é, fortemente, influenciada pela presença de constituintes da dieta que podem formar complexos com o metal e, assim, aumentar ou inibir a sua absorção. O alumínio associa-se a diversos ligantes no sangue e se distribui para todo o corpo, com maiores concentrações descritas nos tecidos ósseo e pulmonar. O alumínio é excretado, principalmente, na urina e, em menor grau, na bile (ATSDR, 2008).

O alumínio pode formar complexos com diversas moléculas no corpo (ácidos orgânicos, aminoácidos, nucleotídeos, fosfatos, carboidratos, macromoléculas). Muitos compostos de alumínio têm produtos de baixa solubilidade, portanto, seus radicais livres ocorrem em concentrações muito baixas. A toxicocinética do Al pode variar, dependendo da natureza desses complexos. Por exemplo, o alumínio ligado a um complexo de baixo peso molecular poderia ser filtrado nos glomérulos renais e excretado, enquanto o alumínio em um complexo de alto peso molecular (transferrina de alumínio) não seria filtrado (ATSDR, 2008).

3.1.1.3 BIOACUMULAÇÃO

O Alumínio vem sendo descrito como possível agravante de algumas doenças, como o Alzheimer e a osteomalácia (amolecimento ósseo). É também apontado como mediador de estresse oxidativo e por interromper a secreção do hormônio paratireoide. Alguns

relatos também indicam que o alumínio afeta os rins e aumenta o risco de câncer de mama (Peto *et al.* 2010).

Estudos demonstraram que os níveis de alumínio em tecidos humanos estão positivamente correlacionados com a idade dos homens, ou seja, há um aumento exponencial da concentração do metal com a idade. Esse resultado pode indicar que uma exposição diária (em concentrações que o corpo não consegue excretar) resulta em sua acumulação nos tecidos (PETO *et al.* 2010).

O Alumínio pode-se bioacumular em diversas matrizes animais e vegetais, mas seu potencial de causar efeitos tóxicos em humanos, precisa ser mais estudado para se obter respostas mais claras quanto às possíveis consequências do contato direto.

3.1.1.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

CARCINOGENICIDADE

Os estudos de carcinogenicidade realizados em animais não encontraram aumento relevante da formação de tumores malignos (ATSDR, 2008; KREWSKI *et al.*, 2007). Com base em evidências atuais, a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) declarou que “os estudos epidemiológicos disponíveis fornecem evidência limitada de que determinadas exposições ocupacionais ao alumínio sejam carcinogênicas para o homem, sendo a bexiga e os pulmões, os principais órgãos-alvo” (IARC, 2012).

TOXICIDADE REPRODUTIVA

Há informações limitadas sobre o potencial de indução de efeitos reprodutivos relacionados ao alumínio. Apesar de diversos estudos não terem reportado alterações nos parâmetros reprodutivos e na prole, nenhum deles avaliou os potenciais efeitos na fertilidade e/ou na morfologia e mobilidade do esperma (ATSDR, 2008).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

Dados de exposição ocupacional no homem sugerem que o trato respiratório, principalmente os pulmões, e o sistema nervoso são os potenciais alvos de toxicidade do alumínio, após a exposição por inalação a fumos e poeiras deste metal (ATSDR, 2008).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Estudos conduzidos em animais e dados de exposição ocupacional sugerem que, após a exposição por inalação a grandes quantidades de fumos e poeiras de alumínio, os principais órgãos-alvos são os pulmões e o sistema nervoso. Assim, a inalação de pós/fumos de alumínio pode levar à fibrose pulmonar, pneumoconiose e funções respiratórias alteradas e efeitos no sistema nervoso (ATSDR, 2008; HSDB, 2010).

Níveis de alumínio em concentrações próximas dos limites ocupacionais, mas ainda em valores relatados como seguros, foram responsáveis por causar alterações hipotálamo-hipofisárias transitórias em indivíduos expostos ocupacionalmente. Inicialmente, os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide) reduziram de forma não significativa, retornando ao normal depois de meses, por provável mecanismo de adaptação (Mendes, 2003).

Vários efeitos neurotóxicos do alumínio foram induzidos em organismos teste, variando de alterações neurocomportamentais e de neurodesenvolvimento após repetidas exposições pela via oral em camundongos e ratos até alterações patológicas neurodegenerativas no cérebro causadas por administração parenteral aguda (ATSDR, 2008).

CRIANÇAS

Crianças com deficiência renal podem vir a apresentar problemas ósseos ou cerebrais. O alumínio acumulado no estômago causa deficiência na absorção de fosfato, que é fundamental para o crescimento saudável de ossos. Não há estudos concretos sobre efeitos do alumínio durante a gestação e desenvolvimento do ser humano (ATSDR, 2008).

3.1.1.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

OSSOS

Após exposição ao alumínio, ocorre sua ligação ao fósforo proveniente da dieta e prejudicando sua absorção gastrointestinal. A osteomalácia e o raquitismo estão diretamente relacionados à diminuição da carga corporal de fosfato. Em pacientes de diálise, expostos ao alumínio via fluido de diálise ou medicação para controlar hiperfosfatemia, os níveis de alumínio ósseo estão marcadamente aumentados e o

alumínio está presente entre a junção do osso calcificado e não calcificado. A osteomalácia é caracterizada pelo aumento do tempo de latência da mineralização, superfície osteoide e área osteoide, níveis relativamente baixos de hormônio da paratireoide e níveis séricos de cálcio levemente elevados (ATSDR, 2008).

NEUROTOXICIDADE

Certos animais, como coelhos, gatos, furões e primatas já manifestaram alterações em neurônios cerebrais (agregação de neurofilamentosos hiperfosforilados), gerados pelo alumínio em diferentes formas de exposição em que foram introduzidos. Alterações patológicas neurofibrilares semelhantes foram associadas a vários distúrbios neurodegenerativos, sugerindo que a causa da função neuronal anormal relacionada ao alumínio pode envolver mudanças nas funções da proteína do citoesqueleto nas células afetadas. Os agregados neurofilamentosos parecem resultar principalmente de fosforilação alterada, aparentemente por modificações pós-traducionais na síntese de proteínas, mas também podem envolver proteólise, transporte e síntese. As interações entre esses processos provavelmente contribuem para a indução dos neurofilamentos fosforilados. Cada processo pode ser influenciado por quinases, algumas ativadas por sistemas de segundo mensageiro. Por exemplo, o alumínio parece influenciar a homeostase do cálcio e os processos dependentes de cálcio no cérebro por meio do enfraquecimento do sistema de produção de segundo mensageiro de fosfoinosítídeo, o qual modula as concentrações de cálcio intracelular; proteinases ativadas por cálcio podem ser afetadas, o que poderia alterar a distribuição e concentração de proteínas do citoesqueleto. Outro processo que é gerado a partir dessa neurodegeneração é a apoptose (ATSDR, 2008).

Em espécies de roedores, foram observados efeitos neurocomportamentais induzidos pelo alumínio, como alterações na atividade locomotora, na aprendizagem e memória, mas não apresentaram desenvolvimento de uma patologia citoesquelética significativa, apenas uma série de alterações neuroquímicas após a exposição *in vivo* ou *in vitro*. Os estudos conduzidos nestes animais indicam que a exposição ao alumínio pode afetar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, atividade colinérgica, vias de transdução de sinal, peroxidação lipídica, e prejudicam a via neuronal do glutamato-óxido nítrico-GMP cíclico, bem como interfere no metabolismo de oligoelementos essenciais (ATSDR, 2008).

3.1.1.6 LIMITES DO ALUMÍNIO

3.1.1.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o alumínio, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração intermediária) = 1 mg Al/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao alumínio (ATSDR, 2008).

- MRL (oral de duração crônica) = 1 mg Al/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥ 1 ano) ao alumínio (ATSDR, 2008).

3.1.1.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Não há dados adequados para determinação das doses de referência crônica e subcrônica para o alumínio (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

As doses de referência foram retiradas de um estudo empregando ratos, com um tempo de duração de 2 anos, tendo como via de exposição a oral e empregou o fosfeto de alumínio. Os efeitos avaliados referiam-se a alterações no peso corpóreo e em parâmetros clínicos. O fator de dose de Referência diária foi de 0,0004 mg/kg/dia, com um fator de incerteza de 100. A dose (LOAEL) foi de 0,51 mg/kg,dia ou 0,025 mg/kg/dia (fosfina) e quando convertido em fosfeto de alumínio 0,043 mg/kg/dia.

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônico) = 1,00E+00 mg/Kg/dia
- RfDd = 1,00E+00 mg/Kg/dia

3.1.2 ANTIMÔNIO

O antimônio é um metal branco prateado utilizado principalmente como liga metálica para produção de baterias, soldas ou artefatos metálicos. O trióxido de alumínio é um componente de garrafas PET. O elemento é um componente natural dos solos, mas pode ser encontrado em sulfetos como a estibinita. É um componente pouco relevante na crosta terrestre (cerca de 0,2 a 0,3 ppm).

3.1.2.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A maioria dos dados toxicológicos disponíveis para o antimônio diz respeito ao antimônio trivalente, em particular ao trióxido de antimônio (ATSDR, 2017). A toxicidade do antimônio é uma função da solubilidade em água e do estado de oxidação das espécies sob consideração. Em geral, antimônio trivalente é mais tóxico do que o pentavalente e os compostos inorgânicos são mais tóxicos do que os orgânicos (WHO, 2003).

Após administração intraperitoneal, intravenosa e/ou intramuscular, principalmente do tartarato de potássio ou de sódio de antimônio (compostos trivalentes), compostos utilizados como medicamentos, foram observados diversos efeitos adversos, tais como vômitos, diarreia, cólicas abdominais, dores musculares e nas articulações e toxicidade cardíaca (ATSDR, 2017). Os sais solúveis de antimônio, após administração oral, exercem um severo efeito irritante na mucosa gastrintestinal e desencadeiam vômitos contínuos. Os sintomas agudos são similares àqueles vistos após intoxicação aguda por arsênico (WHO, 2003).

Os efeitos adversos para o homem foram observados pelas vias oral, dérmica e inalatória, sendo esta última o alvo predominante de toxicidade do antimônio. Os pulmões são os alvos primários de toxicidade pela via inalatória e os efeitos são observados após exposições a curto, médio e longo prazo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017). A absorção inalatória crônica de pós contendo antimônio leva à irritação do trato respiratório e danos ao miocárdio e fígado (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2003).

Após exposição inalatória ao pentacloro e tricloro de antimônio, observou-se rinite e, em exposições severas, edema pulmonar agudo como parte da toxicidade aguda destes compostos. Na exposição crônica, via inalatória, a outros compostos de antimônio,

observou-se rinite, faringite, traqueíte e a longo prazo, bronquite e eventualmente pneumoconiose com doença obstrutiva dos pulmões e enfisema (LIU *ET AL.*, 2008).

3.1.2.2 TOXICOCINÉTICA

A população humana está exposta por meio de ingestão de água e alimentos contaminados. Embora dados quantitativos da absorção do antimônio não estejam disponíveis para suas diferentes formas, estipula-se um valor de 10% para o tartarato de antimônio e 1% para as outras formas, como valores de referência para a absorção gastrointestinal em humanos (ATSDR, 2017). Estudos de absorção do antimônio por via oral indicam que sua absorção é relativamente baixa. Mesmo em formas solúveis, o antimônio não é prontamente absorvido no trato gastrointestinal, independentemente do estado de valência (WHO, 2003). Além disso, considera-se que a absorção gastrointestinal do antimônio pode ser saturável. A comparação de concentrações sanguíneas, 24hs após administração de 100 e 1000 mg/kg de trióxido de antimônio, encontrou uma diferença de apenas 2 vezes, mesmo havendo uma diferença de 10 vezes entre as doses (ATSDR, 2017). Por causa da baixa absorção via oral, os medicamentos à base de antimônio devem ser administrados via parenteral (IPCS, 1996).

Em relação à exposição inalatória, as partículas de antimônio inaladas e depositadas no trato respiratório são sujeitas a 3 processos de distribuição, dependendo do diâmetro das partículas: 1) transporte mucociliar branqueal e traqueal até o trato gastrointestinal (diâmetro $> 5\mu\text{m}$); 2) transporte para os linfonodos torácicos (ex. pulmão, traqueobranquial e mediastino) (diâmetro $\leq 5\mu\text{m}$) ou 3) absorção sanguínea e pela linfa e transferência para outros tecidos (ex. tecidos linfáticos periféricos, fígado, rim) (diâmetro $\leq 5\mu\text{m}$) (ATSDR, 2017).

O antimônio dissolvido é absorvido e alcançará a circulação sanguínea, sendo que a taxa de absorção dependerá da sua solubilidade. A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICPR - *International Commission on Radiological Protection*) considera que os óxidos, hidróxidos, hálides, sulfetos, sulfatos e nitratos de antimônio sejam classe W e todos os outros compostos classe D. As classes D e W são aquelas que apresentam taxas de eliminação no trato respiratório de dias e semanas, respectivamente (ATSDR, 2017).

Não foram encontrados estudos referentes à absorção dérmica do antimônio em humanos. Em relação à distribuição, níveis muito baixos de antimônio foram encontrados em homens não expostos, pós-morte. Em animais, após exposição inalatória, as maiores concentrações de antimônio foram encontradas nos pulmões, trato gastrointestinal, fígado, rim e esqueleto. Observou-se também que os níveis de antimônio trivalente aumentaram mais rapidamente no fígado do que o pentavalente. Também, após exposição ao antimônio trivalente, os níveis eritrocitários estavam elevados, diferentemente do ocorrido para o pentavalente, onde os níveis plasmáticos estavam elevados, após exposição inalatória, o que demonstra que a partição entre eritrócitos e plasma é uma função da valência (ATSDR, 2017; IPCS, 1996; Liu *et al.*, 2008).

Após exposição oral em animais, os maiores locais de acúmulo, fora do trato gastrointestinal, foram: fígado, rim, ossos, pulmões, baço e tireoide, e até mesmo na pele e no cabelo, em menor extensão (WHO, 2003; ATSDR, 2017; Liu *et al.*, 2008).

Como o antimônio é um metal, não é metabolizado, podendo interagir covalentemente com grupos sulfidrilas e fosfato, assim como ter numerosas ligações reversíveis com ligantes endógenos (ex. proteínas). Não se pode afirmar que essas interações são causem efeitos significativos. Há dados limitados da ocorrência de conversão *in vivo* da forma pentavalente para trivalente (ATSDR, 2017; WHO, 2003). O antimônio III (na forma de trihidróxido de antimônio) pode passar facilmente pelas membranas celulares devido à falta de carga elétrica. Esta pode ser a razão pela sua maior meia-vida de eliminação (94h) comparada com o antimônio V (24hs) (WHO, 2003).

Quanto à eliminação, níveis urinários elevados de antimônio foram observados em trabalhadores expostos principalmente ao antimônio trióxido. Em animais, o antimônio foi excretado via urinária e fecal. Parte do antimônio excretado via fezes, pode representar a porção não absorvida que chegou ao trato gastrointestinal pela ação mucociliar, após exposição inalatória, por conta do tamanho das partículas. A depuração do tartarato de antimônio trivalente ou pentavalente é bifásica. Um dia pós-exposição, 65 e 60% da carga corporal inicial do antimônio trivalente e pentavalente, respectivamente, foi excretada. A meia-vida da fase lenta foi de aproximadamente 16 dias (ATSDR, 2017).

Pelo fato de o antimônio ser parcialmente absorvido por via oral, considera-se que a excreção fecal seja uma importante via de eliminação do antimônio ingerido, em humanos. A porção absorvida pode ser eliminada via urinária ou fecal, de forma variável, dependendo da forma química ingerida (ATSDR, 2017). A forma pentavalente é predominantemente excretada na urina, enquanto o antimônio trivalente é conjugado com

a glutathiona e excretada via biliar e, portanto, encontrado principalmente nas fezes (Liu *et al.*, 2008).

3.1.2.3 BIOACUMULAÇÃO

Apesar de ser um elemento que possui baixa abundância no ambiente, é uma substância considerada como poluente prioritário em alguns países. Seu comportamento ambiental ainda é pouco entendido e há poucas evidências quanto ao seu comportamento de bioacumular (Fu *et al.* 2011).

Um estudo realizado em uma área de mineração de antimônio demonstrou que plantas da região acumulam mais substância em suas folhas, fato que foi relacionado à exposição atmosférica. Em minas abandonadas esse fato não se repetiu (Fu *et al.* 2011).

Nesse estudo, não pode ser observada a biomagnificação desse elemento, indicando que mesmo com o acúmulo no indivíduo, ele não vai seguir, de forma significativa, na cadeia alimentar (Fu *et al.* 2011).

Outro estudo avaliou a concentração do metal em organismos presentes no solo de uma área abandonada de mineração, demonstrando que existe uma tendência do antimônio sofrer uma maior absorção biológica (Gal *et al.* 2007).

Existe a necessidade de mais estudos que possa demonstrar o seu comportamento e interação com o meio, bem como sua biodisponibilidade, que poderá indicar o qual a capacidade que essa substância tem de causar algum efeito.

3.1.2.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

CARCINOGENICIDADE

A maior preocupação relacionada à carcinogenicidade dos compostos de antimônio está relacionada com a via inalatória. O trióxido de antimônio tem demonstrado ser carcinogênico para organismos teste, e capaz de causar danos pulmonares diretos após inalação crônica (como uma consequência de uma sobrecarga de partículas insolúveis). Entretanto, após exposição via oral, não houve indicação, de que o antimônio (trivalente), tenha potencial carcinogênico (ATSDR, 2017). Contudo, estes estudos foram considerados inapropriados para avaliar o potencial carcinogênico.

Desta forma, existem evidências inadequadas de carcinogenicidade do trióxido e do trissulfeto de antimônio, mas ambos têm sido associados com o aparecimento de câncer pulmonar em ratos. O trióxido de antimônio é classificado como possível carcinogênico para o homem (grupo 2B) e o trissulfeto de antimônio classificado no grupo 3, não classificado quanto à carcinogenicidade para o homem (IARC, 1989; Sundar, S.C, 2010; ATSDR, 2017).

TOXICIDADE SISTÊMICA

O trato respiratório é o órgão-alvo mais sensível de toxicidade do antimônio por via inalatória, demonstrado tanto por estudos epidemiológicos quanto pelos estudos em animais. Os pulmões parecem ser a porção mais sensível do trato respiratório, sendo que a severidade dos efeitos respiratórios parece ser concentração e duração dependente.

A exposição ao antimônio, na forma de aerossol, resulta em deposição de partículas nos pulmões, que leva a um aumento no número de macrófagos alveolares, inflamação e fibrose. Este aumento alveolar e intra-alveolar de macrófagos é o efeito inicial, e mais sensível, do antimônio inalado. A proliferação de macrófagos é uma resposta fisiológica normal da deposição de partículas insolúveis nos pulmões e este aumento por si só, na ausência de evidência de danos pulmonares, não é considerado adverso. O aumento na deposição de antimônio nos pulmões também resulta em aumento no tempo de meia-vida de depuração pulmonar, não somente pela sobrecarga volumétrica, mas por uma toxicidade intrínseca do antimônio (trióxido) (ATSDR, 2017).

Após exposição ao antimônio, observam-se alterações degenerativas no miocárdio e anormalidades do eletrocardiograma (elevação nos segmentos RS-T e achatamento das ondas T) em diversas espécies (ATSDR, 2017).

Uma variedade de sintomas gastrointestinais foi relatada em trabalhadores envolvidos em atividades que incluíam exposição aguda ao tricloreto de antimônio e exposição crônica ao trissulfeto de antimônio ou óxido de antimônio. Estes sintomas incluíam dores abdominais, diarreia, vômitos e úlceras. Porém, uma relação causal não foi estabelecida porque os trabalhadores estavam expostos aos diversos outros agentes químicos, além do antimônio (ATSDR, 2017).

MUTAGENICIDADE

A genotoxicidade do antimônio trivalente e pentavalente tem sido avaliada em diversos estudos *in vitro* e *in vivo* em várias espécies e sistemas teste (ATSDR, 2017). Os

resultados dos estudos de genotoxicidade *in vitro* são controversos e mostram desde resultados negativos até resultados positivos para a quebra de cromossomos em leucócitos humanos. Num estudo para avaliar o risco genotóxico e danos oxidativos em trabalhadores expostos ao trióxido de antimônio, não foi observado diferenças na troca de cromátides irmãs e micronúcleos entre o grupo tratado e o controle, contudo, danos oxidativos foram observados no grupo tratado. Em outro trabalho, o antimônio mostrou genotoxicidade tanto em teste de mutação bacteriana como no de aberração cromossômica. Porém, devido à ausência de estudos adequados *in vivo*, a genotoxicidade para o homem não pode ser determinada (SUNDAR, 2010; LIU *et al.*, 2008).

CRIANÇAS

Não há estudos suficientes para correlacionar a exposição de antimônio aos efeitos na saúde de crianças. Pesquisas com trabalhadores, mais suscetíveis à poeira com antimônio e animais, parecem demonstrar um retardo no crescimento infantil, porém os não há evidências concretas.

3.1.2.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo de ação do antimônio não é bem estabelecido, mas parece envolver a disrupção das proteínas tiol, por meio da ligação com grupos sulfidril (IPCS, 1996).

Em função da cardiotoxicidade observada para o antimônio, alguns estudos *in vitro* investigaram danos aos miócitos, que resultam em morte celular e alterações, e que podem levar às anormalidades nos eletrocardiogramas e arritmias. As possíveis alterações bioquímicas nos miócitos cardíacos incluem: disrupção da homeostase do tiol celular, particularmente depleção de glutatona, indução de peroxidação lipídica e ligação com tiols vicinais, tal como piruvato desidrogenase. Subsequentemente, a inibição do piruvato desidrogenase leva a um decréscimo nos níveis de ATP celular.

Todas estas alterações bioquímicas contribuem para a morte celular. Adicionalmente, o tartarato potássico de antimônio desregula a homeostase de cálcio nos miócitos. Observou-se um influxo reduzido e um efluxo aumentado de cálcio, o que pode ser responsável pela resposta cardíaca diminuída observada nos estudos *in vivo*. Também foi observado que o antimônio trivalente aumenta a corrente de cálcio cardíaco, resultando num prolongado potencial de ação; isso causa um atraso na repolarização

cardíaca, que pode explicar o prolongamento no intervalo QT observado no eletrocardiograma e arritmias em humanos, que administraram antimônio no tratamento de leishmaniose (ATSDR, 2017).

3.1.2.6 LIMITES DE ANTIMÔNIO

3.1.2.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Estimativas de níveis de exposição que representam risco mínimo para o homem (MRLs) foram feitas para o antimônio (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017).

PARA O ANTIMÔNIO, FORAM DETERMINADOS OS SEGUINTE VALORES DE MRL:

- MRL (inalatório agudo - curta duração) = 0,001 mg Sb/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração aguda (duração <14 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 30; *endpoint*: respiratório (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017;2019).

- MRL (inalatório - duração intermediária) = 0,001 mg Sb/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração aguda (duração <14 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 30; *Endpoint*: respiratório (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017;2019).

- MRL (inalatório - duração crônica) = 0,0003 µg Sb/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥1 ano) ao antimônio; fator de incerteza: 30; *Endpoint*: respiratório (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017; 2019).

- MRL (oral agudo -curta duração) = 1 mg Sb/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração aguda (< 14 dias) ao antimônio; fator de incerteza: 100; *Endpoint*: lesões hepáticas (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017;2019).

- MRL (oral - duração intermediária) = 0,0006 mg Sb/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15 a 365 dias) ao antimônio; fator de incerteza:

100; *Endpoint*: metabolismo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTER, 2017; 2019).

3.1.2.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

ANTIMÔNIO INORGÂNICO E ANTIMÔNIO TRIÓXIDO

Para toxicidade crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0004 mg/kg/dia, com um fator de incerteza de 100. A exposição foi feita via oral, empregando como organismo teste ratos. Houve intenção de se observar alterações bioquímicas e mortalidade. A dose (LOAEL) foi de 0,35 mg/kg/dia.

O valor de referência crônico foi adotado como valor de referência subcrônico, que é de 0,0002 mg/m³, que foi obtido após um experimento em ratos, que avaliou, durante 1 ano, toxicidade pulmonar e inflamação intersticial crônica. A dose (LOAEL) foi de 0,87 mg/m³ (HEAST, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

ANTIMÔNIO

Para toxicidade crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0004 mg/kg/dia, com um fator de incerteza de 1000. A exposição foi feita via oral, empregando ratos como organismo teste. Houve intenção de se observar a longevidade e alterações na glicemia e nos níveis de colesterol. A dose (LOAEL) foi de 0,35 mg/kg/dia.

Deve-se levar em consideração que foi atribuído um baixo grau de confiança nesta dose de referência, em função da falta de um estudo adequado para avaliar exposição oral, visto que este estudo foi conduzido com uma única dose, e não foi estabelecido um nível de dose sem aparecimento de efeito adverso (NOAEL).

Uma concentração de referência crônica através da via inalatória, não foi estabelecida pela IRIS, como não foi realizada a avaliação de carcinogenicidade, relativa ao antimônio (CAS 7440-36-0) (U.S. EPA, 1987)

ANTIMÔNIO TRIÓXIDO

Para toxicidade crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0002 mg/m³, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via inalatória, por um período de 1 ano, empregando ratos como organismo teste. Houve intenção de se observar a toxicidade pulmonar com inflamação crônica intersticial. A dose (LOAEL) foi de 0,06 mg/kg/dia.

Foi atribuído um grau médio de confiança nesta concentração de referência, em função dos dados utilizados.

Não foi estabelecida uma dose de referência crônica, via oral (INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM, 1995).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 6,00E-05 mg/Kg/dia
- RfDo = 4,00E-04 mg/Kg/dia

3.1.3 ARSÊNIO

O arsênio é um metaloide (possui propriedades metálicas e não metálicas) prateado, presente e distribuído na crosta terrestre numa concentração média de 3 a 4 ppm. Quando ligado aos outros elementos, é denominado arsênio inorgânico e quando ligado ao carbono ou hidrogênio é referido como arsênio orgânico. O tipo inorgânico ocorre naturalmente sob a forma de minerais ou no tratamento de minérios de cobre, chumbo, cobalto e ouro (ATSDR, 2007).

O arsênio é utilizado majoritariamente como conservante de madeiras, num composto com cobre cromado, denominado CCA. Outros usos são associados a ligas não metálicas e derivados para fabricação de diversos produtos como semicondutores e células solares.

3.1.3.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O arsênio e seus compostos são onipresentes na natureza e exibem propriedades metálicas e não metálicas. Os estados de oxidação mais comuns são a forma trivalente e a forma pentavalente. Do ponto de vista biológico e toxicológico, os compostos de arsênio

podem ser classificados em três grandes grupos: compostos inorgânicos de arsênio, compostos orgânicos de arsênio e gás arsina.

ARSÊNIO ORGÂNICO

Não há estudos referentes ao arsênio orgânico em humanos. Entretanto, em estudo em ratos com instilação de dimetilarsínico (DMA) nos pulmões, a absorção ocorreu muito rapidamente, com meia-vida de 2,2 minutos, e quase totalmente (pelo menos 92%), indicando rápida e extensiva absorção pela via inalatória (ATSDR, 2007). Compostos orgânicos de arsênio em frutos do mar também são facilmente absorvidos (75 a 85%) (WHO/EUROPE, 2000).

Com base em estudos de excreção urinária em voluntários humanos, tanto o íon monometilarsênico (MMA) como o DMA mostraram-se bem absorvidos através do trato gastrointestinal (pelo menos 75-85%). Em animais pelo menos 75% do DMA foi absorvido pelo trato gastrointestinal. Em camundongos, a biodisponibilidade de MMA ocorreu de forma dose-dependente, com 81% absorvido após dose única de 0,4 mg de MMA/kg p.c./dia em comparação com 60% após a administração de 4 mg de MMA/kg p.c./dia (ATSDR, 2007).

Após administração de DMA a ratos pela via intratraqueal, este foi distribuído por todo o corpo, sugerindo que a inalação de arsênios orgânicos também levaria a uma ampla distribuição (ATSDR, 2007). Diversos estudos de toxicidade aguda oral em animais encontraram o arsênio orgânico metilado distribuído por todo o corpo. Em camundongos, o MMA teve maiores picos de concentração na bexiga, rins e pulmões, maiores que no sangue, com os maiores níveis ocorrendo na bexiga. Em ratos expostos a DMA na dieta por 72 horas, altos níveis de arsênio foram encontrados no sangue, principalmente nos eritrócitos onde a concentração do metal é 150 vezes maior que no plasma (ATSDR, 2007).

Estudos em humanos indicam que MMA e DMA ingeridos são excretados principalmente pela urina, de 75 a 85%. Em camundongos e hamsters, o DMA e MMA ingeridos foram depurados rapidamente. Em camundongos, 85% do arsênio administrado pela via oral foi eliminado com uma meia-vida de 2,5 horas. Já em ratos, 45% de DMA foi eliminado com meia-vida de 13 horas, e a porção restante foi eliminada com meia-vida de 50 dias (ATSDR, 2007).

ARSÊNIO INORGÂNICO

A absorção pelos pulmões depende de fatores como sua forma química, tamanho das partículas e solubilidade. Partículas com mais de 10 μm de diâmetro aerodinâmico são predominantemente depositadas nas vias aéreas superiores (nasofaringe); partículas entre 5 e 10 μm são depositadas nas vias aéreas devido à depuração mucociliar; e partículas com diâmetros inferiores a 2 μm penetram significativamente nos alvéolos pulmonares. Tem-se a estimativa de absorção total de cerca de 30 a 35%. Nos trabalhadores expostos a poeiras de trióxido de arsênio nas fundições, a quantidade de arsênio excretada na urina era de cerca de 40 a 60% da dose inalada estimada (WHO/EUROPE, 2000).

Pelo trato gastrointestinal, estudos indicam que mais de 90% da dose ingerida de arsênio trivalente ou pentavalente inorgânico dissolvido é absorvido em humanos e animais. A absorção de formas menos solúveis é menor, como o trióxido de arsênio. A biodisponibilidade do arsênio em solo contaminado por atividades de fundição, após administração oral em coelhos, é de cerca de 25% (WHO/EUROPE, 2000).

Com base em estudos, a absorção pela via dérmica é baixa cerca de 2,8%, e dados sugerem que a exposição dérmica leva, inicialmente, à ligação do arsênio à pele, e que o arsênio ligado pode ser lentamente absorvido pelo sangue (mesmo após o término da exposição) (ATSDR, 2007).

Após absorvido, o arsênio é transportado através do sangue para todo o corpo, com depuração sanguínea relativamente rápida (ATSDR, 2007; WHO/EUROPE, 2000). Em humanos, as maiores quantidades absolutas de arsênio estão nos músculos, ossos, rins e pulmões. Entretanto, a pele e os órgãos de excreção e armazenamento, como unhas e cabelos, têm as maiores concentrações deste metal, podendo ocorrer transferência transplacentária de arsênio em humanos, sendo que os níveis sanguíneos de arsênio nos cordões de neonatos se aproximam dos níveis de suas mães (WHO/EUROPE, 2000).

Em estudos conduzidos em animais, o arsênio inorgânico atravessou a barreira placentária e se acumulou seletivamente no neuroepitélio do embrião em desenvolvimento. Após a exposição materna ao arsenito ou arseniato durante toda a gestação e lactação, arsênio inorgânico e DMA foram detectados nos cérebros dos camundongos recém-nascidos. Os níveis de arsênio inorgânico no cérebro eram semelhantes aos níveis encontrados no fígado dos recém-nascidos; no entanto, os níveis de DMA no cérebro foram cerca de duas vezes maiores que no fígado (ATSDR, 2007).

O arsênio inorgânico trivalente é oxidado *in vivo* em animais e humanos expostos a arsenito. A reação oposta, a redução do arseniato ao arsenito, também foi demonstrada em ratos e coelhos. Tanto o arsenito como o arseniato, após a redução ao arsenito, são

metilados no fígado. Ambas as espécies metiladas, íon monometilarsônico (MMA) e íon dimetilarsínico (DMA), são consideradas menos tóxicas ligando-se menos aos tecidos, sendo eliminadas mais rapidamente que a forma não metilada. A excreção urinária dos diferentes metabólitos de arsênio varia grandemente. A baixa excreção urinária de metabólitos de arsênio metilado no rato não é uma indicação de baixa capacidade de metilação, mas é devido à retenção específica de DMA nos eritrócitos.

Humanos excretam quantidades significativas de MMA após a exposição ao arsênio inorgânico, sendo que o coelho parece ser a espécie mais semelhante aos seres humanos em relação à metilação do arsênio. Em voluntários humanos que ingeriram dose oral única de 500 µg arsênio como arsenito de sódio, MMA ou DMA, a taxa de excreção aumentou na ordem: arsênio inorgânico <MMA <DMA. Considerando que a metilação seja o mecanismo de desintoxicação do arsênio inorgânico, foi sugerido que, quando a absorção excede certo valor, o mecanismo de metilação fica saturado e sua eficiência diminui à medida que a exposição aumenta. Contudo, a análise da excreção de arsênio inorgânico, MMA e a presença de DMA na urina de diferentes grupos de pessoas (não expostas, ocupacionalmente expostas e voluntários), não sustentou essa hipótese do limiar de metilação. Em média, 20-25% do arsênio inorgânico permanece não-metilado, independentemente do nível de exposição. A exposição ocupacional a concentrações de até 300 µg/m³ não inibe a metilação do arsênio (WHO/EUROPE, 2000).

Em humanos, após ingestão, 66% do arsênio pentavalente radiomarcado foi excretado com intervalo de 1 a 2 dias, 30% com intervalo de 9,5 dias e 3,7% com intervalo de 38 dias. Em outro experimento em seres humanos, após uma dose de arsênio de 3 mg na forma de arsenito de sódio, 48% da dose foi excretada no prazo de cinco dias, com uma meia-vida de 30 horas (WHO/EUROPE, 2000).

3.1.3.2 TOXICOCINÉTICA

A população está exposta, principalmente, por meio da ingestão de água e alimentos contaminados. Após a ingestão o Arsênio vai se distribuindo por todo o corpo do organismo, tendo seus valores variando entre 0,05 ppm a 0,15 ppm (em diferentes órgãos), sendo estimada concentrações em torno de 14 a 20 mg na somatória de todo o corpo (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.519).

Dados sobre os efeitos da valência e do nível de exposição na distribuição tecidual de arsênio indicam que os níveis nos rins, fígado, bile, cérebro, esqueleto, pele e sangue são de 2 a 25 vezes maiores para a forma trivalente do que para a pentavalente e são grandemente aumentados em doses altas. Dados de autópsia de trabalhadores aposentados de fundição de metal, obtidos vários anos após a cessação da exposição ocupacional, mostraram que os níveis de arsênio no pulmão eram oito vezes maiores do que em um grupo controle (WHO/EUROPE, 2000).

Sua biotransformação depende de diversos fatores, como a baixa ingestão de metionina e proteínas relacionadas com a eficiência no processo de metilação do arsênio. As quantidades que vão ser eliminadas também dependem das características químicas do produto, o tempo e via de exposição e a dose. No homem é estimado que o material excretado na urina seja composto de 40-75% de ácido cacodílico e 20-25% de ácido monometilarsônico. A excreção pode ocorrer de 1 a 3 dias após a absorção gastrointestinal, sendo que de 75 a 85% da excreção é pela urina (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.520).

3.1.3.3 BIOACUMULAÇÃO

O arsênio é uma substância de grande preocupação devido a sua abundância e toxicidade. É descrito como um potente desregulador endócrino e também é responsável por alterações no processo de sinalização celular (Bhattacharya *et al.* 2012).

Em um trabalho onde foi avaliada a presença dessa substância no arroz, e em outras plantas comestíveis, foi observado que a contaminação se deu por águas e solos. Infelizmente não ficou claro se a presença dele nesses alimentos ficaria biodisponível para o restante da cadeia alimentar, mas a preocupação de que isso ocorra deve existir (Bhattacharya *et al.* 2012).

Solos contaminados já foram descritos, assim como organismos presentes nesse ambiente também apresentaram concentrações de arsênio, que mesmo não estando em sua melhor forma de absorção, foi encontrado em níveis significativos (Gal *et al.* 2007). Também houve indicações de bioacumulação em ambientes aquáticos, tendo uma água contaminada e diversos organismos presentes nesse meio (WILLIAMS *et al.*, 2006 *apud* ATSDR, 2007). Acredita-se que para haver um aumento na concentração plasmática de

arsênio, seja necessária uma ingestão diária de 200 µg (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.520).

Não é totalmente claro o comportamento de biomagnificação da substância, apenas uma possibilidade de não haver aumento significativa entre os níveis tróficos, necessitando de mais trabalhos para esclarecer sua ação na cadeia (WILLIANS *et al.*, 2006 *apud* ATSDR, 2007).

3.1.3.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A ingestão de altas doses de arsênio inorgânico podem ser fatal (70-180 mg). Os sintomas de intoxicação agudam incluem febre, anorexia, hepatomegalia, melanose, arritmia cardíaca e, em casos fatais, insuficiência cardíaca. A ingestão aguda de arsênio pode danificar as membranas mucosas do trato gastrointestinal, causando irritação, formação de vesículas e até descamação (Liu *et al.*, 2008).

Em animais, têm-se os seguintes valores:

DL50 (ratos): 763 mg/kg p.c. (HSDB, 2005).

DL50 (camundongos): 145 mg/kg p.c. (HSDB, 2005).

GENOTOXICIDADE

Há muitos estudos *in vitro* e *in vivo* sobre os efeitos genotóxicos de arsênio inorgânico. Em geral, estudos *in vitro* em organismos procarióticos têm sido negativos para mutações genéticas. Estudos em fibroblastos humanos, linfócitos e leucócitos, células de linfoma de camundongo, células de ovário de hamster chinês e células embrionárias de hamster sírio demonstram que a exposição *in vitro* de arsênio pode induzir aberrações cromossômicas e troca de cromátides irmãs. Os estudos *in vitro* em células humanas, de camundongos e de hamster também foram positivos para danos no DNA e reparação e melhoramento ou inibição da síntese de DNA (ATSDR, 2007).

Estudos em humanos detectaram uma incidência maior que a média de aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos, tanto após a exposição por inalação quanto por exposição oral. Esses estudos devem ser interpretados com cautela, uma vez que, na maioria dos casos, havia apenas um pequeno número de sujeitos e várias outras exposições químicas eram possíveis. Dados em humanos e animais estão disponíveis indicando que o arsênio inorgânico inalado é clastogênico. Os trabalhadores expostos a

concentrações não especificadas de trióxido de arsênio na fundição de cobre (Suécia) mostraram ter um aumento significativo na frequência de aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos. Este resultado é apoiado por um estudo em animais que encontrou aumento das aberrações cromossômicas no fígado de camundongos prenhes expostos a 22 mg As/m³, mas não 2,2 ou 0,20 mg As/m³ como trióxido de arsênio nos dias 9-12 da gestação. Trabalhadores na indústria de fabricação de vidro à base de arsênio no sul da Índia tiveram uma frequência significativamente aumentada de micronúcleos nas células bucais e aumentaram o dano ao DNA nos leucócitos em comparação com um grupo controle. Os níveis de exposição não estavam disponíveis, mas a concentração de arsênio no sangue dos trabalhadores foi aproximadamente 5 vezes maior do que no grupo de referência (ATSDR, 2007).

Investigações de efeitos genotóxicos do arsênio ingerido produziram resultados contraditórios, possivelmente devido aos diferentes tipos de células examinadas e aos diferentes níveis de exposição experimentados pelas populações estudadas. Um trabalho de mutações do gene p53 em câncer da pele relacionados com arsênio, de pacientes em Taiwan expostos a arsênio da água potável, encontrou uma elevada taxa de mutações no gene p53 e diferentes tipos de mutações do p53 em comparação com os observados em câncer da pele induzidos por UV. Resultados semelhantes foram encontrados em camundongos. Em um estudo com humanos expostos à solução de Fowler (geralmente na dose de 0,3 mg As/kg/dia como arsenito de potássio), foi reportado aumento de trocas de cromátides-irmãs, mas sem aumento de aberrações cromossômicas, enquanto o inverso foi relatado em outro estudo (aumento de aberrações, mas nenhum aumento na troca de cromátides irmãs) (ATSDR, 2007).

Em uma população masculina no norte do Chile, cronicamente exposta a altos e baixos níveis de arsênio na água potável (concentrações médias, 600 e 15 µg As/L, respectivamente), foi observado um aumento dependente da exposição na ocorrência de células micronucleadas em células epiteliais da bexiga. Também foi observado que a quebra do cromossomo foi a principal causa da formação do micronúcleo. Pessoas no norte do Chile expostas a até 0,75 mg de As/L na água potável mostraram resultados semelhantes, ou seja, formação de micronúcleos em linfócitos periféricos. Em contraste, não foi encontrado aumento significativo de micronúcleos em células bucais de indivíduos da mesma área em relação a um grupo de baixa exposição. Também não foram encontradas diferenças significativas na frequência de aberrações cromossômicas ou

troca de cromátides irmãs entre duas populações em Nevada com diferentes níveis de arsênio na água potável (concentrações médias de 5 e 109 µg/L) (ATSDR, 2007).

Em estudos realizados em ratos, foi detectada uma incidência aumentada de anomalias cromossômicas em indivíduos que receberam doses orais de arseniato de sódio (4 mg As/kg/dia) durante 2-3 semanas, mas nenhum aumento consistente nas aberrações cromossômicas foi detectado em células da medula óssea ou espermatogônia de camundongos que receberam arsenito de sódio (cerca de 50 mg As/kg/dia) por até 8 semanas. Esses trabalhos sugerem que o arsênio ingerido pode causar efeitos cromossômicos, mas esses dados não são conclusivos (ATSDR, 2007).

Em relação aos compostos orgânicos de arsênios, a genotoxicidade foi investigada em diversos estudos. Vários testes indicam que DMA e roxarsona podem ser capazes de causar aberrações cromossômicas, mutações e rupturas na fita do ácido desoxirribonucleico (DNA); estudos in vitro com MMA não encontraram aumentos significativos na ocorrência de aberrações cromossômicas, mutações diretas ou reversas, síntese de DNA não programada. Foi detectado um aumento no número de quebras de cadeias de DNA nos pulmões e em outros tecidos de camundongos e ratos que receberam doses orais de 1500 mg/kg de DMA. Esse efeito parece estar relacionado à formação de algumas espécies ativas de oxigênio. Essas quebras foram reparadas em grande parte dentro de 24 horas, por isso, a relevância em relação ao risco para a saúde é incerta (ATSDR, 2007).

DESENVOLVIMENTO

Estudos realizados em animais sugerem que o arsênico inorgânico ingerido pode produzir efeitos para o desenvolvimento em altas doses que também produzem toxicidade materna. Ratos tratados com uma dose única de 23 mg As/kg como trióxido de arsênio, no dia 9 de gestação, tiveram um aumento significativo na perda pós-implantação e uma diminuição nos fetos viáveis por ninhada, enquanto aqueles tratados com 15 mg As/kg não apresentaram efeitos. Ratos tratados por gavagem diariamente com 8 mg As/kg p.c./dia, começando 14 dias antes do acasalamento e continuando através da gestação reduziram significativamente os pesos corporais fetais e aumentaram significativamente a incidência de diversas variações esqueléticas que os pesquisadores consideraram serem em decorrência de um atraso de crescimento no desenvolvimento. Nenhum efeito para o desenvolvimento foi encontrado em 4 mg/kg p.c./dia neste estudo (ATSDR, 2007).

A exposição de ratos a 2,93-4,20 mg de As/kg/dia durante toda a gestação e por 4 meses pós-natal resultou em alterações nos parâmetros neurocomportamentais da prole, incluindo aumento da atividade locomotora espontânea e número de erros em uma tarefa de alternância tardia; o comportamento materno não foi afetado. Estudos em camundongos encontraram aumento da mortalidade fetal, diminuição do peso corporal fetal, baixa incidência de malformações (principalmente exencefalia) e aumento de malformações esqueléticas em camundongos que receberam doses únicas por gavagem de 23-48 mg As/kg durante a gestação, sem efeitos a 11 mg As/kg (ATSDR, 2007).

Similarmente, em camundongos tratados com 24 mg de As/kg p.c./dia como ácido arsênico nos dias 6 a 15 de gestação, houve um aumento significativo no número de reabsorções por ninhada (42% vs 4% nos controles) e reduções significativas o número de filhotes vivos por ninhada (6,6 vs. 12,3 nos controles) e do peso fetal médio (1,0 g vs 1,3 g nos controles), enquanto nenhum efeito para o desenvolvimento foi encontrado em 12 mg/kg/dia (ATSDR, 2007).

Hamsters tratados com uma dose única de 14 mg As/kg durante a gestação também aumentaram a mortalidade fetal e diminuíram o peso do corpo fetal, sem efeito em 11 mg As/kg. No entanto, a espécie mais sensível foi o coelho, que aumentou as reabsorções e diminuiu fetos viáveis por ninhada em 1,5 mg As/kg/dia e NOAEL para o desenvolvimento de 0,4 mg As/kg/dia, após administração repetida por gavagem com ácido arsênico durante a gestação. Exceto pelo estudo em camundongos, a toxicidade materna, incluindo a morte em alguns casos, foi encontrada nas mesmas doses ou em doses menores que os efeitos para o desenvolvimento (ATSDR, 2007).

O efeito no estudo de reprodução de 3 gerações em camundongos (dose 1 mg As/kg/dia), que foi a diminuição de filhotes por ninhada (todas as gerações), é consistente com os achados de muitos desses estudos de curto prazo. Em um estudo de dois anos, essa dose de 1 mg As/kg/dia produziu efeitos como diminuição do ganho de peso corporal e aumento da mortalidade (ATSDR, 2007).

Uma série de estudos apresentou evidências de que o arsênio inorgânico pode ser um carcinógeno transplacentário em animais. Ratos expostos a arsenito de sódio na água de beber desde o dia de gestação 8 até 18 tiveram sua prole observada durante 90 semanas após o nascimento. As estimativas de doses diárias foram de 9,55 e 19,3 mg As/kg/dia. Foi notificado um aumento relacionado com a dose na incidência de carcinomas hepatocelulares e tumores suprarrenais nos descendentes masculinos de ambos os níveis de tratamento, enquanto os descendentes masculinos de animais com altas doses

mostraram um aumento no número total de tumores. Na prole feminina, um aumento na hiperplasia uterina foi observado na prole de ambos os grupos tratados, enquanto a prole de animais de alta dose apresentou maior incidência de carcinomas pulmonares. Para ambos os grupos expostos, independentemente do sexo, os descendentes apresentaram um aumento significativo no número de tumores malignos.

Estudos mais recentes sugerem que a sinalização estrogênica aberrante, potencialmente através do receptor inadequado de estrogênio α (ER- α), pode desempenhar um papel em tumores de fígado induzidos por arsênio em descendentes do sexo masculino e no carcinoma uterino e da bexiga induzido por arsênio na prole feminina. Este último foi baseado na observação da sobre-expressão de ER- α e pS2, um gene regulado por estrogênio, nos respectivos tecidos (ATSDR, 2007). Esses estudos indicam que o feto pode ser afetado pelo arsênico ingerido (ATSDR, 2007).

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Com base em informações ocupacionais, a exposição ao arsênio na forma de pó pode causar irritação das membranas mucosas, podendo resultar em laringite, bronquite ou rinite e, em concentrações muito altas, pode levar à perfuração do septo nasal (ATSDR, 2007). Após inalação, ratos e camundongos expostos a arsênio na forma orgânica apresentaram dificuldade respiratória (ATSDR, 2007).

EFEITOS NEUROLÓGICOS

A exposição aguda a uma dose única e alta pode produzir encefalopatia, com sinais e sintomas de dor de cabeça, letargia, confusão mental, alucinações, convulsões e até coma (Liu *et al.*, 2008). Após ingestão de arsênio, a perda sensorial no sistema nervoso periférico é o efeito neurológico mais comum, aparecendo em 1 a 2 semanas após altas doses. Isto ocorre devido à degeneração walleriana de axônios, uma condição que é reversível se a exposição for interrompida (Liu *et al.*, 2008).

A exposição repetida a baixos níveis de arsênio inorgânico pode produzir neuropatia periférica que, geralmente, começa com alterações sensoriais, como dormência nas mãos e nos pés, mas depois pode evoluir para uma sensação dolorosa de “alfinetes e agulhas”. Tanto os nervos sensoriais como os nervos motores podem ser afetados e, frequentemente, desenvolve-se a sensibilidade muscular seguida de fraqueza, progredindo de grupos musculares proximais para grupos distais. Um exame histológico

revelou uma axonopatia tardia com desmielinização, com os efeitos relacionados à dose (ATSDR, 2007; Liu *et al.*, 2008).

Muitos estudos epidemiológicos e relatos de casos indicam que a ingestão de arsênio inorgânico pode causar danos ao sistema nervoso. Exposições agudas a altas doses (2 mg de As/kg/dia ou mais) geralmente levam à encefalopatia, com sinais e sintomas como dor de cabeça, letargia, confusão mental, alucinações, convulsões e coma. Exposições repetidas a níveis mais baixos de arsênio (0,03-0,1 mg As/kg/dia) são tipicamente caracterizadas por uma neuropatia periférica simétrica. Geralmente, esta neuropatia começa como dormência nas mãos e nos pés, mas depois pode evoluir para uma sensação dolorosa de "alfinetes e agulhas". Os nervos sensoriais e motores são afetados, e a fraqueza muscular geralmente se desenvolve, podendo levar à paralisia do nervo radial (punho caído) ou fraqueza na dorsiflexão e eversão do pé (pé caído). Diminuição da sensibilidade a estímulo e reflexos patelares anormais também foram relatados. O exame histológico de nervos de indivíduos afetados revelou uma axonopatia distal (*dying-back*). Pode haver alguma recuperação após a cessação da exposição, mas este é um processo lento e a recuperação é geralmente incompleta. Algumas vezes, a neuropatia periférica também é vista após exposições agudas altas, com ou sem a encefalopatia descrita anteriormente (ATSDR, 2007).

Com base em estudos epidemiológicos, sugere-se que a ingestão de arsênio através da água potável pode estar associada a déficits intelectuais em crianças. Também, em estudo com adolescentes expostos a níveis de arsênio inorgânico na água de beber apresentaram desempenho reduzido em parâmetros de testes cognitivos em relação aos controles não expostos (ATSDR, 2007).

Efeitos neurológicos também foram observados em estudos em animais. Um estudo avaliou alterações neurocomportamentais em ratos machos expostos a arsenito de sódio, por gavagem, durante 2 ou 4 semanas. Neste estudo, nos animais expostos às doses mais altas foram observados efeitos significativos na atividade locomotora espontânea e no teste de manipulação de "pellets" de alimento, enquanto nenhum efeito foi observado em ratos expostos a baixa e média concentrações (ATSDR, 2007).

Pela via inalatória, há evidências, a partir de estudos epidemiológicos, de que o arsênio inorgânico pode produzir efeitos neurológicos. Na literatura também contém vários estudos de caso de trabalhadores com intoxicação por arsênio inorgânico por inalação que desenvolveram sintomas neurológicos. Embora esses estudos não forneçam informações confiáveis sobre os níveis de exposição ou evidências conclusivas de que os

efeitos observados estejam relacionados ao arsênio, tais achados são sugestivos. Nesses casos, os sintomas incluíam não apenas indicadores de neuropatia periférica (dormência, perda de reflexos, fraqueza muscular e tremores), mas também encefalopatia (alucinações, agitação, labilidade emocional, perda de memória). Tanto a neuropatia periférica quanto a encefalopatia estão associadas à exposição oral ao arsênio inorgânico (ATSDR, 2007).

Um estudo relatou que crianças de aproximadamente 10 anos de idade ($n = 56$) que viviam perto de uma usina de carvão com alto teor de arsênio inorgânico apresentaram perdas auditivas significativas em comparação a um grupo controle de crianças ($n = 51$) vivendo fora a área poluída. O local preciso afetado dentro da via auditiva não foi determinado e poderia ter sido na periferia, localizado centralmente ou em ambos. Outro estudo em crianças relatou uma correlação negativa significativa entre testes de QI verbal e arsênio urinário em crianças ($n = 41$) vivendo em uma área urbana próxima a um complexo de fundição. As concentrações de arsênio ao qual houve exposição não estavam disponíveis em nenhum dos estudos (ATSDR, 2007).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Vários estudos em humanos indicaram que a ingestão de arsênio pode levar a sérios efeitos no sistema cardiovascular. Tanto por exposição aguda quanto por exposição a longo prazo, os efeitos característicos no coração incluíram despolarização miocárdica alterada e arritmias cardíacas. Exposições a baixos níveis de arsênio em longo prazo também podem levar a danos ao sistema vascular (ATSDR, 2007).

Uma associação foi demonstrada entre a ingestão de arsênio inorgânico na água potável e doença cardiovascular. A doença vascular periférica foi observada em pessoas com exposição crônica ao arsênio inorgânico na água potável em Taiwan. Ela se manifesta por acrocianose, e fenômeno de Raynaud, podendo progredir para endarterite e gangrena das extremidades inferiores (LIU *et al.*, 2008).

PELE

A pele é um órgão-alvo importante na exposição crônica ao arsênio inorgânico. Em humanos, a exposição crônica ao arsênio induz uma série de mudanças características no epitélio da pele. A hiperpigmentação difusa ou manchada e, alternativamente, a hipopigmentação, pode aparecer pela primeira vez entre 6 meses a 3 anos de exposição

crônica ao arsênio inorgânico. A hiperqueratose palmo-plantar geralmente segue a aparência inicial das mudanças de pigmentação induzidas por arsênio em um período de anos. O câncer de pele é comum com prolongada exposição a altos níveis de arsênio (Liu *et al.*, 2008).

Não há estudos em humanos relacionados aos efeitos cutâneos após ingestão de arsênio. Em animais, nenhuma alteração macroscópica ou histológica da pele foi observada em ratos ou camundongos após exposição de duração intermediária ou crônica ao MMA, DMA e roxarsone (ATSDR, 2007).

OLHOS

Em pessoas que beberam água contaminada em uma dose aproximada de 0,2 mg/kg por 1 semana, foi relatado inchaço periorbital (ATSDR, 2007).

Em um episódio de contaminação por arsênio em molho de soja no Japão, em dose estimada de 0,05 mg/kg/dia que durou de 2 a 3 semanas, a característica proeminente de envenenamento por arsênio, em 220 casos associados, foi edema facial, geralmente envolvendo as pálpebras (ATSDR, 2007).

Em trabalhadores expostos ao pó de arsênio no ar, foi relatado conjuntivite química, caracterizada por vermelhidão, inchaço e dor. Isto provavelmente foi causado por irritação direta do contato ocular com a poeira (ATSDR, 2007).

FÍGADO

A lesão hepática, característica da exposição a longo prazo, ou crônica, ao arsênio, manifesta-se, inicialmente, como icterícia, dor abdominal e hepatomegalia. A lesão hepática pode evoluir para cirrose e ascite, até mesmo para carcinoma hepatocelular (Liu *et al.*, 2008).

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

Alguns efeitos imunotóxicos foram sugeridos após exposição ao arsênio. As consequências hematológicas da exposição crônica ao arsênio podem incluir interferência com a síntese da heme, com um aumento na excreção urinária de porfirina, o qual tem sido proposto como um biomarcador para a exposição ao arsênio. A anemia e a leucopenia, particularmente a granulocitopenia, ocorrem alguns dias após a exposição a altas doses de arsênio e são reversíveis (Liu *et al.*, 2008).

A infusão intravenosa de arsênio em doses clínicas no tratamento da leucemia promielocítica aguda pode ser significativamente ou mesmo fatalmente tóxica em pacientes suscetíveis, e pelo menos três mortes súbitas foram relatadas (Liu *et al.*, 2008).

Em relação a efeitos endócrinos do arsênio, muito pouco consta na literatura. A exposição de ratos a 2,3 mg de As/kg/dia como trióxido de arsênio, por 30 dias, resultou em reduções no número de ilhotas no pâncreas, bem como reduções significativas nos níveis das enzimas superóxido dismutase pancreática (SOD) e catalase e aumento na produção de óxido nítrico e malondialdeído (ATSDR, 2007). Após necropsias de cinco crianças que morreram no Chile, após exposição crônica ao arsênico na água de beber, notou-se espessamento arterial no pâncreas. Além disso, uma associação entre a exposição ao arsênio na água potável e um aumento na incidência de diabetes mellitus foi demonstrada por pesquisadores, embora as relações dose-resposta não estejam disponíveis (ATSDR, 2007).

CARCINOGENICIDADE

Há evidências suficientes em um grande número de estudos epidemiológicos de que a exposição por inalação de arsênio inorgânico aumenta o risco de câncer de pulmão. a maioria dos estudos envolveu trabalhadores expostos principalmente ao pó de trióxido de arsênio no ar em fundições de cobre e minas. o aumento da incidência de câncer de pulmão também tem sido observado em fábricas de produtos químicos, onde a exposição foi principalmente ao arsenato. além disso, vários estudos sugerem que os moradores que vivem perto de fundições ou fábricas de produtos químicos que incluam o arsênio também podem ter um risco aumentado de câncer de pulmão (ATSDR, 2007).

O potencial carcinogênico do arsênio foi reconhecido há mais de 110 anos. A IARC (2012) classificou o arsênio como um carcinógeno humano conhecido, associado a tumores da pele, pulmão e bexiga urinária e, possivelmente, rim, fígado e próstata (Liu *et al.*, 2008; IARC, 2012).

Os tipos de câncer de pele induzidos por arsênio incluem carcinomas basocelulares e carcinomas de células escamosas, ambos surgindo em áreas de hiperqueratose induzida por arsênio. Os cânceres basocelulares são geralmente invasivos apenas localmente, mas os carcinomas de células escamosas podem ter metástases à distância. Em humanos, os cancros da pele ocorrem frequentemente, mas não exclusivamente, em áreas do corpo não expostas à luz solar (por exemplo, nas palmas das

mãos e solas dos pés). Eles também costumam ocorrer como múltiplas lesões malignas. Modelos animais mostraram que o arsênio atua como um co-promotor de tumor de pele junto com 12-O-teradecanoil forbol-13-acetato em camundongos v-Ha-ras Tg.AC mutantes ou como um co-carcinógeno com irradiação UV em camundongos sem pelo (Liu *et al.*, 2008).

A associação de tumores internos em humanos com exposição ao arsênio é bem reconhecida. Isso inclui tumores da bexiga urinária, pulmões, potencialmente tumores no fígado, rins e próstata. Em ratos, a espécie de arsênio metilado, DMA5+, é um iniciador e promotor de tumores da bexiga urinária e produz citotoxicidade urotelial e regeneração proliferativa com exposição contínua. No entanto, a relevância deste achado para a carcinogenicidade do arsênio inorgânico deve ser extrapolada com cautela, devido à alta dose de DMA necessária para produzir essas alterações em ratos. Em contraste com a maioria dos outros carcinógenos humanos, tem sido difícil confirmar a carcinogenicidade do arsênio inorgânico em animais experimentais (Liu *et al.*, 2008).

Recentemente, um modelo de carcinogenicidade transplacentária induzida por arsênio foi estabelecido em camundongos. A exposição a curto prazo dos roedores prenhes desde o dia 8 ao dia 18 de gestação, um período de sensibilidade geral à carcinogenicidade química, produziu tumores no fígado, adrenais, ovário e pulmões da prole quando adultos. O espectro do tumor, após a exposição ao arsênio no útero, assemelha-se aos carcinógenos estrogênicos e está associado à superexpressão de genes ligados ao estrogênio. Assim, foi proposta uma hipótese de que o arsênio possa atuar de alguma forma na sinalização estrogênica para produzir efeitos hepatocarcinogênicos. De fato, quando a exposição ao arsênio no útero é combinada com o tratamento pós-natal com o estrogênio sintético dietilestilbestrol, observaram-se aumentos sinérgicos nos tumores malignos do sistema urogenital, incluindo tumores da bexiga e tumores do fígado. Como em humanos, o aumento da mortalidade ocorreu por câncer de pulmão em adultos jovens após a exposição *in utero* ao arsênio. Assim, o feto em desenvolvimento parece ser hipersensível à carcinogenicidade do arsênio (Liu *et al.*, 2008).

CRIANÇAS

O arsênio entra em contato com as crianças caso haja ingestão de solo contaminado ou com grande concentração de arsênio. Nesse cenário, o contato se dá usualmente quando a criança entra em contato com o solo a partir das mãos até a boca.

Problemas cardiovasculares foram relatados em crianças que consumiram água contaminada por arsênio (0,6 mg/L) durante 7 anos (ATSDR, 2007)

3.1.3.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo da toxicidade e da carcinogenicidade induzida pelo arsênio provavelmente está relacionada com processos metabólicos, de acordo com dados de diversos estudos.

O arsênio pentavalente absorvido é rapidamente reduzido para arsênio trivalente pelo menos parcialmente no sangue. Muito da forma trivalente formada é distribuída aos tecidos e absorvida pelas células (particularmente hepatócitos). Muitos tipos de células parecem acumular arsênio trivalente mais rapidamente que arsênio pentavalente. Como o arsênio trivalente (como arsenito) é conhecido por ser mais altamente tóxico do que o pentavalente (como arseniato), a etapa de redução pode ser considerada bioativação em vez de desintoxicação. A glutatona parece desempenhar um papel na redução de arsênio pentavalente para trivalente, o que é necessário antes da metilação. A metilação do arsênio, em última análise, forma MMA e DMA, que são relativamente menos tóxicos que a forma inorgânica. Este processo é realizado pela alternância entre a reação de redução e a metilação, para a qual a S-adenosilmetionina é considerada a fonte do grupo metila. Tanto o MMA como o DMA são menos reativos aos constituintes do tecido do que o arsênico inorgânico e ambos são excretados rapidamente na urina. O processo de metilação parece incluir vários intermediários, sendo que alguns deles podem ser mais reativos do que o arsênico inorgânico. Metabólitos trivalentes reativos, MMAIII e DMAIII, foram detectados na urina de seres humanos cronicamente expostos ao arsênio na água potável. Estudos *in vitro* demonstraram que o MMAIII é mais tóxico para hepatócitos humanos, queratinócitos epidérmicos e células epiteliais brônquicas do que arsenito ou arsenato. Estudos *in vitro* adicionais demonstraram que tanto o MMAIII quanto o DMAIII apresentam características genotóxicas e de causar dano ao DNA (ATSDR, 2007).

O arsênio pentavalente (como arseniato) demonstrou: (1) substituir o fosfato na glicose-6-fosfato e 6-fosfogluconato em estudos *in vitro*; (2) substituir o fosfato na bomba de sódio e no sistema de transporte de troca aniônica de eritrócitos humanos; (3) diminuir a formação *in vitro* de adenosina-t-trifosfato (ATP) por substituir o fosfato em reações

enzimáticas; e (4) esgotar o ATP em alguns sistemas celulares, mas não em eritrócitos humanos. Assim, torna-se cada vez mais evidente que a principal fonte de toxicidade por arsênio e do seu potencial de carcinogenicidade estão relacionados à sua redução a arsenito (trivalente) (ATSDR, 2007).

O arsênio trivalente (como arsenito) reage com moléculas contendo tiol, como a glutathione e cisteína *in vitro*. O arsênio trivalente metilado, como o MMAIII, é um potente inibidor da glutathione redutase e da tio-redoxina redutase. Têm sido sugerido que a ligação de arsenito e arsênio trivalente metilado a grupos tiol críticos pode levar à inibição de reações bioquímicas essenciais, alteração do estado redox celular e citotoxicidade. A ligação de MMAIII e DMAIII às proteínas também foi demonstrada *in vitro*. O arsenito inibe a piruvato desidrogenase, um complexo que oxida o piruvato a acetil-CoA, um precursor de intermediários do ciclo do ácido cítrico que fornece equivalentes redutores ao sistema de transporte de elétrons para a produção de ATP. Esta propriedade pode explicar a diminuição de carboidratos em ratos tratados com arsenito (ATSDR, 2007).

Há evidências de que o arsênio possa induzir alterações no metabolismo do óxido nítrico e na função endotelial, uma vez que, em estudos com pessoas expostas a altos níveis de arsênio na água potável observou-se diminuição das concentrações séricas e urinárias dos metabólitos do óxido nítrico, o que foi revertido após intervenção com água potável contendo baixos níveis de arsênio. Os níveis de arsênio urinário têm sido inversamente associados à produção de óxido nítrico em monócitos ativados. Concentrações de arsenito de 1 a 25 μM inibiram a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial. Isto resultou em decréscimo do crescimento celular nas células endoteliais humanas, embora concentrações mais baixas tenham regulado positivamente a expressão desta enzima, o que pode servir como explicação para crescimento celular induzido por arsênio e angiogênese (ATSDR, 2007).

Embora estudos epidemiológicos demonstrem a carcinogenicidade do arsênio em humanos, estudos anteriormente conduzidos em animais não demonstraram um efeito carcinogênico após a exposição ao arsênio inorgânico ao longo da vida. No entanto, modelos animais mais recentes exibiram atividade carcinogênica na pele, bexiga, fígado e pulmão, que são tecidos implicados no câncer induzido por arsênio em humanos. Esta concordância em locais-alvo entre modelos animais e humanos indica que mecanismos comuns de ação podem ser aplicáveis a humanos e animais de laboratório.

Diversos modos de ação têm sido propostos para explicar a carcinogenicidade do arsênio. É provável que vários mecanismos estejam envolvidos, alguns dos quais podem estar relacionados a efeitos não cancerosos também (ATSDR, 2007).

a) Estresse oxidativo: Estudos mecanísticos sugeriram que a toxicidade do arsênio inorgânico pode ser devida à geração de espécies reativas de oxigênio. Resultados de estudos *in vivo* e *in vitro* em humanos e animais expostos ao arsênio sugerem o possível envolvimento do aumento da peroxidação lipídica, produção de superóxido, formação de radical hidroxila, sulfidratos não proteicos no sangue e/ou dano ao DNA induzido por oxidação. O suporte para o mecanismo de toxicidade que envolve estresse oxidativo induzido por arsênio inclui descobertas de que: o arsênio inalado pode predispor os pulmões a danos oxidativos; doses crônicas baixas podem alterar genes e proteínas que estão associados com o estresse oxidativo e inflamação; e os principais reguladores transcricionais de genes alterados são sensíveis ao redox (ATSDR, 2007).

b) Genotoxicidade: O conjunto de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* demonstrou que o arsênio causa quebras em cadeias simples, formação de sítios apurínicos/apirimidínicos, danos em bases de DNA e danos por oxidação, ligações cruzadas DNA-proteína (*crosslinking*), aberrações cromossômicas, aneuploidia, trocas de cromátides irmãs e micronúcleos. As aberrações cromossômicas, caracterizadas por lacunas na cromátide, quebras e fragmentações, endo-reduplicação e quebras cromossômicas, são dose-dependentes e o arsenito é mais potente que o arseniato. Tanto o MMAIII quanto o DMAIII são diretamente genotóxicos e são muitas vezes mais potentes que o arsenito na indução de danos no DNA. O arsênio inorgânico pode potencializar a mutagenicidade observada com outros produtos químicos, embora o próprio arsênio não demonstre induzir mutações pontuais. A genotoxicidade induzida pelo arsênio pode envolver oxidantes ou espécies de radicais livres (ATSDR, 2007).

c) Fatores de crescimento alterados, proliferação celular, promoção da carcinogênese: Concentrações aumentadas de fatores de crescimento podem levar à proliferação celular e consequente promoção da carcinogênese. A morte celular induzida por arsênio também pode levar à regeneração celular compensatória e à carcinogênese. Fatores de crescimento alterados, proliferação celular e promoção da carcinogênese foram todos demonstrados em sistemas expostos ao arsênio. Fatores de crescimento alterados e mitogênese foram observados em queratinócitos humanos. A morte celular foi observada em hepatócitos humanos e epitélio da bexiga em rato. A

proliferação celular foi demonstrada em queratinócitos humanos e pele humana intacta, além de células da bexiga de ratos. A promoção da carcinogênese foi observada na bexiga, rins, fígado e tireoide de ratos e na pele e nos pulmões de camundongos (ATSDR, 2007).

d) Outros mecanismos de toxicidade: Foi demonstrado que a exposição ao arsênio inorgânico modifica a expressão de uma variedade de genes relacionados ao crescimento celular e defesa, incluindo o gene supressor de tumor p53, bem como para alterar a ligação dos fatores de transcrição nuclear. Os efeitos carcinogênicos do arsênio podem resultar de um efeito cocarcinogênico, sendo que a exposição ao arsênico por si só não provocou tumores de pele em camundongos, mas a coexposição ao arsênio e à luz ultravioleta resultou em tumores de pele. Estes eram maiores em número e em tamanho do que aqueles produzidos apenas pela luz ultravioleta. O arseniato e o arsenito aumentaram a amplificação de um gene que codifica a enzima diidrofolato redutase, sendo o arseniato mais potente que o arsenito. Além disso, a inibição do reparo do DNA foi demonstrada em células tratadas com arsênio (ATSDR, 2007).

3.1.3.6 LIMITES DE ARSÊNIO

3.1.3.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) MRLS

ARSÊNIO INORGÂNICO

Para o arsênio inorgânico, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração aguda) = 0,005 mg As/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração aguda (≤ 14 dias) ao arsênio inorgânico (ATSDR, 2007).
- MRL (oral de duração crônica) = 0,0003 mg As/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥ 1 ano) ao cádmio (ATSDR, 2007).

ARSÊNIO ORGÂNICO

Para o arsênio orgânico, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,1 mg MMA/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária 15 a 364 dias) ao MMA (ATSDR, 2007).

- MRL (oral de duração crônica) = 0,01 mg MMA/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥ 1 ano) ao MMA (ATSDR, 2007).

3.1.3.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

ARSÊNIO INORGÂNICO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na pele (queratose e hiperpigmentação). A dose (LOAEL) foi de 0,009 mg/kg/dia.

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

ARSÊNIO INORGÂNICO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na pele (hiperpigmentação e queratose) e no sistema cardiovascular (complicações vasculares). A dose (NOAEL) foi de 0,17 mg/L convertido para 0,014 mg/kg/dia (LOAEL) (US EPA, 1991).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônico) = 3,00E-04 mg/Kg/dia
- RfDd = 3,00E-04 mg/Kg/dia
- Sfo = 1,50E+00 mg/Kg/dia
- Sfd = 1,50E+00 mg/Kg/dia

3.1.4 BÁRIO

O bário é um metal branco prateado ou amarelado quando exposto ao ar. O bário ocorre naturalmente sob a forma de minerais carbonáticos ou sulfatos, ambos tratados como minérios (ATSDR, 2007). Alguns compostos derivados dos sulfatos são na forma de acetatos, cloretos, hidróxidos, nitratos e sulfetos.

O sulfato de bário é utilizado em diversas indústrias, sendo a principal na lubrificação de brocas de perfuração. Outros usos são para tintas e pigmentos, materiais de construção. Há também utilidade na cerâmica, pesticidas e aditivos químicos. O sulfato de bário pode ser empregado na área medicinal para testes de raios-X (ATSDR, 2007).

3.1.4.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O bário não é um elemento essencial para o ser humano. Ocorre na forma combinada, principalmente barita (sulfato de bário) que é empregada em diversos processos industriais e também na clínica médica como contraste em radiografias (CETESB, 2017).

A toxicidade do metal é resultado do cátion livre, sendo os compostos muito solúveis mais tóxicos que os insolúveis. Assim, os compostos de bário solúveis podem causar efeitos adversos à saúde (CETESB, 2017).

3.1.4.2 TOXICOCINÉTICA

Devido à alta polaridade das formas de bário geralmente encontradas, não é previsto que o bário atravesse a pele intacta (ATSDR, 2007). Pela via inalatória, não foram localizados estudos sobre a absorção de bário em humanos. Entretanto, diversos estudos em animais investigaram a absorção de cloreto de bário ou sulfato de bário após inalação, injeção intratraqueal ou deposição nasal. Os resultados desses estudos sugerem que a taxa e a extensão da absorção de bário do trato respiratório dependem do nível de exposição, de quanto o bário alcança os espaços alveolares, da taxa de depuração do trato respiratório superior e da solubilidade da forma específica de bário que foi administrada (ATSDR, 2007).

O trato respiratório absorveu de 50 a 75% do cloreto de bário ou sulfato de bário inalado. Aproximadamente 65% do cloreto de bário depositado no nariz foi absorvido. A maior parte da absorção de bário ocorreu nas primeiras 24 horas. O cloreto de bário foi

mais rapidamente absorvido que o sulfato de bário, embora as diferenças no tamanho de partícula possam ter influenciado esta etapa (ATSDR, 2007). Em contraste com a rápida absorção após a inalação ou deposição nasal, a maior parte do sulfato de bário que foi injetado diretamente na traqueia de ratos foi absorvida pelas membranas do epitélio e permaneceu por pelo menos algumas semanas, sugerindo que a depuração no trato respiratório superior é mais eficiente do que na traqueia (ATSDR, 2007).

Foram observadas diferenças entre espécies na retenção de sulfato de bário radiomarcado (^{133}Ba) administrado intratraquealmente. Assim, uma semana após a administração, foram encontrados 0,41, 0,145, 0,044 e 0,043% de bário radiomarcado retido na traqueia em ratos, coelhos, cães e macacos, respectivamente (ATSDR, 2007).

Logo após a exposição de cães pela via inalatória, 30% do bário foi distribuído para o trato respiratório superior, estômago e intestino delgado; 6% para os pulmões e tecido traqueobrônquico; e 64% para vários órgãos internos. Um dia após a exposição, 44% do bário foi detectado no esqueleto, 1% no sangue e 4% nos músculos. A excreção ocorre principalmente pelas fezes, mas também pela urina (ATSDR, 2007).

A absorção de bário do trato gastrointestinal é dependente do composto em questão. O sulfato de bário é extremamente insolúvel e é pouco absorvido após ingestão. Compostos de bário solúveis em ácido, como cloreto de bário e carbonato de bário, são absorvidos através do trato gastrointestinal, embora em quantidades altamente variáveis. Estudos mais antigos em humanos estimaram que o bário seja pouco absorvido (de 1 a 15% da dose ingerida), entretanto, após uma reavaliação dos métodos utilizados nestes estudos, uma nova estimativa de absorção de bário nesses estudos foi de 3 a 60% (ATSDR, 2007).

Pelo trato gastrointestinal, estudos em ratos e cães adultos estimaram a absorção fracional em 7%. Experimentos em ratos mostraram que animais mais jovens (22 dias ou menos) absorvem cerca de 10 vezes mais cloreto de bário do trato gastrointestinal (63-84%) do que animais mais velhos (cerca de 7%). A absorção foi maior em ratos adultos em jejum (20%) em comparação com ratos alimentados (7%) (ATSDR, 2007). A Comissão Internacional de Proteção contra Radiação (ICRP) estimou que a absorção gastrointestinal de bário é de 20% em adultos, 30% em crianças de 1 a 15 anos e 60% em bebês (ATSDR, 2007).

Em humanos, cerca de 90% do bário absorvido pelo trato gastrointestinal foi encontrado nos ossos, enquanto, de 1 a 2% foi encontrado nos músculos, tecido adiposo, pele e tecido conjuntivo (ATSDR, 2007). Em humanos, a concentração de bário excretada

nas fezes é de 2 a 3 vezes maior do que a concentração eliminada pela urina (ATSDR, 2007).

3.1.4.3 BIOACUMULAÇÃO

Um estudo encontrou concentrações naturalmente altas de bário em poços de água potável. Como a absorção e acúmulo dessa substância, por humanos, ainda não é bem descrita, exposições crônicas geram muita preocupação quanto aos futuros danos que possam ser gerados (Krovchenko *et al.* 2013).

No solo, uma pequena fração de bário pode ser bioacumulado em vegetais e na água em alguns organismos. A falta de relatos sobre a possível biomagnificação também torna maior a preocupação quanto aos efeitos e acúmulos em toda a cadeia trófica (ATSDR, 2007).

3.1.4.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS METABÓLICOS

Hipocalcemia é um achado comum em casos de intoxicações graves por bário. Em um grupo de casos examinados, os níveis séricos de potássio variaram de 0,8 a 2,7 mEq/L. Os valores normais variam de 3,5 a 5 mEq/L. Ratos expostos através da água de beber a 110 e 180 mg de bário/kg p.c./dia como cloreto de bário por 15 e 90 dias, respectivamente, não foram observados alterações nos níveis séricos de potássio (ATSDR, 2007).

TOXICIDADE INALATÓRIA

Após exposição ocupacional acidental a uma grande quantidade de pó de carbonato de bário por inalação aguda, foi observada fraqueza muscular progressiva e paralisia das extremidades e do pescoço. Este quadro é provavelmente devido ao baixo nível sérico de potássio, em vez de um efeito direto sobre o tecido muscular (ATSDR, 2007).

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A toxicidade aguda oral (DL₅₀) do bário varia de 132 a 277 mg Ba/kg p.c. em ratos (ATSDR, 2007). Os compostos de bário são mais tóxicos quanto maior for a sua solubilidade no trato gastrointestinal, especialmente, no estômago. Compostos de bário, mesmo quando insolúveis, podem ser parcialmente absorvidos se houver lesão do trato

gastrointestinal ou obstipação intestinal. Nestes casos, podem-se observar náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal; agitação, ansiedade; astenia, lipotimia, sudorese; tremores, fibrilação muscular, hipertonia dos músculos da face e pescoço; dispneia, arritmia cardíaca; parestesia de membros superiores e inferiores; crises convulsivas e coma (agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003; CETESB, 2017; USEPA, 2005).

Há relatos de morte ocasionada por ingestão acidental ou intencional de sais de bário. A causa da morte foi atribuída à parada cardíaca, hemorragia gastrointestinal grave ou causas desconhecidas (ATSDR, 2007).

CARCINOGENICIDADE

Não foram observados aumentos significativos na incidência de tumores, de acordo com estudos conduzidos com animais, após exposição ao bário pela via oral. Além disso, a Agência Internacional de Pesquisas sobre o Câncer (IARC) e o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (DHHS) não classificaram o bário como substância carcinogênica para o homem (ATSDR, 2007).

TOXICIDADE A ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Em camundongos, a exposição a 160 a 200 mg de bário/kg p.c./dia resultou em nefropatia moderada a acentuada, caracterizada por extensa regeneração do epitélio tubular cortical e medular, dilatação tubular, formação de cilindros hialinos, fibrose intersticial e glomeruloesclerose (ATSDR, 2007).

Em ratos expostos a 115 mg de bário/kg p.c./dia, foi observado aumento significativo no peso absoluto e relativo dos rins em fêmeas. Em ratos expostos a 150 mg de bário/kg p.c./dia, foram detectadas lesões glomerulares. Em ratos machos e fêmeas, observou-se dilatação de leve a moderada dos túbulos proximais da medula externa e do córtex renal na dose de 180 mg de bário/kg p.c./dia. Em camundongos machos e fêmeas, na dose de 450 mg de bário/kg p.c./dia como cloreto de bário, foi observada nefropatia, caracterizada por dilatação tubular leve a moderada, regeneração e atrofia. Já na dose de 205 mg de bário/kg p.c./dia, a nefropatia não ocorreu (ATSDR, 2007).

Efeitos tóxicos nos rins foram observados em vários casos de intoxicação aguda por bário em adultos. Tais efeitos incluíram hemoglobina na urina (que pode ser indicativa de dano renal), insuficiência renal, degeneração dos rins e insuficiência renal aguda (ATSDR, 2007).

O efeito musculoesquelético predominantemente observado em casos de intoxicação por bário, em humanos, é a fraqueza muscular progressiva. Esta frequentemente pode levar à paralisia parcial ou total. Em casos graves, a paralisia pode afetar o sistema respiratório. A causa provável da fraqueza muscular foi a hipocalcemia induzida por bário, ao invés de um efeito direto sobre os músculos (ATSDR, 2007).

Há vários relatos de casos nos quais a exposição aguda a doses altas de carbonato de bário, sulfato de bário ou cloreto de bário possivelmente resultou em sérios efeitos no ritmo cardíaco. O bário pode afetar adversamente a automaticidade cardíaca, resultando em taquicardia ventricular e outras rupturas de ritmo. Hipotensão também foi relatada em alguns casos. A causa provável desses efeitos foi hipocalcemia induzida por bário. Entretanto, há estudos epidemiológicos disponíveis sobre a exposição a baixas concentrações de bário, que tentam correlacionar esta substância com doenças cardiovasculares. Porém, não foi possível estabelecer uma relação causal entre a concentração de bário existente na água e o alto risco de morte por doenças cardiovasculares (ATSDR, 2007).

Estudos em ratos que foram expostos ao bário na água de beber geraram resultados conflitantes entre si quanto aos efeitos ao sistema cardiovascular. Em um dos estudos foram observados efeitos adversos, como aumento de pressão sistólica, diminuição das taxas de contração cardíaca e condutividade cardíaca, além de diminuição dos níveis de ATP cardíaco. Entretanto, estes efeitos adversos não foram observados em outros estudos (ATSDR, 2007).

A inalação de poeiras contendo compostos de bário insolúveis pode causar a chamada baritose, uma pneumoconiose benigna sem significado clínico, mas que se caracteriza pela presença de pequenos nódulos extremamente densos conforme visualização em radiografia de tórax (ATSDR, 2007; Mendes, 2003).

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

Foi observado aumento significativo da mortalidade em ratos e camundongos expostos por 90 dias a 200 e 450 mg/kg/dia de cloreto de bário, respectivamente, através da água de beber (ATSDR, 2007). Aumento na mortalidade foi observado em camundongos cronicamente expostos a 160 mg de bário/kg p.c./dia como cloreto de bário na água potável, que foi atribuído à ocorrência de nefropatia (ATSDR, 2007).

Em estudo conduzido com ratos machos e fêmeas, com exposição a 0,95 mg de bário/kg/dia como acetato de bário na água de beber, foi observado, somente nos machos, uma diminuição significativa na longevidade (definida como tempo médio de vida dos cinco animais sobreviventes últimos); no entanto, não foram observadas diferenças significativas no tempo médio de vida. Esta diminuição da longevidade não foi observada na dose de 0,7 mg de bário/kg/dia (ATSDR, 2007).

CRIANÇAS

Não existem estudos precisos sobre se os efeitos toxicológicos de bário diferem nas crianças dos adultos. Não se deve desconsiderar que a susceptibilidade em crianças tende a ser menor do que em adultos. Estudos são necessários (ATSDR, 2007).

3.1.4.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo de toxicidade do bário não foi completamente elucidado. Presume-se que altas doses de exposição ao bário consistentemente resultam em vários efeitos incluindo taquicardia ventricular, hipertensão e/ou hipotensão, e fraqueza e paralisia muscular. Há fortes evidências de que muitos desses efeitos resultam do aumento dos níveis de potássio intracelular. O bário é um antagonista competitivo do canal de potássio que bloqueia o efluxo passivo do potássio intracelular, resultando em um deslocamento de potássio dos compartimentos extracelular para intracelular. A translocação intracelular do potássio resulta em um menor potencial de membrana em repouso, tornando as fibras musculares eletricamente não excitáveis e causando paralisia. Hipocalemia (níveis séricos de potássio abaixo de 3,5 mEq/L) foi relatada em vários indivíduos expostos a altas doses de bário. A infusão intravenosa de potássio geralmente alivia muitos dos sintomas da intoxicação por bário. No entanto, há também evidências de que alguns desses efeitos podem ser causados pelo bloqueio neuromuscular induzido por bário e pela despolarização da membrana. Foi demonstrada uma aparente relação direta entre os níveis séricos de bário e o grau de paralisia ou fraqueza muscular em dois indivíduos expostos oralmente ao bário (ATSDR, 2007).

3.1.4.6 LIMITES DE BÁRIO

3.1.4.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o bário, foram determinados os seguintes valores de MRL, relacionados à exposição de sais solúveis de bário:

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,2 mg Ba/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao bário (ATSDR, 2007).
- MRL (oral de duração crônica) = 0,2 mg Ba/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (>1 ano) ao bário (ATSDR, 2007).

3.1.4.6.2 DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,07 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos no sistema cardiovascular (complicações vasculares) e aumento da pressão sanguínea. A dose (NOAEL) foi de 0,21 mg/kg/dia.

O valor de referência crônico foi adotado como valor de referência subcrônico (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,2 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via oral, por um período de 2 anos, empregando camundongos. Houve intenção de se observar efeitos no sistema urinário (nefropatia). A dose (BMDL₀₅) foi de 63 mg/kg/dia (US EPA, 2005).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônico) = 2,00E-01 mg/Kg/dia
- RfDd = 1,40E-02 mg/Kg/dia

3.1.5 BORO

Boro é o 51º elemento mais presente na crosta terrestre. No ambiente encontra-se, principalmente, combinado com oxigênio em compostos chamados boratos. Os compostos boratos incluem ácido bórico, sais de ácido bórico como, por exemplo, tetraboratos de sódio, que também são chamados de bórax e óxido de boro (ATSDR, 2010).

3.1.5.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O boro é o 51º elemento mais comum encontrado na crosta terrestre e pode ocorrer em uma concentração média de 8 mg/kg. É encontrado, principalmente, combinado com oxigênio, formando compostos denominados de boratos, tendo como mais comuns o ácido bórico e seus sais (por exemplo, tetraboratos de sódio) e óxido de boro (ATSDR, 2010).

Indústrias de fibra de vidro, produtos com vidro, produtos de limpeza, fertilizantes, pesticidas e cosméticos, são ambientes que expõem ocupacionalmente, as pessoas ao boro (ATSDR, 2010).

A exposição humana ao boro, tipicamente como boratos ou ácido bórico, pode ocorrer por meio da ingestão de alimentos e água, pelo uso de pesticidas que contêm compostos de boro ou inalação de poeiras. É provável que a exposição a esse elemento mais comum seja por meio da ingestão de alimentos (como o boro é um elemento essencial nas plantas) e em menor grau da água. A ingestão média diária de boro para adultos do sexo masculino e feminino foi relatada em 1,28 e 1,0 mg/dia. Os níveis de boro relatados na água potável geralmente variam de < 1 a 3 mg/L (ATSDR, 2010).

3.1.5.2 TOXICOCINÉTICA

O boro tem sua absorção, quase total, feita pelo trato gastrointestinal, com recuperação de até 92 e 95% da dose ingerida na urina (Dourson *et al.* 1998), sendo em seguida distribuído a todos os tecidos do corpo (ATSDR, 2010).

O osso serve como depósito de armazenamento de boro, enquanto o tecido adiposo possui uma menor afinidade pelo boro do que outros tecidos moles. É desconhecida a forma que ocorre o transporte do boro pelas membranas teciduais, não havendo dados sobre uma ligação do boro a uma proteína transportadora nas membranas do sangue ou do plasma (ATSDR, 2010).

A excreção ocorre, principalmente, via renal, com frações menores excretadas na saliva, suor e fezes (Jansen *et al.* 1984) (ATSDR, 2010).

3.1.5.3 BIOACUMULAÇÃO

Concentrações de Boro já foram reportadas em vários alimentos como passas, manteiga de amendoim, amendoim, frutas secas, abacates, café, leite, entre outros. As maiores concentrações ocorrem em frutas, vegetais, ervas e especiarias (ATSDR, 2010).

Apesar de já ter sido observado em diversos alimentos, apenas um estudo mediu a bioconcentração de boro (Tsui & McCart 1981). Devido a este fato, maiores informações quanto à forma que esse elemento se comporta nos indivíduos, precisam ser geradas. Quanto a sua biomagnificação, não existem evidências desse fato ocorrer na cadeia alimentar necessitando de mais dados (ATSDR, 2010).

3.1.5.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS DA INALAÇÃO

A maioria dos dados gerados pela inalação do boro envolve exposição a poeiras de borato, como ácido bórico, óxido de boro ou sais de borato de sódio (anidro, pentahidratado e decahidrato, também referido como bórax) (ATSDR, 2010). Em estudos com voluntários expostos a um curto período (até 47 minutos) a 1,5 mg/m³ como ácido bórico ou pós de borato de sódio, tiveram os efeitos primários observados nas vias respiratórias, como irritação e aumento de secreção nasal (Cain *et al.* 2004, 2008) (ATSDR, 2010).

Outra exposição aguda realizada com trabalhadores de mineração demonstrou que as poeiras de borato de sódio foram associadas a uma leve irritação dos olhos, garganta e nariz, bem como tosse e falta de ar. Não foram observadas alterações relacionadas à exposição na função pulmonar em trabalhadores não fumantes, mas para os fumantes foi

observada uma diminuição no volume expiratório forçado. No entanto, um reexame foi realizado sete anos depois e não resultaram em alterações relacionadas ao boro na função pulmonar (ATSDR, 2010).

EFEITOS DA INGESTÃO

Há relatos que indicam que altas doses de boro, via oral, podem ser letais em curto prazo. A dose letal mínima de boro ingerido (como ácido bórico) foi relatada em 2–3 g em 5 a 6 g em crianças e 15 a 20 g em adultos. Entretanto, em uma revisão contendo 784 envenenamentos humanos com ácido (10-88 g) não relatou mortes, com 88% dos casos sendo assintomáticos. Efeitos no fígado, rim, sistema nervoso central, efeitos gastrointestinais e lesões cutâneas relatados em pacientes letais e a morte foi atribuída à insuficiência respiratória (ATSDR, 2010).

Estudos em animais com exposição oral identificaram que o sistema reprodutivo e o desenvolvimento do feto são os alvos mais sensíveis. Efeitos adversos do desenvolvimento foram relatados para exposições agudas e de duração intermediária. Uma exposição feita em fetos de coelhos, em concentrações de até 44 mg/kg/dia do dia 6 ao 19 de gestação, houve diminuição de fetos vivo, peso corporal e aumento da ocorrência de malformações externas, viscerais e cardiovasculares. Após a exposição de duração intermediária, reduções no peso corporal e aumentos na ocorrência de malformações esqueléticas foram observados nos fetos de ratos expostos a 13 mg/kg/dia durante os dias 0 e 20 da gestação. Não foram observados efeitos na concentração 10 mg/kg/dia (NOAEL) (ATSDR, 2010).

EFEITOS DÉRMICOS

Os principais efeitos associados à exposição cutânea são irritação dos olhos e exfoliação. Relatos de exposições ocupacionais sugerem que o contato dérmico agudo pode causar alopecia focal do couro cabeludo. No entanto, como esse efeito foi relatado apenas em três casos, sem estimativa de dose e envolveram coexposição a altos níveis de outros solventes orgânicos, essa associação é incerta (ATSDR, 2010).

EFEITOS CARCINOGÊNICOS

Nenhum estudo epidemiológico identificou associação entre exposição ao boro e desenvolvimento de câncer. No entanto, alguns pesquisadores sugeriram que a exposição ao boro na água potável pode estar associada a menores incidências de alguns tipos de

câncer. Exposição oral em camundongos, de duração intermediária, ao ácido bórico, implantados com células tumorais da próstata, resultou em uma redução significativa crescimento tumoral e redução dos níveis séricos de antígeno tumoral (ATSDR, 2010).

3.1.5.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Não foram encontrados estudos em humanos que descrevessem um mecanismo de toxicidade para doenças neurológicas, gastrointestinais, efeitos hepáticos ou renais relacionados a intoxicações em altas doses. Nos animais, efeitos reprodutivos e de desenvolvimento têm sido os pontos mais sensíveis observados (ATSDR, 2010).

Embora vários estudos tenham examinado possíveis mecanismos de toxicidade reprodutiva, seu real mecanismo permanece desconhecido. Em ratos, a espermática tardia (liberação inibida de espermatozoides maduros) parece ser evento marcante na toxicidade testicular, seguido de esfoliação do epitélio germinativo e atrofia em doses (Treinen & Chapin 1991).

Em um estudo empregando culturas de células expostas ao ácido bórico 10 mM, apresentou redução na indução da produção de testosterona, mas exibiu redução intracelular níveis de cAMP após estimulação com FSH (Ku *et al.* 1993) (ATSDR, 2010).

Em um estudo com trabalhadores expostos a borato, com uma exposição inalatória, foi observado que ocorre mais absorção pelo sangue, uma vez que as concentrações encontradas foram mais altas no sangue e na urina (Culver *et al.* 1994).

O boro é quase completamente absorvido em trato gastrointestinal, com recuperação de até 92 e 95% da dose ingerida na urina (Dourson *et al.* 1998). Não existem dados disponíveis para indicar se o boro é transportado ativamente ou difundido passivamente por meio de tecidos pulmonares ou gastrointestinais. Verificou-se que o boro era minimamente absorvido pela pele humana ou animal (Draize e Kelley 1959; Wester *et al.* 1998).

3.1.5.6 LIMITES DO BORO

3.1.5.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

MRL'S INALAÇÃO

Foi obtido um valor MRL de 0,3 mg/m³, para uma exposição aguda (14 dias ou menos).

ORAL MRLS

Foi obtido um valor MRL de 0.2 mg/kg/dia para uma exposição aguda (1-14 dias).

Foi obtido um valor MRL de 0.2 mg/kg/dia para uma exposição com duração intermediária (15– 364 dias).

DOSES DE REFERÊNCIA

INALAÇÃO

O ATSDR derivou um MRL por inalação, de duração aguda de 0,3 mg/m³ para o boro. O valor foi baseado em um NOAEL de 0,8 mg/ m³, para secreções nasais significativamente aumentadas em voluntários (Cain *et al.* 2004), com um fator de incerteza de 3.

ORAL

O ATSDR derivou um MRL oral, de duração aguda de 0,2 mg/kg/dia para o boro. Esse valor é baseado no NOAEL de 22 mg/kg/dia associado a um LOAEL de 44 mg/kg/dia para aumento incidência de malformações externas, viscerais e cardiovasculares e redução do peso corporal nos fetos coelhos administrados com ácido bórico. Seu fator de incerteza é de 100 (ATSDR, 2010).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 2,00E-01 mg/Kg/dia
- RfDo = 2,00E-01 mg/Kg/dia

3.1.6 CÁDMIO

Cádmio é um metal componente da crosta terrestre sendo encontrado naturalmente associado aos minérios de zinco cobre e chumbo. Sua aplicação é dada na indústria de anticorrosivos em aços. Alguns compostos de cádmio como sulfetos e selenitos são utilizados como pigmentos, pilhas e baterias (ATSDR, 2012).

3.1.6.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A característica toxicológica importante dos metais é que podem reagir em sistemas biológicos perdendo um ou mais elétrons e formando cátions, o que leva a diversas respostas biológicas (Liu *et al.*, 2008). Todos os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais, mas certas respostas predominam em relação a outras devido ao acesso do metal aos componentes biológicos. Dessa forma, em organismos vivos, o acesso dos metais pesados pode ser limitado pelas estruturas anatômicas ou por competição nos processos biológicos. Isto se reflete nas diferenças de sensibilidade entre órgãos e tecidos, assim como diferenças entre experimentos *in vivo* e *in vitro*, entre espécies e entre respostas típicas nos quadros de intoxicação (Moreira; Moreira, 2004).

Informações sobre a toxicidade do cádmio metálico estão disponíveis na literatura científica. Nesta, é admitido, em certa medida, que o pó de cádmio metálico assim como o pó de óxido de cádmio pode se transformar lentamente no ambiente para a valência Cd^{+2} . Então, o cádmio pode ser solubilizado no organismo (*in vivo*) e também no meio ambiente, por ter sido transformado na forma mais tóxica do cádmio (Cd^{+2}), que é solúvel (EUROPEAN COMMISSION, 2008). Assim, as informações obtidas para os compostos de cádmio solúveis (cátions Cd^{+2}) podem ser consideradas válidas para a avaliação dos potenciais perigos do cádmio metálico.

A maioria dos estudos disponíveis em literatura são referentes a compostos de cádmio solúveis (íons Cd^{+2}) e ao óxido de cádmio (CdO) (EUROPEAN COMMISSION, 2007, 2008). Foi demonstrado que o óxido de cádmio é prontamente solubilizado nos pulmões e considera-se sua solubilidade próxima à solubilidade do cádmio metálico (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

Dessa forma, admite-se que o cádmio metálico seja solubilizado *in vivo*, principalmente nos pulmões, e a via inalatória é considerada a principal via de exposição

a este metal. Após a absorção, a biodisponibilidade de cádmio (Cd^{+2}) é considerada independente da fonte de cádmio com a qual houve exposição respiratória (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

A intensidade dos efeitos à saúde devido à exposição ao cádmio é dependente da concentração atingida nos tecidos e órgãos. Os efeitos adversos para os rins variam de disfunções tubular e glomerular (medida pela presença de proteínas na urina) até um risco aumentado de doença renal terminal, o que requer tratamento de diálise para sobrevivência. Os efeitos nos ossos variam de distúrbios na homeostase do tecido ósseo até ocorrência de fraturas ósseas, que são especialmente graves para pessoas idosas, e podem contribuir para a morte prematura (ECHA, 2017).

3.1.6.2 TOXICOCINÉTICA

As propriedades toxicológicas do cádmio são similares para diferentes sais e óxidos de cádmio, porém apresentando diferenças na absorção e distribuição, que pode levar a diferentes intensidades dos efeitos adversos (ATSDR, 2012). Para exposição inalatória, o tamanho da partícula e a solubilidade nos fluidos biológicos são os determinantes mais importantes para a toxicocinética do cádmio (ATSDR, 2012).

A maior parte do cádmio passa pelo trato gastrointestinal sem ser absorvido. Em camundongos, ratos e macacos, a absorção de cádmio mostrou-se dependente de fatores como o tipo de composto de cádmio, dose, frequência de exposição e idade (FAO/WHO, 2011). A absorção do cádmio pelo trato gastrointestinal é também influenciada pela sua solubilidade e pelo estado nutricional de ferro do organismo exposto ao metal (WHO, 2011). Pessoas com reserva de ferro adequada e do sexo masculino apresentam pouca absorção de cádmio, enquanto pessoas com baixas reservas de ferro ou deficiência de ferro, especialmente do sexo feminino, apresentam as maiores taxas de absorção. A absorção do cádmio pode ser ainda maior em recém-nascidos e em crianças pequenas, independentemente do estado nutricional de ferro (ECHA, 2017; KEMI, 2011).

As taxas de absorção de cádmio são descritas na literatura como sendo aproximadamente 25% (exposição via inalatória), 1-10% (exposição via oral/gastrointestinal), e < 1% (exposição via dérmica) (ATSDR, 2012).

Após absorvido, o cádmio é transportado pela corrente sanguínea até o fígado, onde induz a produção de metalotioneína e forma um complexo com esta proteína (ECHA, 2017). Este complexo metal-proteína é liberado pelo fígado para o sangue e é

transportado para os rins. Nestes, o complexo metalotioneína-cádmio é facilmente filtrado nos glomérulos e pode ser eficientemente reabsorvido a partir do filtrado nos túbulos proximais. Nos túbulos, a porção proteica é rapidamente degradada para liberar o cádmio (ECHA, 2017). O cádmio livre pode estimular a produção de mais metalotioneína, que se liga ao metal nas células tubulares, prevenindo os efeitos tóxicos do cádmio livre (WHO, 2011). Quando a capacidade de produzir o complexo proteína-metal é excedida, o cádmio se acumula nos túbulos renais e causa danos às células tubulares, especialmente nos túbulos proximais (ECHA, 2017; WHO, 2011).

O cádmio absorvido não passa por conversão metabólica direta, como oxidação, redução ou alquilação, mas é excretado muito lentamente e as quantidades excretadas na urina e nas fezes são aproximadamente iguais (ATSDR, 2012; ECHA, 2017; WHO, 2011). As concentrações de cádmio nos tecidos aumentam com a idade. Tanto os rins como o fígado atuam como estoques de cádmio; 50 a 85% da carga corporal é armazenada no rim e no fígado, 30 a 60% sendo armazenados apenas no rim (KEMI, 2011). Em humanos, as estimativas de meia-vida estão na faixa de 7 a 16 anos, segundo o IARC (2012). De acordo com outras referências, este tempo de meia-vida é ainda mais longo (10-35 anos) (KEMI, 2011).

3.1.6.3 BIOACUMULAÇÃO

Em um estudo conduzido por Nursita e colaboradores (2009), o cádmio apresentou-se altamente tóxico para plantas, animais e humanos, já que este não possui funções biológicas. A absorção dele em matrizes ambientais se faz principalmente pelas características físico-químicas tornando o ambiente mais propício a sua retenção.

Em indivíduos saudáveis há uma absorção de 3 a 7% do cádmio ingerido, já em organismos com deficiência de ferro esse valor pode chegar a 20%. Em exposições a longo prazo, tende a ter acumulações maiores no fígado e no córtex renal (Oga; Faisky; Marcouraskis, 2014, p.521).

O cádmio pode ser bioacumulado em organismos aquáticos e terrestres. A bioconcentração em peixe depende do pH da água e da quantidade de matéria orgânica. Plantas aquáticas também possuem alta capacidade de captação de cádmio (ATSDR, 2012). O comportamento de biomagnificação ainda não está elucidado, demonstrando a necessidade de mais pesquisas relacionadas a esse fator.

3.1.6.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

A inalação de poeiras e fumos de cádmio pode causar sintomas que, a princípio, se parecem com aqueles da febre dos fumos metálicos. O aparecimento dos sintomas é usualmente tardio, entre 4 a 12 horas. Os sintomas iniciais são semelhantes aos de gripe, com tosse, calafrios, febre, dor de cabeça, dor torácica pleurítica, mialgias, sibilância (chiado no peito) e dor de garganta, que podem ser revertidos em 1 ou 2 dias (HSDB, 2012).

Em casos graves, pode ocorrer pneumonite e/ou dano pulmonar agudo após 24 horas ou mais da exposição intensa ao cádmio, podendo levar à falência respiratória. A intoxicação pode resultar em recuperação prolongada, danos pulmonares permanentes e/ou óbito (HSDB, 2012). A inalação crônica de pós ou fumos de cádmio pode causar enfisema ou fibrose pulmonar, que podem ser associados a câncer de pulmões (HSDB, 2012). Na literatura há dados de toxicidade aguda inalatória disponíveis, e estas possibilitam considerar o cádmio como tóxico por esta via.

- CL50 inalatória (ratos) = 25 mg/m³/30 minutos (HSDB, 2012).

O CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) é o Regulamento Europeu que implementa o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). O cádmio é classificado na Classe de Toxicidade Aguda Inalatória, na Categoria 2, com a frase de perigo H330, “Fatal se inalado”.

É importante ressaltar que os dados de literatura apresentados e a classificação com os critérios do GHS consideram o perigo, que é uma característica intrínseca do cádmio. No entanto o risco à saúde em relação ao aparecimento dos efeitos tóxicos desta substância deve ser determinado levando-se em conta a exposição ao produto, as vias de exposição, o tempo de exposição, a periodicidade, entre outros fatores.

TOXICIDADE AGUDA ORAL

Em trabalhos pretéritos, podem-se encontrar os seguintes valores de toxicidade aguda oral do cádmio:

- DL₅₀ oral (ratos) = 225 mg Cd/kg p.c. (HSDB, 2012).

- DL₅₀ oral (ratos e camundongos) = 100-300 mg Cd/kg p.c. (ATSDR, 2012).

- DL₅₀ oral (humanos) = 300-3500 mg Cd/kg p.c. (estimativa) (ATSDR, 2012).

O CLP não classifica o cádmio na Classe de Toxicidade Aguda Oral. Entretanto, segundo os dados de literatura acima mencionados, é recomendado classificar na Categoria 3 do GHS, com a frase de perigo H301, “tóxico se ingerido”.

É descrito na literatura que, após ingestão de cádmio e seus compostos, os principais efeitos são descamação do epitélio do trato gastrointestinal e necrose da sua mucosa, o que pode levar às distrofias hepática, cardíaca e renal (ATSDR, 2012).

A ingestão aguda de cádmio e seus compostos podem resultar em gastroenterite severa, manifestada por náusea, vômito, dores abdominais e diarreia (que pode ser hemorrágica). A ingestão de grandes quantidades pode causar danos aos rins e sistema nervoso, podendo também levar a óbito (HSDB, 2012).

MUTAGENICIDADE EM CÉLULAS GERMINATIVAS

Não foram encontrados dados de testes *in vitro* nem *in vivo* com o cádmio metálico quanto à mutagenicidade. A maioria dos estudos disponíveis utilizou compostos de cádmio solúveis em água e estes apresentaram-se suficientemente biodisponíveis e com potencial mutagênico. Considera-se razoável que este potencial seja estendido à forma metálica do cádmio, uma vez que, em certa medida, este possa ser solubilizado *in vivo*, e que as informações obtidas com compostos de cádmio solúveis (cátions) possam também ser consideradas relevantes para a avaliação do potencial genotóxico do cádmio metálico (EUROPEAN COMMISSION, 2007; ECHA, 2013; IARC, 2012; NTP, 2011). A maioria dos estudos disponíveis utilizou compostos de cádmio solúveis em água, e considera-se que este potencial seja estendido à forma metálica do cádmio (EUROPEAN COMMISSION, 2007).

Com base no peso das evidências fornecidas por diversos estudos, a genotoxicidade do cádmio pode ser explicada por mecanismos indiretos, relacionados ao estresse oxidativo, inibição de mecanismos de reparo de DNA, efeitos na proliferação celular e na função dos supressores tumorais (IARC, 2012).

Os dados mostraram que o cátion (Cd⁺²) tem potencial de causar danos ao material genético em células somáticas e germinativas. As agências regulatórias internacionais consideram que mesmo uma biodisponibilidade limitada do cátion de cádmio poderia representar perigo a células germinativas em particular, pois não há base científica para suportar que não apresentariam este perigo em baixas concentrações. Conclui-se que,

compostos de cádmio considerados nos estudos, apresentam potencial mutagênico (ECHA, 2016; IARC, 2012; NTP, 2011).

O CLP classifica o cádmio na Classe de Mutagenicidade em células germinativas, na Categoria 2, com a frase de perigo H341, “Suspeito de provocar defeitos genéticos”.

CARCINOGENICIDADE

O íon cádmio (Cd^{+2}) é considerado a forma genotóxica deste metal, fato que faz com que esse metal seja conhecidamente carcinogênico para humanos, além de evidências de carcinogenicidade em estudos epidemiológicos e mecanicistas. Em animais, há evidências suficientes de carcinogenicidade para os compostos de cádmio e evidências limitadas para o cádmio metálico. Portanto, é previsto que o potencial carcinogênico de um dado composto de cádmio seja dependente do seu grau de ionização nas condições de exposição (IARC, 2012; NTP, 2011).

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (U.S. *Department of Health and Human Services*) concluiu que há dados suficientes em animais e humanos para que o cádmio e compostos de cádmio fiquem na relação de substâncias que são conhecidamente carcinogênicas para humanos. As evidências foram consideradas suficientes para câncer nos pulmões, enquanto as evidências para câncer de próstata e câncer renal foram consideradas limitadas (ATSDR, 2012; NTP, 2016).

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou o cádmio e compostos de cádmio como carcinógenos para humanos (Grupo 1) (IARC, 2012). A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (U.S. EPA) classificou o cádmio como provável carcinógeno para humanos por inalação (Grupo B1), com base na sua avaliação de que há evidências limitadas de causar câncer nos pulmões em humanos e evidências suficientes de causar câncer nos pulmões em ratos (ATSDR, 2012).

O CLP classifica o cádmio na Classe de Carcinogenicidade, na Categoria 1B, com a frase de perigo H350, “Pode provocar câncer”.

TOXICIDADE À REPRODUÇÃO

Não foram encontrados dados em literatura sobre o cádmio metálico. No entanto, é possível utilizar dados de óxido de cádmio, que possui hidrossolubilidade similar à do cádmio metálico. O óxido de cádmio mostrou-se biodisponível após exposição inalatória em ratos, apresentou evidência de efeitos sistêmicos na fertilidade e órgãos reprodutivos, assim como toxicidade generalizada e para o desenvolvimento. Isto indica que os efeitos

sistêmicos do íon cádmio são prováveis de ocorrer após exposição inalatória aos compostos de cádmio menos hidrossolúveis, incluindo a forma metálica (ECHA, 2015).

O cádmio pode apresentar potencial de desregulação endócrina, podendo afetar as atividades estrogênicas e androgênicas. Em modelos animais, o cádmio mostrou poder causar efeitos tóxicos nos testículos, incluindo necrose, atrofia, redução da contagem e mobilidade espermática, e decréscimo na concentração de testosterona no plasma e nos testículos. Em fêmeas, o cádmio é conhecido por afetar adversamente o sistema materno-fetal, e a placenta é o alvo primário no qual este metal é acumulado. Pode causar impacto na gestação humana. O cádmio pode atravessar a barreira placentária, principalmente em exposição na fase neonatal. *In vitro*, este metal também pode afetar negativamente a maturação do oócito, levando a alterações cromossômicas e embriotoxicidade. De acordo com estudos em animais, o cádmio pode levar à toxicidade ao desenvolvimento. Além disso, este metal pode ser transferido aos lactentes mesmo em exposições em níveis baixos no período de lactação. O cádmio pode levar à toxicidade de desenvolvimento, de acordo com estudos em animais (GUPTA, 2011).

Em experimentos em animais, o cádmio mostrou ser tóxico para o desenvolvimento por exposição vias inalatória, oral e parenteral. Após doses relativamente altas no parental materno, foram observados diminuição do peso fetal, malformações esqueléticas e atraso na ossificação (1-20 mg/kg/dia) devido à toxicidade placentária, interferência com o metabolismo fetal, e dano no fígado materno. Efeitos no neurodesenvolvimento foram observados em doses baixas. Na prole de ratos expostos a 0,02 mg/m³ ou $\geq$ 0,04 mg/kg/dia, foi observado prejuízo na sua performance em testes neurocomportamentais (ATSDR, 2012).

O CLP classifica o cádmio na Classe de Toxicidade à Reprodução, na Categoria 2, com a frase de perigo H361, “Suspeita-se que prejudique a fertilidade ou o feto”.

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

A ingestão de cádmio em grandes quantidades pode causar danos aos rins, fígado e sistema nervoso. Já a inalação de níveis altos de cádmio pode causar danos aos pulmões (HPA, 2011). Intoxicações graves por ambas as vias de exposição podem levar ao óbito, conforme mencionado nos subitens toxicidade aguda inalatória e toxicidade aguda oral.

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÕES REPETIDAS

O CLP classifica o cádmio na classe de toxicidade para órgãos-alvo específicos - exposição repetida, na categoria 1, com a frase de perigo H372, “Provoca danos aos rins e ossos por exposição repetida ou prolongada”.

PULMÕES E FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

Tanto em humanos como em animais, a inalação de concentrações de cádmio acima de 5 mg/m³ pode destruir as células epiteliais nos pulmões. Como resultados desta exposição ao metal podem ocorrer edema pulmonar, traqueobronquite e pneumonite (ATSDR, 2012).

A exposição única a grandes quantidades de cádmio pode causar comprometimento de longo prazo na função pulmonar. Em nível celular, a injúria pulmonar provocada pelo cádmio causa diminuição de catalase, superóxido dismutase, sulfidrilas não proteicas, glicose-6-fosfato desidrogenase e glutatona peroxidase (ATSDR, 2012).

A resposta respiratória ao cádmio é semelhante à resposta observada com outros agentes que produzem dano oxidativo. Existe tipicamente uma hiperplasia do pneumócito do tipo 2 em resposta aos danos nas células do tipo 1 e necrose. A exposição por inalação de cádmio em longo prazo em níveis mais baixos também leva à diminuição da função pulmonar e enfisema em trabalhadores. Alguma tolerância à irritação do pulmão induzida pelo cádmio se desenvolve em humanos e animais expostos, e a função respiratória pode se recuperar após a cessação da exposição ao cádmio. Os danos pulmonares também foram observados em alguns estudos sobre a exposição oral ao cádmio em ratos, mas os efeitos pulmonares estão provavelmente relacionados ao dano hepático ou renal e alterações subsequentes no metabolismo celular (ATSDR, 2012).

Outro efeito da exposição a longo prazo à inalação de cádmio é o dano da função olfativa e do epitélio nasal (ATSDR, 2012).

RINS

Após intoxicação crônica, houve forte evidência de potencial nefrotóxico do cádmio, o que pode levar à ocorrência de nefropatia e disfunção renal (ECHA, 2017).

A primeira indicação de danos nos rins em humanos é uma excreção aumentada de proteínas de baixo peso molecular, particularmente β 2-microglobulina, α 1-microglobulina e proteína ligadora de retinol; há aumento dos níveis urinários de enzimas intracelulares, como N-acetil- β -glicosaminidase (NAG) e aumento da excreção de cálcio

e metalotônica. Numerosos estudos de trabalhadores expostos a cádmio e populações que vivem em áreas com baixa, moderada ou alta poluição por cádmio encontraram associações significativas entre os níveis de cádmio na urina e níveis de biomarcadores ou aumentos significativos na prevalência de níveis anormais de biomarcadores. Em níveis mais altos de exposição, diminuições na taxa de filtração glomerular, aumento do risco de diálise ou transplante renal e aumentos significativos no risco de mortes por doença renal foram observados (ATSDR, 2012).

A sensibilidade renal ao cádmio está relacionada à sua distribuição no organismo e à síntese da metalotioneína nos rins. No sangue, o cádmio é ligado à metalotioneína e é facilmente filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. Dentro das células tubulares, a metalotioneína é degradada nos lisossomos e o cádmio livre é liberado; a síntese de metalotioneína endógena pelas células tubulares é então estimulada. No entanto, quando o conteúdo total de cádmio no córtex renal atinge entre 50 e 300 µg/g de peso úmido, a quantidade de cádmio não ligada à metalotioneína torna-se suficientemente alta para causar dano tubular. Íons livres de cádmio podem inativar enzimas dependentes de metal, ativar calmodulina e / ou danificar as membranas celulares através da ativação de espécies reativas de oxigênio. Como a toxicidade do cádmio depende de sua concentração no rim, os efeitos adversos em humanos normalmente não são observados após períodos mais curtos (ATSDR, 2012).

OSSOS

Com base em revisões na literatura, há evidências de que o tecido ósseo é alvo da exposição aos compostos de cádmio tanto na população em geral como nas pessoas expostas ocupacionalmente. Os achados neste tecido foram observados tanto em estudos experimentais quanto epidemiológicos, entretanto, o mecanismo de ação tóxico não foi completamente elucidado e os tipos de lesões ósseas não foram claramente identificadas (ECHA, 2017).

Em populações residentes de regiões contaminadas com cádmio, foram observados decréscimos na densidade mineral óssea, aumento do risco de fraturas e aumento do risco de osteoporose. Em populações próximas a áreas contaminadas, mas não residentes destas, também foi observada associação entre efeitos ósseos e exposição a níveis mais elevados de cádmio. Efeitos semelhantes também foram observados em ratos jovens expostos ao cádmio pela via oral. Dados em animais sugerem fortemente que a

exposição ao cádmio resulta em aumento do *turnover* ósseo e diminuição na mineralização durante o período de rápido crescimento ósseo. Embora estudos em animais sugiram que esses efeitos são devidos a danos direto ao osso, é provável que o dano renal resultando na perda de cálcio e fosfato e alteração no metabolismo renal da vitamina D possa agravar estes efeitos (ATSDR, 2012).

A forma mais grave de intoxicação por cádmio é a doença de Itai-itai, causada exclusivamente pelo cádmio, que compreende sinais graves de osteoporose e osteomalácia associados à doença renal em mulheres idosas (ECHA, 2017).

CRIANÇAS

Não existem estudos precisos sobre se os efeitos toxicológicos de bário diferem nas crianças dos adultos. Não se deve desconsiderar que a susceptibilidade em crianças tende a ser menor do que em adultos. Estudos são necessários (ATSDR, 2007).

3.1.6.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Íons livres de cádmio podem inativar enzimas dependentes de metais, ativar a calmodulina e/ou danificar membranas celulares através da ativação de espécies reativas. A toxicidade é dependente da concentração nos rins, portanto, efeitos adversos em humanos não são tipicamente observados após exposições curtas ao cádmio (ATSDR, 2012).

O mecanismo de ação de toxicidade renal está relacionado à sua distribuição no organismo e à síntese da metalotioneína nos rins. No sangue, o cádmio é ligado à metalotioneína sendo facilmente filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. Dentro das células tubulares a metalotioneína é degradada nos lisossomos e o cádmio livre é liberado, a síntese de metalotioneína endógena pelas células tubulares é então estimulada. No entanto, quando o conteúdo total de cádmio no córtex renal atinge entre 50 e 300 µg/g de peso úmido a quantidade de cádmio não ligada à metalotioneína torna-se suficientemente alta para causar dano tubular. Íons livres de cádmio podem inativar enzimas dependentes de metal, ativar calmodulina e ou danificar as membranas celulares através da ativação de espécies reativas de oxigênio.

3.1.6.6 LIMITES DO CÁDMIO

3.1.6.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o cádmio, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (inalatório de duração aguda) = 3×10^{-5} mg Cd/m³ (0,03 µg Cd/m³) foi derivado para exposição inalatória de duração aguda (duração <14 dias) ao cádmio (ATSDR, 2012).
- MRL (inalatório de duração crônica) = 0,01 µg Cd/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥1 ano) ao cádmio (ATSDR, 2012).
- MRL (oral de duração intermediária) = 0,5 µg Cd/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao cádmio (ATSDR, 2012).
- MRL (oral de duração crônica) = 0,1 µg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração crônica (≥1 ano) ao cádmio (ATSDR, 2012).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Não determinado (HEAST, 1999a).

Não há evidências suficientes da carcinogenicidade deste composto pela via oral (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de crônica: 0,0005 mg/kg/dia (água); 0,001 mg/kg/dia (alimento) para ambas, com um fator de incerteza de 10. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos relacionados à proteinúria. A dose (NOAEL) foi de 0,005 mg/kg/dia (US EPA, 1989).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônica) = 1,00E-03 mg/Kg/dia
- RfDd = 2,00E-01 mg/Kg/dia

3.1.7 CHUMBO

O chumbo é um metal de coloração cinza azulado, encontrado naturalmente em rochas e minerais como a galena (sulfeto de chumbo) e outros, normalmente associado ao metal zinco. O elemento chumbo pode ser utilizado na sua forma pura (metálica) ou em compostos químicos como os óxidos. Dentre suas utilizações podem ser componente de baterias, munições, produtos metálicos, e lâminas de proteção contra raios-X, além de ser componente de diversos produtos domésticos como tintas, medicamentos e em alguns alimentos (ATSDR, 2007).

3.1.7.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A característica toxicológica importante dos metais é que podem reagir em sistemas biológicos perdendo um ou mais elétrons e formando cátions, o que leva a diversas respostas biológicas (Liu *et al.*, 2008). Todos os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais, mas certas respostas predominam em relação a outras devido ao acesso do metal aos componentes biológicos. Dessa forma, em organismos vivos, o acesso dos metais pode ser limitado pelas estruturas anatômicas ou por competição nos processos biológicos. Isto se reflete em consideráveis diferenças de sensibilidade entre diferentes órgãos e tecidos, assim como diferenças entre experimentos *in vivo* e *in vitro*, entre espécies e entre respostas típicas nos quadros de intoxicação (Moreira; Moreira, 2004).

O chumbo raramente é encontrado no seu estado natural, mas sim, em combinações com outros elementos, sendo que entre os mais importantes estão a galena (sulfeto de chumbo), dentre outros. Os minérios de chumbo são de composição extremamente variável. A galena, que normalmente contém 86,6% de chumbo, está sempre associada à prata (ATSDR, 2007). A forma química dos compostos de metais, como o chumbo, influencia na absorção do metal (além de outros fatores como condições nutricionais, idade e a via de exposição do indivíduo), mas, seja qual for a quantidade absorvida poderá afetar sistemicamente o organismo. Dessa forma, foram consideradas

as informações presentes na literatura científica, na forma metálica, ligada a outro elemento ou ionizada.

O chumbo causa efeitos adversos a órgãos e sistemas, entre estes, as alterações subcelulares e efeitos neurológicos para o desenvolvimento, são apontados como os mais críticos. O Pb afeta muitos processos bioquímicos principalmente a síntese da heme, o sistema hematopoiético e a homeostase do cálcio, o que interfere em outros processos celulares (Moreira; Moreira, 2004).

A toxicidade do chumbo pode ser observada por efeitos clínicos ou pode se manifestar por efeitos mais sutis, como alterações bioquímicas, podendo atingir com vários sistemas, órgãos e atividades bioquímicas. É importante distinguir entre adultos e crianças, devido à diferença de suscetibilidade entre esses dois grupos. Nas crianças, os efeitos críticos atingem o sistema nervoso, enquanto nos adultos com exposição ocupacional excessiva, ou mesmo accidental, os cuidados são com a neuropatia periférica e a nefropatia crônica. Em situações raras, os efeitos sobre a síntese da heme proporcionam indicadores de exposição ao chumbo na ausência de consequências quimicamente perceptíveis. Também os sistemas gastrointestinal e reprodutivo são alvo da intoxicação pelo chumbo (Moreira; Moreira, 2004).

O alvo mais sensível aos efeitos tóxicos do chumbo é o sistema nervoso central. Em adultos, os efeitos neurotóxicos podem ocorrer em níveis sanguíneos relativamente baixos de chumbo, podendo se manifestar por alterações de comportamento, fadiga e diminuição da capacidade de concentração mental. Em crianças, pode haver déficit cognitivo, déficit na escala de inteligência, processamento da fala e linguagem, atenção ou desempenho na escola e diminuição de acuidade auditiva. A intoxicação grave por chumbo é visivelmente notada por uma linha azul púrpura na gengiva, a Orla de Burton, especialmente em crianças, além da presença de linhas de chumbo nas margens epifisárias de ossos longos em radiografias (Mendes, 2003).

Outro alvo importante da intoxicação por chumbo é o sistema hematológico. A anemia por intoxicação por chumbo é resultado da diminuição da meia-vida das hemácias por fragilidade da membrana celular e da interferência da síntese do grupo heme por inibição de sistemas enzimáticos. Anemia hemolítica também pode ser resultante de intoxicação por chumbo. Além disso, o chumbo pode interferir nos níveis sanguíneos de vitamina D, uma das responsáveis pela homeostase do cálcio, interferindo no crescimento e maturação de dentes e ossos (Mendes, 2003).

Após intoxicação por chumbo, podem ocorrer algumas manifestações gastrointestinais como anorexia, dispepsia, diarreia e constipação, que podem evoluir com cólicas intensas (cólica saturnina). A exposição aguda pode também causar nefrotoxicidade (Mendes, 2003).

O chumbo tem sido relacionado a efeitos adversos na fertilidade masculina (diminuição da contagem e da motilidade dos espermatozoides e redução do volume e densidade do esperma) e no desenvolvimento. A exposição crônica ao chumbo também tem sido relacionada a câncer renal (Mendes, 2003).

A exposição ao chumbo causa doenças que são reconhecidamente listadas como entidades nosológicas pela legislação brasileira, conforme segue (Mendes, 2003):

- Outras anemias devidas a transtornos enzimáticos;
- Anemia Sideroblástica secundária a toxinas;
- Hipotireoidismo devido a substâncias exógenas;
- Outros transtornos mentais decorrentes de lesão e disfunção cerebrais e de doença física;
- Polineuropatia devida a outros agentes tóxicos;
- Encefalopatia tóxica aguda;
- Encefalopatia tóxica crônica;
- Hipertensão arterial;
- Arritmias cardíacas;
- “Cólica do chumbo”;
- Gota induzida pelo chumbo;
- Nefropatia túbulo-intersticial induzida por metais;
- Insuficiência renal crônica;
- Infertilidade masculina;
- Efeitos tóxicos agudos.

O sistema nervoso, sistema hematopoiético e os rins são sítios críticos na exposição ao chumbo, enquanto os distúrbios na função do sistema nervoso e os desvios na síntese da heme são considerados como efeitos tóxicos críticos (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

3.1.7.2 TOXICOCINÉTICA

O chumbo é um metal conhecidamente tóxico e que causa danos a muitos órgãos e sistemas por afetar diversas atividades biológicas. Seja qual for a rota de entrada do chumbo no organismo (inalação ou ingestão), os efeitos biológicos do chumbo são os mesmos, ou seja, há interferência no funcionamento normal das células e em inúmeros processos fisiológicos. Uma vez absorvido pela via inalatória (pós ou fumos) e pela via gastrointestinal, o chumbo não sofre metabolização ou biotransformação e complexa-se com uma variedade de macromoléculas. Dessa forma, o chumbo é absorvido, distribuído e excretado frequentemente na forma de complexo. O chumbo não absorvido pela via gastrointestinal é excretado nas fezes, enquanto a porção absorvida é excretada pelos rins (ECHA, 2012).

Após o Pb ser absorvido, a distribuição no organismo depende inicialmente da taxa de fluxo sanguíneo nos tecidos e órgãos. Uma redistribuição subsequente pode ocorrer dependendo da afinidade de tecidos com o metal e da sua toxicodinâmica (ATSDR, 2007). Independentemente da via de absorção, o chumbo inorgânico é distribuído para tecidos moles (rins, medula óssea, fígado e cérebro) e tecidos mineralizados (ossos e dentes). A distribuição é a mesma em adultos e crianças, sendo que em adultos há maior acúmulo de chumbo nos ossos (90% em adultos e 75% em crianças) e a concentração é relacionada à de cálcio. O chumbo armazenado no tecido ósseo pode ser liberado para a corrente sanguínea em situações em que haja deficiência de cálcio e/ou osteoporose (ECHA, 2012).

A meia-vida do chumbo depende do tecido em que se encontra. No sangue e em tecidos moles, a meia-vida é de aproximadamente 40 dias, enquanto nos ossos é muito estável, com meia-vida de décadas (ATSDR, 2007). A eliminação ocorre principalmente pela urina (>75%) e pela bile e fezes (15-20%) (ECHA, 2012).

A principal rota de exposição ao chumbo é a via respiratória, com taxa de absorção dependente da forma física e química do composto, bem como das características fisiológicas das pessoas expostas, como idade e *status* nutricional. Após a inalação o chumbo é depositado no trato respiratório inferior sendo completamente absorvido. Já a taxa de absorção pelo trato gastrointestinal é de 10 a 15%, podendo chegar a 50% em grávidas e crianças (MENDES, 2003).

3.1.7.3 BIOACUMULAÇÃO

A absorção do chumbo no organismo é estimada, em adultos, de 63% do ingerido em jejum. Mesmo se ocorra uma ingestão contínua mais elevada dessa substância, o corpo humano não vai aumentar a quantidade absorvida, podendo ser evidenciado uma capacidade limitada de absorção. Existem suposições quanto à existência de um mecanismo adaptativo, relacionado a esse não aumento de absorção (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.525).

Crianças são mais suscetíveis ao chumbo, ingerindo maiores concentrações do metal por quilo de peso corpóreo e absorvem mais no trato gastrointestinal. Ele também é capaz de atravessar a barreira placentária e afetar o desenvolvimento do feto (OGA; FAISKY; MARCOURASKIS, 2014, p.527).

Chumbo possui uma característica biocumulativa em plantas, animais terrestres e aquáticos, porém não tende a ser biomagnificado na cadeia alimentar (EISLER, 1988 *apud* ATSDR, 2007).

3.1.7.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA

O chumbo apresenta toxicidade aguda, especialmente em crianças e trabalhadores expostos. A toxicidade aguda do chumbo é reconhecida como uma entidade nosológica pela Legislação Brasileira - efeitos tóxicos agudos (T56.0) (Mendes, 2003).

As principais rotas de exposição são as vias oral (gastrointestinal) e inalatória. Uma vez que há exposição por estas vias, a parte de chumbo que foi absorvida é distribuída na forma de complexo para tecidos moles (rins, medula óssea, fígado e cérebro) e tecidos mineralizados (ossos e dentes).

A via inalatória é considerada a principal via de intoxicação pelo chumbo, pois após a inalação deste metal ele é depositado no trato respiratório inferior sendo completamente absorvido. A intoxicação aguda por chumbo pode causar encefalopatia aguda, caracterizada por ataxia, vômitos, letargia, estupor, dor de cabeça, alucinações, tremores e coma. Em casos de rápida absorção, pode ocorrer a síndrome de choque pela perda maciça de líquidos através do trato gastrintestinal. A morte pode ocorrer em um a dois dias de evolução (Mendes, 2003).

Quando ingerido, o chumbo inorgânico pode causar náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e constipação intestinal. Os alvos da exposição única são descritos abaixo:

ENCEFALOPATIA AGUDA

O chumbo é, conhecidamente, uma substância neurotóxica. A exposição aguda a grandes quantidades de chumbo pode causar encefalopatia, uma condição que afeta o cérebro e pode levar rapidamente a convulsões, coma e morte por parada cardiorrespiratória (OSHA, 1991). Também chamado estado confusional agudo ou *delirium*, caracteriza-se por distúrbio mental, com alteração da consciência, desatenção e pensamento incoerente. Apresenta um início súbito, um curso breve e flutuante e melhora rapidamente quando o fator causal é identificado e removido. O diagnóstico baseia-se em exame clínico, observando-se alterações que oscilam entre extremos de um estado hiperativo, com alucinações, ilusões e hiperatividade autonômica à letargia com sonolência e apatia. Exame diferencial pode ser feito considerando distúrbios metabólicos e doença cérebro-vascular (Mendes, 2003).

NEFROTOXICIDADE AGUDA

Após intoxicação aguda com chumbo, pode ocorrer nefropatia com injúria tubular severa, apresentando inchaço e necrose nos túbulos proximais e decorrente diminuição da função tubular. Além disso, foram observadas em humanos e em animais, a formação de corpúsculos de inclusão intranuclear, alterações mitocondriais e citomegalia tubular em trabalhadores expostos (Mushak, 2011). Estudos em ratos na fase precoce de intoxicação aguda e estudos *in vitro* têm demonstrado que o chumbo pode agir diretamente nas mitocôndrias, alterando-as morfológicamente, o que estaria associado às alterações funcionais (Mendes, 2003). A nefropatia aguda pode ocorrer em decorrência da ação direta do chumbo na estrutura celular, o que altera o transporte ativo da célula tubular proximal, resultando na diminuição da reabsorção ou excreção de solutos. Em crianças, a exposição ao chumbo pode levar a danos nos túbulos proximais e ocorrência de síndrome de fanconi, com aminoacidúria, glicosúria e fosfatúria (Mendes, 2003; Mushak, 2011).

EFEITOS GASTRINTESTINAIS

Após intoxicação com o chumbo, podem ocorrer efeitos gastrointestinais em sujeitos expostos ocupacionalmente ou em indivíduos com exposição aguda a níveis elevados de chumbo. A cólica é um efeito precoce indicativo de intoxicação por chumbo.

TOXICIDADE CRÔNICA - ÓRGÃOS-ALVO/SISTEMAS-ALVO POR EXPOSIÇÃO REPETIDA

A exposição crônica ao chumbo, de longa-duração ou repetida, pode causar efeitos a muitos sistemas do organismo, como os sistemas urinário, nervoso, sanguíneo e reprodutivo. Alguns sintomas comuns da superexposição crônica incluem: perda de apetite, gosto metálico na boca, ansiedade, constipação, náuseas, palidez, cansaço excessivo, fraqueza, insônia, dor de cabeça, irritabilidade nervosa, dores musculares e articulares, tremores finos, dormência, tonturas, hiperatividade e cólica. Nas cólicas por chumbo, a dor abdominal ocorre de forma severa (OSHA, 1991).

Os principais efeitos adversos específicos após intoxicação crônica por chumbo estão relacionados abaixo:

SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso central é afetado por concentrações relativamente baixas. Os danos sobre o sistema nervoso periférico, primeiramente motor, são observados principalmente nos adultos (MOREIRA; MOREIRA, 2004). Além disso, podem ocorrer efeitos neurocomportamentais e neuropsicológicos em adultos, e efeitos neurocomportamentais e cognitivos em crianças.

ENCEFALOPATIA

O chumbo afeta adversamente vários órgãos e sistemas sendo considerado uma substância neurotóxica. Os danos ao sistema nervoso central, em geral e, particularmente, ao cérebro (encefalopatia) são os mais críticos. Esta é uma das formas mais severas de intoxicação por chumbo (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

As crianças são mais suscetíveis do que os adultos aos efeitos da encefalopatia sobre o sistema nervoso central. A toxicidade do chumbo na infância pode ter efeitos permanentes, tais como, menor quociente de inteligência e deficiência cognitiva. Durante o desenvolvimento de uma criança, o sistema nervoso pode ser afetado adversamente por níveis antes considerados seguros (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

A forma de encefalopatia mais grave e, frequentemente fatal, pode ser precedida por vômitos, apatia podendo levar à sonolência e torpor, memória fraca, agitação, irritabilidade, tremores e convulsões. Pode surgir repentinamente com convulsões, seguidas de coma e morte (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

A encefalopatia caracteriza-se por edema cerebelar e cerebral, proliferação e edema endotelial, extravasamento de material proteico e, às vezes, necrose do endotélio capilar, hialinização e formação de trombos. Há degeneração neuronal e necrose de neurônios corticais, assim como das células de Purkinje, com gliose reacional (MENDES, 2003).

Estudos em trabalhadores expostos cronicamente ao chumbo indicam que as alterações neuropsicológicas encontradas nos sujeitos com exposições passadas e presentes indicam que os danos podem ser prolongados, ou mesmo permanentes, na função do sistema nervoso central (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

A encefalopatia tóxica crônica caracteriza-se por um quadro neuropsiquiátrico com alterações de personalidade, perda de memória, fadiga, depressão e perda de interesse pelas atividades diárias. Está relacionada à demência, com comprometimento do funcionamento intelectual persistente e adquirido, e déficit de pelo menos três das cinco áreas cerebrais (memória, linguagem, função visoespacial, cognição, emoção e personalidade) (Mendes, 2003).

TRANSTORNO DE NERVO CRANIANO: TRANSTORNO DO NERVO OLFATÓRIO

O chumbo está entre as substâncias reconhecidas como potencialmente capazes de causar efeitos tóxicos que resultam em desmielinização das fibras do nervo olfatório. Há poucas informações epidemiológicas referentes a transtornos olfatórios na população geral. Entretanto, grupos de trabalhadores expostos a substâncias como o chumbo podem apresentar problemas olfatórios em uma proporção 15 vezes maior do que os não expostos (Mendes, 2003).

TRANSTORNO DOS NERVOS PERIFÉRICOS: POLINEUROPATIA POR AGENTES TÓXICOS

A polineuropatia decorre de anormalidades de múltiplos nervos e podem comprometer fibras nervosas sensitivas, motoras ou autonômicas, isoladas ou em

associação. Dessa forma, o chumbo pode causar paralisia do sistema nervoso periférico, com envolvimento seletivo dos nervos motores. A neuropatia periférica pode ser observada em trabalhadores assintomáticos expostos ao chumbo, com diminuição da velocidade de condução nervosa decorrente de desmielinização segmentar e possivelmente degeneração axonal, seguidas por degeneração das células de Schwann. Sinais tardios de intoxicação por chumbo são fraqueza do punho e extensores dos dedos (“mão caída”) e dorsiflexão e eversão do pé (“pé caído”), causados por neuropatia periférica dos extensores (Mendes, 2009; Moreira; Moreira, 2004; Osha, 1991).

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO - POR ALTERAÇÃO DE SISTEMAS ENZIMÁTICOS

O sistema hematológico é um alvo importante da toxicidade do chumbo, pois a interação do metal com enzimas e proteínas ligantes de alta afinidade é provavelmente o mecanismo mais importante de sua toxicidade. Esta consiste na ligação reversível do chumbo aos grupos sulfidril ou a outros sítios capazes de ligar-se a cátions divalentes (IARC, 2006).

Após intoxicação por chumbo, na eritropoiese, há alteração da síntese da heme, o que causa acúmulo de seus precursores metabólicos, um quadro de porfiria adquirida. A inibição que o chumbo causa na enzima ácido delta aminolevulínico desidratase (ALAD) tem alta relevância, pois esta é uma enzima-chave na via de síntese da heme, a qual apresenta muito alta afinidade por Pb^{+2} . Uma vez que esta inibição enzimática ocorre, há um acúmulo de ácido delta amino levulínico (ALA) na urina e aumento da protoporfirina eritrocitária livre no sangue. Estes indicadores biológicos estão correlacionados com a concentração de chumbo no sangue periférico e têm sido utilizados para avaliações da exposição ao chumbo (IARC, 2006).

O chumbo causa aumento na protoporfirina IX livre no sangue, que é medida como zinco protoporfirina (ZPP). Este é um metabólito normal na biossíntese da heme, seja em quantidades-traço ou como alternativa ao ferro em situações de insuficiência deste metal (IARC, 2006).

Além destes efeitos o chumbo pode afetar outros sistemas enzimáticos relacionados à heme, como os citocromos P450 ou sistemas envolvendo o metabolismo de vitamina D. Como resultado, há um decréscimo na disponibilidade de citocromos para a cadeia respiratória e acúmulos de metabólitos tóxicos como o ALA (IARC, 2006).

O chumbo também pode inibir outras enzimas da via metabólica da síntese de hemoglobina. A inibição da enzima coproporfinogênio descarboxilase pelo chumbo resulta no acúmulo de coproporfinas e o aumento de sua excreção urinária. As coproporfinas podem ser acumuladas por diversas outras causas, não sendo, portanto, indicador biológico específico para o chumbo. Além disso, indivíduos com intoxicação severa com chumbo podem apresentar, em alguns casos, concentrações normais de coproporfirina urinária. A interferência no metabolismo das porfirinas é mais comum em pessoas do sexo feminino (IARC, 2006).

O chumbo pode afetar as concentrações de hematócrito e hemoglobina pelo efeito hemolítico da acumulação do nucleotídeo pirimidina devido à inibição da enzima pirimidina-5'-nucleotidase. O chumbo inibe a síntese de citocromos, como o citocromo C, em sistemas humanos e animais. Também afeta enzimas que requerem o grupo heme, como a enzima citocromo C (oxidase nos músculos), bem como outras proteínas (IARC, 2006).

Também em virtude da inibição da formação da heme, há certo nível de acúmulo de ferro, detectável no interior dos eritroblastos (coloração de Pearls) (Mendes, 2003). A anemia seguida da exposição ao chumbo é causada pela diminuição da síntese de heme e das globinas e por um mecanismo hemolítico que é devido, parcialmente, à inibição de pirimidina-5'-nucleotidase. A anemia induzida por intoxicação por chumbo é normocítica em crianças e mulheres e normalmente associada à deficiência de ferro, a qual pode produzir anemia hipocrômica microcítica, mais severa. A anemia também pode ser resultado em parte, pela ação inibitória do chumbo na eritropoietina. Estudos epidemiológicos indicam que a anemia induzida pelo chumbo é uma consequência importante da exposição a este metal, mesmo em exposição a níveis de exposição baixos. A anemia não é uma manifestação inicial do plumbismo, sendo evidente quando os níveis de chumbo estão elevados por períodos prolongados (IARC, 2006; Who, 2010).

GENOTOXICIDADE

Indivíduos expostos ocupacionalmente apresentaram evidências de genotoxicidade. Em alguns estudos, os efeitos genotóxicos foram relacionados com concentrações de chumbo no sangue. Entretanto, os estudos em humanos são limitados por envolverem coexposição de chumbo e outros compostos. Dessa forma, não é possível atribuir ao chumbo os efeitos genéticos observados. Em um limitado número de estudos

envolvendo indivíduos expostos não-ocupacionalmente, não houve efeitos genotóxicos relacionados com a concentração de chumbo no sangue (IARC, 2006).

Em estudos em animais, foram observados efeitos genotóxicos, entretanto há pouca evidência de interação direta com o DNA (IARC, 2006). O chumbo não demonstrou potencial genotóxico *in vitro* ou *in vivo*, nem que possa interagir com outros toxicantes, facilitando a ocorrência de carcinogênese química (Liu *et al.*, 2008).

Há a hipótese de que o chumbo seja um co-carcinógeno, permitindo ou aumentando os efeitos genotóxicos de outras substâncias (UNEP, 2010). Entretanto, muitos estudos *in vivo* e *in vitro* apresentam resultados conflitantes, pois apresentam resultados positivos, fracamente positivos e negativos. Uma vez que estes foram conduzidos com diferentes sais de chumbo, não se pode excluir que o efeito genotóxico tenha sido causado pelo ânion (cromato, brometo, acetato, nitrato) não sendo possível elucidar qual o mecanismo genotóxico. O conjunto dos testes realizados sugere que o chumbo possa ser fracamente genotóxico por mecanismo indireto (EFSA, 2010).

Muitos mecanismos têm sido propostos para o potencial carcinogênico induzido pelo chumbo, incluindo o reparo regenerativo, inibição da síntese de DNA ou do seu reparo, geração de espécies reativas de oxigênio com dano oxidativo ao DNA, a substituição de chumbo por zinco como reguladores transcricionais, interação com proteínas ligantes do DNA e expressão gênica aberrante (Liu *et al.*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Estudos recentes têm feito forte associação entre a exposição ao chumbo e o aumento do risco de câncer. Compostos inorgânicos de chumbo foram reclassificados pela Agência Internacional da Pesquisa do Câncer (IARC) como prováveis carcinógenos para humanos (IARC, 2006).

A análise de estudos em trabalhadores expostos ao chumbo indicou associação desta exposição ao aumento da incidência de câncer de pulmão e câncer de estômago. Entretanto, nestes estudos os indivíduos não foram expostos somente ao chumbo, tendo contato também com outros potenciais carcinógenos, como cádmio, arsênico e escapamentos de motores que podem ter sido agentes que gerem confusão na interpretação dos resultados (Liu *et al.*, 2008).

Em roedores adultos, o chumbo é considerado um nefrocarcinógeno (IARC, 2006). Os tumores renais induzidos por chumbo também ocorreram na exposição perinatal na ausência de nefropatia crônica. Camundongos com alelos nulos de

metalotioneína apresentaram-se mais susceptíveis às lesões proliferativas nos rins induzidas por chumbo. Muitos mecanismos têm sido propostos para a carcinogênese induzida por chumbo, incluindo reparo regenerativo, inibição da síntese de DNA ou de seu reparo, geração de espécies reativas de oxigênio com dano oxidativo de DNA, a substituição de zinco por chumbo na regulação transcricional, interação com proteínas ligantes de DNA e expressão gênica aberrante (LIU *et al.*, 2008).

TOXICIDADE PARA O NEURODESENVOLVIMENTO

O sistema nervoso é o principal alvo da toxicidade do chumbo. Em humanos, o feto e a criança em desenvolvimento são mais vulneráveis à neurotoxicidade causada pelo chumbo devido a estarem com o sistema nervoso ainda em formação. A imaturidade da barreira hematoencefálica pode contribuir para esta vulnerabilidade. Além disso, as crianças podem vir a ter exposição maior ao chumbo devido ao comportamento de levar as mãos à boca, o que aumenta a absorção gastrointestinal deste metal (ECHA, 2012).

Dessa forma, são atribuídos ao chumbo os efeitos adversos em eventos críticos do desenvolvimento neural. Não há níveis seguros estabelecidos. A exposição pré e perinatal são prejudiciais ao desenvolvimento do sistema nervoso central e pode causar efeitos neurocomportamentais (ECHA, 2012). Além da ausência de um limite preciso, a toxicidade do chumbo na infância pode ter efeitos permanentes, tais como menor quociente de inteligência e deficiência cognitiva (MOREIRA; MOREIRA, 2004).

EFEITOS SOBRE A FERTILIDADE MASCULINA E FEMININA

Muitos experimentos em animais foram conduzidos para confirmar os resultados de estudos observacionais em humanos e também para confirmar os mecanismos de ação do chumbo. Em ratos, foram observados diminuição da quantidade e desempenho do esperma e atrofia testicular com degeneração celular. Em primatas expostos desde a infância, foram observadas alterações na arquitetura no tecido testicular decorrentes de alterações ultraestruturais na idade adulta. As evidências combinadas que foram observadas em animais experimentais sugerem fortemente que o chumbo cause efeitos adversos sobre a produção de esperma, assim como cause mudanças histopatológicas no tecido testicular (ECHA, 2012).

Devido aos diversos dados disponíveis referentes à exposição humana ao chumbo, é desnecessária a extrapolação dos dados em animais. Muitos estudos foram conduzidos

em trabalhadores expostos ao chumbo para investigar o impacto negativo deste metal na função reprodutiva masculina. Investigação também foi conduzida em populações estudadas em clínicas de fertilidade, hospitais e campos de tiro (ECHA, 2012).

As conclusões a partir destes trabalhos em humanos são apresentadas a seguir. Foi demonstrado efeito adverso na qualidade do sêmen, com aberração morfológica dos espermatozoides, decréscimo tanto na contagem espermática quanto em sua densidade. Alguns dos estudos com resultados negativos quanto aos efeitos na fertilidade masculina tiveram como característica níveis relativamente baixos de chumbo no sangue (abaixo do nível de efeito limítrofe sugerido em um dos estudos para fertilidade masculina). Além disso, muitos dos estudos com resultados negativos foram conduzidos em populações pequenas e alguns efeitos que pudessem gerar confusão na interpretação e comprometer tais resultados não foram levados em conta (ECHA, 2012).

Efeitos sobre a fertilidade feminina foram observados em estudos em animais, entretanto, não podem ser estimados com precisão para humanos. Em animais, foram observados efeitos como alterações na maturação sexual, nos níveis hormonais, no ciclo reprodutivo, alterações no desenvolvimento do ovo (fecundado), bem como a diminuição na fertilidade (ECHA, 2012).

EFEITOS VIA LACTAÇÃO

A ECHA considera que, quando estudos de absorção, metabolismo, distribuição e excreção indicam a probabilidade de que a substância esteja presente em níveis tóxicos no leite materno, a substância deve ser classificada na categoria adicional para efeitos sobre/via lactação. Uma avaliação do Conselho de Saúde da Holanda (2003) referenciou muitos estudos em seres humanos que mostraram níveis de chumbo no leite materno de até 350 µg/L. Estes níveis excederam o limite aceitável pela FAO/WHO de 16 µg/L, e estudos posteriores corroboram com a informação de que as crianças podem ser expostas ao chumbo via leite materno. Dessa forma, é sugerido que o chumbo metálico deva ser classificado na categoria adicional para efeitos sobre/via lactação (ECHA, 2013a).

NEFROTOXICIDADE CRÔNICA

A exposição crônica ao chumbo produz dois tipos de alterações anatomo-funcionais nos rins: (a) dano em nível vascular (arteriolar), a nefroangioesclerose e, (b) dano em nível tubular por efeito lesivo direto do chumbo sobre a célula tubular ou por hipóxia secundária à diminuição da perfusão renal.

Esta patologia por chumbo foi confirmada em pacientes com intoxicação crônica por este metal, sendo que os túbulos proximais apresentaram alterações ultraestruturais como (a) padrão degenerativo; (b) sinais de hiperatividade metabólica, com inclusões granulares intranucleares, alteração formato nuclear; (c) padrão regenerativo. Nos glomérulos, foram observados reação mesangial, afinamento da membrana basal glomerular, hipertrofia do epitélio visceral, fibrose intersticial e certo grau de hiperplasia arteriolar. Tais achados confirmaram a nefropatia crônica por chumbo. Além disso, é descrito na literatura que reações autoimunes podem contribuir para nefrite intersticial em nefropatia ocupacional por chumbo. Este metal demonstra desempenhar papel na ocorrência de nefropatia crônica pelo ácido úrico (IARC, 2006).

Em estudos em animais (coelhos, ratos, macacos e cães), a intoxicação crônica por chumbo foi associada à ocorrência de corpúsculos de inclusão intranuclear nas células epiteliais dos túbulos proximais, e foi confirmado nestas inclusões, a presença de chumbo associado a proteínas não-histonas (IARC, 2006).

O quadro clínico de intoxicação crônica pelo chumbo é a hipertensão arterial, hiperuricemia e, frequentemente, gota; também pode haver hipercalemia. Tais sinais e sintomas surgem em fase avançada da doença. Os sinais sistêmicos de saturnismo em pessoas expostas ao chumbo antecedem a evidência de nefropatia. A insuficiência renal crônica ocorre nas fases avançadas da doença. A hipertensão pode causar posterior comprometimento da função cardíaca (cardiomiopatia hipertensiva) e causar arritmias cardíacas (MENDES, 2003).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Estudos em humanos e em animais indicaram evidências de relação causal entre a hipertensão e a exposição ao chumbo. Em estudo de coorte que relacionou o acúmulo de chumbo nos ossos e a pressão sanguínea, foi concluído que indivíduos com alto acúmulo de chumbo nos ossos apresentaram aumento do quadro de hipertensão de forma causal. Uma pesquisa de saúde pública realizada por uma agência federal dos Estados Unidos monitorou a pressão sanguínea e os níveis de chumbo no sangue, indicando que em baixos níveis no sangue, o chumbo pode induzir à hipertensão. Além disso, uma reavaliação de estudo epidemiológico incluindo a população geral e grupos ocupacionalmente expostos (1980-2001) sugeriu uma fraca, mas significativa associação entre níveis de chumbo no sangue e pressão sanguínea. Em animais, a exposição crônica

ao chumbo, em baixas doses, indicou consistentemente efeitos hipertensivos, enquanto, em altas doses, os resultados foram inconsistentes (Liu *et al.*, 2008).

A patogênese da hipertensão induzida pelo chumbo é multifatorial compreendendo: a inativação do óxido nítrico endógeno e monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), possivelmente por meio de espécies reativas de oxigênio induzidas pelo chumbo; mudanças no sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da atividade simpática, que são importantes componentes humorais da hipertensão; alterações nas funções ativadas pelo cálcio das células musculares lisas vasculares, incluindo a contratilidade ao diminuir a atividade de sódio/potássio-ATPase e o estímulo da bomba de sódio/cálcio; e um possível aumento na endotelina e no tromboxano (Liu *et al.*, 2012).

EFEITOS IMUNOLÓGICOS

A exposição a baixas concentrações de chumbo pode estimular a resposta policlonal dos linfócitos B. Já as altas concentrações do metal podem ter papel imunodepressor, diminuindo as imunoglobulinas, linfócitos B periféricos e outros componentes do sistema imune (Liu *et al.*, 2012; Mendes, 2003). Os efeitos adversos do chumbo podem ser inter-relacionados e a nefrite intersticial mencionada na nefropatia por chumbo é descrita como decorrente de resposta autoimune (IARC, 2006).

ACÚMULO DE CHUMBO NOS OSSOS E DENTES

A retenção e mobilização do chumbo nos ossos ocorrem pelos mesmos mecanismos envolvidos na via metabólica de entrada e saída do cálcio e se acumula nos ossos e dentes com meia-vida longa (de 10 a 30 anos) (EFSA, 2010; Liu *et al.*, 2012). Esta deposição do metal contribui significativamente para manter os níveis de chumbo no sangue após o término da exposição e também como fonte de chumbo no período de formação do esqueleto fetal. Como o chumbo é considerado um análogo biológico do cálcio (qualitativamente), sua entrada e liberação do esqueleto podem ser controlados por muitos dos mecanismos que regulam a homeostase do cálcio, como os processos normais de difusão mineral e de troca (aposição/ressorção). Dessa forma, o chumbo armazenado no esqueleto pode ser mobilizado para a circulação em situações de estados fisiológicos e patológicos que promovem a ressorção óssea, o que constitui um mecanismo para a toxicidade tardia. Pode ser que ocorra durante a homeostase normal, como nos períodos de troca óssea acelerada e perda de minerais, tais como crescimento rápido de crianças,

gravidez, lactação e menopausa. E também pode ser que o chumbo seja inesperadamente mobilizado em situações diversas, tais como nos casos de distúrbios no equilíbrio ácido-base, infecções, intervenções cirúrgicas, osteoporose, tirotoxicose e terapias com certas drogas, o que pode resultar em sintomas tóxicos, mesmo depois de cessada a exposição (Liu *et al.*, 2012; Moreira; Moreira, 2004). Conforme estudos em humanos, o acúmulo de chumbo nos ossos pode levar à hipertensão pela realimentação de chumbo na corrente sanguínea (Liu *et al.*, 2008).

Considera-se que os ossos sejam formados por cerca de 20% de osso trabecular e 80% de osso cortical. Nestes, a concentração de cálcio é de aproximadamente 22,5% e 7,4%, respectivamente. A taxa de renovação do osso trabecular é descrita como de 3 a 10 vezes aquela do osso cortical, o que se reflete na taxa de mobilização do chumbo, relatada como mais rápida no osso trabecular do que no cortical (Moreira; Moreira, 2004). Além disso, a fração de chumbo nos ossos aumenta com a idade do indivíduo, de 70% na infância para 95% na fase adulta (Liu *et al.*, 2012).

O chumbo pode afetar os ossos por interferir com mecanismos metabólicos e homeostáticos como hormônio da paratireoide, calcitonina, vitamina D, e outros hormônios que interferem no metabolismo do cálcio. O chumbo pode afetar osteoclastos, osteoblastos e condrócitos e tem sido associado à predisposição à osteoporose e ao retardo no reparo de fraturas. Crianças expostas ao chumbo tendem a apresentar osteoporose na idade madura (Liu *et al.*, 2008).

Além disso, o chumbo pode se depositar nos dentes e inibir a mineralização do esmalte e da dentina afetando o metabolismo das células da polpa dentária, o que aumenta a ocorrência de cáries (LIU *et al.*, 2008).

EFEITOS HEPÁTICOS

Os danos hepáticos observados após exposição ao chumbo são associados aos efeitos deste metal sobre a síntese da heme, que podem reduzir a capacidade funcional do citocromo P-450 no metabolismo hepático de drogas, conforme demonstrado em trabalhadores ocupacionalmente expostos. Dessa forma, os efeitos hepáticos são considerados secundários à inibição da heme. Tais efeitos são mais significativos em crianças com intoxicação aguda por chumbo (Moreira; Moreira, 2004).

CRIANÇAS

Crianças são mais suscetíveis ao contato com chumbo, uma vez que está presente em tintas, poeira e diversos produtos domésticos. A higienização das mãos e pés é um

grande fator redutor da ingestão de chumbo, haja vista que crianças de baixa idade tendem a colocar as mãos e pés na boca. Ainda, os efeitos à saúde causados por chumbo tendem a ser mais fortes nas crianças (ATSDR, 2007).

3.1.7.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Tanto a exposição inalatória quanto a gastrointestinal causam os mesmos efeitos no organismo, que são interferência na função celular em uma variedade de processos biológicos, que resultam em diversas manifestações clínicas cujo quadro é conhecido por saturnismo.

Os sistemas enzimáticos são potencialmente suscetíveis aos metais. A importância toxicológica do chumbo resulta, principalmente, de sua interferência em membranas celulares e enzimas, formando complexos estáveis com ligantes contendo enxofre, fósforo, nitrogênio ou oxigênio, que são doadores de elétrons. As interações bioquímicas do chumbo com grupamentos -SH são consideradas de grande significado toxicológico, uma vez que, tal interação em uma enzima pode alterar sua atividade e resultar em efeitos tóxicos. O chumbo também tem alta afinidade com as aminas e os aminoácidos simples (Moreira; Moreira, 2004).

3.1.7.6 LIMITES DE CHUMBO

3.1.7.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) MRLS

Os valores de MRL não foram derivados para o chumbo porque não foi identificado um limiar claro para alguns dos efeitos mais sensíveis em humanos (ATSDR, 2007).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Não determinado (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Não determinado. A U.S. EPA considerou estabelecer uma dose de referência (RfD) para chumbo inorgânico em 1985, mas concluiu ser inapropriado desenvolver uma RfD (US EPA, 2004).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 3,60E-03 mg/Kg/dia
- RfDo = 3,60E-03 mg/Kg/dia

3.1.8 COBALTO

Cobalto é um metal cinza prateado encontrado em baixas quantidades em rochas minerais associado aos outros metais e raramente em meteoritos. É componente da vitamina B12, essencial a humanos e animais. Outra forma comum é a radioativa, onde seu isótopo cobalto 60 é empregado na área medicinal, especificamente no tratamento de cânceres.

Seu principal uso é na composição de ligas metálicas e secundariamente na composição de tintas e pigmentos para vidros e cerâmicas (ATSDR, 2004).

3.1.8.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

Em animais e humanos, o cobalto exerce função fisiológica como componente da vitamina B12, na forma de Co (III). A dose diária recomendada de vitamina B12 é 2,4 µg/dia, que contém 0,1 µg de cobalto (ATSDR, 2004). Animais ruminantes e cavalos, mas não humanos, são capazes de sintetizar essa vitamina pela microbiota do trato digestivo e por isso sais de cobalto são comumente usados como suplemento, na concentração máxima de 2 mg Co/Kg de ração (ECHA, 2018).

O cobalto apresenta baixa toxicidade aguda sendo classificado como sensibilizante dérmico e inalatório, e irritante dérmico e ocular com base nos estudos em animais. Esse metal é supostamente carcinogênico pela via inalatória em decorrência de tumores pulmonares demonstrados em ratos e camundongos, genotóxico devido a fortes

evidências *in vitro* e aparente ausência de limiar de dose nos estudos de carcinogenicidade, e tóxico para a reprodução com base em dados limitados em ratos e camundongos, ainda que sem evidências de toxicidade em parâmetros reprodutivos nos estudos em humanos (ECHA, 2018).

Estudos de toxicidade crônica através da via oral, conduzidos com o cobalto ou compostos de cobalto em humanos ou animais não estão disponíveis. A maioria dos trabalhos disponíveis para avaliação da toxicidade do cobalto foram conduzidos em animais expostos ao sulfato de cobalto pela via inalatória. Tais estudos demonstram lesões proliferativas, fibróticas e inflamatórias no pulmão de animais a partir da menor concentração testada de 0,067 mg de cobalto/m³ após exposição subcrônica ou crônica, além de tumores pulmonares de alvéolos/brônquios em ratos e camundongos após exposição crônica. Com base nesses estudos, o sulfato de cobalto é classificado na categoria 1B do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) para carcinogenicidade e na categoria 2 do GHS para mutagenicidade (ECHA, 2018).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), os sais de cobalto e o cobalto metálico são classificados como possivelmente carcinogênicos para humanos (Grupo 2B), enquanto a liga metálica de cobalto com carboneto de tungstênio se enquadrrou no Grupo 2A, ou seja, provavelmente carcinogênico para humanos (IARC, 2006).

Os estudos que contemplam a avaliação dos sais: sulfato de cobalto, dicloreto de cobalto, dinitrato de cobalto, carbonato de cobalto e diacetato de cobalto (compostos solúveis de cobalto), são válidos para a avaliação toxicológica do cobalto, já que a toxicidade desses compostos é exercida pelos íons liberados em solução. Por outro lado, estudos conduzidos com o cobalto metálico ou com óxido de cobalto (compostos insolúveis de cobalto), os quais são pouco ionizáveis, demonstram toxicidade atribuída principalmente às partículas do metal (ECHA, 2018; EFSA, 2012).

3.1.8.2 TOXICOCINÉTICA

A taxa de absorção do cobalto pela via inalatória é dependente da solubilidade do composto em fluidos biológicos e macrófagos. Em hamsters a absorção inalatória de óxido de cobalto é de aproximadamente 30%. Em humanos sabe-se que ocorre absorção

após exposição inalatória a compostos de cobalto demonstrado por aumento dos níveis de cobalto na urina, ainda que não haja dados quantitativos disponíveis para essa via de exposição (ECHA, 2018).

Apesar da exposição oral não ser uma via importante para a espécie humana, os dados disponíveis indicam que a absorção gastrointestinal de compostos de cobalto é bastante variável. Em ratos, a absorção oral é de 13 a 14% para o dicloreto de cobalto, e de 1 a 3% para o óxido de cobalto. Quando administrado junto com leite a absorção do dicloreto de cobalto é de aproximadamente 40%. Em humanos foram encontradas taxas de absorção oral de 18 a 97%, dependendo do tipo e da dose do composto de cobalto e do estado nutricional do indivíduo. A absorção é aumentada em indivíduos com deficiência de ferro. Em estudo *in vitro* com pele humana, a dose absorvível (dose absorvida somada à dose presente na pele e no estrato córneo) do dicloreto de cobalto foi de 0,38 a 1,08% (ECHA, 2018).

Independente da via de exposição, após a absorção no sangue, o cobalto é rapidamente distribuído, tanto em animais quanto em humanos, sendo que as maiores concentrações são encontradas no fígado e rins, e menores concentrações no coração, baço, músculos, ossos, cérebro, pâncreas, pulmão e gônadas. Quando a exposição ocorre pela via inalatória, a distribuição é similar à via oral, com exceção de uma maior retenção da substância no pulmão (ECHA, 2018).

Em animais a via urinária é o principal caminho de excreção após exposição inalatória aos compostos de cobalto, ainda que inicialmente, ocorra um pico de eliminação pelas fezes. Após exposição oral a via primária de excreção é a fecal tanto em animais quanto em humanos, o que demonstra o baixo potencial de absorção gastrointestinal quando administrado por essa via. Em estudos de exposição humana a partículas de óxido de cobalto na forma de aerossol, cerca de 40% da concentração pulmonar inicial ficou retida no trato respiratório após seis meses, sendo que 33% foi eliminado pela urina e 28% pelas fezes (ECHA, 2018).

3.1.8.3 BIOACUMULAÇÃO

A grande quantidade de incertezas quanto à transferência do cobalto do meio para um organismo, não permite existir uma avaliação de biomagnificação. Além da falta de

dados que demonstrem seu comportamento em diferentes níveis tróficos, também não há dados completos sobre sua bioacumulação (GÁL *et al.* 2008).

As evidências existentes referem-se a características biocumulativas em animais aquáticos como os peixes (BARCELOUX, 1999 *apud* ATSDR, 2004). Esses fatos indicam a necessidade de um maior entendimento dessa substância no ambiente e na biota.

3.1.8.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Os efeitos primários do cobalto em tecidos respiratórios são observados após exposição inalatória e incluem redução da função pulmonar, aumento da frequência de tosse, inflamação respiratória e fibrose. Os níveis em que se observa efeitos em humanos expostos no ambiente ocupacional varia de 0,015-0,13 mg Co/m³. Estudos em animais identificaram hiperplasia do trato respiratório, fibrose pulmonar e enfisema como efeitos mais sensíveis ao cobalto nos tecidos respiratórios. Acredita-se que muitos desses efeitos são resultantes da geração de radicais livres e oxidantes pelos íons de cobalto. A exposição *in vitro* a compostos solúveis de cobalto aumenta os índices de estresse oxidativo, incluindo a diminuição dos níveis de glutathione reduzida, aumento dos níveis de glutathione oxidada, ativação da via de hexose monofosfato e dano ao DNA induzido por radicais livres. A exposição ao cobalto também resulta em sensibilização do sistema imune, que pode resultar em ataques de asma após inalação do cobalto em indivíduos sensibilizados (ATSDR, 2004).

A forma de metal do cobalto consiste em uma liga metálica de carboneto de tungstênio com matriz de cobalto. Esse material é utilizado para fabricar ferramentas de corte devido à sua rigidez e resistência a altas temperaturas. Diversos estudos têm demonstrado que a exposição ao metal pesado causa efeitos respiratórios, incluindo irritação respiratória, redução da função pulmonar, asma e fibrose em níveis de dose mais baixos que aqueles que produzem efeitos similares após exposição ao cobalto metálico isolado (0,007-0,14 mg Co/m³). Estudos sugerem que o cobalto seja o provável agente causador dos efeitos respiratórios em trabalhadores, e não o carboneto de tungstênio (ATSDR, 2004).

De acordo com a OECDE, em estudos epidemiológicos conduzidos com trabalhadores expostos ao metal, sais ou óxidos de cobalto em diferentes condições ocupacionais, os efeitos clínicos foram restritos a redução da função pulmonar e aumento da frequência de catarro, tosse, chiado e dispnéia; não foram observados efeitos adversos em exposições de até 0,12 mg/m³ (0,02 - 0,3 mg/m³) (OECDE, 2014). Possivelmente, esses dados epidemiológicos tenham sido utilizados como base para o estabelecimento do Limite de Exposição Ocupacional (OEL) para o cobalto e seus compostos inorgânicos, considerando um período de exposição inalatória de 8 horas por dia (ACGIH, 2018).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

A exposição ao cobalto e a compostos de cobalto aumenta os níveis de eritrócitos e de hemoglobina em humanos e animais. Um estudo relatou aumento de aproximadamente 16-20% nos níveis de eritrócitos em seis de seis homens saudáveis expostos ao cloreto de cobalto na dose de aproximadamente 1 mg Co/kg/dia pela via oral; a contagem de eritrócitos retornou ao normal 9-15 dias após a interrupção da administração. Níveis aumentados de eritrócitos também foram encontrados após tratamento de pacientes sem rins (com anemia resultante) com cloreto de cobalto pela via oral. O aumento nos níveis de hemoglobina resultou em redução da necessidade de transfusões de sangue. O tratamento de mulheres grávidas com cloreto de cobalto por 90 dias, no entanto, não preveniu a redução dos níveis de hematócrito e hemoglobina que é comum durante a gestação (ATSDR, 2004).

Após exposição inalatória ao cobalto hidrocarbonil foi observado aumento dos níveis de hemoglobina em ratos e porquinhos-da-índia, mas não em cães. Após exposição inalatória ao sulfato de cobalto, foi observada policitemia em ratos, mas não em camundongos. Após exposição oral ao cobalto em dose única ou em longo prazo foi observado aumento significativo nos níveis de eritrócitos (policitemia), hematócritos e hemoglobina em animais. Em um estudo de 8 semanas em ratos, foi relatado aumento dose e tempo-dependente no número de eritrócitos após administração oral de cloreto de cobalto (ATSDR, 2004).

Um estudo com voluntários expostos ao dicloreto de cobalto via oral, na dose de 1 mg Co/kg p.c./dia, por 22 dias, revelou aumento no número de eritrócitos (policitemia). Esse efeito biológico foi considerado o mais sensível em relação à exposição oral repetida ao cobalto e é a razão pela qual esse metal é utilizado no tratamento de alguns tipos de anemia (EFSA, 2012).

EFEITOS CARDÍACOS

Estudos relataram a ocorrência de cardiomiopatia em humanos e animais após exposição ao cobalto. Acredita-se que a exposição humana ocupacional à poeira contendo cobalto resulta em cardiomiopatia caracterizada por efeitos funcionais nos ventrículos e aumento do coração, mas os níveis de exposição associados a tais efeitos não foram determinados. Ratos expostos a $11,4 \text{ mg Co/m}^3$ por 13 semanas desenvolveram cardiomiopatia leve, no entanto, ratos e camundongos expostos a $1,14 \text{ mg Co/m}^3$ por 2 anos não apresentaram sinais de cardiomiopatia (ATSDR, 2004).

A cardiomiopatia relacionada ao cobalto foi observada em pessoas que consumiram altas quantidades de cerveja contendo sulfato de cobalto como estabilizante de espuma. Os consumidores ingeriram uma média de 0,04 a 0,14 mg Co/kg/dia por vários anos. A cardiomiopatia foi caracterizada por taquicardia sinusal, falência ventricular esquerda, choque cardiogênico, redução da complacência do miocárdio, ausência da resposta do miocárdio ao exercício ou catecolamina, coração aumentado, efusão pericárdica, e alterações intracelulares extensivas (alterações nas miofibrilas, mitocôndria, glicogênio e lipídeos). A cardiomiopatia associada ao cobalto na cerveja parece ser similar à cardiomiopatia alcoólica e beribéri, mas o desencadeamento da doença no caso da cerveja foi muito abrupto. No entanto, é possível que a cardiomiopatia tenha sido decorrente também do fato de os consumidores de cerveja apresentar dietas pobres em proteínas e de apresentarem dano cardíaco prévio causado por abuso de álcool. Estudos em animais e dados limitados em humanos suportam essa possibilidade, já que são necessários níveis de exposição oral muito maiores (na ordem de 8-30 mg Co/kg/dia) para induzir efeitos cardíacos (ATSDR, 2004).

EFEITOS DÉRMICOS

Em humanos, a dermatite é um efeito comum da exposição dérmica ao cobalto. Utilizando testes de aplicação tópica (*patch*) e injeções intradérmicas, foi demonstrado que a dermatite é provavelmente causada por uma reação alérgica ao cobalto. Os níveis de exposição associados ao desenvolvimento de dermatite não foram identificados. Aparentemente, o cobalto metálico é um alérgeno mais potente que alguns sais de cobalto, já que a exposição repetida a sais aquosos de cobalto não resultou em eczema das mãos em pacientes sabidamente alérgicos ao esse metal. Em animais, crostas e áreas desnudadas foram encontradas após seis dias de administração de $51,75 \text{ mg Co/kg}$ (5

dias/semana) de octacarbonilo de dicobalto em áreas depiladas do abdômen de cobaias (aproximadamente 50 cm²). Após 11 dias de tratamento, as lesões desapareceram. Não foram observados efeitos adversos nos controles do veículo. Não se sabe se o cobalto metálico ou formas inorgânicas de cobalto seria capaz de causar reações similares (ATSDR, 2004).

EFEITOS IMUNOLÓGICOS

A exposição humana ao cobalto pelas vias inalatória e dérmica resulta em sensibilização a esse metal. A inalação de aerossol de cloreto de cobalto pode causar em um ataque asmático em indivíduos sensibilizados, possivelmente em decorrência de uma reação alérgica nos pulmões. Similarmente, a dermatite observada em indivíduos expostos pela via dérmica é possivelmente resultante de uma reação alérgica onde o cobalto age como hapteno. Anticorpos IgE e IgA específicos ao cobalto foram relatados em humanos. Há evidências de que a sensibilidade ao cobalto em humanos também possa ser regulada por linfócitos T; uma linhagem celular de linfócitos T auxiliares específica para cobalto foi estabelecida. O cobalto também pode interagir diretamente com proteínas imunológicas, como anticorpos ou receptores Fc, resultando em imunossensibilização. Em estudos *in vitro*, o cobalto (III) reduz a proliferação tanto de linfócitos B quanto T, bem como a liberação de citocinas IL-2, IL-6, e IFN-Gamma. Vários estudos relataram reação cruzada entre a sensibilização ao níquel e ao cobalto (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE DO COBALTO RADIOATIVO

A exposição a radioisótopos de cobalto também é uma preocupação com relação à saúde humana. Os radioisótopos ⁶⁰Co e ⁵⁷Co são os mais comercializados, e ambos emitem partículas de raios beta e gama, os quais podem ionizar moléculas intracelulares e resultar em dano tecidual e comprometimento da função celular. É importante ressaltar que não há nada específico quanto aos efeitos do cobalto radioativo em relação a outras fontes emissoras de raios gama e beta (ATSDR, 2004).

CARCINOGENICIDADE

Vários estudos avaliaram os possíveis efeitos de carcinogenicidade induzido pela exposição inalatória de compostos de cobalto em humanos. Em uma coorte de 1.143 trabalhadores, foi observado aumento da mortalidade em decorrência de câncer de pulmão nos indivíduos expostos apenas ao cobalto (4 casos no grupo exposto versus um

caso no controle). Em uma análise que considerou as variáveis de data de nascimento, idade na morte e fumo, 44% (quatro trabalhadores) no grupo exposto ao cobalto e 17% (três trabalhadores) no grupo controle morreram de câncer de pulmão. Os autores do estudo, no entanto, indicaram que a diferença não foi estatisticamente significativa e que os trabalhadores foram expostos também ao arsênico e níquel além do cobalto. As doenças pulmonares não-neoplásicas comumente encontradas em trabalhadores expostos ao cobalto e os níveis de exposição a esse metal não foram relatadas nesse estudo. Em um estudo subsequente de acompanhamento dessa coorte, não foi relatado aumento da mortalidade devido a doenças respiratórias ou circulatórias. Similarmente, não foi observado aumento significativo na razão de mortalidade para câncer de pulmão nos trabalhadores em relação aos controles (ATSDR, 2004).

Em uma coorte de 709 homens trabalhadores de uma fábrica de metais pesados, não foi observada alteração na incidência de mortalidade geral, mas foi observado aumento da mortalidade em decorrência de câncer da traqueia, brônquios e pulmão. O hábito de fumar, isoladamente, não provocou excessos na incidência de câncer de pulmão, mas a influência desse hábito na mortalidade não pôde ser completamente descartada (ATSDR, 2004).

Em uma coorte de 5.777 homens e 1.682 mulheres expostos ao cobalto no ambiente ocupacional (concentrações de 1 a 515 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, níveis médios de exposição de 39,37 a 169 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e ao carboneto de tungstênio (na forma de pó de metal pesado) foi observado aumento significativo da mortalidade causada por câncer de pulmão nos trabalhadores expostos em comparação à média nacional. Nesse grupo de estudo, 61 casos e 180 controles foram selecionados para um estudo de caso-controle de risco de câncer. Desconsiderando as exposições nos últimos 10 anos, presumivelmente porque o câncer é uma doença de desenvolvimento tardio, foi observado aumento significativo na mortalidade causada por câncer de pulmão em trabalhadores expostos simultaneamente ao cobalto e ao carboneto de tungstênio. Foram observadas linhas de tendência para aumento do risco de câncer com o aumento da exposição cumulativa e duração da exposição. Ajustes nas análises para considerar o hábito de fumar e exposição concomitante a outros carcinógenos não alterou os resultados, apesar do risco ocupacional ter sido maior entre os fumantes (ATSDR, 2004).

Posteriormente, em um estudo que avaliou 4.288 homens e 609 mulheres que trabalhavam na produção de aço inoxidável e liga de aço de 1968 a 1992, não foram observadas alterações significativas na taxa de mortalidade relacionada a câncer de

pulmão, e não foi observada correlação entre incidência de câncer de pulmão e exposição ao cobalto. Em uma coorte de 2.216 trabalhadores em uma fábrica de metais por pelo menos 3 meses, não foi observado aumento na taxa de mortalidade total, mas foi observado aumento na incidência de mortalidade em decorrência de câncer de pulmão. Os riscos aumentaram com o aumento do nível de exposição, mesmo após ajustes para considerar o hábito de fumar e a exposição concomitantes a outras substâncias carcinogênicas ou suspeitas de serem carcinogênicas (ATSDR, 2004).

Em hamsters, a exposição crônica inalatória a 7,9 mg cobalto/m³ na forma de óxido de cobalto não aumentou a incidência de tumores benignos ou malignos (ATSDR, 2004).

Em estudos de carcinogenicidade de dois anos pela via inalatória em ratos e camundongos, o sulfato de cobalto hepta-hidratado foi administrado nas doses de 0, 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/m³ (50 animais/sexo/grupo). Foi observado aumento da incidência de tumores pulmonares de alvéolos/brônquios em ambas as espécies. Os resultados foram considerados positivos em ambos os sexos, porém, em ratos machos, a magnitude da resposta carcinogênica foi menor que nos demais animais. Nesses estudos, o NOAEC/NOAEL não pôde ser determinado, já que foram observadas lesões proliferativas, fibróticas e inflamatórias no trato respiratório a partir da menor concentração testada de 0,3 mg/m³. Considerando as lesões não-neoplásicas, a laringe foi o tecido mais sensível em ambas as espécies, com incidência estatisticamente significativa de metaplasia escamosa em todas as concentrações testadas (NTP, 1998).

Adicionalmente, foi observado aumento da incidência de feocromocitomas das glândulas adrenais em ratas fêmeas, e um aumento marginal desses tumores em ratos machos (NTP, 1998). Esse tipo de neoplasia pode se desenvolver em decorrência de hipoxemia sistêmica causada por danos nos pulmões, levando a inflamação crônica e subsequente desenvolvimento de tumores, assim é possível que os tumores nas glândulas adrenais não tenham sido diretamente causados pela exposição sistêmica ao cobalto (ECHA, 2018).

Com relação à exposição pela via oral, não foram encontrados estudos em animais que avaliaram o potencial de carcinogenicidade do cobalto. Em humanos, um estudo realizado nos Estados Unidos não encontrou correlação entre a mortalidade causada por câncer e a presença de traços de metais em reservatórios de água; os níveis de cobalto na água variaram de 1-19 µg/L, resultando na ingestão de 0,03 a 0,54 µg/kg/dia (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL

A exposição de mulheres grávidas ao cloreto de cobalto na dose de 0,6 mg cobalto/kg/dia durante 90 dias para tratamento de anemia não resultou em efeitos tóxicos para o desenvolvimento pré-natal. Entretanto, a análise dos fetos foi limitada à observação de defeitos congênitos óbvios e a exposição ocorreu somente no último trimestre de gestação (ATSDR, 2004).

O cobalto é capaz de atravessar a barreira placentária. Soluções de cloreto e nitrito de cobalto induziram a formação de fenda palatina nos fetos de camundongos quando injetadas nas mães isoladamente, mas inibiram a formação de fenda palatina quando administrado concomitantemente com cortisona ou fenitoína. A exposição oral de ratos ao cloreto de cobalto nas doses de 5,4 ou 21,8 mg/kg p.c./dia a partir do dia 14 de gestação até o dia 21 de lactação resultou em redução do crescimento e/ou da sobrevivência dos filhotes, na presença de toxicidade materna. Por outro lado, não foram observados efeitos de fetotoxicidade ou teratogenicidade em ratos expostos via gavagem ao cloreto de cobalto em doses de até 100 mg/kg p.c./dia nos dias de gestação 6 a 15, ou em camundongos expostos a 81,7 mg de cobalto/kg p.c./dia nos dias 8 a 12 de gestação (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 1998).

Não foram encontrados estudos que avaliaram o potencial de teratogenicidade do cobalto em humanos ou em animais após exposição inalatória.

TOXICIDADE PARA A REPRODUÇÃO

Quanto à toxicidade para a reprodução, foram encontradas alterações degenerativas nos testículos de ratos expostos ao cobalto na dose de 265 ppm via ração por 98 dias; tais alterações foram consideradas secundárias à hipóxia, a qual representa um dos mecanismos de ação postulados para esse metal (vide item II.1). Adicionalmente, foi observada redução na motilidade de espermatozoides e/ou aumento de espermatozoides anormais em camundongos, mas não ratos, expostos ao sulfato de cobalto pela via inalatória a partir da dose de 3 mg/m³ por 13 semanas. Após 13 semanas de exposição ao cloreto de cobalto pela água de beber em doses de 100 a 400 ppm, camundongos machos apresentaram redução acentuada, com relação dose-resposta, na fertilidade, peso testicular e concentração e motilidade de espermatozoides, além de aumento nos níveis circulantes de testosterona (NTP, 1998).

Não foram encontrados estudos que avaliaram efeitos reprodutivos do cobalto em humanos expostos pela via oral ou inalatória.

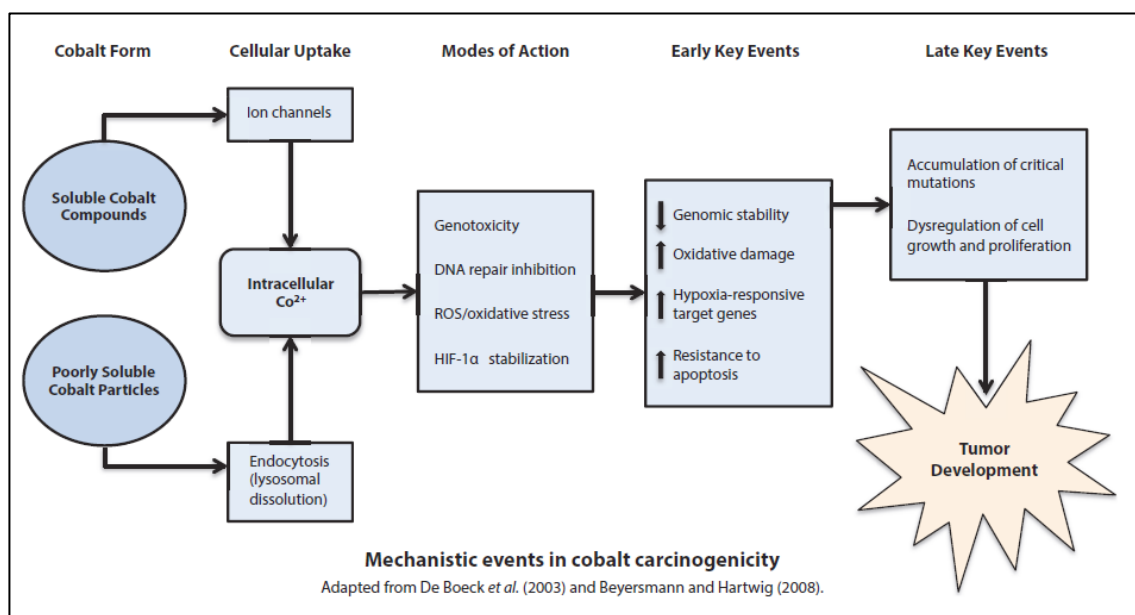
CRIANÇAS

A exposição de cobalto para crianças são as mesmas para adultos, tanto por via oral, dermal e inalatória (ATSDR, 2004). Adicionalmente, níveis de cobalto podem ser transferidos para o feto durante a gestação ou durante a amamentação (ATSDR, 2004).

3.1.8.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Apesar dos mecanismos de ação para carcinogenicidade em roedores não terem sido completamente elucidados, vários eventos-chave foram descritos para os compostos de cobalto ionizáveis, sendo eles: indução de EROs e estresse oxidativo (efeito genotóxico direto), inibição do reparo de DNA (efeito genotóxico indireto) e hiperexpressão de HIF1a. É possível que os mecanismos descritos apresentem relação dose-resposta não-linear, no entanto não há informações suficientes para concluir sobre a existência ou ausência de limiar de dose com relação à carcinogenicidade dos sais de cobalto (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2016). Tais mecanismos encontram-se retratados na Figura 1 e a investigação dos mesmos encontra-se descrita a seguir.

Figura 1 - Eventos-chave do modo de ação de carcinogenicidade de compostos de cobalto



Fonte: National Toxicology Program (2016)

Os íons de cobalto são capazes de induzir a formação de EROs tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e catalisam a geração de radicais hidroxila a partir de peróxido de hidrogênio. Além disso, estudos em camundongos expostos ao sulfato de cobalto revelaram mutações em tecidos tumorais que podem ser decorrentes de dano oxidativo ao DNA (ECHA, 2018).

Evidências de estudos conduzidos com agentes mutagênicos concomitantes indicam que os sais de cobalto e pó de metal cobalto podem intensificar um potencial de genotoxicidade pré-existente. Em associação com a radiação UVC, o cobalto (II) inibiu o reparo por excisão de nucleotídeo em fibroblastos humanos, em ambas as etapas de incisão e polimerização. Nesse caso, o íon de cobalto inibiu a proteína Xeroderma Pigmentosum Grupo A (XPA) envolvida com o reparo por excisão de nucleotídeo, substituindo o íon de zinco daquela molécula. Consistentemente, o cobalto (II) apresenta efeito co-carcinogênico *in vivo* quando administrado em associação ao benzopireno (ECHA, 2018).

Em um ensaio genético quantitativo (cell-based beta-lactamase HRE reporter gene assay), com ensaios confirmatórios subsequentes, o sulfato de cobalto hepta-hidratado foi identificado como indutor da via de sinalização do fator induzível por hipóxia 1 (HIF-1), mimetizando o efeito de um microambiente com níveis reduzidos de oxigênio (XIA *et al.*, 2009). O HIF-1 é um fator de transcrição que exerce um papel essencial nas respostas celulares e sistêmicas à hipóxia, sendo responsável pela regulação da homeostase do oxigênio. Em condições de hipóxia, o HIF-1 ativa a expressão de genes envolvidos na angiogênese, crescimento celular e sobrevivência (XIA *et al.*, 2009). Além disso, o HIF-1 está envolvido na pato-fisiologia do câncer, já que é um regulador importante da adaptação de células tumorais à deficiência de oxigênio (NTP, 2016).

Conforme mencionado anteriormente, até o momento, não há informações suficientes para concluir sobre a existência ou ausência de limiar de dose com relação à carcinogenicidade dos sais de cobalto, ainda que as evidências indiquem fortemente somente efeitos locais no trato respiratório quando a exposição ocorre por essa via. Algumas avaliações por especialistas consideraram que esses compostos não são genotóxicos *in vivo*, e que o processo de iniciação da carcinogênese (dano ao DNA) por EROs e a inibição do reparo de DNA podem ser considerados modos de ação com limiar de dose (ECHA, 2018).

Apesar da maioria dos efeitos toxicológicos do cobalto ser atribuídos aos seus íons, os efeitos diretos de partículas de cobalto são importantes, visto que o cobalto

metálico apresenta maior potencial de toxicidade que os sais de cobalto, tais diferenças podem ser parcialmente explicadas por diferentes mecanismos de entrada nas células e subsequente acumulação e distribuição intracelular dependendo da forma do cobalto (NTP, 2016). No caso de exposição à liga metálica de cobalto com carboneto de tungstênio, o mecanismo proposto é de que o carboneto, como um condutor de elétrons muito eficiente, facilita a oxidação do cobalto metálico a cobalto iônico (possivelmente Co^{2+}) através da transferência de elétrons do átomo de cobalto para o oxigênio molecular adjacente à molécula de carboneto de tungstênio. Esse mecanismo resulta no aumento da solubilidade do cobalto em relação ao cobalto metálico isolado, aumentando também a geração de espécies reativas de oxigênio. Evidências *in vitro* desse mecanismo incluem o maior potencial de partículas de metal pesado de gerarem espécies oxidantes e de causar peroxidação lipídica em comparação com o cobalto e o carboneto de tungstênio isolados. Foi demonstrado também que partículas de metal aumentam os níveis de sintase de óxido nítrico induzível (iNOS), um gene responsivo ao estresse oxidativo (ATSDR, 2004).

Os mecanismos relacionados à policitemia induzida por cobalto não são bem compreendidos. É possível que o cobalto iniba a síntese do grupamento heme *in vivo* agindo em pelo menos duas etapas distintas da via biossintética. Essa atividade inibitória pode resultar na formação de protoporfirina de cobalto ao invés do grupamento heme. O tratamento com cobalto também estimula a oxidação do grupamento heme em vários órgãos em decorrência da indução da heme oxigenase. Alternativamente, o cobalto pode agir através de um mecanismo que envolve uma proteína contendo o grupamento heme, aumentando os níveis de eritropoietina, a qual estimula a produção de eritrócitos. Os mecanismos regulatórios por trás dessa aparente dicotomia não foram completamente elucidados (ATSDR, 2004).

O mecanismo de indução da cardiomiopatia pelo cobalto não é conhecido. A exposição ao cobalto pode resultar na sua acumulação em tecidos cardíacos e então estimular quimiorreceptores do corpo carotídeo, mimetizando a ação da hipóxia. As análises microscópicas dos corações daqueles consumidores com cardiomiopatia induzida por cerveja revelaram fragmentação e degeneração de miofibrilas, e agregados de mitocôndrias anormais. Tais alterações mitocondriais são indicativas de perturbações na produção ou utilização de energia, e podem estar relacionadas aos efeitos do cobalto no ácido lipóico. O cobalto causa quelação irreversível de ácidos lipóicos sob condições aeróbicas. O ácido lipóico é um cofator necessário para a descarboxilação oxidativa do piruvato para acetil-CoA, e do alfa-cetoglutarato para succinato. Em ratos tratados com

cobalto, ocorre comprometimento da oxidação do piruvato ou de ácidos graxos no miocárdio. No entanto, a contribuição relativa desses mecanismos para os efeitos cardíacos do cobalto não foi determinada (ATSDR, 2004).

3.1.8.6 LIMITES DE COBALTO

3.1.8.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o cobalto, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (inalatório de duração crônica) = 0,0001 mg Co/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥ 365 dias) ao cobalto (ATSDR, 2004).

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,01 mg Co/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (< 365 dias) ao cobalto (ATSDR, 2004).

Não foram determinados MRLs para exposição inalatória aguda ou para exposição oral aguda e crônica.

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - EFSA

A agência europeia de segurança de alimentos (EFSA) definiu o valor de referência para a saúde humana de 0,0016 mg de cobalto/kg p.c./dia, considerando um fator de incerteza de 600, o qual é equivalente a um fator de 10 para variabilidade interindividual, 10 para extrapolação de exposição sobreaguda para crônica, e 6 para extrapolação de LOAEL para NOAEL; tal valor foi definido frente à possível migração de cobalto a partir de recipientes de porcelana para produtos alimentícios, bem como o possível consumo de alimentos derivados de animais suplementados com esse metal. Este valor de referência foi estabelecido utilizando o estudo com voluntários expostos ao dicloreto de cobalto pela via oral na dose de aproximadamente 1 mg de cobalto/kg p.c./dia, por 22 dias (EFSA, 2012).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 3,00E-04 mg/Kg/dia

- RfDo = 3,00E-04 mg/Kg/dia

3.1.9 COBRE

Cobre é um metal avermelhado que ocorre naturalmente nos solos, águas, e baixas concentrações no ar. Seus principais minerais são os sulfetos como a calcopirita e a bornita, mas pode ocorrer sob a forma de arsenitos, cloretos e carbonatos. Por ter características físicas de alta maleabilidade sendo empregado em indústrias de fiações elétricas, ligas metálicas, moedas e tubulações (ATSDR, 2004).

3.1.9.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

Fisiologicamente, o cobre é um elemento essencial para o funcionamento de diversas enzimas. Entretanto, ao converter-se do estado oxidado ou Cu (II) para o estado reduzido ou Cu (I), podem ser formados radicais superóxido e hidroxila. Dessa forma, os mecanismos de homeostase do organismo mantêm o cobre em concentrações fisiologicamente adequadas para suas funções essenciais (ATSDR, 2004).

Após exposição a concentrações altas de cobre, alguns efeitos adversos sobre os sistemas respiratório, gastrointestinal e pele foram observados em trabalhadores expostos a fumos e poeiras de cobre. A exposição a este metal produz efeitos tóxicos após atingir níveis de concentração superiores a 1,0 mg/m³. A exposição aos fumos de cobre pode causar febre de fumos metálicos, caracterizada por quadros febris com duração de 24 a 48 horas de febre, calafrios, mialgia, mal-estar, sensação de boca, garganta seca e cefaleia. Efeitos como anorexia, náuseas e, ocasionalmente, diarreia, tem sido atribuído à ingestão de poeiras do metal. A inalação pode causar irritação do trato respiratório superior, cavidade oral e olhos (Mendes, 2003).

3.1.9.2 TOXICOCINÉTICA

Estudos *in vitro* sugerem pouca absorção de cobre pela via cutânea (< 6% na pele humana). Estudos em animais indicam que o cobre ultrapasse a barreira cutânea quando

aplicado com veículos apropriados, como ácido salicílico e fenilbutazona (ATSDR, 2004).

Não há estudos de absorção de cobre pela via inalatória ou há estudos limitados em animais que sugerem que haja absorção de óxido de cobre devido ao fato de ter sido detectado nos capilares alveolares após exposição (ATSDR, 2004).

O cobre é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal como cobre iônico ou ligado a aminoácidos. A absorção deste último envolve aparentemente pelo menos dois processos distintos. O primeiro mecanismo transporta o cobre do lado da mucosa intestinal para o lado da membrana serosa e isto ocorre para uma pequena fração do cobre absorvido pela via oral. O segundo mecanismo de absorção de cobre envolve a entrega de cobre à superfície de absorção, a absorção pela mucosa e a ligação com a metalotioneína ou outra proteína de ligação intestinal. O cobre ligado à metalotioneína pode ser liberado lentamente no sangue (ATSDR, 2004).

Diversos fatores podem afetar a absorção de cobre pelo trato gastrointestinal, incluindo: quantidade de cobre na dieta, competição com outros metais (como zinco, ferro e cádmio) e idade. Em ratos, a absorção de cobre mostrou-se inversamente relacionada à quantidade deste metal na dieta, enquanto, em humanos, não foi observada esta relação. Quantidades elevadas de zinco podem diminuir a absorção de cobre em ratos e em humanos (ATSDR, 2004).

Uma vez absorvido pelo trato gastrointestinal, o cobre atinge a corrente sanguínea rapidamente, predominantemente ligado à albumina, que atua como carreadora, assim como a transcupreína. O cobre é transportado para o fígado e rins. A partir do fígado, o cobre é transportado para os tecidos ligados à ceruloplasmina (ATSDR, 2004).

O metabolismo do cobre consiste principalmente na sua transferência para vários ligantes orgânicos, principalmente os grupos sulfidrilo e imidazole, e destes para aminoácidos e proteínas. Várias proteínas de ligação específica para o cobre foram identificadas que são importantes na captação, armazenamento e liberação de cobre dos tecidos. A exposição ao cobre induz a síntese de metalotioneína. No fígado, o cobre é incorporado à ceruloplasmina e liberado do fígado (ATSDR, 2004).

A bile é a principal via de excreção do cobre. Em humanos saudáveis, a excreção de cobre é de 72% nas fezes. Uma considerável quantidade de cobre excretado nas fezes é de origem biliar, enquanto o restante é oriundo de cobre não absorvido e cobre de células da mucosa descamadas. A reabsorção do cobre biliar é insignificante (ATSDR, 2004).

Normalmente, de 0,5 a 3,0% da ingestão diária de cobre é excretada na urina (ATSDR, 2004).

3.1.9.3 BIOACUMULAÇÃO

Em baixas concentrações é essencial, porém o excesso torna-se tóxico. Já foi relatada toxicidade para plantas comestíveis, havendo a necessidade de estudos mais aprofundados em alimentos (Adrees *et al.* 2015). Possui também a característica de bioacumular-se em plantas e animais (principalmente organismos filtradores) (ATSDR, 2004). Apesar do potencial de bioacumular-se, geralmente não biomagnifica em cadeias de produtores primários, consumidores de macroinvertebrados e peixes. A biomagnificação, entretanto, já foi observada em cadeias marinhas (Cardwell *et al.* 2013). A falta de certeza e a variabilidade dos dados existem demonstram que não fica claro o comportamento do Cobre em diferentes níveis tróficos e nem o que essa interação pode causar.

3.1.9.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE INALATÓRIA

Alguns estudos relataram ocorrência da febre dos fumos metálicos de 24 a 48 horas após a exposição, caracterizada por calafrios, febre, dores musculares, xerostomia (secura na boca) e dor de cabeça em trabalhadores expostos a pó de cobre ou fumos de cobre (ATSDR, 2004).

IRRITAÇÃO CUTÂNEA

O cobre e seus sais são caracterizados por apresentarem baixo potencial alergênico, sendo pouco frequentes casos ocupacionais de irritação cutânea. Contudo, dermatite irritativa e/ou de contato pode ocorrer após o contato com a pele e a inalação de certos sais de cobre podendo causar processos irritativos e em casos mais graves, ulcerações locais (Mendes, 2003).

Em estudo conduzido em cobaias, não foram observados sinais de hipersensibilidade dérmica (US EPA, 2009). Dermatite pruriginosa e dermatite de contato alérgica têm sido relatadas em humanos após exposição ao cobre (ATSDR, 2004).

IRRITAÇÃO OCULAR

Há relatos na literatura de irritação ocular por operários expostos ao pó de cobre. Esta irritação é atribuída ao contato direto com o cobre e não por um efeito sistêmico (ATSDR, 2004). Estudos disponíveis sobre os efeitos oculares realizados em animais, após a exposição ao cobre, relataram opacidade, irritação, vermelhidão e edema (USEPA, 2009).

MUTAGENICIDADE

Não há estudos de genotoxicidade em humanos após exposição inalatória, oral ou dérmica para o cobre ou seus compostos. Estudos conduzidos in vivo têm avaliado a genotoxicidade do sulfato de cobre após a exposição oral ou parenteral, onde foram observados aumentos significativos na ocorrência de aberrações cromossômicas e de micronúcleos em células da medula óssea de ratos e eritrócitos (ATSDR, 2004).

CARCINOGENICIDADE

O IARC concluiu que a exposição ao cobre não é carcinogênica para humanos. A USEPA também não classificou a substância como carcinogênica para humanos (ATSDR, 2004).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Há evidências de que o cobre pode ser considerado como uma hepatotóxina humana, onde as alterações hepáticas ocupacionais induzidas por este metal podem ocasionar a doença granulomatosa, uma forma benigna de doença hepática ocupacional crônica. Há indícios de que o cobre possa ser considerado um agente hemolítico capaz de agredir os glóbulos vermelhos, provocando alterações no seu conteúdo e membrana, levando à hemólise em proporção maior do que a normal e consequentemente, causando anemia hemolítica (Mendes, 2003). A exposição crônica pode levar a um espessamento e esverdeamento da pele, dentes e cabelo. A exposição repetida aos fumos e poeiras do

metal pela via inalatória, pode causar irritação das fossas nasais, úlceras e perfuração de septo (ATSDR, 2004).

CRIANÇAS

Apesar do cobre ser um elemento fundamental no crescimento e desenvolvimento metabólico de crianças, a exposição em altos níveis pode comprometer a saúde das mesmas. O fígado é relatado como maior alvo dessa exposição, a partir de cirrose e toxicose idiopática. A dose estimada foi de 0,93 mg/Kg/dia (ATSDR, 2004).

3.1.9.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Quando há exposição a grandes concentrações de cobre, o fígado atua na eliminação do excesso deste metal. Entretanto, este processo mostra-se saturável, o que leva a lesões hepáticas em concentrações acima do limite de saturação. O cobre pode acumular-se também no núcleo celular por um mecanismo ainda não elucidado, mas que provoca danos. É proposto que o excesso de cobre cause danos oxidativo, incluindo peroxidação lipídica (ATSDR, 2004).

3.1.9.6 LIMITES DE COBRE

3.1.9.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

Para o cobre, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração aguda) = 0,01 mg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração aguda (1-14 dias) ao cobre (ATSDR, 2004).
- MRL (oral de duração intermediária) = 0,01 mg /kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-365 dias) ao cobre (ATSDR, 2004).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,04 mg/kg.dia para ambas. A exposição foi feita via oral, com dose única, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na pele (hiperpigmentação e queratose) e no sistema cardiovascular (complicações vasculares). A dose (LOAEL) foi de 5,3 mg/kg/dia.

Valor padrão atual de água potável: 1,3 mg/L. Foi atribuído baixo grau de confiabilidade em função de dados inadequados para determinação das doses de referência crônica e subcrônica do cobre (US EPA, 2000).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

De acordo com os dados do IRIS (1988), os valores de referência do cobre não foram avaliados (USEPA, 1998).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 4,00E-02 mg/Kg/dia

- RfDo = 4,00E-02 mg/Kg/dia

3.1.10 CROMO

Crômio (ou cromo) é um elemento metálico encontrado naturalmente em rochas, minerais, animais e plantas. O elemento é mais estável nos níveis de oxidação +2, +3 e +6 (bi, tri e hexavalente respectivamente). Sua forma metálica, obtida por processos industriais, é utilizada em ligas metálicas e construções civis, devido às suas propriedades anticorrosivas e também em tintas e pigmentos (ATSDR, 2012).

3.1.10.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O cromo é um elemento naturalmente presente no meio ambiente, onde está presente nas formas de cromo elementar ou metálico (Cr^0), cromo trivalente (Cr^{3+}) ou cromo hexavalente (Cr^{6+}). Pode estar combinado com outros elementos químicos, formando diversos compostos (ATSDR, 2012).

O homem está exposto ao cromo principalmente pelo ar, alimentos e água. Apesar da falta de estudos que avaliem a toxicidade do cromo trivalente, esta forma do metal parece expressar menor toxicidade para humanos (ATSDR, 2012).

3.1.10.2 TOXICOCINÉTICA

O cromo é absorvido por diferentes processos, a depender do seu estado de valência. O cromo hexavalente ou cromo (VI) devido a sua maior hidrofiliidade, atinge as células através da ligação com carreadores de íons sulfato e fosfato presentes nas membranas celulares. A forma trivalente do cromo também denominada cromo (III), permeia as células por processos de difusão passiva e fagocitose. O cromo metálico que entra no organismo pela inalação dos seus vapores, chega aos pulmões e atinge a corrente sanguínea através da absorção pelos alvéolos pulmonares (ATSDR, 2012).

Durante a absorção pela via oral, a redução do cromo hexavalente para trivalente no meio ácido estomacal reduz a taxa de absorção do cromo ingerido. A absorção oral do cromo também é afetada pelo estado nutricional do indivíduo: a fração absorvida do metal é maior quando a ingestão dietética é menor. A maioria dos estudos em humanos demonstrou que a taxa de absorção do cromo correspondeu a menos de 10% da dose administrada pela via oral; e que a absorção do cromo hexavalente é maior em relação ao cromo trivalente, para o qual as taxas de absorção variaram entre 0,5% e 2%. A maior absorção da forma hexavalente pode estar relacionada à forma de captação desses íons pelas células, mais eficiente na internalização do cromo hexavalente (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Os compostos de cromo trivalente e hexavalente também podem ser absorvidos pela via dérmica, sendo que a taxa de absorção pode variar de acordo com a integridade da pele, da valência do átomo de cromo e do veículo em que o metal está diluído (ATSDR, 2012). Ao atingir a corrente sanguínea, o cromo é captado pelos eritrócitos sendo distribuído para todos os tecidos corpóreos, preferencialmente para o fígado, o baço e os rins. O cromo pode se acumular nos pulmões e nos ossos, e permanecer no organismo por longos períodos (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Uma vez nas células o cromo hexavalente é convertido para cromo trivalente pela ação de agentes redutores como ácido ascórbico, glutatona e cisteína. Nos eritrócitos a redução do cromo hexavalente para cromo trivalente é seguida da formação de complexos estáveis com a hemoglobina e outras proteínas intracelulares. Acredita-se que a

toxicidade da forma hexavalente está relacionada a este processo de redução para cromo trivalente, no qual são gerados radicais livres e adutos de DNA (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

O cromo sofre excreção predominantemente urinária em período de até sete dias, e ser eliminado pelos cabelos e pelas unhas. A meia-vida de excreção de compostos de cromo e potássio varia entre 35 e 40 horas. O cromo é capaz de atravessar a barreira placentária, e pode sofrer excreção pelo leite materno (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

3.1.10.3 BIOACUMULAÇÃO

Há alguns exemplos de organismos que acumulam o cromo acima da média. No caso de plantas, antes que os níveis de acúmulo cheguem a uma concentração que aferraria os consumidores, elas morrem. Fato também observado em alguns invertebrados (Outridge & Shewhamen, 1993).

Já foi relatada biomagnificação dessa substância em cadeias terrestres e aquáticas, mas ainda faltam mais evidências que demonstrem melhor o comportamento na cadeia (Outridge & Shewhamen, 1993).

Até 2008 acreditava-se que o cromo não era bioacumulado em organismos aquáticos, porém estudos indicaram a bioacumulação de cromo hexavalente no tecido de baleias em concentrações de até 7 microgramas por grama de tecido (WISE *et al.*, 1982 *apud* ATSDR, 2012).

Os dados disponíveis não trazem a certeza se o acúmulo, em níveis baixos da cadeia, possa causar danos aos níveis mais altos, para isso mais estudos devem ser consuzidos (Outridge & Shewhamen, 1993).

3.1.10.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

A exposição ao cromo hexavalente está relacionada à manifestação de efeitos diversos sobre os sistemas hematopoiético, imunológico e reprodutivo. O contato da pele com o cromo (VI) pode resultar em efeitos locais. A manifestação de efeitos respiratórios ocorre com a inalação de compostos de cromo hexavalente e não está associada à exposição oral e dérmica. Os efeitos gastrointestinais estão diretamente relacionados à

exposição aguda oral. O cromo hexavalente é considerado carcinogênico para humanos (ATSDR, 2012).

De acordo com o disposto em literatura científica, acredita-se que o cromo (III) possa expressar menor potencial de toxicidade para humanos e animais, com base nas evidências obtidas do conjunto dos dados disponíveis. Entretanto, ressalta-se que há menor disponibilidade de informações e estudos de avaliação dos efeitos tóxicos relacionados ao cromo trivalente. Adicionalmente, a interpretação dos resultados dos estudos ocupacionais é dificultada pela exposição concomitante aos compostos de cromo (III) e cromo (IV) (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO TRATO RESPIRATÓRIO

O trato respiratório é o principal alvo da exposição inalatória aos compostos de cromo hexavalente. Os efeitos no trato respiratório descritos após a inalação de compostos de cromo hexavalente, possivelmente se devem à ação corrosiva do cromo diretamente no local do contato (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

A manifestação de efeitos respiratórios está diretamente relacionada à exposição ocupacional ao cromo, tendo sido observada em trabalhadores dos segmentos industriais de cromagem, produção de compostos de cromato e dicromato, soldagem de aço inoxidável, produção de ferrocromo e mineração da cromita (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

A exposição de longo prazo aos compostos de cromo (IV) por trabalhadores foi relacionada ao aparecimento de sintomas de epistaxe, rinorréia crônica, dor e prurido nasal, atrofia da mucosa nasal, perfurações e ulcerações do septo nasal, bronquite, infecções respiratórias, redução da função pulmonar e pneumonia. Em indivíduos previamente sensibilizados, a inalação de partículas de compostos de cromo (VI) também foi relacionada à manifestação de asma (ATSDR, 2012).

Em animais, os efeitos observados após a exposição inalatória aguda e de curta duração a compostos de cromo (VI) foram irritação, acúmulo de macrófagos, hiperplasia, e inflamação dos pulmões, além de alterações funcionais no órgão (ATSDR, 2012).

A exposição aguda pela via oral e o contato dérmico com os compostos de cromo hexavalente não foram relacionados à manifestação de efeitos respiratórios (ATSDR, 2012).

EFEITOS À PELE

A exposição da pele aos compostos de cromo hexavalente pode desencadear efeitos de irritação, queimaduras e úlceras dérmicas. Em indivíduos sensibilizados, pode haver a manifestação de dermatite de contato (reação alérgica do tipo IV), com sintomas de eritema, edema, escaras e prurido (Liu *et al*, 2008).

A manifestação de efeitos dérmicos relacionados ao cromo (VI) é prevalente em exposições intermediárias ou prolongadas de trabalhadores, ou após a exposição aguda a altas doses dos seus compostos. Não é provável que a exposição humana ao cromo presente no ambiente possa resultar na manifestação de efeitos sobre a pele (ATSDR, 2012).

EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Em humanos, a exposição aguda pela via oral a compostos de cromo hexavalente desencadeou efeitos ao trato gastrointestinal, com sintomas de dor abdominal, vômitos, ulceração gástrica, hemorragias, necroses e conteúdo sanguinolento nas fezes (ATSDR, 2012).

A exposição oral de longo prazo ao cromo (VI) também foi associada à manifestação de efeitos sobre o trato gastrointestinal em indivíduos expostos a água contaminada oriunda de uma planta industrial produtora de ligas metálicas, na China. Os efeitos observados incluíram úlceras, diarreia, dores abdominais, indigestão e vômitos. Nos estudos conduzidos em animais foi demonstrado que o sistema gastrointestinal é o principal sistema orgânico afetado após a exposição crônica pela via oral aos compostos de cromo hexavalente (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Os compostos de cromo hexavalente demonstram potencial de sensibilização após exposições pelas vias dérmica, oral e respiratória, com a manifestação de reações de hipersensibilidade imediata (reações de hipersensibilidade do tipo I) ou tardia (reações de hipersensibilidade do tipo IV). As reações alérgicas, tipicamente, se manifestam através de dermatite e asma (ATSDR, 2012).

Os estudos em animais também demonstraram que a ingestão e a inalação de cromo hexavalente e seus compostos por longos períodos está relacionada a efeitos sobre o sistema imune, com estimulação do sistema humoral e maior atividade de macrófagos, células B e células T (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO SISTEMA HEMATOLÓGICO

Não foram demonstrados efeitos sobre parâmetros hematológicos após a exposição humana ao cromo hexavalente, tanto em estudos ocupacionais quanto em outros estudos conduzidos em humanos (ATSDR, 2012).

Por outro lado, os achados obtidos em animais demonstraram a relação entre exposição oral ao cromo (VI) e efeitos hematológicos. Após exposições de curto, médio e longo prazo, ratos e camundongos manifestaram anemia microcítica e hipocrômica caracterizada por redução nos índices de volume celular médio, hemoglobina corpuscular média, hemoglobina e hematócrito (ATSDR, 2012).

Quanto ao cromo trivalente, não foram observados efeitos hematológicos em ratos e camundongos após a exposição única ou repetida através da via oral (ATSDR, 2012).

EFEITOS À REPRODUÇÃO

A exposição ocupacional aos compostos de cromo VI pela via inalatória foi relacionada ao aumento significativo no número de espermatozoides anormais, redução significativa no número e na motilidade dos espermatozoides e maior incidência de complicações durante a gestação e o parto. Tais evidências obtidas em humanos foram consideradas limitadas. Os estudos realizados com a exposição de ratos ao cromo (III) pela via inalatória não demonstraram lesões histopatológicas sobre o sistema reprodutor de machos e fêmeas (ATSDR, 2012).

Não estão disponíveis estudos de avaliação da toxicidade para a reprodução do cromo trivalente e do cromo hexavalente em humanos expostos às tais substâncias através da via oral (ATSDR, 2012). Em animais, a exposição oral a compostos de cromo hexavalente foi relacionada à manifestação de alterações morfológicas e funcionais dos órgãos reprodutores (ATSDR, 2012).

Em ratos Wistar, a administração via *gavage* de cromo (VI) nas doses de 5,2 e 10,4 mg/kg p.c./dia durante seis dias foi relacionada a manifestação dos efeitos de redução quantitativa de espermatozoides e alterações histopatológicas dos testículos. Em outro estudo, com exposição de ratos durante 90 dias as doses de 20, 40 e 60 mg/kg p.c./dia via *gavage*, foram observados os efeitos de redução do tamanho dos testículos, diminuição das células de *Leydig*, redução do diâmetro do túbulo seminífero e diminuição dos níveis de proteínas, DNA e RNA presentes nos testículos. Um terceiro estudo em ratos apontou alterações significativas no comportamento sexual em machos expostos a dose de 42 mg/kg p.c./dia, através da água de beber, durante 12 semanas. No entanto, não foram

descritas alterações na fertilidade dos machos expostos ao acasalarem com fêmeas não expostas (ATSDR, 2012).

Em camundongos da linhagem BALB, a exposição dietética a 15,2 mg/kg p.c./dia de cromo (VI) por um período de 7 semanas foi relacionada a diminuição do número de espermatozoides e degeneração dos túbulos seminíferos. Em um segundo estudo em camundongos (linhagem Swiss), os efeitos sobre o sistema reprodutor feminino foram observados em doses maiores ou iguais a 60 mg de cromo (IV) /kg p.c./dia, administradas durante 20 dias na água de beber. Houve redução no número de folículos ovarianos em diferentes estágios de maturação em doses de 60 mg/kg p.c./dia ou acima; diminuição do número de ovários por fêmea e alterações histológicas nos ovários em doses de 120 mg/kg p.c./dia ou acima; e aumento significativo na duração do ciclo estral a partir de 180 mg/kg p.c./dia. A severidade dos efeitos à reprodução demonstrou estar relacionado à dose nessa espécie (ATSDR, 2012).

No estudo conduzido em coelhos New Zealand, com administração de cromo (VI) na dose de 3,6 mg/kg p.c./dia via *gavage*, por período de 10 semanas, foi observado redução da contagem de espermatozoides, redução do peso relativo dos testículos e epidídimos e diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona (ATSDR, 2012).

A exposição de ratos e camundongos a altas doses de compostos de cromo (III) via dieta por períodos de 3 meses ou 2 anos não produziu alterações histopatológicas nos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos. Entretanto, alterações no comportamento sexual em machos de ratos *Sprague-Dawley* foram observados após a exposição dos animais ao cromo (III) na dose de 40 mg/kg p.c./dia, através da água de beber, durante 12 semanas. Em camundongos, foi observada redução do número de implantações e de fetos viáveis em fêmeas, com exposição oral a baixas doses de cromo trivalente (até 5 mg/kg p.c./dia). Em machos, a exposição dietética à dose de 9,1 mg de cromo trivalente /kg p.c./dia foi relacionada a redução da contagem de espermatozoides e degeneração dos túbulos seminíferos (ATSDR, 2012).

EFEITOS AO DESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL

Não estão disponíveis estudos para avaliação dos efeitos à reprodução em humanos após a exposição oral ou a exposição inalatória ao cromo e seus compostos (ATSDR, 2012).

Os estudos em animais indicam que o cromo (VI) expressa toxicidade para o desenvolvimento fetal em ratos e camundongos (ATSDR, 2012).

Em camundongos, um estudo foi conduzido com a exposição de fêmeas ao cromo hexavalente através da água de beber, em doses de 0; 52; 98 e 169 mg/kg p.c./dia durante 20 dias. Após o período de exposição as fêmeas foram acasaladas com machos não expostos. No grupo de menor dose, foi observado aumento da perda fetal pós-implantação e diminuição no peso dos fetos. No grupo de dose intermediária, houve menor número de implantações e redução do número de fetos viáveis, redução no peso fetal, maior incidência de reabsorções fetais e maior perda de implantações fetais nos períodos de pré e pós-implantação. No grupo de maior dose, houve redução de 100% de perda fetal no período de pré-implantação. Os fetos nascidos das mães tratadas com a dose de 98 mg/kg p.c./dia apresentaram encurtamento de cauda, redução de peso corpóreo, manchas hemorrágicas subdérmicas e redução significativa na ossificação nos ossos caudais, parietais e interparietais. O efeito de alteração na ossificação também foi observado nos fetos das mães tratadas com a dose de 52 mg/kg p.c./dia (ATSDR, 2012).

Outro estudo em camundongos demonstrou a relação entre a exposição intrauterina ao cromo hexavalente e a manifestação de efeitos ao sistema reprodutor dos fetos. Nesse estudo, fêmeas de camundongos da linhagem BALB foram expostas a dose de 66 mg/kg p.c./dia através da água de beber, a partir do dia 12 da gestação até o dia 20 da lactação. Houve atraso significativo no processo de abertura vaginal dos filhotes. Ainda, quando essas fêmeas foram acasaladas com machos não expostos, houve reduções importantes no número de animais gestantes, no número de implantações fetais e no número de fetos viáveis (ATSDR, 2012).

Em ratos, a exposição ao cromo hexavalente através da água de beber por período de 20 dias antes do acasalamento também foi relacionada aos efeitos de redução de ganho de peso corpóreo das mães durante a gestação, aumento da perda de fetos no período de pós-implantação e redução do número de fetos viáveis em todos os níveis de doses avaliados no estudo (37, 70 e 87 mg/kg p.c./dia). Também foi observada uma maior incidência de alterações na ossificação da cauda dos fetos concebidos das mães tratadas com as maiores doses. Ainda, para os fetos do grupo tratado com a dose de 87 mg/kg p.c./dia, foram observados redução na ossificação dos ossos parietais (crânio), encurtamento de calda e maior incidência de manchas hemorrágicas subdérmicas no tórax e no abdômen (ATSDR, 2012).

Os resultados de um estudo de toxicidade ao desenvolvimento pré-natal do cromo trivalente em camundongos também demonstraram a manifestação de efeitos aos fetos após a exposição oral das mães. O efeito de redução significativa do peso relativo dos

órgãos reprodutores dos filhotes cujas mães foram tratadas com a dose de 74 mg/kg p.c./dia de cromo (III) através da água de beber, a partir do dia 12 da gestação até o dia 20 da lactação (ATSDR, 2012).

GENOTOXICIDADE

Os compostos de cromo hexavalente são considerados genotóxicos sendo que o potencial de genotoxicidade desses compostos está diretamente relacionado à elevada solubilidade, alta biodisponibilidade e ao próprio mecanismo de ação do composto sobre as células. Os compostos de cromo hexavalente também são considerados mutagênicos nos ensaios in vitro com células de bactérias e de mamíferos. Por outro lado, os compostos de cromo trivalente não expressam genotoxicidade (Liu *et al*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Os compostos de cromo hexavalente são considerados carcinogênicos para humanos pela Internacional Agency for Research on Cancer (Grupo 1) (ATSDR, 2012). A exposição ocupacional aos compostos de cromo hexavalente pela via inalatória está diretamente relacionada ao aumento na incidência de câncer no pulmão. Os compostos de cromo que entram no organismo através da via inalatória podem causar câncer em outros tecidos, como ossos, próstata, sistema hematopoiético, estômago, rins e bexiga urinária (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Os estudos em animais indicaram que a exposição crônica ao cromo hexavalente, através da via oral, resultou em maior incidência de neoplasmas do trato digestivo em ratos e camundongos. Em ratos da linhagem F344, o estudo foi conduzido com exposição de longo prazo através da água de beber, em níveis de dose equivalentes a 0; 0,21; 0,77; 2,1 e 5,9 mg/kg p.c./dia em machos e 0; 0,24; 0,94; 2,4 e 7,0 mg/kg p.c./dia em fêmeas. Além do aumento significativo da incidência de neoplasmas no trato digestivo, também foi observada maior incidência de neoplasias na mucosa oral e na língua para os grupos tratados com as maiores doses, de ambos os sexos (5,9 mg/kg p.c./dia em machos e 7,0 mg/kg p.c./dia em fêmeas).

Em camundongos, a exposição oral ao cromo hexavalente resultou no aumento da incidência de neoplasmas no duodeno, jejuno e íleo nos maiores níveis de dose, em ambos os sexos (2,4 e 5,9 mg/kg p.c./dia para machos e 3,1, e 8,7 mg/kg p.c./dia para fêmeas). Nesse estudo, os machos foram expostos aos níveis de dose de 0; 0,38, 0,91, 2,4 e 5,9

mg/kg p.c./dia, e as fêmeas foram expostas as doses de 0; 0,38; 1,4; 3,1, e 8.7 mg/kg p.c./dia.

CRIANÇAS

Pequenas doses de cromo (III) constituem um nutriente para a manutenção do metabolismo, variando de 0,2 a 24 microgramas de crômio por dia da infância à maturidade (ATSDR, 2004). Os dados sobre efeitos do cromo sob crianças são muito limitados, mas há relatos sobre a ingestão de dicromato amônico e potássico em doses relativamente altas que causaram derrames pleurais, broncopneumonias, alterações cardíacas e sanguíneas e hemorragias gastrointestinais (Clochesy, 1984 *apud* ATSDR, 2012).

3.1.10.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Dentro do organismo, o cromo hexavalente não é estável quimicamente, portanto sofre redução para cromo trivalente pela ação de agentes redutores. O cromo é capaz de lesionar as células durante este processo, gerando radicais livres e adutos de DNA, que se ligam de maneira inespecífica a diversos constituintes celulares. Por meio desse mecanismo o cromo hexavalente pode interferir em processos de replicação do DNA, síntese protéica, sinalização intracelular e apoptose; o que também pode estar relacionado ao potencial carcinogênico deste composto (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

3.1.10.6 LIMITES DE CROMO

3.1.10.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

MRLS

- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,000005 mg cromo (VI) /m³, para cromo hexavalente oriundo de névoas de trióxido de cromo; e para cromo hexavalente oriundo de névoas e aerossóis de outros compostos (ATSDR, 2012).
- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,0003 mg cromo (VI)/m³ para particulados derivados de compostos de cromo hexavalente (ATSDR, 2012).
- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,005 mg cromo (III)/m³ para particulados de compostos insolúveis de cromo trivalente (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição inalatória de duração intermediária e longa): 0,0001 mg cromo (III)/m³ para particulados de compostos solúveis de cromo trivalente (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição oral de duração intermediária): 0,005 mg cromo (VI)/ kg p.c./dia; baseado no efeito de anemia hipocrômica e microcítica observado em machos no 22º dia em estudo de toxicidade e carcinogenicidade (ATSDR, 2012).

- MRL (exposição oral, exposição crônica): 0,0009 mg cromo (VI)/ kg p.c./dia; baseado nos efeitos de anemia hipocrômica e microcítica e lesões não neoplásicas no fígado, duodeno, pâncreas, linfonodos pancreáticos, linfonodos mesentéricos, e glândula salivar (ATSDR, 2012).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

CROMO (IV)

Para toxicidade crônica foi descrita a dose de referência diária de 0,02 mg/kg p.c./dia., com um fator de incerteza de 100. A exposição foi feita via oral, empregando ratos por um período de 1 ano. A dose (NOAEL) 2,4 mg/kg p.c./dia de dicromato de potássio.

CROMO (III)

Para toxicidade crônica foi descrita a dose de referência diária de 1,0 mg/kg p.c./dia, com um fator de incerteza de 1000. A exposição empregou ratos. A dose (NOAEL) 5 % (CR2O3) (USEPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

NÉVOAS DE ÁCIDO CRÔMICO E AEROSSÓIS DE CROMO (VI)

Para toxicidade subcrônica foi descrita a dose de referência diária de 0,000008 mg/m³, com um fator de incerteza de 90. A exposição foi realizada em humanos, avaliando efeitos de septo nasal. A dose (LOAEL) 0,002 mg/m³ ou 0,000714 mg/m³ (valor ajustado).

PARTÍCULAS DE CROMO (VI)

Para toxicidade subcrônica foi descrita a dose de referência diária de 0,0001 mg/m³, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi realizada em ratos, avaliando presença de lactato desidrogenase no fluido bronquioalveolar. A dose de efeito (BMD) 0,016 mg/m³ ou 0,034 mg/m³ (valor ajustado).

CROMO (IV)

Estudo realizado durante um ano, empregando ratos expostos a dicromato de potássio por meio da água de beber. Foi descrita a dose de referência diária de 0,003 mg/kg p.c./dia.

CROMO (III)

Para toxicidade crônica foi descrita a dose de referência diária de 1,5 mg/kg p.c./dia., com um fator de incerteza de 1000. A exposição foi realizada em ratos. A dose (NOAEL) 1.468 mg/kg p.c./dia (USEPA, 1998).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (inalatório e intermediário) = 1,00E-04 mg/Kg/dia

3.1.11 FERRO

Ferro é um metal de transição sólido à temperatura ambiente e um dos metais mais abundantes na crosta terrestre. São extraídos sob a forma de minérios como a magnetita e a hematita (óxidos) ou siderita (carbonato), porém a gama de espécies minerais que contém ferro é enorme. Sua aplicação é principalmente na produção de aço e outras ligas metálicas. A partir daí diversos são os produtos que utilizam ferro ou aço em sua estrutura e composição.

Naturalmente, os seres vivos possuem ferro em seu organismo como na hemoglobina, mielina e citocromos nas formas ferrosas (II) e férricas (III).

3.1.11.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O ferro é um elemento essencial para todas as formas de vida em quantidades traço. Em humanos, é necessário para a síntese das proteínas heme, que têm função no transporte de oxigênio e no metabolismo oxidativo, bem como participa de outros sistemas enzimáticos. A forma química do ferro é importante para avaliação da sua biodisponibilidade (IPCS/WHO, 2004). Entretanto, exposições a quantidades que causem intoxicação aguda e/ou crônica podem levar a efeitos adversos.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre câncer classifica o processo de fundição do ferro e do aço como um processo carcinogênico para humanos (IARC, 2012). Contudo, as conclusões referentes ao desenvolvimento de câncer pulmonar relacionado a atividades envolvendo poeiras ou fumos de ferro são controversas visto que a inalação de poeira de óxidos de ferro não ocasionou câncer pulmonar em estudos realizados em animais (HSDB, 2009).

O ferro é constituinte da hemoglobina, mioglobina e várias enzimas, portanto é um nutriente essencial para os seres humanos (Bothwell *et al.*, 1979). Além dessas formas funcionais, até 30% do ferro corporal é encontrado em formas de armazenamento como ferritina e hemossiderina (principalmente no baço, fígado e medula óssea) e uma pequena quantidade está associada à proteína de transporte sanguíneo transferrina.

O teor de ferro no corpo é regulado principalmente por meio de alterações na quantidade de ferro absorvido pela mucosa intestinal. A absorção de ferro é influenciada pelas reservas corporais pela quantidade e natureza química do ferro nos alimentos ingeridos. Quando o suprimento alimentar de ferro absorvível é suficiente a mucosa intestinal regula a absorção de ferro de uma maneira que tende a manter constante o conteúdo de ferro no corpo. Na deficiência de ferro a eficiência da absorção de ferro aumenta (NAS, 1989).

Em pessoas saudáveis que aumentam a absorção de ferro não há relatos de toxicidade de ferro em alimentos além da ingestão a longo prazo. Efeitos deletérios da ingestão diária entre 25 e 75 mg são improváveis em pessoas saudáveis. Por outro lado, existem aproximadamente 2.000 casos de intoxicação por ferro a cada ano nos Estados Unidos, principalmente entre crianças pequenas que ingerem os suplementos de ferro medicinal formulados para adultos. A dose letal de sulfato ferroso para uma criança de 2 anos s é de aproximadamente 3 g; para adultos, varia de 200 a 250 mg / kg de peso corporal (NAS, 1989).

3.1.11.2 TOXICOCINÉTICA

O ferro heme é biodisponível enquanto a forma não heme tem a absorção influenciada pela solubilidade e por outros fatores da dieta, como a ingestão de ácido ascórbico (vitamina C) que aumenta a sua biodisponibilidade (Liu *et al.*, 2008).

A absorção envolve movimentação dos íons de ferro do lúmen intestinal por ação da proteína transportadora de metais divalentes (DMT-1) para as células da mucosa e então para o plasma, onde o ferro se liga à transferrina para ser transportado e distribuído (Liu *et al.*, 2008). A transferrina liga-se ao seu receptor na superfície das membranas celulares e por endocitose o ferro é liberado após dissociação do seu transportador (Liu *et al.*, 2008).

Aproximadamente 2/3 do ferro está na forma de hemoglobina, 10% na forma de mioglobina e enzimas que contêm ferro, e o restante fica estocado no fígado e em células reticuloendoteliais no baço e medula óssea (hemosiderina e ferritina) (Liu *et al.*, 2008). A absorção de ferro é modulada por um peptídeo produzido pelo fígado (hepcidina) em resposta à eritropoiese (Liu *et al.*, 2008).

Em doses terapêuticas o ferro é redistribuído para os tecidos, como medula óssea, fígado e sistema reticuloendotelial e provavelmente seja distribuído dessa mesma forma após intoxicação aguda por ferro. Em quadros de intoxicação por ferro foi observado meia-vida plasmática de 6 horas. A principal via de excreção do ferro é pelo trato gastrointestinal através das fezes (Liu *et al.*, 2008). O ferro também pode ser eliminado aos poucos pelo suor, urina e descamação epitelial (DART, 2004).

3.1.11.3 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

A exposição excessiva aos fumos metálicos de ferro pode causar a “febre de fumos metálicos”, cujos sintomas são semelhantes a uma gripe, com febre, calafrios, mialgia, mal-estar, sensação de boca e garganta secas e cefaleia (Mendes, 2003).

TOXICIDADE AGUDA ORAL

A toxicidade aguda do ferro inicia-se no trato gastrointestinal com ulcerações e erosões na mucosa do estômago. As manifestações clínicas são vômito, distensão abdominal, diarreia com sangue, que pode resultar em hipotensão imediata. A dor abdominal com diarreia e sangue sugere gravidade no quadro. Após um período quiescente no qual o ferro pode continuar a ser absorvido ocorre uma fase em que pode haver choque e acidose metabólica de 2 a 12 horas após a ingestão. O débito cardíaco pode diminuir apesar do tratamento de suporte, o que pode contribuir para a rápida evolução do choque, resposta inflamatória sistêmica e coagulopatia, que pode ser fatal dentro de algumas horas após a ingestão (DART, 2004).

Em seguida, há envolvimento do fígado entre o 2º e o 4º dia. As manifestações clínicas de dano hepático são variáveis e em raros casos pode ser fatal, sendo necessário transplante do órgão. Em alguns indivíduos pode ocorrer constrições que deixam cicatrizes, causando obstruções (DART, 2004).

IRRITAÇÃO DA PELE

Sais férricos são considerados irritantes à pele. Em estudo conduzido em coelhos utilizando o sal férrico - cloreto de ferro II (FeCl_2) foi observado irritação moderada à pele dos animais testados, como eritema, escaras e edema (OECD, 2004).

LESÕES OCULARES

A deposição do ferro metálico na córnea é capaz de produzir um “anel de ferrugem” marrom-amarelado produzindo irritação, hiperemia e inflamação conjuntival (HSDB, 2012). Sais férricos são considerados irritantes oculares. Em estudo conduzido em coelhos utilizando o sal férrico - cloreto de ferro II (FeCl_2), foram observados efeitos corrosivos graves (OECD, 2004).

IRRITAÇÃO RESPIRATÓRIA

Fumos de óxido de ferro inalados podem causar lesões brônquicas e causar diferentes graus de fibrose difusa que podem evoluir até a formação de conglomerados (Mendes, 2003). Pneumoconiose também pode ser desenvolvida nesta população, contudo, a maioria dos relatos envolve a exposição de uma mistura de várias substâncias dentre elas a sílica (HSDB, 2012).

CARCINOGENICIDADE

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) classificou o processo de fundição do ferro e do aço como um processo carcinogênico para humanos (IARC, 2012). As conclusões referentes ao desenvolvimento de câncer pulmonar relacionado a atividades envolvendo poeiras ou fumos de ferro são controversas, visto que a inalação de poeira de óxidos de ferro não ocasionou câncer pulmonar em estudos realizados com animais (HSDB, 2012).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA

A intoxicação aguda por compostos contendo ferro está associada, na maioria dos casos, à ingestão acidental de medicamentos à base de compostos férricos por crianças e os principais sintomas relatados são irritação do trato gastrointestinal, com hematemese (vômitos com sangue), úlceras, acidose metabólica, dano hepático e alteração na coagulação sanguínea, podendo chegar a quadros de falência renal e cirrose hepática (HSDB, 2012).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO CRÔNICA

A inalação crônica de poeiras de óxido de ferro pode causar pneumoconiose (HSDB, 2012). A presença de óxido de ferro na forma de poeira ou fumo pode causar uma pigmentação nos pulmões denominada siderose, considerada uma forma benigna de pneumoconiose pelo quadro não evoluir para fibrose (Mendes, 2003).

Hemossiderose refere-se ao aumento de reservas de ferro na forma de hemossiderina. O teor de ferro no corpo pode aumentar 20-40 g até 10 vezes mais que os níveis normais. A hemocromatose refere-se à deposição excessiva de ferro que causa danos aos órgãos, muitas vezes resultando em fibrose. A inalação de fumaça de óxido de ferro ou poeira por trabalhadores em minas hemáticas (principalmente Fe_2O_3), trabalhadores de aço e soldadores pode produzir siderose (não fibrótica) e em alguns casos, silicose (fibrótica) no pulmão, com aumentos no ferro total do corpo. A sobrecarga hepática de ferro pela hemocromatose hereditária está associada a um alto risco de carcinoma hepatocelular, assim como a outras neoplasias malignas fígado (Liu *et al.*, 2008).

O aumento do ferro corporal pode influenciar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Sugere-se que o ferro atue como um catalisador por produzir danos por

radicais livres podendo resultar em aterosclerose e doença cardíaca isquêmica (Liu *et al.*, 2008), tendo em vista que a mortalidade por doença cardiovascular está correlacionada com a sobrecarga de ferro no fígado (Liu *et al.*, 2008). Vários distúrbios neurodegenerativos estão associados ao metabolismo aberrante do ferro no cérebro, como neuroferritinopatia, ceruloplasminemia e manganismo (Liu *et al.*, 2008).

CRIANÇAS

Por compor parte de uma dieta saudável aos humanos, a deficiência e o excesso de ferro podem causar efeitos adversos à saúde. Crianças tendem a ser mais suscetíveis às intoxicações por ferro. A Academia Nacional dos Estados Unidos (NAS) determinou concentrações de ingresso diário para bebês até a fase adulta. Segundo a NAS a taxa de ingresso varia de 11 mg/dia a 15 mg/dia na adolescência (NAS, 2001).

3.1.11.4 MECANISMOS DE TRANSPORTE

Quando ingerido em grandes quantidades o ferro age diretamente nas membranas mucosas. Pode ocorrer sangramento para o lúmen, e haver inflamação difusa ou mesmo grandes perdas de fluidos se este processo atingir o intestino delgado, o qual pode passar por processo de necrose (DART, 2004).

Quando o ferro absorvido vai para a circulação sanguínea ocorre a conversão da forma férrica (+3) para a forma ferrosa (+2), o que libera íon hidrogênio para a circulação levando à acidose metabólica (DART, 2004). O dano hepático pode ocorrer pela absorção de ferro pelo sistema reticuloendotelial, especialmente pelas células de Kupffer no fígado. A concentração intracelular de ferro pode atingir um ponto de toxicidade e causar danos ao fígado. A toxicidade a outros órgãos parece ser decorrente do choque do que da ação direta do ferro (DART, 2004).

3.1.11.5 LIMITES DE FERRO

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 7,00E-01 mg/Kg/dia

- RfDo = 7,00E-01 mg/Kg/dia

3.1.12 MANGANÊS

O manganês é um metal que ocorre naturalmente em rochas e no solo sendo encontrado na natureza ligado ao oxigênio, enxofre e cloro. É encontrado nos minerais silicáticos, óxidos, hidróxidos e carbonatos. Seu principal minério é a pirolusita e a gama de utilizações é vasta, como baterias, aplicações no meio ambiente e agente corante.

3.1.12.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O manganês é um oligoelemento essencial e atua em diferentes funções metabólicas, celulares e como cofator para uma variedade de reações enzimáticas sendo fundamental para a boa saúde e bom funcionamento do organismo humano. É um composto naturalmente presente no meio ambiente em muitos tipos de rochas, podendo ser encontrado no ar, no solo, na água e nos alimentos, sendo a dieta a principal fonte de exposição da população em geral a esta substância. Entre os alimentos, as maiores concentrações de manganês podem ser encontradas em grãos, feijão, nozes, legumes, chás e frutas (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Desta maneira, a população pode estar exposta ao manganês por meio do consumo de alimentos e da água, da inalação do ar, do contato dérmico com a água, com o solo e com produtos de consumo que contenham manganês. O tabaco ou o hábito de fumar, inclusive a inalação passiva dos fumos provenientes do tabaco, também são fonte de exposição ao manganês (ATSDR, 2012).

Assim a via oral é a via de exposição predominante para a população em geral e a via dérmica representa uma via de menor preocupação para a exposição ao manganês, uma vez que este metal é muito pouco absorvido pela pele. Já para a exposição ocupacional, considera-se a via inalatória como a principal via de exposição (ATSDR, 2012).

PERFIL TOXICOLÓGICO GERAL

Os sintomas da toxicidade do manganês podem aparecer lentamente dentro de alguns meses e até mesmo anos. Relatos de efeitos adversos resultantes da exposição ao manganês em humanos estão associados principalmente com inalação em ambientes ocupacionais (ATSDR, 2012).

Os problemas de saúde mais comuns relacionados à exposição pela via inalatória a altos níveis de manganês envolvem o sistema nervoso, que incluem efeitos relacionados às alterações comportamentais e nos movimentos que podem se tornar lentos e desajeitados. Essa combinação de sintomas, quando suficientemente severa, é chamada de manganismo. Outros efeitos do sistema nervoso, como movimentos lentos da mão, geralmente relacionado a concentrações mais baixas de manganês local de trabalho podem ser observados. A inalação de uma grande quantidade de poeira ou fumos contendo manganês pode causar irritação nos pulmões, o que pode levar à pneumonia. Alterações como perda de desejo sexual e danos aos espermatozoides também tem sido observada em homens expostos a altos níveis de manganês no ar do ambiente de trabalho. As concentrações de manganês que causam efeitos como movimentos lentos das mãos em alguns trabalhadores são aproximadamente vinte mil vezes superiores às concentrações normalmente encontradas no ambiente. Manganismo foi encontrado em alguns trabalhadores expostos a concentrações de manganês cerca de um milhão de vezes superiores às concentrações normais de manganês no ar (ATSDR, 2012).

Outros efeitos relacionados à exposição crônica ao manganês e ao distúrbio neurológico denominado manganismo, caracterizam-se por quadros de cefaleia, astenia, irritabilidade e comportamento psicótico manifestado por alucinações, instabilidade emocional e compulsões. Sonolência intensa seguida de insônia também ocorre nas fases iniciais da doença. Em caso de exposição prolongada ao manganês há evolução do quadro para fraqueza muscular, alterações da fala, incoordenação motora, tremores, parestesias e câimbras musculares. Nos estágios avançados ocorrem sialorreia, com rigidez muscular e desordens da marcha. O quadro inicial é reversível quando os sintomas se limitam aos distúrbios psicológicos e o trabalhador exposto ocupacionalmente é removido da exposição e uma vez estabelecidos os sintomas neurológicos, o quadro tende a persistir e progredir, mesmo na ausência de exposição (Mendes, 2003).

A legislação brasileira reconhece doenças relacionadas com a exposição ao manganês e seus compostos inorgânicos tóxicos tais como: demência e outras doenças específicas classificadas em outros locais, outros transtornos mentais decorrentes de lesão e disfunção cerebrais e de doença física, transtornos de personalidade e de

comportamentos decorrentes de doença, lesão e de disfunção de personalidade, transtorno mental orgânico ou sintomático não especificado, episódios depressivos, neurastenia (incluindo síndrome de fadiga), inflamação coriorretiniana, bronquite e pneumonite químicas agudas, bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica e efeitos tóxicos agudos (Mendes, 2003).

A inalação de altas concentrações de fumos de óxidos de manganês pode causar “febre dos fumos metálicos” caracterizada por quadros febris com duração de 24 a 48 horas de febre, calafrios, mialgia, mal-estar, sensação de boca e garganta secas e cefaleia (Mendes, 2003).

3.1.12.2 TOXICOCINÉTICA

Quando inalado apenas uma pequena quantidade do manganês presente no ar é absorvida. A absorção do manganês pela via inalatória é determinada pelo tamanho da partícula inalada, o que influenciará a extensão da absorção e da deposição das partículas no trato respiratório. Partículas pequenas que se depositam nas vias áreas inferiores são principalmente absorvidas para o sangue e fluidos linfáticos, enquanto partículas maiores depositadas na mucosa nasal podem ser transportadas diretamente para o cérebro, via nervos olfatório e trigeminal. As partículas depositadas no trato respiratório superior, ou mesmo inferior, podem ser movidas pelo transporte mucociliar para a garganta e engolidas para o sistema gastrointestinal. Quando depositadas no muco pulmonar, poderão ser expelidas através da tosse ou engolidas para o sistema gastrointestinal (ATSDR, 2012).

A quantidade de manganês absorvida através do trato gastrointestinal é variável, mas normalmente apresenta média de 1 a 5% (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008). Podendo interagir com o ferro ou com outros elementos divalentes, especialmente após a exposição oral, o que pode influenciar a toxicocinética da substância. Ferro e manganês podem interagir através da competição pela mesma proteína de ligação (transferrina) e os mesmos sistemas de transporte (Liu *et al*, 2008).

Assim, o Mn pode ser absorvido pelas vias aéreas, pulmão e trato gastrointestinal após a inalação de partículas de manganês. Contudo, as quantidades relativas absorvidas de cada local não são conhecidas com precisão. A absorção de manganês através do contato dérmico é muito baixa (ATSDR, 2012).

O manganês absorvido é amplamente distribuído por todo o corpo. No plasma o manganês é largamente ligado à gamaglobulina e à albumina, com uma pequena fração ligada à transferrina. Em animais o manganês atravessou a barreira hematoencefálica e uma quantidade limitada do composto também foi capaz de atravessar a placenta durante gestação (ATSDR, 2012). É encontrado no cérebro e em todos os outros tecidos de mamíferos, com alguns tecidos apresentando maiores acúmulos de manganês que outros, devido ao fato de concentrar-se nas mitocôndrias, os tecidos ricos nessas organelas, como pâncreas, fígado, rins e intestinos, podem possuir níveis mais elevados de manganês (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008).

Embora a ingestão diária de manganês possa variar substancialmente entre os indivíduos, geralmente os níveis teciduais de manganês são mantidos estáveis através da regulação da absorção gastrointestinal e da excreção (ATSDR, 2012).

O manganês inalado na forma particulada pode ser transportado diretamente para o tecido cerebral através do sistema olfativo, antes de ser metabolizado pelo fígado (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008). Em geral, os compostos de manganês são metabolizados pelo organismo e o manganês é eliminado na bile sendo reabsorvido no intestino, tendo a via fecal a principal via de eliminação/excreção do manganês (via excreção hepatobiliar) (ATSDR, 2012; Liu *et al*, 2008). As demais vias de excreção possuem participação limitada (urina, pâncreas e lactação). Espera-se que o excesso de manganês seja eliminado do corpo rapidamente. Por exemplo, após a injeção intravenosa de cloreto de manganês em ratos, as concentrações de manganês no plasma retornam aos níveis normais dentro de 12 horas (ATSDR, 2012).

3.1.12.3 BIOACUMULAÇÃO

Há alguns trabalhos que vem expondo a toxicidade do manganês no qual é altamente associada à deterioração neurológica progressiva. Exposições a grandes quantidades podem gerar efeitos agudos, mas também podem ocorrer em exposições prolongadas a baixas concentrações (Finley & Davis 1999).

A bioacumulação do manganês é significativa nos organismos primários, mas o mesmo não acontece nos níveis tróficos mais altos (inclusive humanos) (EPA, 1984 *apud* ATSDR, 2012), mas existe a necessidade de mais estudos para entender o comportamento desse acúmulo nos organismos. Há relatos de uma baixa biomagnificação de indivíduos

de níveis tróficos baixos para os altos níveis, gerando pouca preocupação (Finley & Davis 1999).

3.1.12.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

Diversos estudos conduzidos com animais pelas vias oral e inalatória têm sido utilizados para entendimento da toxicidade do manganês inorgânico. Não há evidências de que a exposição dérmica represente uma via de preocupação para a saúde humana.

TOXICIDADE AGUDA

Estudos em animais e no homem indicam que o manganês inorgânico possui baixa toxicidade aguda por qualquer via de exposição. A inalação aguda a altas concentrações de manganês particulado pode causar uma resposta inflamatória pulmonar. Especificamente a inalação de poeiras contendo altas concentrações de dióxido de manganês [MnO₂] e tetróxido de manganês [Mn₃O₄], pode causar uma resposta inflamatória pulmonar que com o tempo pode resultar em prejuízo da função pulmonar. Pneumonia também tem sido observada após a inalação aguda de partículas de poeira contendo outros metais. Desta maneira, é uma resposta comum relacionada a compostos particulados e o tamanho das partículas, e menos dependente da concentração de manganês presente na partícula inalada (ATSDR, 2012).

Há evidências em animais e seres humanos que efeitos adversos neurológicos podem resultar da exposição aguda a diferentes compostos contendo manganês. Contudo, esta neurotoxicidade decorre de elevadas concentrações da substância (ATSDR, 2012).

CORROSÃO/IRRITAÇÃO DA PELE

Não há estudos descritos em humanos ou animais sobre irritação dérmica com o manganês (OECD, 2007). A exposição dérmica para compostos inorgânicos de manganês não é uma via relevante de exposição porque o manganês não penetra pela pele facilmente. Há dados apenas para estudos conduzidos com um aditivo da gasolina, tricarbonil metilciclopentadienil manganês (*MMT*), que pode favorecer a liberação de manganês no ar e a substância foi caracterizada como moderadamente irritante de acordo com estudos conduzidos em pele de ratos (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2012).

SENSIBILIZAÇÃO RESPIRATÓRIA OU À PELE

Poucas informações estão disponíveis sobre as propriedades irritantes e de sensibilização dos compostos contendo manganês. Estudos apontam que sais do metal podem induzir a proliferação de células do linfonodo em testes preditivos para alérgenos de contato (Who, 2001).

TOXICIDADE CRÔNICA - ÓRGÃOS-ALVO/SISTEMAS-ALVO POR EXPOSIÇÃO REPETIDA

A exposição crônica por inalação de vapores ou poeiras de manganês pode causar dano ao sistema nervoso central (Parfitt, 1999). A exposição crônica a altas concentrações de manganês está relacionada com um distúrbio neurológico denominado manganismo, caracterizado por quadros de cefaleia, astenia, irritabilidade e comportamento psicótico manifestado por alucinações, instabilidade emocional e compulsões. A intoxicação crônica por manganês também pode ocasionar impotência, disfunção sexual e esterilidade (Mendes, 2003).

Efeitos encontrados em estudos crônicos disponíveis na literatura sugerem que os efeitos adversos à saúde por exposição crônica ao elemento manganês, relacionam-se especialmente aos efeitos neurológicos. Contudo, tal toxicidade pode ser causada por níveis muito elevados da substância com possibilidade de resultar em danos neurológicos permanentes. A exposição prolongada a baixas doses do metal (como ocorre em exposições de caráter ocupacional) tem sido associada a *déficits* na habilidade para executar movimentos de agilidade e perda de coordenação e equilíbrio, juntamente com um aumento de relatos de sintomas caracterizados como leves, tais como insônia, ansiedade ou esquecimento (ATSDR, 2012).

SISTEMA NERVOSO

Com base em dados limitados em humanos e dados provenientes de estudos com animais, as alterações neurocomportamentais causadas pelo manganês são claramente identificadas como o efeito mais sensível, para os períodos de exposição intermediária e crônica por exposição oral ao excesso de manganês inorgânico (ATSDR, 2012).

A intoxicação por manganês pode resultar em um distúrbio neurológico permanente conhecido como manganismo, com sintomas que incluem tremores, dificuldade para andar e espasmos musculares faciais. Estes sintomas são frequentemente

precedidos por outros sintomas menores, como irritabilidade, agressividade e alucinações. Alguns estudos sugerem que a inalação de manganês também pode causar efeitos como dificuldade de concentração e problemas de memória (ATSDR, 20124).

GENOTOXICIDADE

Foram observadas divergências nos resultados dos testes de mutagenicidade em bactérias e cepas de mamíferos conduzidos com o manganês, não sendo possível avaliar o potencial de atividade mutagênica desta substância. Um estudo sobre a exposição ocupacional de trabalhadores expostos ao manganês revelou que pode haver alguma evidência da substância em causar aberrações cromossômicas, mas são estudos limitados, uma vez que os trabalhadores também foram expostos a outros compostos potencialmente tóxicos conhecidos, tais como ferro e níquel, portanto o aumento observado nas aberrações cromossômicas não pode ser conclusivo para qualquer substância (ATSDR, 2012).

Um estudo de mutação reversa bacteriana conduzido com dióxido de manganês sugere que esta substância não é classificada como mutagênica. No entanto, a mesma substância provocou resultados positivos em teste *in vitro* de aberração cromossômica e no ensaio *in vivo* de micronúcleo de eritrócitos de mamíferos (OECD, 2007). Apresentou resultado negativo no teste de Ames, mas pode causar danos ao DNA e aberrações cromossômicas em estudos conduzidos *in vitro* com células de mamíferos (Liu *et al*, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Não há nenhuma evidência de que o manganês possa causar efeitos carcinogênicos em seres humanos e existem poucos dados para sugerir que manganês inorgânico é carcinogênico em animais. Embora não seja possível concluir devido aos resultados mistos em estudos conduzidos com animais, existem poucos dados para sugerir que esta substância inorgânica seja carcinogênica. A EPA classificou o manganês no grupo D (Não classificável como carcinogênico humano) (ATSDR, 2012).

Dados disponíveis indicam que o manganês inorgânico não é carcinogênico em humanos ou roedores (Liu *et al*, 2008).

TOXICIDADE À REPRODUÇÃO E AO DESENVOLVIMENTO

Resultados de estudos em humanos indicam que a exposição ocupacional ao manganês pode provocar efeitos adversos à reprodução, como diminuição da libido e

disfunção sexual. Os efeitos relatados mostram que a substância pode causar efeitos de neurotoxicidade, contudo os estudos não fornecem informações sobre o efeito direto que o manganês possa ter sobre os órgãos reprodutivos. Não foram encontrados dados sobre os efeitos reprodutivos em mulheres após exposição ao manganês (ATSDR, 2012).

Alterações espermáticas e nos órgãos reprodutivos masculinos foram observados em animais expostos a altas concentrações de manganês pela dieta. Estudos conduzidos em ratos indicam que o manganês pode causar perda pós-implantação quando administrados por via oral (ATSDR, 2012). Contudo, estes estudos não são conclusivos e estudos adicionais são necessários para avaliar estes achados e para estabelecer claramente o nível de preocupação dos efeitos sobre a reprodução para a saúde humana (ATSDR, 2012).

Não há muita informação disponível em relação aos efeitos para o desenvolvimento após exposição inalatória e oral ao manganês inorgânico. Em geral, os dados não forneceram evidências de que a exposição ao manganês resulta em efeitos adversos no desenvolvimento neurológico. Não foram localizados estudos sobre os efeitos no desenvolvimento em humanos ou animais para o manganês orgânico (ATSDR, 2012).

Estudos em animais foram realizados, entretanto, possuem avaliações limitadas em relação aos achados para o desenvolvimento (ATSDR, 2012). Alguns estudos com animais por meio da administração intravenosa ou subcutânea de manganês durante o período de gestação apresentaram alguns achados relacionados ao desenvolvimento e à ossificação, indicando uma maior toxicidade por esta dose que pelas vias oral e inalatória. A relevância para os humanos dos resultados desses estudos não é clara. Estudos adicionais que avaliam malformações ósseas, pelas vias oral e inalatória, são necessários para um melhor entendimento dos efeitos causados pelo manganês sobre o sistema esquelético durante o desenvolvimento (ATSDR, 2012).

CRIANÇAS

Estudos indicam que crianças sujeitas à exposição de altos níveis de manganês podem produzir efeitos indesejáveis no desenvolvimento cerebral, incluindo mudanças de comportamento e diminuição na habilidade de aprender e memória. É incerto se as condições relatadas são temporárias ou permanentes, assim como se as crianças são mais vulneráveis aos efeitos do manganês a adultos (ATSDR, 2012).

3.1.12.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O sistema nervoso central é o principal alvo da toxicidade do manganês. Embora se saiba que pode causar toxicidade celular provocando prejuízo nos sistemas de transporte, nas atividades enzimáticas e nas funções de receptores, o principal mecanismo pelo qual o manganês causa neurotoxicidade ainda não foi claramente estabelecido (ATSDR, 2012).

Vários estudos têm indicado que os níveis de dopamina são afetados pela exposição ao manganês em humanos, macacos e roedores, com várias indicações de um aumento inicial da dopamina, seguido de uma redução em longo prazo. Algumas teorias sobre a neurotoxicidade do manganês abordam o papel do excesso de manganês na oxidação da dopamina resultando em radicais livres e citotoxicidade. Alguns sugerem que efeitos no adequado funcionamento do sistema mitocondrial podem resultar em estresse oxidativo nos mecanismos de defesa celular e em dano ao DNA mitocondrial causado pela formação de radicais livres (Who, 2001).

Outras hipóteses para o esclarecimento de parte do mecanismo de neurotoxicidade do manganês têm sido sugeridas que estabelecem, por exemplo, interações com outros minerais, este mecanismo ainda não é claro, assim como a interdependência de neurotransmissores como a dopamina, o glutamato e o GABA e como se relacionam com a neurotoxicidade causada pelo manganês, mas conclui-se que pesquisas adicionais são necessárias para um melhor entendimento (ATSDR, 2004, 2012).

3.1.12.6 LIMITES DO MANGANÊS

3.1.12.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

- MRL (inalatória de duração crônica): 0,0003 mg Mn/m³ (manganês na poeira respirável; 0,3 µg Mn/m³) foi derivado para exposição inalatória crônica (≥1 ano) ao manganês (ATSDR, 2012; ATSDR, 2018).

- MRL (inalatória de duração aguda ou intermediária): não foram estabelecidos para o manganês inorgânico (ATSDR, 2012; ATSDR, 2018).

- MRL (oral): Não foram estabelecidos para o manganês inorgânico para nenhum período de exposição (agudo, intermediário ou crônico) (ATSDR, 2012; ATSDR, 2018).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,14 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na no sistema nervoso central e efeitos adversos. A dose (NOAEL) foi de 0,14 mg/kg/dia (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,14 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na no sistema nervoso central e efeitos adversos. A dose (NOAEL) foi de 0,14 mg/kg/dia (US EPA, 1995).

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,14 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos na no sistema nervoso central e efeitos adversos. A dose (NOAEL) foi de 0,14 mg/kg/dia (US EPA, 1995). Outros valores também foram apresentados. Para toxicidade o valor foi de 0,00005 mg/m³, com fator de incerteza de 1000. Os testes também foram realizados em humanos, por via inalatória, avaliando efeitos no sistema nervoso central e comprometimento da função neurocomportamental. A dose (LOAEL) foi de 0,15 mg/m³ (US EPA, 1995).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 9,60E-04 mg/Kg/dia
- RfDo = 2,40E-02 mg/Kg/dia

3.1.13 MERCÚRIO

O mercúrio é um elemento químico que pode ser liberado para o ambiente através de fontes naturais ou antropogênicas, sendo encontrado em várias formas químicas, dentre elas, mercúrio elementar (metálico), compostos inorgânicos, metilmercúrio e outros compostos orgânicos (EPA, 2021).

3.1.13.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O mercúrio é classificado em três categorias, dentre elas, mercúrio elementar, compostos inorgânicos e compostos orgânicos, sendo assim cada classe do Hg possuem propriedades químicas distintas e diferentes mecanismos de toxicocinética e toxicodinâmica (ATSDR, 2022; WHO 2022). O mercúrio é um metal não essencial para a saúde humana e a exposição ao Hg mesmo que em pequenas quantidades pode causar sérios problemas à saúde, sendo tóxico para o sistema nervoso, sistema digestivo, imunológico, pulmões, rins, pele e olhos (ATSDR, 2022).

O mercúrio pode estar presente na atmosfera, água, solo, sedimento e alimentos, sendo que as principais vias de exposição à saúde humana estão ligadas a inalação, ingestão de alimentos contaminados e por contato dérmico. Após o mercúrio ser absorvido ele pode ser encontrado em diversos locais no organismo, como por exemplo, rins, fígado, sangue do cordão umbilical, placenta, leite materno, dentre outros. O mercúrio é excretado principalmente através da urina e fezes, podendo também ser excretado por unhas, cabelo, suor e saliva (ATSDR, 2022).

A maioria das pessoas estão expostas a baixos níveis de mercúrio, na maioria das vezes esse tipo de exposição ocorre de forma crônica, porém também pode ocorrer a exposição de forma aguda, onde ocorre a exposição a altos níveis de Hg em um curto período de tempo. Os grupos mais sensíveis aos efeitos adversos causados pelo mercúrio são, os fetos, tendo em vista que a exposição ao metilmercúrio no útero pode afetar o crescimento do cérebro bem como causar alterações no sistema nervoso. O segundo grupo mais sensível são as pessoas que estão regularmente expostas, como por exemplo populações no qual dependem da pesca para sua sobrevivência, ou expostas ocupacionalmente (WHO, 2022).

3.1.13.2 TOXICOCINÉTICA

O ser humano pode ser exposto a uma variedade de formas de mercúrio, dentre elas o mercúrio elementar, composto inorgânicos e compostos orgânicos. O mercúrio elementar pode ser absorvido principalmente através do trato respiratório, trato gastrointestinal e contato dérmico. Após a exposição por meio da inalação do vapor de mercúrio, o Hg se distribui para todo o corpo, sendo que as maiores concentrações podem ser encontradas nos rins. O Hg também é capaz de ser transferido da mãe para o feto e para os bebês através do leite materno. O Hg^0 após ser absorvido é oxidado no sangue e nos tecidos para o Hg^{2+} . Já as principais vias de excreção do vapor de mercúrio absorvido são através da excreção de Hg^0 não metabolizado no ar exalado bem como através excreção urinária e fecal do Hg^{2+} (ATSDR, 2022).

O mercúrio inorgânico pode ser absorvido através das vias inalatória, gastrointestinal e por contato dérmico, sendo estimado que a absorção do Hg inorgânico ingerido pode variar entre 1 e 16% em adultos. Após sua ingestão, o Hg é distribuído para todo o organismo, sendo possível observar maiores concentrações nos rins e fígado, porém também pode ser encontrado no sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno. As principais vias de excreção são através das fezes e da urina, sendo que a meia-vida estimada em humanos é de 49 a 120 dias (ATSDR, 2022).

Já as principais vias de absorção do mercúrio orgânico ocorrem através do trato gastrointestinal e contato dérmico, sendo que estudos mostram que a absorção gastrointestinal é aproximadamente 100% após a ingestão de metilmercúrio. Após sua ingestão, o mercúrio é distribuído para todo o corpo, sendo que as maiores concentrações podem ser encontradas no fígado, rins e cérebro, podendo também ocorrer a transferência para o feto e lactentes. As principais vias de excreção do metilmercúrio são as fezes, urina e cabelo (ATSDR, 2022).

3.1.13.3 BIOACUMULAÇÃO

O metilmercúrio possui grande potencial de bioacumulação e biomagnificação ao longo da cadeia alimentar. O metilmercúrio pode ser rapidamente acumulado por organismos aquáticos, tendo em vista que organismos topo de cadeia tendem a apresentar maiores concentrações. O potencial de bioacumulação em peixes pode ser influenciado

pelo pH da água, sendo observado maior bioacumulação em águas com pH mais baixo. O mercúrio também pode ser bioacumulado nas cadeias alimentares terrestres, podendo ser observado o acúmulo em cogumelos comestíveis (*Pleurotus ostreatus*), indicando assim potenciais riscos à saúde humana (ATSDR, 2022).

A população humana pode ser exposta ao mercúrio por diferentes formas, porém uma das principais vias de exposição é através do consumo de peixes e mariscos contaminados por metilmercúrio. A exposição crônica a altos níveis de mercúrio através do consumo de peixes contaminados, pode ocasionar em crianças, comprometimento cognitivo (retardo mental leve). O consumo de peixes contaminados com altos níveis de mercúrio também está relacionado a doença de Minamata, que é uma síndrome neurológica por severos sintomas de envenenamento pelo mercúrio, podendo gerar danos cerebrais, paralisia, fala incoerente e delírio (WHO, 2017).

O consumo de peixes contaminados por metilmercúrio por mulheres grávidas também pode ser prejudicial para os bebês no útero, sendo que essa exposição pode afetar adversamente o cérebro em desenvolvimento bem como o sistema nervoso. As crianças expostas ao metilmercúrio no útero podem ter impactos em seus pensamentos cognitivos, memória, atenção, linguagem, habilidades motoras e habilidades visuais (EPA, 2022).

3.1.13.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

MERCÚRIO ELEMENTAR

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Sabe-se que o mercúrio é capaz de causar uma série de efeitos neurológicos à saúde humana. Dentre os efeitos causados pelo mercúrio elementar pode-se destacar efeitos neurológicos, após a exposição ao vapor de mercúrio elementar. Estudos epidemiológicos mostram que os efeitos causados em adultos incluem tremores, alterações na visão, condução nervosa, velocidade motora, coordenação, desempenho cognitivo (memória e função integrativa), alterações fisiológicas, como alterações de humor, irritabilidade, nervosismo, timidez e perda de confiança (ATSDR, 2022).

EFEITOS RENAIIS

Estudos epidemiológicos mostram que após a exposição ao mercúrio elementar, podem ocorrer decréscimos na função glomerular e lesões tubulares. Estudos em animais mostram também danos nos túbulos proximais, túbulos distais e membrana glomerular, necrose, dentre outros (ATSDR, 2022).

SAIS DE MERCÚRIO INORGÂNICOS

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Não há informações de estudos para a exposição de sais de mercúrio inorgânico para à saúde humana. Porém evidências mostram que pode ocorrer efeitos neurológicos, como hiperatividade, coordenação motora e memória prejudicada, sociabilidade diminuída (ATSDR, 2022).

EFEITOS RENAIIS

Não há informações de estudos para a exposição de sais de mercúrio inorgânico para à saúde humana. Porém evidências mostram que pode ocorrer nefrotoxicidade, incluindo danos aos túbulos proximais, túbulos distais e membrana glomerular bem como necrose (ATSDR, 2022).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Não há informações de estudos para a exposição de sais de mercúrio inorgânico para à saúde humana. Porém evidências mostram que pode ocorrer aumento da pressão arterial, função cardíaca alterada, efeitos inotrópicos e sensibilidade do reflexo barorreceptor alterado (ATSDR, 2022).

EFEITOS REPRODUTIVOS

Não há informações de estudos para a exposição de sais de mercúrio inorgânico para à saúde humana. Porém evidências mostram que pode ocorrer o comprometimento da fertilidade e diminuição do esperma, motilidade e quantidade (ATSDR, 2022).

CARCINOGENICIDADE

Não há informações de estudos para a exposição de sais de mercúrio inorgânico para a saúde humana. Porém existem evidências de carcinogenicidade em ratos machos, como tumores de estômago e tireoide (ATSDR, 2022).

MERCÚRIO ORGÂNICO

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Dados epidemiológicos em adultos mostram que podem ocorrer a diminuição do desempenho da coordenação motora, velocidade, força muscular, sensação tátil, visão de cores e sensibilidade ao contraste de memória e aprendizagem (ATSDR, 2022).

EFEITOS RENAIIS

Estudos conduzidos com animais, mostram evidências de efeitos como danos aos túbulos proximais, túbulos distais e membrana, bem como necrose (ATSDR, 2022).

EFEITO CARDIOVASCULARES

Estudos epidemiológicos mostram que pode ocorrer aumentos na pressão arterial, hipertensão clínica e alterações na função cardíaca. Já os estudos com animais mostram aumento da pressão arterial, inotropismo positivo e diminuição da sensibilidade barorreflexa (ATSDR, 2022).

EFEITOS IMUNOLÓGICOS

Estudo epidemiológicos mostram alterações em marcadores imunológicos, como níveis séricos de citocinas, imunoglobinas e contagem de células imunes. Já estudos com animais relatam estimulação imunológica bem como doença de imunocomplexos e imunossupressão (ATSDR, 2022).

EFEITOS REPRODUTIVOS

Não há informações de efeitos à saúde humana, entretanto estudos com animais mostram evidências de diminuição da fertilidade (ATSDR, 2022).

EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO

Estudos epidemiológicos mostram efeitos congênitos, como por exemplo, malformações craniofaciais, testículos que não desceram, cólon aumentado, dentre outros. Já estudos com animais efeitos na sobrevivência da prole, malformações fetais e diminuição do peso (ATSDR, 2022).

CRIANÇAS

O metilmercúrio pode ocasionar em crianças alterações cognitivas, neuromotoras e efeitos neurossensoriais associados à exposição pré-natal (ATSDR, 2022).

3.1.13.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Existem uma série de mecanismos envolvidos na toxicidade do mercúrio, como por exemplo, alterações ou interrupção de regulação da homeostase do cálcio intracelular, citoesqueleto, função mitocondrial, estresse oxidativo, liberação de neurotransmissores e metilação do DNA. O mercúrio acaba se ligando e interrompendo a atividade das enzimas transportadoras e outras proteínas, podendo também deslocar outros metais essenciais, como o ferro e zinco, no qual participam da regulação das atividades enzimáticas (ATSDR, 2022).

3.1.13.6 LIMITES DO MERCÚRIO

3.1.13.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) - MRLS

Para o mercúrio, foram determinados os seguintes valores de MRLS:

MRL (inalação de duração crônica) = 0,3 ug/m³ foi derivado da exposição inalatória crônica (1 ano ou mais) ao mercúrio (ATSDR, 2022).

MRL (oral de duração crônica) = 0,1 ug/kg/dia foi derivado da exposição oral crônica (1 ano ou mais) ao metilmercúrio (ATSDR, 2022).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS EPA E WHO

- RfC (mercúrio elementar) Ar = 3x10⁻⁴ mg/m³

- RfD (cloreto de mercúrio) Água e alimento = 3×10^{-4} mg/kg/day
- RfD (metilmercúrio) Água e alimento = 1×10^{-4} mg/kg/day
- RfD (Acetato de fenilmercúrio) Água e alimento = 8×10^{-5} mg/kg/day

3.1.14 MOLIBDÊNIO

O molibdênio puro é um pó cinza escuro ou preto com brilho metálico. Sua forma metálica pura não ocorre naturalmente, mas é normalmente encontrada em compostos de óxido ou sulfeto (ATSDR, 2017).

É encontrado em plantas e animais, sendo necessário, em baixas concentrações, para a saúde dos organismos. Na indústria é utilizado para a fabricação de ligadas de aço, devido ao seu alto ponto de fusão (ATSDR, 2017).

3.1.14.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O molibdênio é essencial para uma boa saúde sendo recomendada a ingestão de 45 microgramas de molibdênio por dia (μg / dia / adulto). Já uma exposição prolongada a altos níveis pode ser nociva. Estudos em animais sugeriram que a sua ingestão, em grandes quantidades (pelo menos 1.000 vezes maior do que o necessário), pode danificar o sistema reprodutor masculino e feminino e causar danos nos rins e fígado (ATSDR, 2017).

O molibdênio pode entrar o corpo humano pela ingestão de água e alimentos que estejam contaminados ou por meio de partículas inaladas durante a respiração, sendo depositadas nos pulmões. Não existem informações sobre a absorção via cutânea (ATSDR, 2017).

As partículas inaladas podem ser absorvidas indo parar na corrente sanguínea ou permanecer nos pulmões. Uma vez na corrente sanguínea, esse elemento se distribuirá por todo o corpo, tendo suas maiores quantidades encontradas no fígado e nos rins (ATSDR, 2017). Normalmente sua excreção ocorre na urina e nas fezes. Sua concentração no corpo é constante, ou seja, a quantidade que é ingerida é igual à excretada (ATSDR, 2017).

3.1.14.2 TOXICOCINÉTICA

Quando inaladas, as partículas de molibdênio podem passar por alguns processos, como o transporte brônquio e traqueal que levará ao trato digestório, transporte para os linfonodos torácicos ou a absorção pelo sangue e consequente transporte para o restante do corpo (ATSDR, 2017).

Partículas com diâmetros $\geq 5 \mu\text{m}$ são depositadas principalmente nas vias aéreas superiores (regiões extratorácicas e traqueobrônquicas) e são transportadas para o trato digestório e excretadas (Bailey *et al.* 2007; ICRP 1994). Partículas menores ($\leq 5 \mu\text{m}$) são depositadas principalmente na região pulmonar (bronquíolos terminais e alvéolos). Elas passam pela absorção na região onde será dissolvido e absorvido pelo sangue. Sua distribuição no corpo ainda não é bem compreendida, havendo poucos dados disponíveis (ATSDR, 2017).

Se o contato com o molibdênio se der via oral, a excreção vai ocorrer na urina e nas fezes, sendo a urina a via dominante, representando 75-90% da excreção. Estudos de cinética de absorção e eliminação realizados em suínos demonstraram que após a ingestão de molibdênio, observou-se uma absorção estimada entre 80 e 90% (Giussani, 2008; Novotny & Turnlund, 2007; Bell *et al.*, 1964).

3.1.14.3 BIOACUMULAÇÃO

O molibdênio desempenha um importante papel biológico, agindo como micronutriente em plantas e animais (incluindo os seres humanos) (EPA 1979). Ele não demonstrou potenciais de se bioacumular em organismos aquáticos, mas mais estudos precisam ser realizados para melhor compreensão do seu comportamento após a absorção (ATSDR, 2017).

Quando absorvido é distribuído para vários tecidos. Estudos de autópsia em humanos descobriram que o rim e o fígado têm as maiores quantidades de molibdênio (Iyengar *et al.*, 1978; Schroeder *et al.*, 1970; Sorensen & Archambault, 1963; Sumino *et al.*, 1975; Tipton e Cook 1963; Tipton *et al.*, 1965; Yoo *et al.*, 2002; Zeisler *et al.*, 1988).

3.1.14.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

INALAÇÃO DE MOLIBDÊNIO

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Poucas informações sobre a toxicidade do molibdênio no trato respiratório estão disponíveis. Um estudo que avaliou a função pulmonar de trabalhadores expostos a trióxido de molibdênio e outros óxidos em uma usina de torrefação apresentou anormalidade em 20 dos 25 trabalhadores (Walravens *et al.* 1979). Algumas alterações como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foram observadas nos cinco trabalhadores restantes. A diminuição do VEF1 foi caracterizada como leve em três dos trabalhadores e “mais acentuada” em dois trabalhadores, o que pode ser indicativo de doença pulmonar obstrutiva leve.

Outro estudo de trabalhadores expostos à poeira do trióxido de molibdênio relatou dispneia e tosse em trabalhadores sintomáticos (Ott *et al.* 2004). Anormalidades radiográficas foram observadas nos pulmões da maioria dos trabalhadores sintomáticos e em metade dos trabalhadores assintomáticos, embora nenhuma das radiografias mostrasse evidências de doença pulmonar intersticial.

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Não houve relatos de danos histológicos no coração de camundongos e ratos expostos a 67 mg de molibdênio por um período de 2 anos e outro de 13 semanas. (NTP 1997).

EFEITOS GASTROINTESTINAS

A exposição ao trióxido de molibdênio na concentração de ≤ 67 mg de molibdênio com não gerou alteração histológica no trato gastrointestinal dos animais expostos (NTP 1997).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Ratos e camundongos não apresentaram alterações hematológicas quando expostos a 67 mg de molibdênio por 13 semanas (NTP 1997).

EFEITOS NOS MÚSCULOS E OSSOS

Não houve alteração histológica dos ossos, bem como não houve efeito na densidade óssea e curvatura do fêmur em ratos e camundongos expostos, de 13 semanas a 2 anos a concentração de 67 mg de molibdênio (NTP 1997).

EFEITOS HEPÁTICOS

Efeitos e lesões hepáticas e alterações no peso do fígado não foram relatados em ratos ou camundongos expostos a concentrações de 67 mg de trióxido de molibdênio por 13 semanas (NTP 1997).

EFEITOS NO PESO CORPÓREO

Diminuições no ganho de peso corporal e perda de peso foram observadas em ratos e camundongos expostos ao trióxido de molibdênio por 14 dias (NTP 1997). Os pesos corporais foram 10% menores em ratos machos expostos a 67 mg de do que nos controles, e perda de peso foi observada em ratos machos e camundongos expostos a 200 mg de molibdênio. Em ratos e camundongos expostos a 200 mg de molibdênio os pesos corporais terminais foram 13 e 10%, respectivamente, inferiores aos grupos controle (NTP 1997).

OUTROS EFEITOS SISTÊMICOS

Aumentos dos níveis séricos de ácido úrico foram observados em trabalhadores de instalações de torrefação de molibdênio expostos a uma concentração de 9,47 mg de molibdênio (Walravens *et al.* 1979). Não foram encontradas associações significativas entre os níveis séricos de molibdênio e os níveis séricos de ácido úrico e nenhum dos trabalhadores relatou sintomas de gota.

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Não foram observadas alterações histológicas no cérebro de ratos e camundongos expostos a ≤ 67 mg de molibdênio por 13 semanas ou 2 anos (NTP 1997).

EFEITOS REPRODUTIVOS

Após uma exposição de 13 semanas ao trióxido de molibdênio, não foram observadas alterações na contagem ou motilidade de esperma em ratos ou camundongos em concentrações tão altas quanto 67 mg de molibdênio (NTP 1997). Também não foram reportadas alterações histológicas nos tecidos reprodutores masculinos ou femininos.

CÂNCER

Em um estudo que avaliou a associação potencial entre câncer de pulmão e exposição a 16 possíveis agentes cancerígenos não foi observado aumento no câncer de pulmão nos trabalhadores expostos (Droste *et al.*, 1999). Já em empregados de uma indústria que envolve exposição ao molibdênio um risco aumentado de câncer no pulmão foi relatado. As limitações deste estudo, incluindo a exposição potencial a outros carcinógenos pulmonares, impedem seu uso na avaliação do potencial de carcinogenicidade do molibdênio.

Em um estudo de dois anos empregando ratos, houve aumento de adenoma alveolar / bronquiolar ou carcinoma em indivíduos machos expostos a 67 mg de molibdênio. Entretanto os resultados foram considerados equívocos já que estavam dentro de uma faixa de controles históricos (NTP 1997).

Em camundongos, houve a exposição realizada da mesma forma que dos ratos, a ocorrência de carcinoma alveolar / bronquiolar em machos em $\geq 6,7$ mg de molibdênio, adenoma alveolar / bronquiolar em machos e fêmeas com 6,7 e 20 mg de molibdênio. Esses dados concluíram que esses dados fornecem algumas evidências quanto à carcinogenicidade do molibdênio (NTP 1997).

3.1.14.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Não foi bem estabelecido o mecanismo de toxicidade do molibdênio, mas há indícios de que sua ação possa envolver a utilização alterada do cobre. Esses indícios vieram de estudos toxicológicos que apresentaram efeitos mais severos em animais que foram mantidos em uma dieta pobre em cobre. Houve alterações induzidas pelo molibdênio nos níveis de cobre no plasma, fígado e rins. Quando houve a administração de altas doses de cobre, foi observada a reversão dos efeitos.

Alguns efeitos como redução do peso corporal e anemia, já foram reportados em animais expostos oralmente ao molibdênio (Arrington & Davis, 1953; Brinkman & Miller, 1961; Franke & Moxon, 1937; Gray & Daniel, 1954; Johnson *et al.*, 1969). Esses efeitos são semelhantes aos observadas em animais com deficiência de cobre. A administração de altas concentrações de cobre resulta em uma melhoria bastante rápida ou impede a ocorrência dos efeitos (Arrington & Davis, 1953; Lyubimov *et al.*, 2004). Em ratos alimentados com uma dieta adequada ao cobre, a exposição a altos níveis de

molibdênio na dieta resultou em aumentos significativos nos níveis plasmáticos de cobre (Nederbragt 1980, 1982). Aumentos significativos nos níveis de cobre no fígado e nos rins também foram observados em ratos expostos ao molibdênio na dieta e mantidos em uma dieta adequada ao cobre.

Estudos já reportaram que efeitos causados por molibdênio são gerados por danos oxidativos. Em um deles os níveis de duas enzimas antioxidantes foram medidos e os efeitos ocorreram em paralelo aos efeitos espermáticos. Em doses baixas ocorreram aumentos nos níveis de antioxidantes e melhorias nos parâmetros espermáticos, já em doses altas houve reduções significativas nos níveis de antioxidantes e na motilidade e concentração espermáticas, além de um aumento na taxa de anormalidades espermáticas (Zhai *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013).

3.1.14.6 LIMITES DE MOLIBDÊNIO

3.1.14.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

INALAÇÃO DE MOLIBDÊNIO

MRL CRÔNICO

O MRL 0,0004 mg de molibdênio / m³ foi calculado empregando valores de ensaios realizados em ratos e camundongos. Foi empregado um fator de incerteza de 30 (3 para extrapolação de animais para humanos usando ajustes dosimétricos e 10 para variabilidade humana) (ATSDR, 2017).

INGESTÃO DE MOLIBDÊNIO

AGUDO

O MRL de 0,05 mg de molibdênio / kg / dia foi calculado dividindo-se o NOAEL de 5,3 mg de molibdênio / kg / dia por um fator de incerteza de 100 (10 para extrapolação de animais para humanos e 10 para variabilidade humana) (ATSDR, 2017).

INTERMEDIÁRIO

Um MRL de 0,008 mg / kg / dia foi obtido dividindo o NOAEL de 0,76 mg de molibdênio / kg / dia por um fator de incerteza de 100 (10 para extrapolação de animais para humanos e 10 para variabilidade humana). O MRL é aproximadamente 10 vezes maior do que a dose diária recomendada de 0,0006 mg / kg / dia (estimada usando um peso corporal de referência de 70 kg) (NAS 2001) (ATSDR, 2017).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 5,00E-03 mg/Kg/dia
- RfDo = 5,00E-03 mg/Kg/dia

3.1.15 NIQUEL

Níquel é um metal com propriedades dúcteis e maleáveis e costuma ocorrer nos compostos insolúveis (óxidos e sulfetos). Naturalmente ocorre nas rochas e minerais como a milerita e pentlandita (sulfetos). Dos seus diversos estados de oxidação, a forma +2 é a mais comum. Na indústria é utilizado na fabricação de aço inoxidável, galvanoplastia do cromo, processos industriais que utilizem reações de hidrogenação e nas ligas metálicas, baterias e pigmentos (ATSDR, 2005).

3.1.15.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A exposição ao níquel pode ser relacionada com dermatites alérgicas, rinites, sinusites e até mesmo câncer. É uma causa extremamente comum de dermatite alérgica de contato. Pessoas expostas ocupacionalmente ao níquel podem apresentar sensibilização cutânea, iniciando-se com eritema, que pode evoluir para eczema. Quando crônico pode ocorrer liquefação. Outros efeitos da sensibilização englobam conjuntivite, pneumonite eosinófila, dentre outras. A exposição a altas concentrações de poeira de níquel ou aerossóis de compostos solúveis de níquel pode ocasionar doenças crônicas do trato respiratório superior, como rinite hipertrófica, sinusite, polipose nasal, anosmia e perfuração do septo nasal, além de doenças crônicas do trato respiratório inferior como bronquite e fibrose pulmonar que já foram relatadas, mas representam casos mais raros

(Mendes, 2003). Estudos epidemiológicos em trabalhadores em refinaria de níquel relatam aumento na taxa de mortalidade por câncer de pulmão e de cavidades nasais. O níquel metálico é classificado pela IARC com 2B (possivelmente cancerígeno para seres humanos) (Mendes, 2003).

3.1.15.2 TOXICOCINÉTICA

Após exposição inalatória as partículas de níquel inaladas são depositadas no trato respiratório superior e inferior e são subsequentemente absorvidas por vários mecanismos. O padrão de deposição no trato respiratório está relacionado ao tamanho da partícula: 5-30 μm depositam-se na área nasofaríngea por impactação inercial; 1-5 μm depositam-se na região da traqueia e bronquiolar por sedimentação; e $< 1 \mu\text{m}$ depositam-se na região alveolar dos pulmões onde ocorre difusão e precipitação eletrostática das partículas (ATSDR, 2005). A absorção do níquel no trato respiratório é dependente da solubilidade dos compostos de níquel, portanto compostos solúveis de níquel (por exemplo, cloreto de níquel e sulfato de níquel) são mais absorvidos do que compostos de níquel menos solúveis (por exemplo, óxido de níquel e subsulfeto de níquel) (ATSDR, 2005).

Após a exposição pela via inalatória, cerca de 35% do níquel inalado é absorvido na corrente sanguínea e distribuído para pulmões, rins, pele, podendo permanecer na corrente sanguínea. Pode ser encontrado também no cérebro e tecidos do estômago e intestino (HSDB, 2005).

O níquel aplicado diretamente na superfície cutânea pode ser absorvido pela pele (ATSDR, 2005).

Após a exposição pela via oral, cerca de 27% do níquel presente na água potável foi absorvido em humanos, enquanto apenas cerca de 1% foi absorvido quando o níquel foi administrado com alimentos (ATSDR, 2005). Em humanos a biodisponibilidade do níquel, após ingestão, é de 1 a 40% (EFSA, 2005).

Com base em dados de literatura, o níquel pode ser absorvido pelo trato gastrointestinal como um composto lipofílico de baixo peso molecular e depende dos diversos ligantes e íons presentes no intestino, incluindo alimentos, que podem inclusive diminuir a absorção de níquel. O níquel mostrou absorção ativa no jejuno, mas pode atravessar o íleo por difusão passiva (ATSDR, 2005).

No plasma, o níquel é transportado ligado à albumina e ligantes ultrafiltráveis, como polipeptídios e aminoácidos. Para esta ligação com a albumina ocorre competição com cobre. No plasma, também pode estar ligado a níquel-plasmina, mas não é considerado um transporte de níquel uma vez que este não é prontamente permutável (ATSDR, 2005). Canais de cálcio podem estar envolvidos na absorção de níquel no fígado (ATSDR, 2005).

O níquel absorvido é excretado pela urina na qual está associado a complexos de baixo peso molecular. Em humanos, o níquel também é eliminado pela pele, cabelos, suor e leite materno; a porção não absorvida pelo trato gastrointestinal é eliminada pelas fezes (ATSDR, 2005). As maiores concentrações deste metal são encontradas na pele, glândulas adrenais e intestinos. Após a exposição por inalação, o níquel também pode se acumular nos pulmões. A pituitária pode acumular níquel se a exposição ocorrer durante a gravidez (ATSDR, 2005).

3.1.15.3 BIOACUMULAÇÃO

Estudos empregando níquel indicaram que após uma análise de concentrações ambientais e em organismos da mesma região, a concentração dos indivíduos era mais baixa que a do ambiente, indicando que o metal encontrado no ambiente não fica totalmente biodisponível para os organismos (Nessey *et al.* 2000)

O acúmulo também pode estar relacionado à quais indivíduos estão envolvidos. Plantas costumam acumular mais do que os valores encontrados no solo. Entretanto, essa substância apresenta uma baixa tendência a bioacumular-se sendo mais baixa a tendência de biomagnificar (Scott-Fordsmand, 1997).

3.1.15.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

TOXICIDADE AGUDA INALATÓRIA

A inalação de ligas de níquel ou pó de níquel está ligada com irritação pulmonar, asma, pneumoconiose, fibrose pulmonar e edema pulmonar. Os primeiros sintomas após inalação são tontura, dor de garganta, rouquidão e fraqueza. A gengivite, estomatite, o gosto metálico, a irritação nasal, lesão da mucosa nasal, perfuração do septo nasal,

hiposmia/anosmia, tosse e falta de ar são às vezes relatados. A exposição à fumaça de níquel pode resultar na febre dos fumos metálicos (OECD, 2008).

SENSIBILIZAÇÃO RESPIRATÓRIA

Exposição inalatória repetida ao níquel metálico tem como principal alvo os pulmões, nos quais os efeitos podem variar de inflamação crônica a fibrose em animais experimentais (OECD, 2008).

SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA

O níquel metálico é um sensibilizante dérmico para humanos (OECD, 2008). O contato com a pele pode causar hipersensibilidade, levando à dermatite mediada por linfócitos e macrófagos (Mendes, 2003). A hipersensibilidade ao níquel não é incomum, observada em até 10% da população. É caracterizada por prurido, eritemas, pápulas e, ocasionalmente, vesículas em um a 2 dias de contato (Mendes, 2003).

Sais de níquel são potentes sensibilizadores da pele em humanos causando dermatite de contato alérgica. Os íons de níquel se ligam às proteínas celulares e de matriz da pele e induzem uma resposta imune celular (reação de hipersensibilidade do tipo IV). A prevalência da sensibilidade ao níquel na população é de cerca de 8-14,5% para mulheres adultas e cerca de 1% para homens. Em indivíduos sensibilizados, não apenas a exposição dérmica, mas também pela via oral de doses baixas podem provocar eczema (EFSA, 2005).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS - EXPOSIÇÃO ÚNICA

Após exposição única ao níquel podem ocorrer efeitos adversos nas cavidades nasais, pulmões (sistema respiratório em geral), pele, sistema imune e cardiovascular (ATSDR, 2005; NIOSH, 2011).

MUTAGENICIDADE

A evidência disponível sugere que o níquel metálico possui propriedades cancerígenas porque é vagarosamente dissolvido no corpo liberando níquel iônico, um genotóxico ativo e a forma carcinogênica do níquel (NTP, 2011).

Vários compostos de níquel têm demonstrado evidências de genotoxicidade. Efeitos genotóxicos positivos são relatados em estudos de alterações cromossômicas e trocas de cromátides irmãs. Aberrações cromossômicas em trabalhadores também foram

reportados. Alterações morfológicas em células animais também estão descritas em literatura. O cloreto de níquel causou alterações no sistema de reparo do DNA. Compostos insolúveis produziram mutações em células de hamster chinês (NIH, 2010; OECD, 2008).

CARCINOGENICIDADE

De acordo com as características toxicológicas disponíveis na literatura é previsto que o níquel seja cancerígeno para humanos (NTP, 2011).

Os dados disponíveis em animais indicam que o sulfato de níquel, cloreto de níquel e o níquel metálico podem ter um efeito promotor em combinação com iniciadores selecionados. Há também evidências, limitadas, de que os compostos de níquel solúveis podem atuar como promotores também pela via oral (EFSA, 2005).

Segundo o IARC (1999), há também evidências suficientes em animais experimentais para a carcinogenicidade de implantes de níquel metálico e de pó de liga de níquel contendo aproximadamente 66-67% de níquel, 13-16% de cromo e 7% de ferro (EFSA, 2005).

O IARC (1990) fez uma avaliação global de compostos de níquel (Grupo 1: Carcinógenos humanos) baseado em evidência suficiente de informação epidemiológica, evidência suficiente em animais experimentais e em indicações de estudos mecanicistas, onde o evento responsável por induzir câncer é a geração de níquel iônico nos locais alvo (EFSA, 2005).

O Grupo de Trabalho da Comissão Europeia concluiu que sulfato de níquel, cloreto de níquel, nitrato de níquel e carbonato de níquel devem ser considerados carcinógenos humanos por inalação (Carc. Cat.1, com frase de risco R49 “Pode causar câncer por inalação”) (EFSA, 2005).

A evidência experimental de carcinogenicidade de compostos de níquel ou níquel metálico após a exposição oral é escassa, visto que os dados disponíveis são muito limitados. Há também algumas evidências, embora novamente limitadas de que os compostos solúveis de níquel podem atuar como promotores por via oral (EFSA, 2005).

TOXICIDADE PARA A REPRODUÇÃO

Não foram encontrados dados específicos para o níquel metálico. No entanto, sais de níquel são reportados como teratogênicos. Aumento da incidência de natimortos e mortalidade neonatal em ratos foi associado com o consumo de níquel sendo também encontrado no leite materno. A administração oral do sulfato de níquel causou diminuição

testicular, da próstata e da vesícula seminal, anormalidades espermáticas e diminuição da contagem espermática (NIH, 2010).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS - EXPOSIÇÃO CRÔNICA

O alvo do níquel são os pulmões, sendo que os principais efeitos adversos são inflamação e fibrose pulmonares (OECD, 2008).

Crianças

Há limitações quanto aos dados e informações sobre os efeitos de níquel sobre a saúde de crianças. Há relatos de dermatite em adolescentes expostos dermicamente ao níquel (Uter *et al.*, 2003 *apud* ATSDR, 2005).

3.1.15.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

O mecanismo pelo qual o níquel causa efeitos adversos no trato respiratório pode estar relacionado ao acúmulo de macrófagos e material granular nos alvéolos e aumento na densidade volumétrica de células alveolares tipo II. Os íons de níquel aparentemente têm ação direta nas células do tipo II. Após 6 meses os animais expostos ao níquel apresentaram focos de pneumonia, indicando aumento na susceptibilidade a infecções. Isto pode ser decorrente da diminuição dos macrófagos alveolares (ATSDR, 2005).

A substituição de elementos essenciais por níquel também pode contribuir para os efeitos adversos causados por este metal. O níquel pode substituir o magnésio em certas etapas da ativação do sistema complemento (Mccoy, 1992 *apud* ATSDR, 2005). Por exemplo, a substituição de magnésio por níquel pode aumentar a formação da enzima C3bBb em 40 vezes o que amplifica a ativação do sistema complemento. O níquel também demonstrou ativar a calcineurina, uma fosfatase que se liga ao zinco e ao ferro e geralmente, é ativada pelo manganês (ATSDR, 2005).

O níquel pode ter papel na inibição de prolactina a partir da pituitária. Este metal também se mostrou acumular mais na pituitária de ratos fêmeas em fase gestacional (ATSDR, 2005).

O mecanismo de carcinogenicidade do níquel não está bem esclarecido podendo ser provável que haja uma variedade de mecanismos envolvidos. Há evidências de que seja resultado de fatores genéticos/diretos, como mudanças conformacionais, por exemplo, ou de fatores epigenéticos indiretos, como a geração de radicais de oxigênio. Alguns

compostos de níquel promovem proliferação celular, que poderia converter lesões reparáveis no DNA em mutações irreparáveis. O níquel é considerado genotóxico, mas com baixo potencial mutagênico. O dano ao DNA provocado pelo níquel pode ser em decorrência de aberrações cromossômicas que poderiam resultar na deleção de senescência ou genes supressores de tumor. Os compostos de níquel também foram considerados indutores fracos de trocas de cromátides irmãs (ATSDR, 2005).

O níquel possui alta afinidade com proteínas da cromatina, principalmente histonas e protaminas. A complexação de íons de níquel na heterocromatina pode resultar em alterações, tais como condensação, hipermetilação do DNA, silenciamento gênico e inibição da acetilação de histonas, os quais podem prejudicar a expressão gênica (ATSDR, 2005). A metilação do DNA pode resultar na incorporação de genes críticos na heterocromatina, onde eles passam a não ser mais expressos (Costa, 1995 *apud* ATSDR, 2005). Alterações na expressão gênica podem ser mediadas por fatores transcricionais e foi demonstrado que o níquel altera muito destes fatores, como fator induzido por hipóxia-1 (HIF-1), no qual está relacionado ao principal efeito epigenético do níquel e está envolvido em transformação celular, promoção e progressão tumorais, angiogênese, metabolismo alterado e apoptose. Este fator HIF-1 é induzido por hipóxia e por exposição ao níquel (ATSDR, 2005). Além disso, há evidências de que o níquel iniba o reparo de DNA com mecanismo ainda não totalmente esclarecido. Entretanto, sugere-se que o níquel possa tanto competir com o zinco impedindo que as proteínas se liguem ao DNA para ativar o sistema de reparo, como também possa interagir diretamente com as enzimas envolvidas no reparo de DNA (ATSDR, 2005).

Outro mecanismo possível para o potencial carcinogênico do níquel é a ligação deste metal com as histonas na heterocromatina. Isto resultaria na formação de espécies reativas de oxigênio, que podem levar a danos no DNA de forma não seletiva, quebra da cadeia de DNA, e ligações cruzadas do DNA com proteínas, ou adutos de DNA, podendo resultar em mudanças na ativação dos genes (ATSDR, 2005).

3.1.15.6 LIMITES DE NÍQUEL

3.1.15.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

– MRLS

Para o níquel, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (inalatório de duração intermediária) = 0,0002 mg Ni/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração intermediária (15-364 dias) ao níquel (ATSDR, 2011).

- MRL (inalatório de duração crônica) = 9x10⁻⁵ mg Ni/m³ foi derivado para exposição inalatória de duração crônica (≥1 ano) ao níquel (ATSDR, 2011).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

NÍQUEL, SAIS SOLÚVEIS

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,02 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via oral, empregando ratos, durante 2 anos. Houve intenção de se observar efeitos na em todo o corpo e perda de peso. A dose (NOAEL) foi de 100 ppm (5 mg/kg/dia) (US EPA, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

NÍQUEL, SAIS SOLÚVEIS

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,02 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 300. A exposição foi feita via oral, empregando ratos, durante 2 anos. Houve intenção de se observar efeitos na em todo o corpo e perda de peso. A dose (NOAEL/LOAEL) foi de 100 ppm (5 mg/kg/dia) / 1000 ppm (50 mg/kg/dia) (US EPA, 1991).

3.1.16 SÍLICA

A sílica é um composto formado por uma razão líquida de 1:2 de átomos de silício para átomos de oxigênio, correspondendo a uma fórmula empírica de SiO₂ e ao nome químico dióxido de silício (IARC 1997). Ela ocorre naturalmente em formas cristalinas e amorfas, sendo descritas como c-sílica e a-sílica respectivamente, e todos os seus compostos são dióxido de silício. A estrutura química interna da maioria das formas de sílica consiste em cada átomo de silício ligado a quatro átomos de oxigênio em uma

unidade tetraédrica de silício e oxigênio (SiO_4) ou piramidal com quatro lados triangulares (ATSDR, 2019).

3.1.16.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

A principal via de interesse referente à saúde humana e seus efeitos adversos com a sílica é através da via inalatória, estando associado diretamente com as partículas de tamanho respirável ($<10\ \mu\text{m}$), tendo poucos casos observados de exposição acidental no ambiente ou de partículas que excedem a faixa de tamanho respirável (Beckett et al. 1997; Steenland e Ward 2014).

Compostos não naturais da sílica podem ser comumente encontrados em embalagens de alimentos, cosméticos e agentes farmacêuticos, sendo aditivos aprovados (FDA 2015a, 2015b; Fruijtier-Polloth 2012, 2016), podendo ocasionar uma possível exposição acidental, geralmente com a a-sílica sintética (ATSDR, 2019). A exposição humana através da via de exposição dérmica não é uma rota de exposição preocupante, tendo em vista que nenhum estudo foi encontrado na literatura, referente a exposição dérmica a c-sílica e a sílica (ATSDR, 2019).

Por incorporar diferentes traços de metais e outros compostos em sua superfície, as diversas formas de polimorfismos contribuem para a atividade biológica do composto e consequentemente sua ação em efeitos adversos. Diversos estudos têm mostrado que é possível identificar efeitos adversos para os sistemas respiratório, renal e imunológico, também sendo associado com o câncer de pulmão em muitos casos, mas como efeito mais estudado está a silicose por se tratar de uma patologia de ampla ocorrência com esse composto (ATSDR, 2019). Dentre as adversidades que acometem o sistema respiratório, pode-se destacar a mortalidade por silicose, diminuição da função pulmonar na ausência de silicose e DPOC. A silicose é uma doença pulmonar fibrótica causada pela exposição ocupacional à c-sílica respirável, sendo estritamente uma doença ocupacional (ATSDR, 2019).

Com relação aos efeitos renais, existe uma diversa gama de patologias (chamada nefropatia por silício) que são associadas à exposição ocupacional à c-sílica, incluindo nefrite/nefrose renal aguda e crônica, insuficiência renal terminal, glomerulonefrite e danos renais associados a distúrbios autoimunes (ATSDR, 2019). Já nos efeitos

imunológicos a exposição pode ser associada a doenças autoimunes, incluindo esclerose sistêmica (esclerodermia), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite associada a ANCA e sarcoidose. E quando o câncer de pulmão é avaliado, há diversas associações entre a exposição ocupacional à c-sílica respirável e aumento do risco de câncer de pulmão, embora nem todos os estudos tenham encontrado associações (ATSDR, 2019).

3.1.16.2 TOXICOCINÉTICA

A principal via de absorção da sílica ocorre através da via respiratória, podendo estar relacionado a três processos de distribuição corporal, sendo estes, o transporte mucociliar brônquico e traqueal para o trato gastrointestinal, transporte para linfonodos torácicos, como por exemplo, pulmão, traqueobrônquico, mediastino bem como a absorção pelo sangue e/ou linfa e transferência para outros tecidos (tecidos linfáticos periféricos, rim). Estes processos dependem do tamanho das partículas absorvidas, tendo em vista que partículas menores que 5 μm são depositadas principalmente nos bronquíolos terminais e alvéolos, sendo eliminadas da região principalmente por drenagem linfática, fagocitose e migração de macrófagos e fluxo mucociliar ascendente (ATSDR, 2019).

Estudos sugerem que um dos mecanismos de distribuição sistêmica dessas partículas é através da linfa (Vacek et al. 1991), tendo em vista que associações entre a exposição de partículas de c-sílica e doença renal foram comprovadas, sendo detectadas no tecido renal de trabalhadores expostos, comprovando a distribuição sistêmica (ATSDR, 2019). Em ratos, a distribuição é encontrada principalmente nos linfonodos mediastinais e timo; partículas de sílica foram detectadas em quantidades insignificantes no sangue, rim, fígado e baço (Absher et al. 1992). As partículas de sílica não são metabolizadas pelo corpo humano (ATSDR, 2019).

A principal via de excreção da sílica é realizada através da urina, já a exposição dérmica não possui relatos comprovados em estudos e a excreção em fezes não foi comprovada após a absorção no trato intestinal por exposição via oral (ATSDR, 2019).

3.1.16.3 BIOACUMULAÇÃO

Estudos de bioacumulação da sílica são escassos na literatura, porém sabe-se que a sílica é capaz de se acumular no arroz, milho, cana-de-açúcar e trigo, sendo assim uma possível fonte de contaminação à saúde humana, através da ingestão de alimentos contaminados (ATSDR, 2019).

3.1.16.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Após a inalação da c-sílica, pode ocorrer a deposição pulmonar, resultando assim na silicose, no qual é uma doença fibrótica progressiva e irreversível. Tendo em vista que não existe tratamento curativo conhecido para a silicose. A silicose pode ser classificada em diversos tipos, dentre eles, silicose aguda, silicose simples, fibrose maciça e silicose acelerada (ATSDR, 2019).

A silicose simples pode ser chamada de silicose crônica ou nodular, sendo o tipo mais comum de silicose, ocorrendo após longos períodos de exposição contínua a níveis baixos de pó de c-sílica. A silicose simples é caracterizada por múltiplas lesões nodulares difusas no parênquima pulmonar e tecido linfóide e linfonodos associados e lesões fibróticas da pleura. Os primeiros sintomas podem incluir: dispneia e tosse seca (ATSDR, 2019).

A fibrose maciça progressiva pode ser chamada de silicose conglomerada ou silicose complicada, sendo uma progressão da silicose simples, tendo em vista que a exposição cumulativa e a tuberculose podem ser fatores de risco. A silicose maciça progressiva pode se desenvolver após a exposição à c-sílica cessar (ATSDR, 2019).

A silicose aguda pode ser chamada de silicoproteinose ou proteinose alveolar, ocorrendo o enchimento alveolar de forma rápida e progressiva, sendo associada a exposição intensa ao pó fino de c-sílica. Esse tipo de silicose pode aparecer após algumas semanas até 10 anos após a exposição, podendo resultar em morte por insuficiência respiratória. Os principais sintomas estão relacionados à dispneia, respiração difícil, tosse seca, função pulmonar diminuída, febre, fadiga, perda de peso dentre outros (ATSDR, 2019).

A silicose acelerada está relacionada com a exposição intensa ao pó fino de c-sílica, sendo uma forma progressiva da silicose simples (crônica). Pode se desenvolver entre 5 a 10 anos após o início da exposição moderada, sendo associada a morbidade e mortalidade. Já a doença pulmonar obstrutiva crônica pode se manifestar com diversos sintomas, como por exemplo, dispneia, baixa tolerância ao exercício, tosse crônica e insuficiência respiratória (ATSDR, 2019).

CÂNCER DE PULMÃO

A c-sílica respirável é classificada como carcinogênica para o pulmão humano do Grupo 1 (NTP, 2014; IARC, 2012; NIOSH, 2002). Essa carcinogenicidade pode ser dependente das características inertes da c-sílica bem como de fatores externos no qual afetam a sua atividade biológica (IARC, 2012). Entretanto, a maioria dos estudos relacionados a carcinogenicidade da c-sílica ainda se provam inconclusivos e com baixa confiabilidade.

MORTALIDADE

Na verificação dos meios de exposição da sílica cristalina, quando em via de inalação, pode-se observar que a exposição a longo prazo é diretamente relacionada com o risco de silicose, câncer de pulmão e conseqüentemente, óbito. Já em sua exposição oral, não foram encontrados estudos de avaliação da taxa de mortalidade (ATSDR, 2019). Estudos mostram resultados negativos para óbito em ratos albinos de 3 meses de idade expostos a 50 mg de sílica-c/kg/dia como metassilicato de sódio na água potável por 8 dias (Öner et al. 2005, 2006), e negativo para cobaias expostas a 51 mg de sílica-c/kg/dia como quartzo ou granito triturado em água potável por 5 dias/semana por 4 meses (Dobbie e Smith 1982).

Na análise da sílica amorfa, não foram observados óbitos através da exposição inalatória a a-sílica na saúde humana, entretanto em um estudo realizado com animais pode-se observar óbito dentro de 9 semanas de exposição à terra de diatomáceas bruta (0% de conteúdo cristalino) em níveis de poeira de 124 mg/m³ por 8 horas/dia, 5 dias/semana (Tebbens et al., 1957). Com a exposição oral, estudos de mortalidade humana ou animais não foram encontrados (ATSDR, 2019).

EFEITOS RENAIIS

Em estudos de doença renal crônica com trabalhadores industriais expostos a sílica, como por exemplo, mineração de granito, metal e carvão, areia, porcelana, cerâmica, terra de diatomáceas, pode-se observar resultados como silicose (ATSDR, 2019). Apesar de diversos estudos abordarem a análise de função renal e sua mortalidade, nenhum ofereceu evidências suficientes que demonstrem níveis de exposição prejudiciais que levassem o indivíduo a ter uma função renal prejudicada ou ao óbito por doença renal (ATSDR, 2019).

SÍLICA CRISTALINA

PESO CORPORAL

Estudos avaliando a c-sílica em humanos são escassos. Já na exposição de ratos não foram observados efeitos significativos no peso corporal (ATSDR, 2019).

EFEITO GASTROINTESTINAL

Estudos avaliando a sílica cristalina por via oral em humanos e animais são escassos, não sendo observado efeitos gastrointestinais (ATSDR, 2019).

EFEITOS NO MUSCULOESQUELÉTICO

Estudos avaliando os efeitos adversos no musculoesquelético através da exposição via oral são escassos em humanos e animais, sendo assim não foram identificados efeitos (ATSDR, 2019).

EFEITOS HEPÁTICOS

Estudos avaliando a sílica cristalina por via oral em humanos e animais são escassos, não sendo observado efeitos hepáticos (ATSDR, 2019).

EFEITO OCULAR

Estudos avaliando a sílica cristalina por via oral em humanos e animais são escassos, não sendo observado efeitos oculares (ATSDR, 2019).

EFEITO ENDÓCRINO

Estudos avaliando a sílica cristalina por via oral em humanos e animais são escassos, não sendo observado efeitos endócrinos (ATSDR, 2019).

EFEITO IMUNOLÓGICO

Não foram observados efeitos imunológicos associado exclusivamente a exposição de c-sílica, entretanto estudos mostram que a autoimunidade observada pode ocorrer através de complicações da silicose, porém a autoimunidade pode ocorrer após efeitos tóxicos pelo acúmulo excessivo de c-sílica no sistema linfático. Estudos mostram que pode existir uma relação entre a exposição da sílica e esclerose sistêmica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite associada ao ANCA e sarcoidose (ATSDR, 2019).

EFEITO REPRODUTIVO

A exposição oral à sílica cristalina pode estar relacionada ao aumento potencial no risco de aborto espontâneo, entretanto a confiabilidade deste estudo é considerada baixa devido às limitações do estudo (ATSDR, 2019).

EFEITO CARDIOVASCULAR

A sílica cristalina não apresentou efeitos cardiovasculares em humanos através da exposição oral e inalatória. Entretanto estudos com ratos albinos expostos a 50 mg de sílica-c/kg-dia como metassilicato de sódio na água de beber, pode-se observar alterações significativas na vasoatividade endotelial da aorta (Öner et al. 2006). Estudos mostram também que pode ocorrer hipertrofia cardíaca em macacos expostos a a-sílica precipitada a 15 mg/m³ por 8 horas/dia, 5 dias/semana por 12 meses (Schepers 1962). Hipertensão e hipertrofia ventricular e auricular foram relatadas em coelhos após exposição a uma sílica durante o período de exposição de 3 a 24 meses (Scheper 1959).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Estudos com a exposição oral e inalatória da sílica cristalina demonstraram não encontrar resultados hematológicos significativos em humanos e animais (ATSDR, 2019).

EFEITOS DÉRMICOS

Em estudos com a exposição oral e inalatória de sílica cristalina, não foram identificados nenhum estudo que demonstrasse efeitos adversos dérmicos em animais ou humanos (ATSDR, 2019).

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Com a sílica cristalina e sua exposição via inalatória e oral, não foram identificados indícios de correlação com a presença de sílica na água e efeitos adversos neurológicos em humanos (ATSDR, 2019).

GENOTOXICIDADE

De acordo com os estudos encontrados, a sílica cristalina não apresenta indícios de ser um agente genotóxico em células de mamíferos, com capacidade de causar mutagenicidade, clastogenicidade ou danos ao DNA (ATSDR, 2019).

SÍLICA AMORFA

PESO CORPORAL

Estudos avaliando a c-sílica em humanos são escassos. Já na exposição de coelhos através da inalação não foram observados efeitos no peso corporal. Estudos realizados com ratos através da via oral também não apresentaram efeitos sob o peso corporal (ATSDR, 2019).

EFEITO GASTROINTESTINAL

Em humanos não foram observados estudos dos efeitos gastrointestinais através da inalação ou via oral da c-sílica. Em estudos com animais também não foram observados efeitos gastrointestinais após a exposição de ratos ou macacos (ATSDR, 2019).

EFEITOS NO MUSCULOESQUELÉTICO

Em humanos e animais não foram identificados estudos relacionados aos efeitos no musculoesquelético após a exposição a c-sílica através da via inalatória e oral (ATSDR, 2019).

EFEITOS HEPÁTICOS

Não foram encontrados estudos avaliando efeitos hepáticos em humanos após a exposição através da inalação e via oral de c-sílica. Já após a exposição oral de ratos Wistar machos e fêmeas à c-sílica, pode-se observar atrofia grave do epitélio hepático (ATSDR, 2019).

EFEITO OCULAR

Estudos avaliando a sílica cristalina por via oral e inalatória em humanos e animais são escassos, não sendo observado efeitos oculares (ATSDR, 2019).

EFEITO ENDÓCRINO

Não foram encontrados estudos avaliando os efeitos endócrinos da exposição através da via oral e inalatória em humanos. Em estudos com diferentes animais (ratos, cabaias e macacos) não foram observados efeitos endócrinos após a exposição oral e inalatória (ATSDR, 2019).

EFEITO REPRODUTIVO

Não foram observados estudos relacionados aos efeitos reprodutivos em humanos após a exposição via inalatória e oral a c-sílica (ATSDR, 2019).

EFEITO CARDIOVASCULAR

Não foram observados efeitos cardiovasculares em humanos após a exposição via oral. Já estudos em realizados em camundongos, foi observado diminuição no peso do coração, quando expostos a a-sílica gel (ATSDR, 2019).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Quando analisada, a sílica amorfa não demonstrou resultados por via de inalação humana, mas gerou um aumento significativo de 2 a 3 vezes na contagem de neutrófilos e ligeiros aumentos na hemoglobina, volume de células concentradas e contagens de eritrócitos foram observados em ratos expostos a sílica pirogênica a 30 mg/m³ por 13 semanas (6 horas/dia, 5 dias /semana), após um período de recuperação de 3 meses (Reuzel et al. 1991). Já com a exposição oral, nenhum efeito foi observado e humanos ou animais (ATSDR, 2019).

EFEITOS DÉRMICOS

Não foram identificados estudos de efeito dérmico em humanos através da via inalatória e oral, nem foram observadas alterações relacionadas a histologia da pele de animais (ATSDR, 2019).

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Quando analisada a exposição via inalação, efeitos em humanos não foram identificados e efeitos em animais também não. Na via de exposição oral não houve sinais clínicos consideráveis de efeitos adversos em animais ou humanos, apesar de haver diversos estudos focados nesse quesito (ATSDR, 2019).

GENOTOXICIDADE

A sílica amorfa, demonstrou causar danos e gerar aberrações cromossômicas in vitro; no entanto, as concentrações que produzem esses efeitos são aproximadamente 2 a 4 vezes maiores do que a c-sílica sob condições experimentais semelhantes (ATSDR, 2019).

3.1.16.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Existe uma série de mecanismos de toxicidade envolvidos para os principais efeitos adversos (doença pulmonar obstrutiva crônica, silicose, câncer, doença autoimune e doenças renal) causados pela exposição à sílica. O mecanismo subjacente da silicose é considerado um processo inflamatório, tendo em vista que no pulmão as partículas de c-sílica inaladas são fagocitadas por macrófagos alveolares. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é caracterizada pela limitação do fluxo aéreo por bronquite crônica ou enfisema, sendo que os possíveis mecanismos induzidos por c-sílica podem incluir, danos celular, geração de ROS, liberação de fatores pró-inflamatórios e fibrogênicos, lesão de células epiteliais, dentre outros (apoud ATSDR, 2019).

Já o câncer de pulmão pode resultar de mecanismos de inflamação secundária à silicose, entretanto pode ocorrer através de um efeito genotóxico. A exposição a c-sílica por si só pode não causar disfunção autoimune, porém pode atuar como um adjuvante promovendo ou acelerando o desenvolvimento de doenças autoimunes desencadeadas por

outros fatores, como por exemplo, suscetibilidade genética, exposição a patógenos e/ou produtos químicos. Por fim, o dano renal após a exposição a c-sílica pode ocorrer através de duas vias, dentre elas, efeitos tóxicos direto do acúmulo excessivo de c-sílica no rim, no qual pode levar à inflamação crônica, podendo gerar fibrose, bem como efeitos tóxicos indiretos secundários à doença autoimune (apoud ATSDR, 2019)

3.1.16.6 LIMINTES DA SÍLICA

3.1.16.6.1 NÍVEIS MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS) – MRLS

A silicose é um sério efeito adverso com potencial de óbito, devido à falha respiratória ou câncer de pulmão. Devido a esse fator, e suas incertezas associadas a identificação de um nível sem efeitos o MRL é derivado da inalação de c-sílica, por qualquer período de exposição (ATSDR, 2019).

Mas, apesar desses fatores os estudos de exposição oral à c-sílica não identificam órgãos-alvo críticos, portanto, os LMRs orais para c-sílica não foram derivados para qualquer duração de exposição (ATSDR, 2019).

Os resultados de estudos em animais da sílica amorfa, demonstram que a potência toxicológica para efeitos respiratórios pode diferir entre diferentes polimorfos de a-sílica. Devido às características químicas da superfície e sua potência toxicológica, há uma incerteza em relação à identificação dos valores NOAEL ou LOAEL, que servem diretamente como base para o desenvolvimento de LMRs de inalação, portanto esses valores não foram desenvolvidos para qualquer duração de exposição, portanto, os LMRs de inalação para a-sílica não foram desenvolvidos para qualquer duração de exposição (ATSDR, 2019).

3.1.17 SELÊNIO

Selênio é um não metal calcogênico encontrado naturalmente nas rochas e no solo. Há quantidades traço nos tecidos de plantas e animais. Pode ser encontrado nas formas

de selenatos (VI), selenitos (IV), selenetos (II) e raramente como elemento selênio. Possui propriedades elétricas e condutoras sendo empregado em medidores de luz, células fotovoltaicas e semicondutores. Pode estar presente em tintas e descolorantes de vidro, esmaltes, borrachas, baterias, explosivos, fertilizantes e xampus (ATSDR, 2003).

3.1.17.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O selênio é um elemento traço essencial em humanos e animais e é parte biologicamente ativa de várias proteínas importantes, particularmente de enzimas envolvidas em mecanismos de defesa antioxidantes (por exemplo, glutathione peroxidase), no metabolismo de hormônios da tireoide (por exemplo, enzimas deiodinases), e no controle redox de reações intracelulares (por exemplo, tioredoxina redutase). Em doses mais que cinco vezes maiores que a ingestão diária recomendada (IDR), o selênio pode provocar efeitos tóxicos. Atualmente, de acordo com o National Research Council, a IDR do selênio é de 55 µg/dia para homens e mulheres (aproximadamente 0,8 µg/kg/dia). O limite superior de ingestão tolerável do selênio é de 400 µg/dia para adultos (aproximadamente 5,7 µg/kg/dia).

Há poucas informações disponíveis quanto aos efeitos de toxicidade inalatória do selênio. O órgão primário de toxicidade em humanos e animais em casos de exposição aguda inalatória a altas doses de pó ou fumaça de selênio é o pulmão, acompanhado principalmente de efeitos cardiovasculares, hepáticos, nervosos e renais. Trabalhadores expostos agudamente a altas concentrações de pó de selênio elementar relataram dor de estômago e dor de cabeça, enquanto trabalhadores expostos brevemente a altas doses de pó de dióxido de selênio apresentaram sintomas respiratórios como edema pulmonar, espasmos brônquicos, sintomas de asfixia e bronquite persistente, taxas elevadas de batimentos cardíacos, redução da pressão arterial, vômitos, náusea e irritabilidade. Com relação à exposição inalatória crônica, vários estudos ocupacionais descrevem efeitos respiratórios como irritação do nariz, do trato respiratório e dos pulmões, espasmos brônquicos e tosse após exposição ao pó de dióxido de selênio ou selênio elementar. Sintomas respiratórios similares foram relatados em animais, além de degeneração hepatocelular e atrofia do fígado.

A exposição aguda oral a doses muito altas de selênio (por exemplo, milhares de vezes maiores que a ingestão diária normal) produz náusea, vômitos e diarreia em

humanos e em animais. A exposição aguda oral de humanos ao selênio ocasionalmente tem sido associada a sintomas cardiovasculares como taquicardia, mas não foram detectadas anormalidades em eletrocardiograma em indivíduos expostos cronicamente. Em animais, a exposição aguda ou subcrônica a altas doses de selênio (aproximadamente 100 vezes maiores que a ingestão humana normal) causou degeneração do miocárdio.

Em humanos a ingestão crônica oral a doses muito altas de selênio (10-20 vezes maiores que o normal) pode causar selenose, cujos principais efeitos são dérmicos (unhas comprometidas e queda de cabelo) e neurológicos (marcha instável e paralisia). Populações com dieta melhor balanceada, com maior ingestão de proteínas, apresentam menor suscetibilidade à toxicidade do selênio.

Em animais de laboratório, os efeitos adversos primários de sais de selênio inorgânico ou de aminoácidos contendo selênio são cardiovasculares, gastrointestinais, hematológicos, hepáticos, dérmicos, imunológicos, neurológicos e reprodutivos, apesar das doses necessárias serem pelo menos 5 vezes maiores que a ingestão diária desse elemento.

Após exposição crônica oral a altas doses de selênio via dieta em humanos e ratos, foram observadas evidências de efeitos no sistema endócrino. Em humanos, foi observada redução dos níveis sanguíneos do hormônio tireoidiano T3 (triiodotironina) após exposição a altas doses de selênio por pelo menos 3 meses via dieta, ainda que os níveis hormonais tenham permanecido dentro da faixa de variação normal. Em ratos, foi observada redução da atividade da deiodinase tipo 1 em resposta a altas doses de selênio via oral por vários meses, mas os níveis de hormônios tireoidianos não apresentaram padrão consistente nesses animais.

Não há evidências de potencial de teratogenicidade ou carcinogenicidade do selênio. Os únicos compostos identificados como carcinogênicos são o sulfeto de selênio e o selenac etílico no qual a exposição humana é extremamente improvável. Em contrapartida alguns estudos sugerem que, sob algumas condições, o selênio pode contribuir para reduzir o risco de câncer (ATSDR, 2003).

3.1.17.2 TOXICOCINÉTICA

Estudos ocupacionais indicam que humanos absorvem pó de selênio elementar e outros compostos de selênio, mas não foram realizados estudos quantitativos da

toxicocinética pela via inalatória. Estudos em cães e ratos indicam que após exposição inalatória, a taxa e extensão da absorção variam de acordo com a forma de selênio. Estudos em humanos e em animais indicam que, quando ingerido, compostos como selenito, selenato e selenometionina, são prontamente absorvidos, com taxa frequentemente maior que 80% da dose administrada. Apesar de não haver evidências de absorção dérmica de selenometionina em humanos, foi demonstrado que esse composto pode ser absorvido pela via dérmica em camundongos. As informações com relação à absorção de sulfeto de selênio são limitadas, mas os dissulfetos de selênio não apresentam evidências de absorção através da pele.

O selênio se acumula em vários órgãos sendo que em geral as maiores concentrações são encontradas no fígado e rins. A concentração tecidual do selênio não parece estar correlacionada com a ocorrência de efeitos. O selênio é encontrado em sangue, cabelo, unhas e leite materno, e pode atravessar a barreira placentária.

Como componente da glutathione peroxidase e de iodotironina 5'-deiodinases, o selênio é um micronutriente essencial para humanos. Seu papel nas enzimas deiodinases pode ser o motivo pelo qual crianças necessitam de mais selênio que adultos. O selênio também é um componente da enzima tioredoxina redutase, a qual catalisa a redução dependente de NADPH da proteína redox tioredoxina. Outras proteínas contendo selênio com função desconhecida, incluindo a selenoproteína P no plasma, foram identificadas. O excesso de selenito e selenato pode ser metabolizado a compostos metilados e excretados.

O selênio é primariamente eliminado na urina e fezes em humanos e animais. A distribuição do selênio entre as duas vias varia com relação ao nível e tempo após a exposição. A forma de selênio excretada é dependente da forma ingerida. Nos casos de exposição aguda a concentrações tóxicas de selênio ou compostos de selênio, quantidades significantes podem ser eliminadas na respiração, causando um hálito característico de alho.

Muitos estudos de metabolismo e toxicocinética conduzidos com o selênio foram desenvolvidos para investigar questões nutricionais e não toxicológicas. Assim, tais estudos não necessariamente utilizaram doses tóxicas, pois tem a intenção de fornecer informações sobre doses relevantes para o tratamento/prevenção da deficiência de selênio ou quimioprevenção do câncer. Como o metabolismo do selênio é dependente da dose ingerida, esses estudos apresentam relevância toxicológica limitada (ATSDR, 2003).

3.1.17.3 BIOACUMULAÇÃO

As concentrações de selênio na água costumam ser maiores que a das outras matrizes, consequentemente fazendo com que os organismos desse meio apresentem maiores concentrações acumuladas. Entretanto não há evidências consistentes que ocorra biomagnificação ao longo das cadeias tróficas, para isso mais estudos precisam ser realizados (Lemly, 1985 *apud* ATSDR, 2003).

3.1.17.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

SELENOSE

Após exposição oral crônica a altas concentrações de compostos de selênio orgânico em alimentos, as duas principais condições clínicas observadas em humanos são os efeitos neurológicos e dérmicos, conforme descrito mais completamente no estudo epidemiológico de selenose endêmica na China. As manifestações dérmicas da selenose incluem perda de cabelo, deformação e perda das unhas, descoloração e deterioração excessiva dos dentes, enquanto os efeitos neurológicos incluem dormência, paralisia e, ocasionalmente, hemiplegia. A ingestão diária média de selênio associada à selenose foi estimada como 1.270 µg/dia (~0,02 mg/kg/dia, ou dose 10-20 vezes maior que a ingestão diária normal).

Em estudos de longo prazo, foi observada perda de pelos e malformação dos cascos em porcos, cavalos e gado, e poliomielomalácia em porcos expostos a altas doses (mais que 30 vezes a quantidade dietética normal) de compostos orgânicos de selênio encontrados em plantas seleníferas. Histologicamente, suínos com sinais neurológicos induzidos por selênio apresentam lesões macroscópicas do corno ventral da medula espinhal. Em condições de laboratório, foi observada degeneração do miocárdio em gado, ovelhas e suínos após exposição aguda e crônica a sais inorgânicos de selênio, mas não está claro se grãos ou forragens seleníferos, ou outras fontes naturais de selênio, podem causar a mesma cardiomiopatia.

Os sinais neurológicos e histopatológicos observados em gado após exposição oral a doses excessivas de compostos de selênio não foram registrados em animais. Isso sugere que (1) mamíferos de pequeno porte podem não ser modelos apropriados para avaliar a toxicidade do selênio em humanos devido a diferenças toxicocinéticas (por exemplo,

animais de laboratório absorvem compostos de selênio em menor quantidade, ou metabolizam e/ou excretam compostos de selênio mais rápido), (2) algumas formas orgânicas ainda não identificadas de selênio contribuem para a manifestação neurológica da selenose crônica em humanos e gado, (3) fatores de confusão não identificados, como outras toxinas vegetais, contribuem para a síndrome neurológica associada à selenose crônica em estudos de campo em humanos ou gado, e/ou (4) diferenças interespecies nas interações entre o selênio e outros nutrientes ou xenobióticos, como vitamina E e metionina, a qual é antagonista da toxicidade do selênio (ATSDR, 2003).

EFEITOS ENDÓCRINOS

O selênio é um componente dos três membros da família de enzimas deiodinases, responsáveis pela deiodinação dos hormônios da tireoide, com um papel fisiológico no controle dos níveis desses hormônios. Em estudos com humanos, foram observadas reduções significantes nos níveis séricos de hormônio T3 após exposição ambiental ou via dieta a níveis elevados de selênio (muitas vezes maior que o normal). No entanto, os níveis de hormônio T3 observados nesses estudos permaneceram dentro da faixa normal de variação, de maneira que o impacto biológico dessa alteração não é claro. Não se conhece o efeito do selênio dietético sobre outros hormônios da tireoide. Estudos de duração intermediária em ratos expostos a altas doses de selênio mostram redução na atividade da enzima deiodinase tipo 1; no entanto, os níveis de hormônios da tireoide nesses animais não apresentaram alterações consistentes.

Os efeitos mais comuns da ingestão oral em longo prazo de doses excessivas de compostos orgânicos e inorgânicos de selênio são a redução da taxa de crescimento em animais jovens e perda de peso em animais mais velhos. É possível que a tireoide ou outro componente endócrino tenha um papel importante na redução do crescimento. Por exemplo, o tratamento de ratos jovens com selenito reduziu os níveis de somatomedina C, embora esse fator de crescimento não seja um indicador sensível da exposição de humanos a doses elevadas de selênio. Além disso, a secreção de hormônio de crescimento em resposta à somatomedina C também foi reduzida em ratos tratados com selênio. O alvo endócrino primário do selênio que leva à redução do crescimento ainda não foi elucidado.

A exposição excessiva ao selênio foi associada à toxicidade pancreática. Em cordeiros tratados com dose única oral de selenito sendo observada floculação citoplasmática. Em ratos expostos cronicamente ao selenato ou selenito pela via oral foi

observado dano pancreático, o qual não foi investigado a fundo. A toxicidade pancreática associada à exposição excessiva de selênio está possivelmente relacionada à habilidade única desse órgão de acumular selênio (ATSDR, 2003).

EFEITOS REPRODUTIVOS

Em humanos, não foi observada correlação entre os níveis de selênio no fluido seminal e a contagem ou mobilidade espermática. Em animais, a exposição oral a altas doses de selenito ou selenato sódico (pelo menos 8 vezes maiores que aquelas normalmente fornecidas por uma dieta adequada) causou aumento do número de espermatozoides anormais, bem como hipertrofia testicular, degeneração e atrofia em ratos machos, e comprometimento do ciclo estral em ratos e camundongos fêmeas. Os animais que apresentaram esses efeitos não acasalaram de maneira que não se sabe se a fertilidade foi afetada. Similarmente em macacos, o tratamento oral com L-selenometionina causou perturbação do ciclo menstrual (anovulação, encurtamento das fases lútea e folicular). Em ratos a deficiência de selênio causou redução da produção e motilidade espermática. A relevância para a espécie humana dos efeitos reprodutivos descritos não é conhecida (ATSDR, 2003).

EFEITOS HEPÁTICOS

Em humanos expostos a altas doses de selênio não foram observadas alterações hepáticas (morfológicas ou enzimáticas), mesmo em indivíduos com sintomas severos de selenose. Por outro lado, em animais, foi observada toxicidade hepática após exposição oral ou inalatória a diferentes tipos de compostos de selênio. Em cobaias foi observada degeneração hepatocelular após exposição inalatória de curto prazo a doses excessivas (centenas de vezes maiores que o normal) de pó de selênio elementar (8 mg/m^3) ou seleneto de hidrogênio (33 mg/m^3). Em ratos, porcos e camundongos expostos ao selenito, selenato ou selênio orgânico pela via oral (doses aproximadamente 10 vezes mais altas que a quantidade normalmente encontrada em uma dieta adequada), foi observada cirrose, degeneração hepatocelular e alterações nos níveis séricos de enzimas hepáticas. A exposição dietética excessiva ao sulfeto de selênio (em dose milhares de vezes mais altas que a ingestão normal) causou hepatotoxicidade clara em ratos, mas não em camundongos. O fígado é o órgão-alvo primário de toxicidade oral do selênio após exposição crônica ou intermediária em animais, indicando que os mesmos não

representam um modelo adequado para avaliação desse *endpoint* de toxicidade do selênio em humanos, que não apresentaram efeitos semelhantes (ATSDR, 2003).

EFEITOS RENAIIS

Não foram relatados efeitos renais do selênio em humanos. Em animais, efeitos renais leves foram observados após exposição oral a altos níveis de selênio (centenas de vezes maiores que a ingestão humana normal). Em ovelhas, esses efeitos incluem degeneração hidrópica após exposição de dose única de 5 mg Se/kg/dia na forma de selenito sódico. Em ratos, foi observado aumento dose-dependente na degeneração renal papilar, descrita como leve a mínima, após exposição a doses muito altas de selenato ou selenito (0,5 mg Se/kg/dia, centenas de vezes maior que a ingestão humana normal) na água de beber por 13 semanas. Em camundongos expostos a condições similares, o único efeito renal observado foi aumento do peso dos rins. Dessa maneira, ratos parecem ser mais sensíveis que camundongos aos efeitos renais decorrentes da exposição repetida a compostos de selênio. Por outro lado, camundongos expostos a doses excessivas de sulfeto de selênio via gavagem (464 mg Se/kg/dia por 13 semanas) desenvolveram nefrite intersticial (ATSDR, 2003).

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Em humanos o sistema respiratório é o local primário de toxicidade após exposição inalatória ao selênio elementar ou compostos de selênio. O maior número de casos de exposição relatados ocorreu em ambiente ocupacional, com dados limitados de concentração no ar, porém com efeitos comuns associados ao selênio.

O dióxido de selênio é formado quando o selênio é aquecido no ar. A exposição direta a esse composto é um perigo primariamente ocupacional. Em contato com a água, o dióxido de selênio forma o ácido selenioso, incluindo a água da transpiração, e pode causar irritação severa. A inalação aguda de grandes quantidades de pó de dióxido de selênio pode causar edema pulmonar como resultado do efeito local irritante nos alvéolos. Em trabalhadores expostos brevemente a altas concentrações de dióxido de selênio, foram observados espasmos brônquicos, sintomas de asfixia e bronquite persistente. Um estudo relatou que concentrações de 0,007-0,05 mg de selênio/m³ na forma de dióxido de selênio em ambiente ocupacional causou traqueobronquite leve em 9 de 62 dos trabalhadores expostos.

O seleneto de hidrogênio, um composto altamente tóxico, é encontrado na forma de gás à temperatura ambiente, com densidade muito maior que o ar. O oxiclureto de

selênio, também altamente tóxico, é mais irritante e corrosivo para o trato respiratório que outras formas de selênio porque esse composto se hidrolisa a cloreto de hidrogênio (HCl), o qual pode então formar ácido hidrocloreídrico no ar úmido e no trato respiratório.

A exposição inalatória aguda ao pó de selênio elementar, possivelmente incluindo dióxido de selênio, em ambientes ocupacionais é capaz de irritar as membranas mucosas do nariz e garganta, causando tosse, sangramento nasal, perda olfativa e em trabalhadores expostos a altas doses, dispneia, espasmos brônquicos, bronquite e pneumonia química.

Em animais o trato respiratório também é o local primário de toxicidade após exposição inalatória aguda ao selênio elementar e compostos de selênio. Ratos expostos à fumaça de selênio (concentração e tamanho de partículas não relatados) por 2-16 minutos apresentaram efeitos respiratórios moderados a severos, incluindo hemorragia e edema dos pulmões. Após exposição ao pó de selênio (diâmetro médio de partículas de 1,2 μm) na dose de 33 mg de selênio/ m^3 por 8 horas, ratos apresentaram efeitos respiratórios severos, incluindo hemorragia e edema dos pulmões, pneumonite intersticial (análise histopatológica) e vários animais morreram; coelhos e cobaias apresentaram pneumonite intersticial leve ou congestão, e enfisema leve. Outros achados histopatológicos incluíram infiltração linfocítica vascular e focos alveolares de macrófagos.

Em cobaias a exposição inalatória aguda a 8 mg de selênio/ m^3 na forma de seleneto de hidrogênio por 4 horas causou broncopneumonia difusa e pneumonite. A análise histológica revelou espessamento das paredes alveolares e congestão de capilares alveolares. Em contraste, a exposição de ratos a 25.958 mg de selênio/ m^3 na forma de seleneto dimetílico por 1 hora resultou em efeitos mínimos (aumento do peso do pulmão e fígado) no dia seguinte à exposição, que desapareceram após 7 dias da exposição. A metilação enzimática de compostos de selênio é a via primária de detoxificação de compostos de selênio e pode explicar a baixa toxicidade do seleneto dimetílico. Assim, esse composto parece ser relativamente não-tóxico em comparação ao seleneto de hidrogênio, ainda que seja ambientalmente relevante, já que é formado no solo, plantas e microrganismos.

Os efeitos da instilação intratraqueal do selênio na função pulmonar podem ser dependentes da forma em que é disponibilizado. Em cobaias a instilação de 0,06 mg de selênio/100 g p.c. causou redução significativa na taxa respiratória e um aumento significativo na resistência pulmonar quando administrado na forma de dióxido de selênio; na forma de seleno-L-metionina os efeitos foram similares porém não significativos. Para

ambos os compostos, a análise histológica revelou agregados de neutrófilos e dilatação nos alvéolos, sugestivos de enfisema. Além disso, foi observado aumento não significativo do peso relativo do pulmão e redução não significativa da contagem de leucócitos na lavagem do fluido broncoalveolar.

A instilação intratraqueal de 0,3 mg de selênio na forma de seleneto de sódio em cobaias machos causou redução da complacência pulmonar dinâmica e aumento da resistência pulmonar, acompanhados de possível dano tecidual pulmonar. A análise histológica dos animais revelou inflamação aguda leve em aproximadamente um terço do tecido pulmonar e quantidade notável de descamação do epitélio e da mucosa dos brônquios. Foi observado aumento significativo do peso do pulmão e redução significativa da contagem de leucócitos na lavagem do fluido broncoalveolar.

Não foram encontrados estudos relacionados aos efeitos respiratórios após exposição crônica ou intermediária ao selênio ou compostos de selênio (ATSDR, 2003).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Após exposição aguda (até 20 minutos) à fumaça de dióxido de selênio em decorrência de um incêndio, vários trabalhadores apresentaram sintomas de choque, incluindo redução da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca, que foram normalizados em até 3 horas mediante tratamento com oxigênio e inalação de vapor de amônia.

Quanto à exposição pela via oral, distúrbios do miocárdio (choque cardiogênico, falência congestiva do coração, arritmia, necrose multifocal do miocárdio) já foram associados à deficiência de selênio, mas não foram associados à selenose dietética crônica em humanos em doses ≥ 0.016 mg/kg/dia. Um estudo preliminar na China sugere que a suplementação com selênio (100 µg/dia) durante a gestação pode reduzir a incidência de hipertensão gestacional.

Em contraste, em ovelhas expostas pela via oral ao seleneto ou selenato de sódio na dose de 0,65 ou 0.9 mg de selênio/kg/dia por 171 dias, ou na dose única 5 mg de selênio/kg, foram observadas petéquias hemorrágicas no endocárdio à autópsia. Em porcos tratados com selênio na dose de 0,46 mg de selênio/kg/dia por 34 dias, foi observada vacuolização e picnose nuclear no coração. Em um estudo crônico em ratos expostos a 0,5 mg de selênio/kg/dia via dieta na forma de selenito ou selenato de sódio, foi observada hiperemia, hemorragia e degeneração do miocárdio, bem como edema pericárdico.

Em porcos expostos a 54 mg/kg de selênio por 1-7 dias via dieta, foi observada toxicidade severa e morte de vários animais; a análise histológica do coração revelou dos animais que morreram lesões miocárdicas caracterizadas por desorganização das fibras, atrofia e hipertrofia difusa, e hipertrofia medial acentuada das arteríolas.

Em ratos Wistar expostos a 0,324 mg de selênio/kg/dia na forma de selenito de sódio via ração por 12-14 semanas, foram observadas alterações degenerativas severas difusas, incluindo edema no tecido conectivo subendocárdico e nas regiões perivasculares entre fibras, e inchaço de miofibrilas com edema intercelular profuso.

Em camundongos expostos a 0,2 mg de selênio/kg/dia na forma de selenito de sódio via ração por 12 semanas, foram observados danos cardíacos caracterizados por cardiomiócitos com grande quantidade de mitocôndrias comprometidas, gotículas lipídicas e lisossomos.

Em coelhos New Zealand albinos expostos a 0,137 mg de selênio/kg/dia na forma de selenito de sódio via ração por 3 meses, foram observadas alterações degenerativas distintas indicando desintegração da estrutura interna dos miócitos, além de fibras musculares fragmentadas e separadas, comprometimento e perda de miofibrilas, sarcômeros irregulares, e mitocôndrias escassas e com tamanhos e formas variadas, com cristas desorientadas e perda de matriz (ATSDR, 2003).

EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Após exposição aguda (até 20 minutos) à fumaça de dióxido de selênio em decorrência de um incêndio, trabalhadores apresentaram vômitos e náuseas. Em trabalhadores expostos ao selênio elementar e ao dióxido de selênio, dor de estômago foi um sintoma frequentemente relatado.

Com relação à exposição oral em humanos é comum o relato de desconforto gastrointestinal incluindo náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal após ingestão de selenato de sódio aquoso ou selenito de sódio.

Em porcos expostos a 54 mg de selênio/kg por 1-7 dias via ração, foi observada toxicidade severa (anorexia e vômitos) e vários animais morreram; a análise histológica desses animais (70-79 dias após a exposição) revelou lesões na mucosa estomacal desde pequenas erosões (1-2 mm de diâmetro) a necrose extensiva (até 100 mm de diâmetro).

Em ratos e camundongos, não foram observados efeitos gastrointestinais após exposição ao selênio por até 24 meses, em doses de até 7,17 mg de selênio/kg/dia. Em macacos, foram observados vômito e anorexia após exposição a 0,15 mg/kg/dia de selênio

na forma de L-selenometionina via gavagem durante os dias de gestação 20-50 (ATSDR, 2003).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Em um estudo epidemiológico duplo cego de 120 dias, homens saudáveis expostos a 0,0006 mg de selênio/kg/dia via dieta por 21 dias ($n = 11$), seguido de 0,0002 mg/kg/dia ($n = 6$) ou 0,004 mg/kg/dia ($n = 5$) por 99 dias apresentaram redução da contagem de leucócitos em relação à contagem basal de cada indivíduo no grupo de maior dose, e aumento da contagem de leucócitos no grupo de menor dose devido à alterações no número de granulócitos ao final do estudo. Em indivíduos expostos a 0,016 mg de selênio/kg/dia em região selenífera da China, foi observado aumento do tempo de protrombina.

Em ratos e camundongos expostos ao selênio via água de beber, alterações hematológicas foram observadas somente em doses de selênio que causaram redução significativa do consumo de água, configurando um fator de confusão na análise dos resultados. Em ratos foi observada redução dose-dependente dos níveis de hematócrito e hemoglobina após exposição a 0,32 e 0,56 mg de selênio/kg/dia via dieta. Em estudo de 2 anos em ratos, foi observada redução dos níveis de hemoglobina após exposição a 0,025-0,40 mg de selênio/kg/dia na forma de selenato de sódio (ATSDR, 2003).

CARCINOGENICIDADE

O único composto de selênio com potencial de carcinogenicidade demonstrado em animais é o sulfeto de selênio. Há evidências inconclusivas de que o selenac etílico também possa ser carcinogênico, já que esse composto induziu aumento significativo da incidência de hepatomas em camundongos machos expostos a 2 mg de selênio/kg na forma de selenac etílico, mas não em machos de outra linhagem ou fêmeas (ATSDR, 2003).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), o selênio é classificado no Grupo 3: não classificável quanto à carcinogenicidade para humanos. As formas de selênio incluídas nessa classificação foram selenato de sódio, selenito de sódio e as formas orgânicas de selênio presentes em materiais vegetais, bem como o selenac etílico e metílico (IARC, 1975; 1987). De acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (U.S.EPA), o selênio não é classificável quanto à carcinogenicidade em humanos, inserido no Grupo D. No entanto, as evidências

disponíveis para o sulfeto de selênio foram consideradas suficientes para classificá-lo no Grupo B2, como provável carcinógeno para humanos (USEPA, 2003).

CRIANÇAS

O selênio é um micronutriente essencial para seres humanos, especificamente para crianças. Órgãos de saúde definem um ingresso de 5 a 20 microgramas por dia. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos adversos de selênio em crianças sendo os estudos limitados aos animais (ATSDR, 2003).

3.1.17.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

No organismo o selênio pode ser agrupado em três categorias principais: selênio em proteínas, espécies não-proteicas de selênio e seleno-aminoácidos. As espécies mais prevalentes incluem selenocisteína, selenometionina e formas inorgânicas de selênio (selenito e selenato). Proteínas contendo selenocisteína são particularmente importantes, pois são responsáveis pelas propriedades antioxidantes do selênio. As principais selenoproteínas são glutathione peroxidase (GPX), tioredoxina redutase e iodotironina 5'-deiodinases; a atividade dessas enzimas selenocisteínas geralmente são reduzidas quando há depleção de selênio, e aumentadas quando há repleção desse elemento. O selênio também pode ser incorporado diretamente em proteínas inespecíficas no lugar de metionina (selenometionina) o que contribui para o conjunto de proteínas ricas em selenometionina presentes em tecidos humanos e animais, ou torna-se parte de proteínas ligadas não covalentemente ao selênio.

Há poucas informações disponíveis com relação ao mecanismo bioquímico específico pelo qual o selênio e os compostos de selênio exercem seus efeitos agudos tóxicos. Geralmente, formas solúveis em água são absorvidas mais facilmente e apresentam maior toxicidade aguda. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os numerosos efeitos tóxicos a longo prazo em decorrência do excesso de selênio, como alterações em cabelos, pele, unhas, fígado, tireoide e sistema nervoso, conforme discutido abaixo. Isso inclui informações sobre os mecanismos que envolvem os efeitos do selênio como componente da GPX, tioredoxina redutase e iodotironina deiodinases; o papel de outras proteínas contendo selênio no metabolismo de mamíferos não foram esclarecidos. O selênio apresenta também fortes interações com outros nutrientes como vitamina E, metais tóxicos como mercúrio e o cádmio, e vários xenobióticos.

O selênio substitui prontamente o enxofre em biomoléculas e várias reações bioquímicas, especialmente quando a concentração de selênio é alta e a concentração de enxofre é baixa no organismo. A inativação de enzimas sulfidrilas necessárias para as reações oxidativas na respiração celular, através de efeitos no transporte de elétrons na mitocôndria e microsomos, pode contribuir para a toxicidade aguda do selênio. O selênio pode ter um papel no metabolismo hepático do grupo heme relacionado à GPX ou peroxidação lipídica. A selenocisteína é encontrada especificamente em algumas proteínas (por exemplo, GPX); a selenometionina parece ser uma substituta aleatória da metionina na síntese proteica. Esse parece ser um mecanismo adicional de toxicidade crônica ou intermediária.

Danos à pele, cabelos e unhas não são indicadores significantes da exposição excessiva ao selênio. O mecanismo que causa esses efeitos tegumentários não está claro, mas pode estar relacionado a altas concentrações de selênio nesses tecidos, como consequência da substituição do enxofre por selênio em determinados aminoácidos, incluindo as pontes de dissulfeto que suportam a função e estrutura terciária das proteínas. Por exemplo, a substituição de enxofre por selênio na queratina resulta em enfraquecimento físico da estrutura proteica e falência de tecidos queratinizados como cabelos e cascos. As unhas e os cabelos são considerados vias de excreção do selênio em excesso.

Evidências indicam que o estresse oxidativo é a lesão bioquímica chave da intoxicação por selênio. Formas de selênio inorgânico parecem reagir com tióis teciduais por catálise redox, resultando em formação de espécies reativas de oxigênio (ânion superóxido [O₂⁻]). Por exemplo, o selenito é um catalisador pró-oxidante que reage com a glutatona endógena intracelular ou extracelular causando toxicidade pela formação de superóxido e selênio elementar. A selenocistamina (diseleneto) catalisa a formação de superóxido sob condições aeróbicas na presença de tiol, essa reação pode exercer um papel na toxicidade de diselenetos e alquil-selenóis. O selênio pode apresentar efeitos inibitórios em proteínas tióis por modificação via (1) formação de ligações S-Se-S (selenotrisulfetos) e S-Se (selenilsulfeto), (2) catálise de S-S (pontes de dissulfeto) sem incorporação de selênio na proteína, e (3) formação de diselenetos Se-Se. Similarmente as proteínas que contêm cisteínas regulatórias podem formar adutos de selênio, resultando em toxicidade por inativação de grupos tióis essenciais.

O selênio também pode participar nas atividades reguladoras de redox das GPXs com fosfolipídios hidroperóxidos e superóxidos inflamatórios. Metabólitos de reações da GPX

e fosfolipídios hidroperóxidos podem suprimir ativação de genes induzida por citocinas ou fatores de crescimento. O selênio parece ser um elemento chave que, através da modulação da atividade da GPX, pode inibir a ativação do fator de transcrição NF- κ B, o qual está envolvido na regulação da expressão de vários genes, particularmente aqueles envolvidos com respostas imunes, inflamatórias e de estresse.

A apoptose induzida por fator de necrose tumoral pode ser inibida pela superexpressão de GPX citosólica ou fosfolipídios hidroperóxidos de GPX, pois a cascata de sinalização apoptótica pode ser estimulada por hidroperóxidos. Estudos demonstraram que os compostos de selênio que formam o ânion metilseleneto (selenol) induzem apoptose celular e a selenometilselenocisteína induz apoptose em células cancerígenas através da ativação de caspases, um mecanismo que provavelmente também é válido para outros compostos de selênio que induzem apoptose. As hipóteses para o papel protetivo do selênio contra o desenvolvimento de câncer incluem a inibição da formação de adutos covalentes de DNA, retardo do dano oxidativo ao DNA, lipídios e proteínas e modulação de eventos celulares e moleculares que são críticos na inibição do crescimento celular e no processo de múltiplas etapas da carcinogênese.

A função intracelular redox também pode ser afetada pela deficiência de selênio. Em geral, a toxicidade de compostos que são metabolizados para formar radicais livres aumenta em animais com deficiência desse elemento e várias doses efeitos são prevenidas pela sua suplementação. Por exemplo, o papel ativo do selênio na tioredoxina redutase ajuda a reduzir os nucleotídeos na síntese de DNA, e o selênio na GPX reduz os fosfolipídios hidroperóxidos e peróxido de hidrogênio. A degradação peroxidativa de ácidos graxos poli-insaturados em membranas causa a formação de substâncias como radicais livres, aldeídos e epóxidos, os quais podem ter efeitos citotóxicos, hepatotóxicos e genotóxicos. O papel do selênio na proteção contra perda gestacional precoce pode estar relacionado à redução da proteção antioxidante de membranas biológicas e DNA causada por baixas concentrações de GPX. Um estudo demonstrou que níveis de adutos de hemoglobina a partir de aldeídos e epóxidos em animais com deficiência de selênio aumentaram em decorrência da perda da atividade da GPX dependente de selênio. Doenças degenerativas como miopatias esqueléticas e cardíacas, as quais ocorrem particularmente em gado e ovelhas com deficiência de selênio, parecem ser decorrentes da perda da atividade de GPX fosfolipídios hidroperóxidos de membrana.

O status do selênio também pode influenciar a função de hormônios da tireoide via enzimas deiodinases. O selênio é um componente crítico dessas enzimas, incluindo a

iodotironina 5-deiodinases, as quais convertem o pró-hormônio tiroxina (T4) à forma ativa circulante, triiodotironina (T3). Além disso, a GPX da qual o selênio é um componente, é a principal enzima responsável pela proteção de célula da tireoide contra danos oxidativos. A GPX está envolvida na detoxificação do peróxido de hidrogênio, o qual é produzido na tireoide durante a conversão de T4 a T3 (ATSDR, 2003).

3.1.17.6 LIMITES DE SELÊNIO

3.1.17.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

– MRLS

Para o selênio, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração crônica) = 0,005 mg Se/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (>365 dias) ao selênio (ATSDR, 2003).

Não foram determinados MRLs para exposição inalatória aguda e crônica ou para exposição oral aguda e intermediária devido à insuficiência de informações.

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

SELÊNIO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,005 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos no corpo inteiro. A dose (NOAEL) foi de 0,853 mg/dia (USEPA, 1997).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

SELÊNIO E COMPOSTOS DE SELÊNIO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,005 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos

no sistema nervoso, hematológico e dérmico. A dose (NOAEL) foi de 0,015 mg/kg/dia (USEPA, 2003).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônica) = 5,00E-03 mg/Kg/dia
- RfDd = 5,00E-03 mg/Kg/dia

3.1.18 VANÁDIO

O vanádio é um elemento naturalmente e amplamente encontrado na crosta terrestre. Pode ser um metal branco-acinzentado, cinza-claro ou branco brilhante em pó. Vanádio puro é um branco brilhante, macio, e metal dúctil (ATSDR, 2012).

3.1.18.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

É o 22º elemento mais abundante na crosta terrestre. Existe em estados de oxidação que variam de 2 a 5+, sendo 3+, 4+ e 5+ os mais comuns estados de oxidação. É usado principalmente na produção de ferrugem, mola e alta velocidade aços para ferramentas. Dentre as formas de exposição humana a esse elemento, a comida é a principal via, alimentos que possuem maior concentração incluem salsa moída, espinafre liofilizado, cogumelos selvagens e ostras. Nos alimentos é ingerido, na maioria das vezes, como VO₂ + (vanadil, V4+) ou HVO₄ 2 (vanadato, V5+). A população está exposta a uma variedade de vanádio compostos sendo os mais comuns o pentóxido de vanádio, metavanadato de sódio, ortovanadato de sódio, sulfato de vanadil e metavanadato de amônio (ATSDR, 2012).

Sua principal via de exposição é oral (ingestão em alimentos), mas também pode haver a inalação da substância. Estudos em humanos e ratos demonstraram que o trato respiratório após exposição à inalação e os trato gastrointestinal, sistema hematológico e organismo em desenvolvimento após exposição oral são os principais alvos de toxicidade (ATSDR, 2012).

3.1.18.2 TOXICOCINÉTICA

Como elemento, o V^{5+} não é metabolizado. No sangue oxigenado circula como um polianadato (isopolianídeos contendo vanádio pentavalente), mas nos tecidos é retido principalmente como cátion vanadil (forma catiônica de vanádio tetravalente).

No organismo, quando oxidado, é encontrado com sua forma tetravalente, vanadil (V^{4+}) e a forma pentavalente, vanadato (V^{5+}). Pode fazer ligação com a proteína transferrina e ser absorvido por eritrócitos. O vanadato é considerado mais tóxico que o vanadil, pois reage a diversas enzimas e é inibidor da $\text{Na}^{+} \text{K}^{+}$ -ATPase de membranas plasmáticas (Harris & Carrano, 1984; Patterson *et al.* 1986). Inicialmente o vanadil deixa o sangue mais rapidamente do que o vanadato, isso pode ser observado devido à captação mais lenta de vanadil nas células, mas após algum tempo se torna igual (Harris & Carrano, 1984).

Quando a exposição ocorre por inalação a excreção ocorre, principalmente, pela urina. Já se houve exposição oral, o fígado é responsável pela maior taxa de excreção (ATSDR, 2012).

3.1.18.3 BIOACUMULAÇÃO

Normalmente é encontrado em maiores concentrações em plantas e invertebrados marinhos. No ambiente terrestre é mais observado nos filós vegetais. Os níveis de vanádio nas plantas terrestres dependem da sua quantidade solúvel em água disponível no solo, pH e condições de crescimento. Nas partes superiores das plantas não ocorre tanta absorção de vanádio. Verificou-se que sua absorção nas partes acima do solo das plantas é baixa (ATSDR, 2012).

Aparentemente está presente em todos os animais terrestres, mas nos vertebrados costuma aparecer abaixo dos níveis de detecção. Em mamíferos é geralmente encontrado no fígado e nos tecidos esqueléticos (Van Zinderen Bakker & Jaworski 1980; WHO 1988). Não há dados referentes à biomagnificação na cadeia alimentar, mas estudos em humanos sugerem que seja pouco provável (ATSDR, 2012).

3.1.18.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

INALAÇÃO DE VANÁDIO

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Existem alguns estudos que relatam os efeitos respiratórios em humanos expostos ao vanádio, principalmente ao pentóxido de vanádio, os poucos trazem informações quantitativas confiáveis. Em um estudo, a tosse persistente com duração de 8 dias, após o término da exposição foi observada em dois indivíduos expostos a 0,6 mg/m³ por 8 horas, sem alterações na função pulmonar (parâmetros da função pulmonar avaliados: capacidade vital forçada, volume expiratório forçado de 0,5 e 1 segundo, fluxo expiratório máximo, taxa de fluxo de 200–1.200 cc, tempo médio expiratório máximo e inspiração capacidade vital) (Zenz & Berg 1967). A 0,1 mg/m³, cinco sujeitos relataram tosse produtiva sem outras queixas subjetivas, alterações na função pulmonar ou alterações nas Atividades; esse nível de concentração foi considerado um NOAEL (ATSDR, 2012).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Um estudo revelou normalidade eletrocardiogramas em trabalhadores expostos ao vanádio (Sjöberg, 1950). Não foram observadas alterações significativas nas leituras da frequência cardíaca, pressão arterial ou eletrocardiograma ratos expostos a 4,5 mg/m³ como pentóxido de vanádio 6 horas / dia, 5 dias / semana por 13 semanas (NTP, 2002). Reduções na frequência cardíaca e pressão arterial foram encontradas em ratos expostos a 9,0 mg/m³; no entanto, isso foi atribuído ao mau estado dos animais e não a um efeito cardiotoxico direto. Não foram observadas alterações histológicas no coração de ratos expostos a 4,5 ou 1,1 mg/m³ 6 horas/dia, 5 dias por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente, ou camundongos expostos a 9,0 ou 2,2 mg/m³ por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente (NTP 2002) (ATSDR, 2012).

EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Não foram relatadas queixas gastrointestinais por indivíduos expostos ao pentóxido de vanádio em concentrações de 0,6 ou 0,1 mg/m³ em pó por 8 horas (Zenz e Berg 1967). Trabalhadores expostos às cinzas de queimadores de óleo também não apresentaram sintomas gastrointestinais (Sjöberg, 1950). Um estudo descobriu que trabalhadores expostos cronicamente ao vanádio em fábricas apresentaram queixas de náusea e vômitos (Levy *et al.* 1984), mas as causas foram inconclusivas e não puderam ser relacionadas ao vanádio. Não foram encontradas alterações histológicas observado no trato gastrointestinal de ratos expostos a 4,5 ou 1,1 mg/m³ como pentóxido de vanádio 6 horas / dia, 5 dias por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente, ou camundongos expostos

a 9,0 ou 2,2 mg/m³ por 13 semanas ou 2 anos, respectivamente (NTP 2002) (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Durante os primeiros 23 dias de um estudo de 13 semanas, microcitose eritrocitária mínima foi observada em ratos exposto ao pentóxido de vanádio (NTP 2002). As alterações no hematócrito e hemoglobina foram observadas após 4 dias de exposição a 1,1 mg/m³, e a hemoglobina celular diminuiu após 23 e 90 dias de exposição a 2,2 mg/m³. Com 13 semanas, a microcitose foi substituída pela eritrocitose em ratos expostos a 4,5 e 9,0 mg/m³ (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEPÁTICOS

Trabalhadores expostos cronicamente a 0,01–0,5 mg/m³ de pó de vanádio apresentaram níveis séricos de quatro enzimas (fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase) que são comumente usadas na detecção possíveis danos (Kiviluoto *et al.* 1981) (ATSDR, 2012).

EFEITOS RENAIIS

Em um estudo que observou trabalhadores expostos a 0,01–0,5 mg/m³ de pó de vanádio, observou que o nível de eletrólitos permaneceu normal, bem como a creatinina e uréia, sugerindo não haver alterações na função renal (Kiviluoto *et al.* 1981b) (ATSDR, 2012).

EFEITOS DÉRMICOS

Não foram observados aumentos na ocorrência de dermatite no pentóxido de vanádio em trabalhadores (Vintinner *et al.* 1955). Já em outro trabalho foram observados aumentos nas erupções cutâneas (NIOSH 1983). Não houve observadas alterações histológicas da pele em ratos e camundongos após exposição pentóxido de vanádio (NTP 2002) (ATSDR, 2012).

EFEITOS OCULARES

Trabalhadores expostos a poeiras de vanádio tiveram de leve a moderada irritação ocular (Levy *et al.* 1984; Lewis 1959; Sjöberg 1950; Thomas & Stiebris 1956; Vintinner *et al.* 1955). Uma breve exposição ao pó de vanádio também pode causar conjuntivite (Zenz *et al.* 1962) (ATSDR, 2012).

EFEITO CARCINOGENICO

Não foram encontrados estudos sobre a carcinogenicidade em humanos após exposição por inalação ao vanádio NTP (2002). Um estudo examinou o potencial

carcinogênico do vanádio em ratos e camundongos expostos ao vanádio pentóxido 6 horas / dia, 5 dias por semana no período de 2 anos sendo observados aumentos na incidência de adenoma alveolar / bronquiolar, carcinoma ou a incidência combinada de adenoma e carcinoma em ratos machos (ATSDR, 2012).

INGESTÃO DE VANÁDIO

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Não foram reportados efeitos respiratórios em humanos após administração oral exposição ao vanádio. Em ratos que receberam metavanadato de sódio na água potável por três meses, foi observada infiltração de células mononucleares, principalmente perivasculares, nos pulmões. Os efeitos se deram nas maiores concentrações de exposição (3,5 mg/kg/dia) (Domingo *et al.* 1985) (ATSDR, 2012).

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Não foram observadas alterações significativas na pressão arterial sistólica ou diastólica observada em adultos expostos a 0,12 mg/kg/dia como sulfato de vanadil por 4, 8 ou 12 semanas via cápsulas ingeridas com as refeições (Fawcett *et al.* 1997) (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEMATOLÓGICOS

Nenhuma alteração na contagem de reticulócitos ou plaquetas (Dimond *et al.* 1963) ou níveis de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito (Fawcett *et al.* 1997) foi observada em adultos expostos a 0,19 mg/kg/dia como tartarato de vanadil de amônio por 6 a 10 semanas ou 0,12 mg/kg/dia como sulfato de vanadil por 12 semanas (ATSDR, 2012).

EFEITOS HEPÁTICOS

Não houve alterações significativas no soro AST, colesterol, triglicerídeos, fosfolipídios ou bilirrubina em humanos expostos por meio de cápsulas contendo 0,19 mg/kg por 45–68 dias (Dimond *et al.* 1963).

EFEITOS RENAIIS

Pessoas que receberam cápsulas de vanadil tartarato de amônio, com 0,19 mg/kg, de 45 a 68 dias, não apresentam alterações no exame de urina para albumina, hemoglobina ou elementos formados (Dimond *et al.* 1963) (ATSDR, 2012).

EFEITO CARCINOGENICO

Não foram encontrados estudos que relatassem câncer em humanos ou animais após exposição oral a vanádio. No entanto trabalhos que tinham outros objetivos, não observaram aumento na frequência do tumor em ratos e camundongos expostos a 0,5–4,1 mg/kg de sulfato de vanadil na água potável (Schroeder & Balassa, 1967; Schroeder & Mitchener, 1975; Schroeder *et al.*, 1970) (ATSDR, 2012).

3.1.18.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Estudos *in vitro* (revisados por Barceloux 1999; Etcheverry & Cortizo 1998; Harland & Harden-Williams 1994; Léonard & Gerber 1994; Mukherjee *et al.* 2004) mostraram que o vanádio age como um análogo de fosfato interferindo com várias ATPases, fosfatases e transferência de fosfato enzimas. Foi observado que o vanádio inibe Na + K + ATPase, Ca²⁺ + ATPase, H + K + ATPase, K + ATPase, Ca + Mg + ATPase, dineína ATPase, actomiosina ATPase, fosfatases ácidas e alcalinas, glicose-6-fosfatase, ribonuclease, fosfodiesterase e fosfotirosil-fosfatase. Também estimulou a tirosina quinase fosforilase, NADPH oxidase e adenilato ciclase. Apresentou também ter propriedades miméticas à insulina, particularmente à capacidade de estimular a captação de glicose e oxidação e síntese de glicogênio e a capacidade de induzir a proliferação celular. Sendo assim, o vanádio foi responsável por diversos efeitos enzimáticos em ensaios *in vitro*, porém pouco se sabe sobre os danos que pode gerar *in vivo* (ATSDR, 2012).

3.1.18.6 LIMITES DO VANÁDIO

3.1.18.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (MINIMAL RISK LEVELS)

– MRLS

MRL'S INALAÇÃO

MRL EXPOSIÇÃO AGUDA POR INALAÇÃO

Foi obtido um MRL de 0,0008 mg/m³ para exposição aguda por inalação (14 dias ou menos) ao pó de pentóxido de vanádio.

MRL'S ORAL

MRL DURAÇÃO INTERMEDIÁRIA EXPOSIÇÃO ORAL INTERMEDIATE-DURATION ORAL

Foi obtido um MRL de 0,01 mg/kg/dia para uma exposição oral intermediária (15–364 dias) ao Vanádio.

Alguns estudos em animais foram considerados como base do MRL, como um trabalho que observou um aumento na pressão sanguínea de ratos, na concentração testada mais baixa 0,12 mg/kg/dia (Boscolo *et al.* 1994). Entretanto esse efeito não foi observado em estudos parecidos (Fawcett *et al.* 1997, tornando-o inconsistente. O principal estudo utilizado para MRL utilizou o valor de LOAEL 1,18 mg/kg/dia para uma diminuição nos níveis de eritrócitos em ratos (Zaporowski *et al.* 1993) (ATSDR, 2012).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- RfDd = 5,00E-03 mg/Kg/dia

3.1.19 ZINCO

Zinco é um metal branco azulado em sua forma pura sendo amplamente distribuído na crosta terrestre. É um dos metais mais comuns no meio físico, e também está presente em grande variedade de alimentos. Seu uso é bastante amplo, podendo ser empregado nas ligas metálicas, nas indústrias galvanoplásticas, textis, cerâmicas, automobilísticas e construção civil (ATSDR, 2005). Nos alimentos, o zinco está presente em variedades de carne, ostras, camarão, grãos, cereais, tubérculos, frutas e hortaliças.

3.1.19.1 PERFIL TOXICOLÓGICO

O zinco é um dos metais mais abundantes no organismo humano. É encontrado normalmente em todos os tecidos e fluidos de tecidos e é um cofator em mais de 300 sistemas enzimáticos. Juntas, músculos e ossos contêm aproximadamente 90% da quantidade total de zinco no corpo (≈ 60 e 30%, respectivamente). O zinco está presente no plasma sanguíneo, eritrócitos, leucócitos e plaquetas, mas é principalmente localizado

dentro dos eritrócitos. A deficiência de zinco diminui a capacidade de os eritrócitos resistirem à hemólise *in vitro*. Este achado sugere que o zinco estabiliza a membrana eritrocitária. No plasma dois terços do zinco estão ligados à albumina, o restante está ligado principalmente à α 2-macroglobulina. Órgãos contendo concentrações consideráveis de zinco são: o fígado, trato gastrointestinal, rins, pele, pulmões, cérebro, coração e pâncreas. Altas concentrações de zinco também foram detectadas na próstata, retina e espermatozoides, e os níveis de zinco variam entre os indivíduos (ATSDR, 2005). Apesar da sua importância fisiológica, o excesso de zinco pode causar efeitos adversos.

Na forma de pó fino, em contato com os olhos e com a pele, o zinco e seus compostos podem causar irritação, com vermelhidão, coceira, ressecamento, conjuntivite e dermatite irritativa após contato repetido ou prolongado. A inalação de altas concentrações da poeira e/ou fumos do produto pode causar irritação do trato respiratório, falta de ar, taquicardia e dispnéia. Além disso, inalação de fumos pode causar febre dos fumos metálicos de natureza reversível, caracterizada por febre, calafrios, mialgia, fadiga, garganta seca ou inflamada, aperto no peito e dor de cabeça. Também podem ocorrer gosto metálico, náusea, vômito e visão turva. A exposição inalatória crônica à poeira pode provocar decréscimo das funções pulmonares. A ingestão do produto é improvável, mas caso ocorra, pode causar distúrbios gastrintestinais, como náusea vômito e diarreia.

3.1.19.2 TOXICOCINÉTICA

Há informações limitadas sobre as propriedades toxicocinéticas do zinco após a inalação ou exposição dérmica. Entretanto, o aumento dos níveis de zinco no sangue e na urina de humanos e no tecido de animais após inalação e exposição dérmica ao zinco, respectivamente, indicam que este é absorvido por estas vias (ATSDR, 2005).

A absorção do zinco pela via inalatória depende do tamanho das partículas e da sua solubilidade, sendo que ambos os fatores podem influenciar grandemente a deposição e a eliminação de aerossóis de zinco, particularmente o óxido de zinco insolúvel. Níveis elevados de zinco foram encontrados no sangue e na urina de trabalhadores expostos à fumaça de óxido de zinco. Em estudos de toxicidade inalatória, o zinco permaneceu retido nos pulmões dos animais. Algumas partículas inaladas de óxido de zinco estão sujeitas à depuração ciliar e deglutição. Assim, uma porção do zinco inalado pode ser absorvida pelo trato gastrointestinal (ATSDR, 2005).

A absorção do zinco pelo trato gastrointestinal é regulada por mecanismos de homeostasia. Em condições fisiológicas normais, 20 a 30% do zinco ingerido é absorvido. A captação de zinco do lúmen intestinal envolve difusão passiva e um processo mediado por transportador (proteína intestinal rica em cisteína), que é saturável quando a concentração de zinco no intestino é alta. Vários fatores influenciam a absorção de zinco: a solubilidade do composto de zinco, inibidores, tais como cálcio, fósforo e fibra dietética e fitatos (componentes de fibra alimentar que podem co-precipitar com zinco no intestino) e potenciadores, tais como aminoácidos, ácido picolínico, e prostaglandina E2. A presença de outros metais (mercúrio, cádmio, cobre) também pode diminuir o transporte de zinco (ATSDR, 2005).

A metalotioneína, uma proteína que se liga aos metais, pode contribuir para a homeostase do zinco. Como outros metais, o zinco pode induzir a produção de metalotioneína nas células da mucosa intestinal. O zinco liga-se à metalotioneína que permanece nas células da mucosa que revestem o trato gastrointestinal onde o metal ligado é excretado do corpo ao se desprender dessas células. Embora a afinidade do zinco pela metalotioneína seja relativamente baixa, a proteína pode servir para impedir a absorção do excesso de zinco no corpo. A absorção de zinco, em ratos, aumenta quando os níveis de metalotioneína são menores (ATSDR, 2005).

Uma vez absorvido o zinco é amplamente distribuído por todo o corpo. O teor de zinco é mais alto nos músculos, ossos, trato gastrointestinal, rins, cérebro, pele, pulmões, coração e pâncreas. Altas concentrações de zinco também foram detectadas na próstata, retina e esperma, e os níveis de zinco variam entre os indivíduos (ATSDR, 2005).

No plasma, dois terços do zinco estão ligados à albumina, o que representa o zinco metabolicamente ativo. O zinco é fracamente ligado à albumina e esta tem a capacidade de liberar zinco para os tecidos (ATSDR, 2005).

O zinco absorvido pela via inalatória é eliminado pela urina, conforme dados ocupacionais. Já o zinco ingerido (humanos) é eliminado principalmente pelas fezes e o restante é eliminado pela urina. Estudos mostram que o zinco é eliminado pela bile, sendo transferido do fígado para a bile por um processo dependente da glutatona. Outras formas de eliminação são na secreção de saliva, perda de cabelo e suor (ATSDR, 2005).

3.1.19.3 BIOACUMULAÇÃO

Zinco é um elemento biocumulativo nos organismos, em especial nos organismos aquáticos como crustáceos e bivalves e em menor proporção peixes. Plantas podem acumular zinco se crescerem em ambientes contaminados, mas não há biomagnificação (USEPA, 1987 e Biddinger e Gloss, 1984 *apud* ATSDR, 2005).

Apesar de ser um elemento cumulativo não é toda a quantidade acumulada que fica biodisponível, necessitando de maiores observações para determinar o quanto a quantidade acumulada pode realmente gerar algum efeito. Esse fato pode ser observado em um experimento em que as concentrações que geraram efeitos em invertebrados eram mais altas do que as encontradas nos organismos, corroborando com o fato do zinco não estar biodisponível para causar danos (Rainbowa & Luoma, 2011).

3.1.19.4 EFEITOS ADVERSOS À SAÚDE HUMANA

MUTAGENICIDADE

Em estudos de mutagenicidade conduzidos com o zinco, houve indício de fraco efeito clastogênico após exposição a este metal, entretanto, não foram confirmados efeitos genotóxicos em testes in vivo em diversos sistemas testados (ATSDR, 2005). Dados os resultados dos estudos de mutagenicidade pode-se concluir que o óxido de zinco não traz preocupações a longo prazo no que se refere à mutagenicidade (EU, 2008).

CARCINOGENICIDADE

Não há estudos adequados de carcinogenicidade disponíveis em literatura referentes à exposição ao zinco. Não há evidência experimental ou epidemiológica clara de ação carcinogênica direta do zinco ou dos seus compostos (U.S. EPA, 2005).

TOXICIDADE À REPRODUÇÃO

Estudos conduzidos em ratos indicaram evidências de que altas doses de zinco, por via oral, podem afetar adversamente a espermatogênese. Além disso, causou danos à fertilidade em fêmeas expostas, resultando em decréscimo do número de sítios de implantação e aumento da reabsorção (U.S. EPA, 2005).

TOXICIDADE PARA ÓRGÃOS-ALVO ESPECÍFICOS APÓS EXPOSIÇÃO ÚNICA E/OU CRÔNICA

A inalação ocupacional de fumos de óxido de zinco causa uma resposta inflamatória dose-dependente nos pulmões que pode resultar nos sintomas de febre dos fumos metálicos, cujos sintomas são tosse, dispneia e aperto no peito, associados à febre, dor de cabeça, gosto metálico, náusea, vômito e visão turva (EU, 2004; U.S. EPA, 2005).

EXPOSIÇÃO EM CRIANÇAS

Apesar de o zinco ser um elemento fundamental no crescimento e desenvolvimento de crianças, a exposição em altos níveis pode comprometer a saúde das mesmas. Há poucos estudos sobre a exposição de altas concentrações de zinco em crianças, mas há relatos de que a ingestão em grande quantidade pode afetar o estômago e o pâncreas, tal como nos adultos (ATSDR, 2005).

3.1.19.5 MECANISMOS DE TOXICIDADE

Sugere-se que o óxido de zinco provoque inflamação do trato respiratório e a liberação de histamina ou substâncias semelhantes a ela. Em resposta, forma-se um complexo alérgeno-anticorpo que pode desencadear uma reação alérgica na exposição subsequente ao alérgeno. Em resposta ao complexo alérgeno-anticorpo um antianticorpo é formado. O antianticorpo domina com a exposição continuada ao óxido de zinco, produzindo assim uma tolerância. Quando a exposição é interrompida e a nova exposição ocorre o complexo alérgeno-anticorpo domina, produzindo uma reação alérgica e sintomas de febre das emanações de metal (ATSDR, 2005).

A exposição oral a altos níveis de zinco causou anemia, diminuição dos níveis de colesterol HDL e dano pancreático em humanos. Os mecanismos envolvidos no dano pancreático não foram elucidados. Acredita-se que a anemia e, possivelmente, os níveis de colesterol HDL diminuídos sejam causados por uma deficiência de cobre induzida pelo zinco, embora os níveis em que isso ocorre não tenham sido bem caracterizados (ATSDR, 2005).

3.1.19.6 LIMITES DE ZINCO

3.1.19.6.1 LIMITES MÍNIMOS DE RISCO (RISK MINIMAL LEVELS)

– MRLS

Para o zinco, foram determinados os seguintes valores de MRL:

- MRL (oral de duração intermediária) = 0,3 mg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (15-364 dias) ao zinco (ATSDR, 2005).

- MRL (oral de duração crônica) = 0,3 mg/kg/dia foi derivado para exposição oral de duração intermediária (>1 ano) ao zinco (ATSDR, 2005).

DOSES DE REFERÊNCIA

DOSES DE REFERÊNCIA - HEALTH EFFECTS ASSESSMENT SUMMARY TABLES (HEAST)

ZINCO METÁLICO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,3 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 10 semanas, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos no sangue (diminuição de enzimas). A dose (LOAEL) 1 mg/kg/dia (US EPA, 1999).

FOSFORETO DE ZINCO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 1000. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 13 semanas, empregando ratos. Houve intenção de se observar efeitos no corpo todo (diminuição do peso). A dose (LOAEL) 3,48 mg/kg/dia (HEAST, 1999).

DOSES DE REFERÊNCIA - US EPA'S IRIS PROGRAM

ZINCO E COMPOSTOS DE ZINCO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,0003 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 3. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 10 semanas, empregando humanos. Houve intenção de se observar efeitos eritrócitos (diminuição da atividade da

atividade da enzima Cu, Zn-superóxido dismutase em voluntários adultos saudáveis, do sexo masculino e feminino). A dose (LOAEL) 0,91 mg/kg/dia (USEPA, 2005).

FOSFORETO DE ZINCO

Para toxicidade subcrônica e crônica (não carcinogênico), foi descrita a dose de referência diária de 0,3 mg/kg/dia para ambas, com um fator de incerteza de 10.000. A exposição foi feita via oral, com um tempo de duração de 13 semanas, empregando ratos. Houve intenção de se observar no corpo todo (perda de peso). A dose (LOAEL) 3,48 mg/kg/dia (USEPA, 1987).

VALORES DE REFERÊNCIA BASEADOS NA ATSDR E EPA, EMPREGADOS NOS CÁLCULOS DE RISCO

- MRL (oral e crônica) = 3,00E-01 mg/Kg/dia
- RfDd = 3,00E-01 mg/Kg/dia

APÊNDICE 07

Definição do Background Natural ou Concentrações de Referência

1 Introdução

O *background* natural para os ERSHRE é definido como sendo as concentrações de substâncias químicas no meio ambiente, de uma área de referência representativa, que tenham origem natural associadas a geoquímica regional e não antropogênicas. Já as concentrações de referência são aquelas concentrações de substâncias químicas no meio ambiente, de uma área de referência representativa, que ocorrem associadas à geoquímica regional ou associadas a atividades antrópicas, que foram quantificadas antes da ocorrência do rompimento da barragem ou podem ser quantificadas fora da área potencialmente impactada por este evento.

A definição do *background* natural e das concentrações de referência no âmbito de estudos de avaliação de risco a saúde humana e ecológico é fundamental para o entendimento espacial do processo de exposição, bem como definição da correlação adequada entre fonte de contaminação secundária (compartimento do meio físico contaminado) e receptor humano ou ecológico.

Em estudos de escala regional é fundamental que se defina as concentrações das substâncias químicas de interesse que ocorrem naturalmente (*Background* Natural) sem a ação antrópica ou com interferência do homem (Concentrações de Referência), haja vista que a locação de pontos de amostragem, definição de rotas de exposição e estabelecimento da relação de nexo de causa dependerá diretamente destas definições.

É importante destacar que o *background* natural e as concentrações de referência não estão relacionadas a um ou outro ponto de monitoramento, mas sim ao tratamento estatístico de um grupo amostral de pontos de amostragem, o que resultará em valores definidos estatisticamente que representaram uma determinada região a ser estudada.

O presente documento foi estruturado da seguinte forma:

- Definição e conceituação dos limites estatísticos;
- Seleção dos locais para aquisição de amostras;
- Geração de dados para definição do *background* natural e concentrações de referência;
- Correlação espacial entre RCI e RBR.

2 Definição e Conceituação dos Limites Estatísticos

Para definição do *background* Natural ou dos valores de referência para uma área em estudo no âmbito da ARSH ou ARE, diferentes limites estatísticos podem ser utilizados.

Nesse sentido, faz-se necessário definir estes limites bem como conceitos estatísticos associados. Os principais limites estatísticos avaliados são o limite superior do intervalo de confiança da média (UCL), o percentil dos dados (p), o limite superior do intervalo de confiança de um percentil (UTL) e o limite superior do intervalo de predição (UPL). A definição destes é apresentada abaixo, conjuntamente com os conceitos estatísticos necessários para seu entendimento.

Intervalo de confiança: Com base no conjunto de dados amostrado (amostras obtidas para um determinado compartimento do meio físico), um intervalo de confiança para um parâmetro é um intervalo aleatório dentro do qual o parâmetro populacional desconhecido está contido. Alguns exemplos de intervalo estão associados ao parâmetro “média populacional” ou a percentis das distribuições dos dados.

Limites de confiança: Os limites inferior e superior de um intervalo de confiança.

Limite superior do intervalo de confiança da média (UCL): O limite superior do intervalo de confiança (do inglês *upper confidence limit* – UCL), partindo-se de uma confiança estabelecida. Este limite, com uma confiança $\gamma\%$ estabelecida, é denotado por UCL_γ . Por exemplo, para 95% de confiança, um intervalo para o parâmetro média é estabelecido por meio de dois valores numéricos. O maior destes (limite superior do intervalo) é o UCL_{95} e esta medida prevê o maior valor que a média populacional (desconhecida, estimada a partir do intervalo baseado nos resultados da amostra) pode assumir, considerando 95% de confiança.

Percentil de um conjunto de dados (p): O percentil- p de um conjunto de dados é uma medida que fraciona o conjunto em duas porções, uma abrangendo $p\%$ do conjunto, e outra $(100-p)\%$. Por exemplo, se um conjunto de dados possui 100 observações, o percentil-90 é o resultado que ocupa a 90ª posição quando o conjunto está ordenado de forma crescente. Dessa forma, 89 resultados são numericamente inferiores a ele, e 10 são iguais ou superiores. Em outras palavras, pode-se entender que o p_{90} de um conjunto de dados representa um valor que é igualado ou excedido 10% das vezes. Em relação ao conjunto de dados, quando este é uma amostra, o percentil calculado refere-se aos valores

amostrados e pode ser utilizado para estimar o percentil populacional. O valor calculado na amostra não é diretamente extrapolável à população de origem dos dados, sendo necessário, para esta finalidade, o uso de ferramentas de inferência, como o intervalo de confiança.

Limite superior do intervalo de confiança de um percentil (UTL): O limite superior de um intervalo de confiança voltado a um percentil da distribuição dos dados. Isto é, definido um percentil de interesse (p) e uma confiança $\gamma\%$, o UTL é o limite superior do intervalo voltado ao percentil p . Considere o exemplo com 95% de confiança e percentil de interesse de p_{90} . Primeiramente um intervalo de confiança para o p_{90} é construído e definido por dois valores numéricos. Este intervalo contém o p_{90} populacional (desconhecido, estimado a partir dos resultados da amostra) com 95% de confiança. O maior valor do intervalo é o denominado UTL95-90. Essa notação indica que 95 é o índice de confiança adotado, enquanto 90 é relativo ao percentil de interesse. Na literatura, quando os dois valores são idênticos algumas notações indicam somente um valor. Para este exemplo, a métrica UTL95-90 prevê o maior valor que o percentil 90 dos dados pode assumir, considerando 95% de confiança.

Intervalo de predição: Com base no conjunto de dados amostrado, um intervalo de predição é um intervalo aleatório dentro do qual novos dados do mesmo contexto (observações individuais independentes) estarão contidos, com determinada probabilidade.

Limite superior do intervalo de predição (UPL): O limite superior de um intervalo de predição, dada uma probabilidade associada. Considere a probabilidade de 95% para o intervalo de predição. Isto significa que o intervalo construído conterá uma observação futura com 95% de probabilidade. O UPL95 é o limite superior deste intervalo.

Uma vez definidos os limites estatísticos, é necessário entender as diferenças entre os usos de cada um e o valor numérico atribuído a estes para que possam ser empregados adequadamente.

Nesse sentido, as diferenças entre UCLs, percentis, UTLs e UPLs devem ser claramente compreendidas. Um UCL da média com um limite de confiança de 95% (UCL95) representa uma estimativa da média populacional e, com isso, é focado na tendência central (valores de centro) do conjunto de dados populacional. O p_{95} , o UTL95-

95 e o UPL95 se referem a estimativas de um limiar da cauda superior da distribuição dos dados da população (isto é, são focados nas caudas da distribuição dos dados e não no centro, como é o UCL).

Para conjuntos de dados levemente a moderadamente assimétricos, os valores numéricos desses limites tendem a seguir a ordem apresentada a seguir:

$$\text{Média da amostra} \leq \text{UCL95} \leq p95 \leq \text{UPL95} \leq \text{UTL95-95}$$

Para conjuntos de dados (amostras obtidas para um determinado compartimento do meio físico) altamente assimétricos, esses limites podem não seguir a ordem descrita acima. O tamanho da amostra também pode influenciar nessa ordem (como no caso de amostras muito pequenas, por exemplo).

O documento *“ProUCL Version 5.1 Technical Guide - Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetected Observations”* elaborado pela US EPA em 2015, indica que há muita confusão sobre o uso apropriado dos limites estatísticos. Uma breve discussão sobre as diferenças entre as aplicações e usos dos limites estatísticos descritos acima é fornecida a seguir.

- Um UCL representa um valor médio que é comparado com um valor limite que também representa um valor médio (pré-estabelecido ou estimado), como um padrão legal aplicável (PLA), por exemplo.
- Um UCL representa uma medida “coletiva” de tendência central e não é apropriado utilizá-lo em comparações com observações individuais, isto é, com o resultado de pontos individuais coletados dentro da área investigada. Dependendo da disponibilidade de dados, abordagens com uso de teste de hipóteses são recomendadas para comparar a média do local (ou a mediana do local) com um valor especificado ou pré-estabelecido.
- Um percentil, UTL ou UPL representam limites superiores a serem usados para comparações com observações individuais, ponto a ponto. Diferentemente do percentil dos dados amostrais, os UPLs e UTLs são medidas construídas para inferência, isto é, são limites que conseguem ser extrapolados a partir dos dados amostrais para a população. Ao considerar um UTL ou UPL como concentração referência de *background*, uma observação futura amostrada na área de interesse

que exceda o limite adotado pode levar à conclusão de que o analito está presente no local em níveis maiores do que o nível de concentração de *background*. Isto será possível pois é adequado comparar observações individuais com UTLs ou UPLs.

Ressalta-se que apenas as médias devem ser comparadas com médias ou UCLs, e as observações individuais devem ser comparadas com percentis, UTLs ou UPLs. Por exemplo, a comparação de um UCL de 95% de uma população (por exemplo, da área afetada) com um percentil superior de 90% ou 95% de outra população (por exemplo, da região de *background*) não pode ser considerada justa e adequada, pois esses limites (por exemplo, UCL e UPL) estimam e representam diferentes parâmetros.

2.1 Revisão Bibliográfica do Uso e Aplicação dos Limites Estatísticos para Desenvolvimento do *Background* Natural e Concentrações de Referência

Para compreender a aplicação dos limites estatísticos para desenvolvimento de concentrações de background, uma revisão bibliográfica foi conduzida e os principais resultados de cada referência foram expostos de forma resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Revisão bibliográfica sobre o uso dos limites estatísticos para desenvolvimento de concentração referência de background

Fonte	Método	Limite utilizado/sugerido
CONAMA 420 – Anexo 1	Percentil amostral de um conjunto de dados previamente tratado, sem outliers	Percentil 75 (p75) ou percentil 90 (p90)
Deliberação Normativa COPAM nº166	Percentil amostral de um conjunto de dados previamente tratado, sem outliers	Percentil 75 (p75)
Valores Orientadores da CETESB (2001, 2005 e 2021)	Valores calculados em função do uso de planilha de Risco à Saúde Humana, com entradas adaptadas ao Estado de São Paulo	Resultado do cálculo de risco em um cenário de exposição específico
Valores Orientadores do Espírito Santo – IEMA/ES	Percentil amostral de um conjunto de dados (sem exclusão de outliers)	Percentil 75 (p75)
Singh, A., A.K. Singh, and G. Flatman (1994)	Limite superior do intervalo de confiança de um percentil (UTL)	UTL95-95

USEPA (1992, 2002b e 2009)	Limite superior do intervalo de confiança de um percentil (UTL)	UTL95-95
USEPA (2002a)	Limite superior do intervalo de confiança da média (UCL)	UCL95
Department of Navy – DON (2002)	Limite superior do intervalo de confiança da média (UCL) e percentil amostral de um conjunto de dados	UCL95 ou percentil 95 (p95)
ITRC	Limite superior do intervalo de confiança do percentil (UTL), Limite superior do intervalo de predição (UPL), Percentil amostral de um conjunto de dados	UTL, UPL e Percentil
Guia técnico do ProUCL	Recomenda todos os limites estatísticos, a depender do uso e julgamento profissional	Recomenda todos os limites estatísticos, a depender do uso e julgamento profissional

É possível observar que as referências da CONAMA, COPAM e IEMA utilizam dos percentis do conjunto amostral para definição do *background* Natural ou Valores de Referência. Nesse sentido, uma vez definidas a campanha de coleta dos dados (discriminadas em cada uma das referências), o conjunto amostrado (amostras obtidas para um determinado compartimento do meio físico) é considerado satisfatório a ponto do percentil dos dados da amostra representar o percentil populacional. Isto é, não há uma extrapolação dos resultados amostrais para o percentil populacional como no caso de UCLs, UTLs e UPLs, e sim uma determinação de que o percentil resultante da amostragem é a referência do *background* Natural ou Valores de Referência.

Para os valores orientadores da CETESB um cálculo diferente foi utilizado, não considerando os limites estatísticos citados. Nesse documento, o valor orientador foi definido a partir do cálculo de risco associado a um cenário de exposição específico voltado ao Estado de São Paulo.

O estudo elaborado por Singh et al (1994) indicou o limite superior do intervalo de confiança do percentil (UTL) como métrica a ser adotada para o *background* Natural ou Valores de Referência. Ele indica a sensibilidade dessa medida em função de parâmetros dos dados, como número de elementos amostrados, a variabilidade, assimetria, e distribuição dos dados e analisa o impacto de valores anômalos (outliers) no resultado do limite estatístico.

Já com relação as referências da USEPA, ITRC, DON, pôde-se observar uma discussão sobre o limite estatístico adequado para uma concentração do *background* Natural ou Valores de Referência, a depender da aplicação deste valor referência. Quando o uso do valor de referência do *background* natural ou valores de referência estava associado a comparações entre área contaminada e área de *background* natural ou valor de referência, houve indicação para uso do UCL, uma vez que a comparação entre áreas é mais adequada considerando valores médios. Nesse sentido, também foram indicados testes de hipótese para comparação entre as duas áreas. Por outro lado, quando o uso da referência do *background* natural ou valores de referência é voltado a comparações entre o valor adotado e um ponto amostrado ou uma observação futura (comparações ponto a ponto), houve indicação de percentis ou UTLs.

O ITRC e o guia técnico do software ProUCL (desenvolvido por pesquisadores da USEPA) também recomendaram a possibilidade de utilização de UPLs. Nesse sentido, os documentos enfatizaram a diferença de interpretação entre os limites, porém não indicaram uma confiança ou percentil fixos, deixando a cargo do analista essas definições. Estes documentos também enfatizam a sensibilidade de cada limite frente aos parâmetros do conjunto de dados amostrado, a saber: número de elementos da amostra, número de elementos abaixo do limite de detecção, variabilidade, distribuição e assimetria dos dados, tratamento (ou não) de outliers.

Mais especificamente o guia técnico do software ProUCL faz uma análise sobre o impacto do número de elementos da amostra na representatividade do limite estatístico calculado. Durante a discussão, o documento enfatiza que deve ser feito/planejado um esforço máximo para coleta de número de amostras baseado nos objetivos de performance estatística requeridos. Também cita que amostras pequenas, com menos de 20 ou, por vezes, 10 elementos (amostras obtidas para um determinado compartimento do meio físico), podem gerar estatísticas viesadas que não asseguram a consistência das distribuições de probabilidade assumidas nos modelos estatísticos e, com isso, podem gerar interpretações errôneas.

2.2 Cálculo do *Background* natural e Valor de Referência

Diante das considerações feitas nos itens anteriores, considerando a utilização do valor de referência do *background* natural ou valores de referência em comparações ponto-a-ponto, o limite estatístico UTL é proposto para representar uma concentração

referência de background. Propõe-se a utilização de 95% de confiança associada ao percentil de interesse de 90%, p90. Dessa forma, a concentração referência para *background* natural ou valores de referência é definida a partir do cálculo do UTL95-90.

A obtenção dos UTL95-90 é conduzida a partir da metodologia exposta no capítulo 5 do documento “ProUCL *Version 5.1 Technical Guide - Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetected Observations*”, desenvolvido pela USEPA em 2015. Neste capítulo são considerados diversos métodos para cálculo do UTL, considerando conjuntos de dados com resultados não detectados. Dessa forma, dependendo do tamanho amostral disponível, da porcentagem de detecção, da distribuição, variabilidade, assimetria dos dados e presença de outliers, um método é recomendado para estimar o limite estatístico.

Como mencionado no documento técnico, a indicação do método estatístico para definir o UTL parte da identificação da distribuição dos dados. Em um primeiro momento, as distribuições paramétricas normal, gamma e lognormal são avaliadas, nessa ordem. Em caso de aderência a alguma destas, o limite é calculado em função do ajuste dos dados à distribuição pertinente. Caso não seja possível atribuir uma distribuição paramétrica aos dados, testes não-paramétricos são utilizados, incluindo um método analítico e outro via simulações considerando *bootstrap*. Nesse caso, será adotado o método analítico que, além de estimar o UTL desejado, indica uma “confiança equivalente” do UTL calculado e o número de elementos amostrais mínimo necessário para atingir a confiança especificada.

Ainda considerando as recomendações presentes no documento, conjuntos de dados amostrais com menos de 8 elementos detectados não terão valor de referência do *background* natural ou valores de referência calculados, uma vez que o UTL calculado nessas condições apresentaria complicações com relação à representatividade de seu valor numérico. A utilização do valor máximo amostral poderá ser utilizada com ressalvas nesses casos.

3 Seleção dos Locais para Aquisição de Amostras

Outra tarefa importante para o cálculo adequado do *background* natural ou valores de referência é a definição dos locais na RBR (Região de *background* natural ou valores de referência) onde serão coletadas as amostras do compartimento de interesse do meio físico que comporão a base estatística de dados.

Os pontos de amostragem deverão refletir distribuição de concentrações das SQI (substâncias químicas de interesse) que seriam esperadas em regiões características de ocorrência do *background* natural ou valor de referência. Na maioria das situações uma região amostral ideal não existe, sendo assim, será necessário a identificação de mais de uma região a ser amostrada ou em alguns casos a aquisição de amostras fora da área alvo em estudo, considerando que o local apresente a as mesmas características variabilidade física, química, geológica ou biológica.

Neste contexto, os pontos de amostragem serão selecionados exclusivamente na RBR das áreas alvo (ou em locais de controle fora da área alvo em estudo), mas não estão limitadas a áreas naturais não perturbadas por atividades humanas. Conforme descrito no RAGS (USEPA, 1989a), —... as localizações das amostras para definição do *background* natural ou valor de referência devem ser regiões que não poderiam ter recebido contaminação da fonte primária em estudo, mas que possuem as mesmas características básicas do compartimento de interesse do meio físico.

No caso da definição do *background* natural ou valor de referência para solo, serão identificados os tipos de solo em cada área alvo, com base no material de origem do solo (litologia), relevo e clima, de modo a se obter um conjunto de tipos de solo que representem os compartimentos geomorfológicos, pedológicos, geológicos mais representativos da RBR.

No caso da definição do *background* natural ou valor de referência para água superficial e sedimento, deverão ser analisados dados analíticos de amostras que representem regiões a montante e a área alvo em estudo, os quais deverão ter sido obtidos antes do rompimento da barragem.

4 Geração de Dados para Definição do *Background* Natural e Concentrações de Referência

Os valores de *Background* Natural e Concentrações de Referência para cada áreas alvo (AA) a ser estudada serão calculados conforme as etapas descritas abaixo:

- [1] Realizar a etapa de *Compilação, Análise e Validação de Dados Secundários* com base em dados secundários, com objetivo de definição preliminar do *Background* Natural e Concentrações de Referência. Fontes a serem consultadas para este entendimento serão CPRM, IGAM, estudos acadêmicos, entre outros estudos e projetos pertinentes a área em estudo.
- [2] Definir os parâmetros analíticos a serem analisados em laboratório, tomando como base as SQI definidas no Modelo Conceitual da Área, associadas ao rompimento da barragem.
- [3] Caso os dados secundários não sejam suficientes e representativos para o cálculo do *background* natural e concentrações de referência, definir na RBR para cada compartimento de interesse do meio físico, a malha de amostragem que seja suficiente e representativa estatisticamente (Apêndice 01). Os pontos de amostragem para o *background* natural e concentrações de referência deverão ser locados em regiões na AA em estudo sem interferência antropogênica ou com interferência antropogênica desprezível. A metodologia e profundidade de amostragem estão descritas no apêndice *Metodologias de Amostragem de Compartimentos do Meio Físico*.
- [4] Caso os dados secundários não sejam suficientes e representativos para o cálculo do *background* natural e concentrações de referência, executar o *Plano de Investigação para Meio Ambiente* visando geração de dados primários na RBR para definição final do *Background* Natural e Concentrações de Referência.

Para definição do *background* natural e concentrações de referência, não serão utilizadas amostras obtidas em sondagens de sedimento (intracalha) ou de solo subsuperficial (extracalha) que apresentem rejeito. Sendo assim, somente sondagens que não apresentarem nenhuma ocorrência de rejeitos associados ao rompimento serão utilizadas para esta finalidade.

Importante ressaltar que o *background* natural e concentrações de referência não serão definidos a partir de pontos específicos de amostragem dos compartimentos de

interesse do meio físico da RBR, mas sim pelo cálculo estatístico conforme item 2 e descrito no apêndice 01.

5 Correlação Espacial entre RCI e RBR

A correlação espacial entre RCI e RBR será executada com o objetivo de classificar a SQI como relacionada ou não ao rompimento da barragem em questão, e não influenciarão em sua seleção executada previamente como descrito no projeto dos ERSHRE. Reforça-se que toda substância química cujas concentrações forem superiores ao PLA, assim como aquelas que não possuem PLA para um determinado compartimento de interesse do meio físico, serão classificadas como SQIs e, portanto, avaliadas na etapa de quantificação do risco para saúde humana ou ecológico.

Para a classificação de uma substância química de interesse previamente definida, será levado em consideração outras fontes de contaminação potenciais existentes ao longo da área alvo em estudo e a avaliação da distribuição espacial destas substâncias em função de possíveis ocorrências geoquímicas específicas regionais. As substâncias químicas de interesse serão consolidadas e classificadas em lista dividida por compartimento do meio físico, tipo de associação com a fonte primária e sua classificação, considerando:

- 1 Substâncias químicas que não são SQI:
 - Para as substâncias químicas cujas concentrações não excederam os valores de referência regulatórios;
- 2 SQI relacionada ao rompimento da barragem:
 - Quando a concentração das substâncias químicas em um dado compartimento ambiental for maior na área afetada do que na área não afetada e maior do que o *background* natural ou da concentração de referência. Também será avaliada a correlação da concentração da SQI na fonte primária (rejeito das proveniente da barragem);
- 3 SQI remobilizada pelo rompimento da barragem:
 - Quando a concentração das substâncias químicas em um dado compartimento ambiental for maior na área afetada do que na área não afetada e maior do que o *background* natural ou da concentração de referência. Também será avaliada a correlação da concentração e da ocorrência da SQI na fonte primária (rejeito das proveniente da barragem);
- 4 SQI que é metabólito gerado pelo rompimento da barragem:
 - Quando a concentração das substâncias químicas em um dado compartimento ambiental for maior na área afetada do que na área não afetada e maior do que o

background natural ou da concentração de referência. Também será avaliada a correlação da concentração e da ocorrência da SQI na fonte primária (rejeito das proveniente da barragem), bem como os processos bióticos e abióticos que podem atuar na substância original para geração de metabólitos;

5 SQI não relacionada ao rompimento da barragem:

- Quando a concentração da substância química em um dado compartimento de interesse do meio físico for menor na RCI do que no *background* natural ou da concentração de referência.

6 Referências

Singh, A., Singh, A.K., and Flatman, G. 1994. Estimation of Background Levels of Contaminants. *Math Geology*, Vol. 26, No, 3, 361-388

U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 1992b. Statistical Analysis of Ground-water Monitoring Data at RCRA Facilities. Addendum to Interim Final Guidance. Washington DC: Office of Solid Waste. July 1992

U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2002a. Calculating Upper Confidence Limits for Exposure Point Concentrations at Hazardous Waste Sites. OSWER 9285.6-10. December 2002.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2002b. Guidance for Comparing Background and Chemical Concentrations in Soil for CERCLA Sites. EPA 540-R-01-003-OSWER 9285.7-41. September 2002.

Department of Navy. 2002. Guidance for Environmental Background Analysis. Volume 1 Soil. Naval Facilities Engineering Command. April 2002.

Soil Background and Risk Assessment ITRC <https://sbr-1.itrcweb.org/>

UNITED STATE ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US.EPA). 2015a. ProUCL Version 5.1.002, Technical Guide, Statistical Software for Environmental Applications for Data Sets with and without Nondetect Observations. Prepared by the Office of Research and Development. Publication No. EPA/600/R-07/041. Washington, DC. 2015.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). “Resolução N° 420”. Brasil, 28 de dezembro de 2009. Disponível em: <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=620>

CONSELHO ESTADUAL DE POLÍTICA AMBIENTAL (COPAM). “Deliberação Normativa COPAM n° 166”. Minas Geras, 29 de junho de 2011. Disponível em: <http://www.siam.mg.gov.br/sla/download.pdf?idNorma=18414>.

APÊNDICE 08

Consentimento Livre e Esclarecido para Coletas de Amostras

Contextualização do projeto:

O rompimento da barragem B-I, da Mina do Córrego do Feijão da VALE, localizada em Brumadinho (MG) foi um evento que pode ter ocasionado vários problemas no meio ambiente e na saúde das pessoas. Esses problemas precisam ser acompanhados para que sejam realizadas ações de proteção à saúde humana e meio ambiente.

Dessa forma, é necessário entender o risco que a sua comunidade possa estar tendo ao utilizar o solo, a água, respirar o ar ou comer algum alimento que teve contato com algum produto que veio do rompimento da barragem. Também é importante identificar os possíveis problemas que os animais e toda a natureza possa ter com o rompimento da barragem.

Para identificar esses possíveis problemas, será realizado um estudo chamado “Estudo de Avaliação de Risco”, que irá utilizar informações já coletadas e novas informações que serão obtidas em novos levantamentos. Como resultado, poderemos conhecer melhor os riscos relacionados ao rompimento da barragem para a sua comunidade. Esse estudo seguirá recomendações do Ministério da Saúde e órgãos internacionais reconhecidos na área. A empresa responsável por realizar este estudo se chama Grupo EPA (EPA Engenharia de Proteção Ambiental Ltda), que está sendo acompanhada pelo Ministério Público.

Liberdade de decisão:

Convidamos o(a) senhor(a) a contribuir com o estudo, permitindo que a equipe do Grupo EPA entre em sua propriedade e realize coletas do solo do seu terreno, de sua água, de seus alimentos de origem vegetal e animal, da poeira da sua casa. Os materiais que forem coletados serão enviados a um laboratório para análise. Isso permitirá um melhor entendimento de como o rompimento da barragem influenciou a área que o(a) senhor(a) mora ou trabalha, para a identificação dos riscos da sua comunidade.

A propriedade que o(a) senhor(a) mora ou trabalha foi escolhida ao acaso para contribuir com o estudo, não havendo nenhum fator que tenha levado a sua escolha, com exceção do local onde a propriedade se encontra, importante para avaliar os riscos de sua comunidade.

O(a) senhor(a) possui plena liberdade em decidir por participar ou não desse estudo, permitindo ou não que a equipe do Grupo EPA entre em sua propriedade e realize coletas, sem prejuízos de nenhum tipo, inclusive em relação aos direitos à indenização.

Se o(a) senhor(a) não quiser participar do estudo no presente momento, nada o(a) impede de participar de etapas futuras dos estudos de avaliação de risco.

O(a) senhor(a) não será remunerado por permitir que a equipe do Grupo EPA entre em sua propriedade e realize coletas, sendo que o tempo previsto que a equipe ficará em sua propriedade é de 60 minutos.

Se o(a) senhor(a) permitir, também gostaríamos de tirar fotos do trabalho realizado pelo Grupo EPA durante as coletas. Nenhum morador/trabalhador da propriedade irá aparecer na foto, somente as atividades de coleta serão fotografadas. Isso é importante para termos registros que comprovem a realização das coletas.

Manutenção do sigilo e da privacidade:

Garantimos em que nenhum momento o seu nome será revelado, sendo garantido o total sigilo da sua participação no estudo.

Somente a equipe responsável pelos estudos de avaliação de risco terá acesso aos dados particulares dos moradores ou trabalhadores do local, sem que isso seja revelado a outras pessoas. Esta equipe será responsável também pelo armazenamento das informações coletadas durante as atividades de campo.

Danos decorrentes da participação no estudo:

Para evitar que seu nome seja exibido e garantir a não identificação de sua identidade, todo material que for coletado na sua propriedade receberá um código que não levará o seu nome, evitando-se assim, qualquer constrangimento que poderia ter em exibirmos sua identidade.

Além disso, caso o(a) senhor(a) se sinta constrangido em algum momento do trabalho, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com o Grupo EPA, que irá retirar as informações associadas ao material coletado na sua propriedade do estudo.

É importante reforçar que a autorização de que a equipe do Grupo EPA entre em sua propriedade e realize coletas não influenciará nos processos que ocorrem para pagamentos de indenizações, benefícios ou questões similares do(a) senhor(a) ou de qualquer pessoa de sua comunidade.

Acompanhamento e acesso aos resultados do estudo:

Esse estudo é dividido em cinco fases. Ao final de cada fase, serão realizadas reuniões com sua comunidade, para que os(as) senhores(as) recebam informações sobre o andamento do estudo.

Também iremos fornecer relatórios para que os(as) senhores(as) tenham acesso às informações coletadas ao longo do tempo.

Contato dos responsáveis pelos Estudos de Avaliação de Risco:

- ✓ EPA Engenharia de Proteção Ambiental Ltda. – Telefone: (11) 3673-0555
- ✓ Gerente do Projeto: Geol^a Marcela Corsini – Telefone: (11) 98639-7344 – E-mail: marcela_corsini@grupoepa.com.br

Acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Sempre que precisar, o(a) senhor(a) poderá ter acesso a uma outra via deste termo. Basta pedir para a equipe de pesquisadores do Grupo EPA.

Declaração de consentimento:

Eu, _____, residente da comunidade (ou bairro) _____, localizado no município de _____, declaro que autorizo, voluntariamente, a equipe da empresa Grupo EPA (EPA Engenharia de Proteção Ambiental Ltda. (CNPJ 48.045.090/0001-63)) a entrar em minha propriedade e realizar coletas de solo, água, alimentos de origem vegetal e animal e poeira, na data de _____, para subsidiar os Estudos de Avaliação de Risco a serem desenvolvidos na bacia hidrográfica do rio Paraopeba. Declaro também que autorizo o uso das informações que virão dos resultados laboratoriais dos materiais coletados nos Estudos de Avaliação de Risco.

Declaro que ☐ **autorizo** ☐ **não autorizo** o registro fotográfico durante os trabalhos de coleta na minha propriedade residencial ou estabelecimento comercial/serviços, a fim de contribuir com o registro das atividades realizadas.

Por fim, declaro que fui informado(a) pelo Grupo EPA (EPA Engenharia de Proteção Ambiental Ltda.) de que as informações dos materiais coletados não serão divulgadas fora do âmbito dos Estudos de Avaliação de Risco, garantindo o sigilo da identidade dos moradores ou trabalhadores do local e, ainda, que após o término dos Estudos de Avaliação de Risco, qualquer tipo de informação pessoal dos participantes do estudo, obtidas durante os trabalhos em campo, seguirão restritas e sigilosas.

Local e data: _____, _____ de _____ de _____.

A assinatura do presente instrumento representa minha concordância com todo o exposto neste documento, sem qualquer ressalva nem restrição.

Assinatura/Nome completo

Ciência do colaborador do Grupo EPA (EPA Engenharia de Proteção Ambiental Ltda.) no momento dos trabalhos de coleta:

Nome:
CPF:

Testemunhas:

Nome:
CPF:

Nome:
CPF: