Fabio Luiz Vieira de Oliveira

# Cromo em água subterrânea e mortalidade por câncer de estômago na população do Planalto Ocidental Paulista e de municípios limítrofes

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Saúde Coletiva
Orientador: Prof. Dr. Nelson da Cruz Gouveia

São Paulo

2019

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Fabio Luiz Vieira de
Cromo em água subterrânea e mortalidade por câncer de estômago na população do Planalto Ocidental Paulista e de municípios limítrofes / Fabio Luiz Vieira de Oliveira. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientador: Nelson da Cruz Gouveia.

Descritores: 1.Epidemiologia descritiva 2.Compostos de cromo 3.Poluição ambiental 4.Intoxicação por metais pesados 5.Neoplasias gástricas 6.Registros de mortalidade

USP/FM/DBD-256/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

***Para meus filhos***

***Clarissa e Henrique,***

***com todo amor do papai***

# Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Nelson Gouveia, pela orientação humanizada e de comunicação eficiente. O respeito e a compreensão que teve com meus períodos de ausência devido às atividades profissionais que mantive ao longo do mestrado também são enaltecidos.

À Drª. Rúbia Kuno, gerente da Divisão de Toxicologia Humana e Saúde Ambiental da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), que me apoiou, desde a especialização quando foi minha orientadora, e aqui, não diferente, contribuindo com sugestões sempre bem-vindas para o desenvolvimento deste estudo.

À Geóg. Rosângela Pacini Modesto, gerente do Setor das Águas Subterrâneas e do Solo da CETESB, que foi muito gentil em fornecer as informações que foram utilizadas como medidas de exposição na análise da pesquisa.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) por disponibilizar ainda excelente estrutura para a pós-graduação neste País, mesmo com todos os obstáculos existentes.

A todos os funcionários da FMUSP que auxiliam diariamente em nossas atividades acadêmicas, com destaque para Miriam Regina de Souza, programadora sênior desta Casa, pelo apoio na coleta dos dados de mortalidade, e orientações para a criação do banco de dados, e ao Geofís. Lucas Soriano Martins, ainda que não seja funcionário direto, ajudou bastante na obtenção dos dados iniciais da pesquisa.

Ao colega doutorando e estatístico Felipe Nascimento, de nosso Programa de Pós-Graduação - Medicina Preventiva (Saúde Coletiva), pela imensa ajuda nas análises estatísticas e interpretação dos resultados.

Ao Dr. Luís Sérgio Ozório Valentim, diretor técnico da Divisão de Ações sobre o Meio Ambiente e ao M.e Rúbens José Mário Júnior, diretor do GT Saneamento, ambos do Centro de Vigilância Sanitária (CVS), pelos dados disponibilizados sobre a qualidade de água para consumo humano na área do estudo.

À FREVO Ecoinovação & Sustentabilidade, por permitir minha ausência em alguns projetos para assistir às aulas durante o mestrado e ao meu amigo e sócio, o M.e Mario de Brito Marcelino, pela troca de experiências e compreensão quando estive afastado das atividades da empresa.

À Priscila Okabayashi, minha esposa e amiga nos momentos bons e nos difíceis, pelo carinho e dedicação que teve comigo e com nossos filhos ao longo desses anos.

***"A vida é breve, a arte longa, a oportunidade fugaz, a experiência incerta, a crise difícil"***

**Cairus HF, Ribeiro Jr. WA. Textos hipocráticos: o doente, o médico e a doença. História e Saúde Collection. Editora FIOCRUZ; 2005.**

# Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Lista de Gráficos
Lista de Quadros
Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO ..... 1

2. REVISÃO DA LITERATURA ..... 14
2.1 Padrões de qualidade da água ..... 14
2.2 Valores de referência para o cromo ..... 22
2.3 Contaminação geogênica por cromo ..... 33
2.4 Toxicidade do cromo ..... 40
2.4.1 Toxicocinética ..... 42
2.4.2 Toxicodinâmica ..... 47
2.4.3 Carcinogênese ..... 52
2.5 Estudos epidemiológicos sobre exposição ambiental ao cromo ..... 59
2.6 Incidência e mortalidade por neoplasia maligna do estômago ..... 67

3. JUSTIFICATIVA ..... 75

4. OBJETIVOS ..... 77

5. MÉTODOS ..... 79
5.1 Desenho do estudo ..... 79
5.2 População e área do estudo ..... 79
5.3 Variáveis estatísticas e fontes de dados ..... 83
5.3.1 Variável dependente ..... 83
5.3.2 Variáveis independentes ..... 84
5.3.2.1 Tipos de abastecimento ..... 85
5.3.2.2 Bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo ..... 87
5.3.2.3 Municípios atendidos e não atendidos pela SABESP ..... 89
5.3.3 Covariável ..... 90

5.4 Análises..... 91
5.5 Aspecto ético da pesquisa..... 93

6. RESULTADOS ..... 94
6.1 Análise descritiva ..... 95
6.2 Análise de regressão linear ..... 104

7. DISCUSSÃO..... 112

8. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES ..... 125

9. ANEXOS..... 128
ANEXO I ..... 129
ANEXO II ..... 139

REFERÊNCIAS ..... 140

# Lista de Abreviaturas e Siglas

ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CAS - Chemical Abstracts Service

CDH1 - E-caderina

CEP-FMUSP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

CETEM - Centro de Tecnologia Mineral

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo

CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10º Revisão

CNRH - Conselho Nacional de Recursos Hídricos

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente

CPRM - Companhia de Pesquisa de Recursos Minerais (Serviço Geológico do Brasil)

$Cr^{3+}$ - Cromo trivalente

$Cr^{6+}$ - Cromo hexavalente

DAEE - Departamento de Águas e Energia Elétrica do Estado de São Paulo

DATASUS - Departamento de Informática do SUS

DNA - Deoxyribonucleic acid

DNPM - Departamento Nacional de Produção Mineral

ENSP - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde

IARC - International Agency for Research on Cancer

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

IL-6 - Interleucina-6

IL-12 - Interleucina-12

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IRIS - Integrated Risk Information System

LOAEL - Lowest-observed-adverse-effect level

LQ - Limite de Quantificação

µg/L - micrograma por litro

mg/kg - miligrama por quilograma

mg/L - miligrama por litro

$mg/m^3$ - miligrama por metro cúbico

MOA - Mode of Action

Nº CAS - Número de registro do Chemical Abstracts Service

NOAEL - No-observed-adverse-effect level

NRC - National Research Council

NTP - National Toxicology Program

8-OHdG - 8-hidroxideoxiguanosina

OMS - Organização Mundial da Saúde

P25 - Percentil 25

P75 - Percentil 75

PCR - Proteína c-reativa

PNMA - Política Nacional do Meio Ambiente

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

ppb - partes por bilhão

ppm - partes por milhão

RMP - Razão de Mortalidade Padronizada

ROS - Reactive oxygen species

SABESP - Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo

SIAGAS - Sistema de Informações de Águas Subterrâneas

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

TGI - Trato gastrointestinal

TNF-α - Tumor necrosis factor-alpha

UGRHI - Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

U.S.EPA - United States Environmental Protection Agency

USGS - United States Geological Survey

USP - Universidade de São Paulo

UTM - Universal Transversa de Mercator

VI - Valor de Intervenção

VMP - Valor Máximo Permitido

VP - Valor de Prevenção

VRQ - Valor de Referência de Qualidade

WHO - World Health Organization

# Lista de Figuras

Figura 2.1 - Modelo linearizado utilizado para extrapolar o risco de câncer de uma curva dose-resposta com base no fator potencial de câncer (*cancer slope factor*) ..... 24

Figura 2.2 - Relação entre os estados hexavalente e trivalente do cromo ..... 34

Figura 2.3 - Modelo metabólico para cromo ..... 43

Figura 2.4 - Hipótese para genotoxicidade do cromo hexavalente por via oral..... 53

Figura 2.5 - Mecanismo de Bose *et al*. (1998) para clivagem oxidativa do DNA induzida por íons de $Cr^{5+}$ ..... 57

Figura 2.6 - A. Células neoplásicas infiltrando parede gástrica; e B. Carcinoma em anel de sinete ..... 68

Figura 5.1 - Unidades litoestratigráficas aflorantes, correspondendo às unidades hidrogeológicas análogas, na área do estudo ..... 81

Figura 5.2 - Área do estudo e limites territoriais dos municípios investigados ..... 82

Figura 5.3 - Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) no estado de São Paulo ..... 88

# Lista de Tabelas

Tabela 6.1 - Distribuição da população investigada, por grupo etário, segundo o Censo Demográfico IBGE (2010) ..... 95

Tabela 6.2 - Taxas brutas de mortalidade por neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população geral, masculina e feminina da área do estudo para ambos os sexos, entre 15 e 75+ anos ..... 96

Tabela 6.3 - Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população geral, masculina e feminina ..... 97

Tabela 6.4 - Número de municípios por tipo de abastecimento de água na área do estudo ..... 99

Tabela 6.5 - Número de municípios por bacia hidrográfica da área do estudo ..... 100

Tabela 6.6 - Número de municípios que compõem as Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) com e sem anomalias hidrogeoquímicas de cromo .... 101

Tabela 6.7 - Número de municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP) ..... 102

Tabela 6.8 - Faixas do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal - IDHM (2010) para os municípios da área do estudo ..... 103

Tabela 6.9 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos, no período 2004 – 2015 .. 105

Tabela 6.10 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos com RMP > 1, no período 2004 – 2015 ..... 107

Tabela 6.11 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios abastecidos exclusivamente por água subterrânea, no período 2004 – 2015 ..... 109

Tabela 6.12 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento e Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI), nos municípios atendidos pela SABESP, no período 2004 – 2015 ..... 110

# Lista de Gráficos

Gráfico 2.1 - Número estimado de casos incidentes e de óbitos por tipo de câncer no mundo, ambos os sexos, todas as idades ..... 70

Gráfico 2.2 - Número estimado de casos incidentes e de óbitos por tipo de câncer no Brasil, ambos os sexos, todas as idades ..... 72

Gráfico 2.3 - Taxa de mortalidade padronizada por idade para câncer de estômago, no mundo, todas as idades (1990 – 2016). A. População masculina; e B. População feminina ..... 73

Gráfico 6.1 - Distribuição da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população geral .. 98

Gráfico 6.2 - Distribuição da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população masculina ..... 98

Gráfico 6.3 - Distribuição da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população feminina ..... 99

# Lista de Quadros

Quadro 2.1 - Principais documentos publicados pelas agências de saúde sobre o cromo e consultados pela U.S.EPA ..... 29

Quadro 2.2 - Principais estudos epidemiológicos sobre a associação entre exposição ambiental ao cromo hexavalente, por via oral, e efeitos adversos à saúde ..... 61

Quadro 5.1 - Códigos das neoplasias malignas do estômago, segundo CID-10 ..... 84

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho..... 130

# Resumo

Oliveira FLV. *Cromo em água subterrânea e mortalidade por câncer de estômago na população do Planalto Ocidental Paulista e de municípios limítrofes* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Desde o final da década de 1970, concentrações de cromo total vêm sendo detectadas nas águas do Sistema Aquífero Bauru (SAB). Por isso, a qualidade da água do SAB, utilizada pelos municípios situados no Planalto Ocidental Paulista, tem sido questionada. De acordo com o monitoramento da qualidade da água subterrânea da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), parte do cromo total é composta pela forma hexavalente, que é reconhecida como carcinogênica para humanos pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Assim, as concentrações de cromo em água subterrânea, foram consideradas como sendo um fator geológico capaz de expor a população investigada a um risco aumentado para o câncer de estômago. Para investigar a associação entre esse fator de risco e a mortalidade por câncer de estômago, foi realizado um estudo ecológico espacial em 326 municípios situados no Planalto Ocidental Paulista e nos limites dessa província geomorfológica, espacialmente coincidente com a área do SAB. Foram relacionados indicadores de exposição ao cromo, como sendo as variáveis substitutas (*proxy*): tipos de abastecimento, bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo, e municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP). O efeito adverso foi medido por meio da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para o desfecho óbitos por neoplasias malignas do estômago na população entre 15 e 75 e mais anos, de ambos os sexos, no período compreendido entre 2004 e 2015. A população padrão foi a do estado de São Paulo. As medidas de exposição (variáveis independentes) e as medidas de desfecho (variável dependente) foram inseridas em um modelo de regressão linear para se analisar a associação entre elas, controladas pela variável Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) para lidar com um possível efeito de confusão devido à influência das diferenças socioeconômicas entre os municípios da área do estudo. De forma exploratória, foram realizadas subanálises para os municípios com RMP > 1, os abastecidos exclusivamente por água subterrânea e os atendidos somente pela SABESP. Os resultados mostraram não haver aumento da mortalidade por câncer de estômago para a população investigada. Todavia, 24% dos municípios investigados apresentaram RMP > 1. Os resultados do modelo de regressão para esses municípios sugerem risco em algumas exposições, porém sem significância estatística. Os resultados do modelo mostraram associação inversa estatisticamente significante ($p = 0,022$) entre a exposição ao cromo e a mortalidade por câncer de estômago na população feminina que consome água fornecida pela SABESP. Esse resultado permitiu concluir que as práticas de tratamento da água subterrânea parecem estar sendo eficazes para uma parte dos municípios investigados. No âmbito da prevenção de doenças e da promoção da saúde, como uma das práticas do Sistema Único de Saúde (SUS), esse estudo oferece subsídios para que as Secretarias de Saúde dos municípios investigados reconheçam o problema ambiental do cromo em água de consumo humano e estabeleçam o mapeamento da distribuição das doenças e agravos potencialmente associados ao cromo hexavalente nos municípios que apresentaram RMP > 1.

Descritores: Epidemiologia descritiva; Compostos de cromo; Poluição ambiental; Intoxicação por metais pesados; Neoplasias gástricas; Registros de mortalidade.

# Abstract

Oliveira FLV. *Chromium in groundwater and mortality from stomach cancer in the Planalto Ocidental Paulista and surrounding counties population* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Since the late 1970s, total chromium concentrations have been detected in the water of the Bauru Aquifer System (BAS). Therefore, the water quality of the BAS, used by the municipalities located in the Planalto Ocidental Paulista, has been questioned. According to the monitoring of the groundwater quality of the Environmental Company of the State of São Paulo (CETESB), part of the total chromium is composed by the hexavalent form, which is recognized as carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer (IARC). Thus, concentrations of chromium in groundwater were considered a geological factor capable of exposing the investigated population to an increased risk for stomach cancer. To investigate the association between this risk factor and mortality from stomach cancer, a spatial ecological study was conducted in 326 municipalities located in the Planalto Ocidental Paulista and within the limits of this geomorphological province, spatially coincident with the BAS area. Proxy indicators of chromium exposure included: water supply types, hydrographic basins with and without chromium anomalies, and municipalities served and not served by the São Paulo State Basic Sanitation Company (SABESP). The adverse effect was measured using the Standardized Mortality Ratio (SMR) for the outcome of deaths from malignant neoplasms of the stomach in the population between 15 and 75 years and older, of both sexes, in the period between 2004 and 2015. The standard population was that of the state of São Paulo. Exposure measures (independent variables) and outcome measures (dependent variable) were examined in a linear regression model to analyse the association between them, controlled by the Municipal Human Development Index (MHDI) to deal with a possible confounding effect due to the influence of socioeconomic differences between the municipalities of the study area. In an exploratory way, sub-analyses were performed for municipalities with SMR > 1, those supplied exclusively by groundwater and those served only by SABESP. The results showed that there was no increase in the mortality due to stomach cancer in the population under investigation. However, 24% of the municipalities investigated showed SMR > 1. The results of the regression model for these municipalities suggest a risk for some exposures, however, without statistical significance. The results of the model showed a statistically significant inverse association ($p = 0.022$) between exposure to chromium and mortality from stomach cancer in the female population consuming water provided by SABESP. This result allowed to conclude that the groundwater treatment practices seem to be effective for part of the municipalities investigated. In the context of disease prevention and health promotion, as one of the practices of the Unified Health System, this study offers subsidies for the health departments of the municipalities investigated to recognize the environmental problem of chromium in water for human consumption and establish the mapping of the distribution of diseases and illness potentially associated with hexavalent chromium in the municipalities that presented SMR > 1.



Descriptors: Epidemiology, descriptive; Chromium compounds; Environmental pollution; Heavy metal poisoning; Stomach neoplasms; Mortality registries.

# 1. INTRODUÇÃO

Na Gréca Antiga, Hipócrates de Cós (460-355 a.C.) tomava como aforismo que a saúde humana, de um ponto de vista menos sagrado e mais alicerçado na fisiopatologia, resultava do equilíbrio entre o indivíduo e o meio em que vivia, considerando como fatores de morbidade, o clima, a água, o solo, o modo de vida e a nutrição (Cairus e Ribeiro Jr., 2005).

Passados mais de dois mil anos, a manutenção desse equilíbrio vem se tornando mais difícil para a humanidade, com a amplificação dos estressores da Idade Contemporânea, como o aumento do efeito estufa e do aquecimento global, acelerados entre os séculos XX e XXI pela industrialização baseada em combustíveis fósseis, a contaminação do solo e da água, como resultado do crescimento urbano desordenado e a má alimentação, polarizada entre a fome e a obesidade, de modo bastante paradoxal.

Embora também seja um compartimento ambiental, a água está presente nos demais meios que circundam a vida humana, seja nos interstícios do solo, dispersa na atmosfera, ou no preparo dos alimentos. Soma-se a isso que o acesso à água potável é essencial para a saúde e bem-estar, é um direito humano e um dos principais componentes para uma política eficaz de proteção à saúde (WHO, 2011). Portanto, estudos relacionados à água possuem grande importância para a epidemiologia ambiental.

Um clássico exemplo de exposições humanas à água contaminada foi registrado em meados do século XIX, na Inglaterra, por John Snow, observando que 600 pessoas que consumiam água do Tâmisa haviam morrido por cólera na cidade de Londres. Esta constatação culminou na investigação sobre a associação entre o consumo de água e a mortalidade por cólera. Os resultados de Snow basearam-se totalmente em dados observacionais, uma vez que não se conhecia o causador enterotóxico, o *Vibrio cholerae*. Contudo, o método epidemiológico começava a se distanciar da teoria miasmática das doenças (Gordis, 2014).

Distante dos olhos, mas um recurso estratégico para as populações, a água proveniente dos mananciais subterrâneos tem sido largamente estudada pelos geocientistas, principalmente no tocante à hidrogeoquímica e qualidade ambiental. Mais recentemente, as pesquisas no campo geoambiental vêm focando em uma área da ciência que se convencionou chamar de geologia médica (Selinus, 2013). No Brasil, as pesquisas mais relevantes em geologia médica estão sendo conduzidas pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e pelo Serviço Geológico do Brasil (CPRM) e seus colaboradores.

Ainda que a geologia médica tenha como objetivo identificar as áreas e comunidades que estejam expostas aos efeitos adversos relacionados aos elementos e substâncias tóxicas de origem natural, é importante frisar que nesses estudos as medidas de efeito ou de associação não estão presentes. Além disso, são poucas as doenças de causa ambiental que apresentam sinais próprios e característicos para uma determinada exposição (De Capitani *apud* CPRM, 2005). Na verdade, muitas substâncias ou elementos químicos são capazes de produzir o mesmo tipo de sinais e sintomas (Nielsen e Jensen *apud* Selinus *et al*., 2013).

Assim, para qualquer estudo relacionado com a geologia médica em que exista a necessidade de se definir se um determinado fator geológico está associado ou não de forma causal com os agravos à saúde observados (inferência causal), a aplicação da epidemiologia é essencial (De Capitani *apud* CPRM, 2005).

É importante destacar que, embora os estudos de coorte sejam os únicos capazes de produzir medidas de incidência, ou seja, medidas diretas de risco (risco relativo), os estudos ecológicos tornam-se adequados na pesquisa em epidemiologia ambiental, pois são aplicados quando dados individuais não estão disponíveis, situação bastante comum nesse campo (Rouquayrol e Almeida Filho, 1999; Rothman, Greenland e Lash, 2011).

Além disso, são estudos de baixo custo, baseados em dados secundários e que geram hipóteses de relação causal no agregado (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010). Por isso, tendo em vista a prevenção de doenças na população, os estudos ecológicos podem ser utilizados inicialmente para investigar a associação entre os desfechos (morbidade ou mortalidade) e as exposições relacionadas com a água contaminada, quer seja de origem antrópica ou geogênica.

## Doenças relacionadas com a água contaminada

Doenças relacionadas à contaminação da água constituem um grande problema para humanidade, uma vez que por meio do saneamento básico, poder-se-ia evitar a propagação de doeças para milhares de pessoas, minimizando-se os gastos com hospitalizações evitáveis (WHO, 2011). À vista disso, a maior parte dos pesquisadores, que estudam os problemas gerados pela contaminação da água, tem focado seus esforços na etilogia das doenças de veiculação hídrica causadas por

microorganismos e na melhoria dos sistemas de tratamento de esgoto (Rouquayrol e Almeida Filho, 1999; Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010).

De fato, quase toda a história do saneamento ambiental tem como premissa o problema da contaminação biológica. Por exemplo, grande parte do declínio nas taxas de mortalidade no século XIX nos países industrializados foi atribuída à melhoria nas condições de habitação e saneamento, sendo, portanto, mais evidente as associações entre a melhora das condições de saúde ambiental e a diminuição da morbidade e da mortalidade por doenças infecciosas de transmissão hídrica. Contudo, com o aumento da urbanização e da industrialização, além da dependência crescente do uso de agrotóxicos para produção agrícola em larga escala, a contaminação quimica vem ganhando importância no meio científico e exposições a substâncias químicas de origem antrópica ou mesmo geogênica têm sido associadas a doenças que tem a água como fator de propagação (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010; Gordis, 2014).

Quer sejam agentes biológicos ou químicos capazes de causar doença, eles compartilham o mesmo modo de transmissão indireta, tendo como veículo, a água. Por isso, as enfermidades originadas por esses agentes podem ser definidas como doenças relacionadas à água ou de transmissão hídrica (Rouquayrol e Almeida Filho, 1999). Isto é, quando há a contribuição da água para a transmissão de doenças infecciosas causadas por organismos patogênicos, como vírus, bactérias e protozoários, ou por exposição da população geral a produtos químicos perigosos, por exemplo, compostos organoclorados e constituintes iônicos tóxicos e carcinogênicos transportados pela água (Feitosa *et al*., 2008; Gordis, 2014; WHO, 2017).

A transmissão dessas doenças ocorre pela ingestão direta de água contaminada, ou seja, em locais onde não há sistema de abastecimento de água potável e ausência de tratamento de esgoto. Nessas condições, as mais comuns são chamadas de doenças infecciosas de transmissão hídrica, como a cólera, que tem

como agente etiológico o vibrião colérico toxigênico (sorogrupos O1 e O139). Registra-se que após a 7ª pandemia de cólera, iniciada em 1961 na Indonésia, a doença chegou ao Brasil em 1991, alastrando-se de forma epidêmica para as regiões norte e nordeste e, em 1993, aos estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná (Ministério da Saúde, 2017a).

Conhecida como a doença das “mãos sujas”, a febre tifoide, doença infecciosa causada pelo agente etiológico *Salmonella enterica*, sorotipo *Typhi* (*S. Typhi*) também é importante no que tange à transmissão hídrica de doenças, seja pelo contato direto com as mãos do doente ou portador, ou indiretamente, relacionada à água e aos alimentos contaminados, como no exemplo mais emblemático ocorrido durante a década de 1930, onde uma portadora de longo prazo, conhecida como “Maria Tifoide”, contaminou, talvez não intencionalmente, mais da metade das pessoas que viviam com ela (Gordis, 2014; Ministério da Saúde, 2017a).

No Brasil, a febre tifoide ocorre sob a forma endêmica, com superposição de epidemias, principalmente nas regiões norte e nordeste. Entretanto, tem-se observado declínio nos coeficientes de incidência e letalidade da doença (Ministério da Saúde, 2017a).

Além de bactérias, os vírus também podem causar doenças pela via hídrica, como a hepatite. Segundo o Ministério da Saúde (2017b), as hepatites virais são doenças de notificação compulsória regular, causadas por diferentes vírus hepatotrópicos que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais próprias.

Dentre as hepatites virais, as hepatites A e E, com seus respectivos agentes etiológicos, HAV (família *Picornaviridae*) e HEV (família *Hepeviridae*), são transmitidas pela via fecal-oral e estão relacionadas às condições de saneamento básico, higiene pessoal, qualidade da água e dos alimentos (Ministério da Saúde, 2017b).

Outra condição em que a água é fator de propagação de doenças relaciona-se com a utilização de água bruta proveniente de poços rasos ou de poços tubulares profundos, uma vez que o ambiente subterrâneo é capaz de gerar condições hidrogeoquímicas favoráveis ao crescimento e filtração de bactérias na formação geológica, à adsorção e retenção de vírus, bem como à mobilização de substâncias orgânicas e inorgânicas na água subterrânea (Feitosa *et al*., 2008).

Nos casos de contaminações geogênicas, as concentrações de níquel (Ni) e de cromo (Cr) são muito mais elevadas em basaltos do que em granitos, enquanto que para o chumbo (Pb) ocorre o contrário. O intemperismo dessas rochas resulta na mobilização dos elementos no ambiente, podendo gerar anomalias geoquímicas capazes de afetar também a saúde humana (CPRM, 2005). Essas alterações ambientais são motivo de preocupação para as municipalidades que captam e distribuem água de mananciais subterrâneos para as populações, uma vez que a água para consumo humano deve atender a requisitos de qualidade, de acordo com os padrões de potabilidade estabelecidos pelos órgãos de saúde (Rouquayrol e Almeida Filho, 1999).

Por outro lado, em condições que tal situação não é controlada ou é desconhecida pelas autoridades de saúde, há risco para as populações pela via de exposição por água subterrânea, como os casos de intoxicação por arsênio (As) que ocorreram em Bengala Ocidental e Bangladesh, tendo como principais desfechos na saúde da população, conjuntivite, hiperqueratose e câncer. Esses casos foram causados pelo consumo de água subterrânea contaminada, extraída de aquíferos em formações geológicas arseníferas de grandes extensões (Smedley & Kinniburgh, 2002).

Igualmente relacionado a fontes naturais, o flúor (F) vem sendo avaliado em água subterrânea devido ao aumento de casos de fluorose em populações que se abastecem de água de poços com concentrações superiores a 40 mg/L (CPRM, 2005). A origem dos íons fluoreto está associada à lixiviação de rochas enriquecidas em flúor e à dissolução desses ânions dos gases vulcânicos por percolação da água subterrânea, através de juntas e falhas a grandes profundidades (Klein, 2002). Frente à exposição ao flúor, os efeitos reportados na população são manchas nos dentes e fluorose esquelética (Selinus, 2013).

Assim como o flúor, o mercúrio (Hg) também tem relevância como um contaminante ambiental. Entretanto, a exposição por água superficial e por ingestão de alimentos são as vias de ingresso mais importantes. O mercúrio resulta de processos naturais ou das atividades antrópicas, ocorrendo nas formas elementar ($Hg^0$), como mercúrio metálico (líquido à temperatura ambiente), inorgânico, como sais de mercúrio mono e divalentes e em sua forma orgânica, o metilmercúrio ($CH_3Hg^+$), de maior importância ambiental devido à capacidade do composto em bioacumular-se nos níveis tróficos mais elevados (ATSDR, 1999; CPRM, 2005).

O mercúrio não participa de funções biológicas nos organismos vivos. Por isso, cabe mencionar que, em seres humanos, o mercúrio e seus compostos apresentam toxicidade para o sistema nervoso central, o urinário, e o cardiovascular, podendo afetar também os sistemas respiratório, gastrointestinal, hematopoiético, imunológico e reprodutores de ambos os sexos (ATSDR, 1999; Klaassen e Watkins III, 2012).

Quanto à ocorrência, no Brasil, o mercúrio está comumente relacionado às atividades antrópicas, sobretudo a garimpagem do ouro. Nesse contexto, diversos trabalhos de avaliação de risco humano à assimilação de mercúrio têm sido realizados na região amazônica, a qual se encontra no quarto ciclo do ouro que teve início na década de 1980 pela descoberta de Serra Pelada, no Pará (Veiga, Silva e Hinton *In*:

CETEM, 2002). Como resultado, as áreas que já foram alvo da atividade garimpeira na região amazônica, hoje estão condenadas a serem regiões de elevada degradação ambiental, com aumento do risco de doenças para a população local, relacionadas aos contaminantes ambientais presentes nas áreas de garimpo, como os derivados de petróleo (graxas e óleos lubrificantes), e, principalmente, o mercúrio (Veiga, Silva e Hinton *In*: CETEM, 2002; CPRM, 2005).

Sob outra perspectiva, um estudo no estado do Paraná aborda a ocorrência natural do metal, mostrando que diversas anomalias de mercúrio podem ser observadas em mapas geoquímicos que cobrem o território paranaense, relacionando fontes geogênicas de mercúrio à circulação de águas termais. Entretanto, a existência de concentrações de mercúrio no ambiente não quer dizer exposição ao mercúrio. Além disso, quase todo o mercúrio que possa ocorrer em água não contaminada está na forma de $Hg^{2+}$ (íon mercúrico ou mercúrio II) (ATSDR, 1999; CPRM, 2005).

Consequentemente, é pouco provável que exista qualquer risco por via oral de compostos orgânicos de mercúrio, como resultado da ingestão direta de água para consumo humano. Portanto, os alimentos contaminados são a principal fonte de mercúrio em exposições não ocupacionais, como acontece com os grupos indígenas da região amazônica do Brasil e como ocorrido no desastre de Minamata, após o consumo de peixe contaminado com metilmercúrio que causou desordens neurológicas na população (Kutsuna 1968 *apud* ATSDR, 1999; Basta, 2016; WHO, 2017).

Nesse contexto, o estudo desenvolvido pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ) avaliou a exposição de grupos indígenas ao mercúrio proveniente de atividade garimpeira de ouro. O estudo foi realizado nas aldeias da região de *Papiú* e *Waikás*, no estado de Roraima, onde residem populações das etnias *Yanomami* e *Ye'kuana*. A avaliação indicou que existe exposição crônica ao

mercúrio nas localidades investigadas, principalmente, por meio do consumo de peixes que são parte essencial da alimentação dessas etnias. No entanto, é importante mencionar a existência de relatos na literatura acerca de diferentes origens do mercúrio, como fontes naturais e antropogênicas, encontradas no ecossistema amazônico (Veiga, Silva e Hinton *In*: CETEM, 2002; Basta, 2016).

Por fim, observa-se o caso do cromo, antes com ocorrência atribuída exclusivamente a atividades antrópicas, nas últimas décadas pesquisas apontam que em determinadas condições ambientais, ele pode ser mobilizado como cromo hexavalente para a água subterrânea devido, principalmente, a uma reação redox em presença de manganês a pH alcalino (Richard e Bourg, 1991; Bourotte *et al*., 2009).

Além disso, a exposição crônica à água contendo cromo hexavalente parece indicar potencial risco para o aumento de casos de câncer em populações que fazem o uso de água subterrânea em concentrações acima do padrão de qualidade ambiental para esse metal (NTP, 2008; ATSDR, 2012). É importante mencionar que cromo hexavalente é reconhecido como carcinogênico para humanos (Grupo 1) pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (IARC, 1990).

É nesse contexto que o monitoramento ambiental se faz necessário para “caracterizar a qualidade natural da água bruta, identificar áreas com alteração de qualidade, subsidiar ações de prevenção e controle da poluição do solo e da água subterrânea” (CETESB, 2016a), além de servir para a revisão de critérios de qualidade de água e para os estudos de avaliação de toxicidade, que são a base para novas evidências epidemiológicas (Umbuzeiro *et al*., 2010).

## Monitoramento ambiental

As águas superficiais e subterrâneas podem apresentar concentrações de substâncias químicas provenientes de atividades antrópicas ou mesmo de origem natural, em concentrações diminutas, uma vez que as concentrações dessas substâncias que dão origem às plumas contaminantes em água subterrânea vão se tornando cada vez menores, entre o ponto de maior concentração (*hot spot*) e a borda da pluma. Esse gradiente de concentração é explicado pelos mecanismos de transporte de contaminantes, como sorção, difusão molecular e dispersão hidrodinâmica, que são capazes de causar retardamento ou diluição da substância, no meio saturado, na direção paralela ao fluxo da água subterrânea (Feitosa *et al*., 2008). Por isso, para o monitoramento ambiental, os limites de quantificação do método analítico são da ordem de grandeza de partes por bilhão (ppb).

Devido à exploração de mananciais para o abastecimento público, o monitoramento ambiental da qualidade das águas deve ser sistematizado por meio de um conjunto de ações estratégicas, permitindo investigar a qualidade da água, para se definir a aceitabilidade dela para o consumo humano (Ministério da Saúde, 2005).

Nesse contexto, destaca-se o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) por meio da Resolução Nº 396, de 3 de abril de 2008, empregada para o enquadramento das classes das águas subterrânes. Essa Resolução resolve que “a frequência inicial do monitoramento deverá ser no mínimo semestral e definida em função das características hidrogeológicas e hidrogeoquímicas dos aquíferos, das fontes de poluição e dos usos pretendidos”. Além disso, nos locais de monitoramento, as classes de enquadramento das águas subterrâneas, bem como sua condição de qualidade, deverão ser divulgadas pelos órgãos competentes (CONAMA, 2008).

Também, o CONAMA, por meio da Resolução Nº 420, de 28 de dezembro de 2009, estabelece diretrizes para o gerenciamento ambiental das áreas contaminadas por substâncias químicas em decorrência de atividades antrópicas. Entretanto, essa Resolução não trata especificamente das ocorrências de contaminação geogênica, mas em seu texto é mencionado que “na ocorrência comprovada de concentrações naturais de substâncias químicas que possam causar risco à saúde humana, os órgãos competentes deverão desenvolver ações específicas para a proteção da população exposta” (CONAMA, 2009).

Por conseguinte, a Resolução CONAMA Nº 420/2009 impõe que a critério do órgão ambiental competente, este deve implantar programa de monitoramento de qualidade do solo e das águas subterrâneas nos sítios contaminados e, quando necessário, na área de influência direta e nas águas superficiais relacionadas a esses sítios. É importante destacar que à luz da Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981, que dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente (PNMA), é do poluidor ou degradador a obrigação de recuperar e/ou indenizar os danos causados ao meio ambiente (Brasil, 1981; CONAMA, 2009).

No que tange ao estado de São Paulo, a gestão e o monitoramento da qualidade das águas são de responsabilidade do Governo do Estado, por meio do Departamento de Águas e Energia Elétrica do Estado de São Paulo (DAEE) e da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB).

A CETESB monitora a qualidade das águas superficiais doces ou águas interiores no estado de São Paulo desde 1974, enquanto o monitoramento da qualidade das águas subterrâneas no estado de São Paulo teve início em julho de 1990, em atendimento às leis estaduais Nº 997, de 31 de maio de 1976, e Nº 6.134, de 2 de junho de 1988, que conferem a diversos órgãos do Estado, responsabilidades

relativas ao gerenciamento das águas subterrâneas, cabendo à CETESB, prevenir e controlar a poluição dessas águas (CETESB, 2016a; CETESB, 2018).

A CETESB, como órgão fiscalizador, ainda que subordinado ao CONAMA, desenvolve práticas de prevenção anteriores à PNMA, mesmo assim bastante alinhadas aos objetivos de “preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental propícia à vida, que visa assegurar, no país, condições ao desenvolvimento socioeconômico, aos interesses da segurança nacional e à proteção da dignidade da vida humana”, preconizados pela PNMA (Brasil, 1981).

Nesse sentido, no monitoramento das águas interiores, a CETESB tem como objetivos, entre outros, avaliar a evolução temporal da qualidade das águas superficiais do estado de São Paulo e identificar áreas prioritárias para o controle da poluição das águas, tais como trechos de rios e estuários onde a sua qualidade possa estar mais comprometida (CETESB, 2018), enquanto para as águas subterrâneas, os critérios utilizados pela CETESB no monitoramento se baseiam na seleção dos aquíferos quanto à utilização da água subterrânea para abastecimento público e quanto à vulnerabilidade à contaminação (CETESB, 2016a).

O monitoramento da água subterrânea se dá por meio de uma rede formada majoritariamente por poços de abastecimento público, que tem por objetivo a avaliação da qualidade da água bruta, a qual após tratamento é utilizada para consumo humano (CETESB, 2016a).

De acordo com a CETESB (2016a), o fato de essa rede ser formada predominantemente por poços de abastecimento público confere a ela um caráter peculiar de intermitência, uma vez que alguns poços podem ser desativados temporariamente para reparos ou definitivamente por motivos técnicos. Como medida da manutenção de um número representativo de poços, os pontos de coleta

encerrados são substituídos por novos pontos com características locacionais e geoquímicas semelhantes.

Por meio do monitoramento ambiental da água subterrânea são quantificadas as concentrações dos contaminantes ou substâncias químicas de interesse e essas concentrações são comparadas aos padrões de qualidade ambiental. Nesse contexto, é relevante informar que, segundo o monitoramento da CETESB, quase 80% dos municípios paulistas que utilizam água subterrânea para o consumo humano, proveniente do Sistema Aquífero Bauru (SAB), vêm apresentando concentrações superiores ao valor de referência para cromo total (CETESB, 2016a).

Ainda que a água de consumo humano seja submetida a tratamento prévio, como ação de prevenção, uma parte da população que consome água do SAB pode ter sido ou é exposta à contaminação natural por cromo. Essa população pode apresentar agravos à saúde, representados, por exemplo, pelo aumento de casos de câncer de estômago, uma vez que esse desfecho tem sido associado à agua contendo cromo hexavalente (ATSDR, 2012). De acordo com o monitoramento da CETESB, a fração de cromo hexavalente nas águas do SAB representa 85% da concentração total de cromo, quando considerada a mediana dos resultados (CETESB, 2016a).

Assim, para avaliar a efetividade das ações de prevenção e controle da poluição das águas do SAB é bastante adequado um estudo com base em dados populacionais dos municípios localizados no Planalto Ocidental Paulista, província geomorfológica praticamente coincidente com a área de afloramento das unidades hidrogeológicas que compõem o SAB (Silva, Kiang e Chang, 2005), aquífero de maior importância para a população do interior do estado de São Paulo, por se tratar de um manancial majoritariamente explorado para o abastecimento urbano.

# 2. REVISÃO DA LITERATURA

## 2.1 Padrões de qualidade da água

Padrão de qualidade ambiental é definido como a quantidade ou concentração em massa de uma substância que não deve ser excedida, com base em um valor limite, em um compartimento ambiental (ar, solo ou água), e é frequentemente representado como a média ponderada das concentrações pelo tempo, durante um período estabelecido (Nordberg *et al*., 2009). Por exemplo, o padrão de qualidade da água subterrânea é referido como o “valor limite adotado como requisito normativo de um parâmetro de qualidade de água, estabelecido com base nos valores de referência de qualidade e nos valores máximos permitidos (VMP) para cada um dos usos preponderantes” (CONAMA, 2008).

Desta forma, para se avaliar a evolução da qualidade ambiental da água é necessário estabelecer um padrão de qualidade. Esse padrão segue as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo utilizado como referência o guia de valores para abastecimento público, que tem como objetivo principal a proteção da saúde pública por meio do gerenciamento de risco de substâncias perigosas que podem comprometer a segurança das águas para consumo humano (WHO, 2017).

Da mesma forma que os padrões são derivados para as substâncias presentes no ar e no solo, para a qualidade ambiental da água, o padrão também parte de critérios baseados em risco toxicológico, em função do quanto de um toxicante, pela via de exposição avaliada, atinge um indivíduo e que concentração chega ao órgão-alvo (Umbuzeiro *et al*., 2010; WHO, 2011; Klaassen e Watkins III, 2012).

Posteriormente, para se fixarem os padrões de qualidade da água, são levados em consideração "a disponibilidade de métodos analíticos, de tecnologia de tratamento para remoção dos toxicantes aos níveis desejados, os fatores políticos, econômicos e sociais de cada país, através de processos denominados gerenciamento do risco" (U.S.EPA, 1991).

Nesse contexto, os valores de referência (*guideline values*) derivados pela OMS para a qualidade de água potável podem ser inicialmente compreendidos como critérios de qualidade de água, definidos como valores máximos permitidos (VMP) para cada substância química, possivelmente presente na água. Esses valores se baseiam no consumo diário de água, no peso corpóreo médio e na expectativa de vida da população, incluindo diferentes sensibilidades durante os diversos estágios da vida (Umbuzeiro *et al*., 2010; WHO, 2017).

Para se calcular os valores de ingestão diária tolerável (IDT) e de doses de referência (DRf) ou de ingestão diária aceitável (IDA), que são utilizados na derivação dos valores de referência da OMS, utiliza-se a Equação 2.1 (WHO, 2011; Klaassen e Watkins III, 2012).

$$DRf\left(\frac{mg}{kg \cdot dia}\right) = \frac{NOAEL\ ou\ LOAEL}{FI \cdot FM} \tag{2.1}$$

Onde,

NOAEL = nível de efeito adverso não observado (do inglês *no-observed-adverse-effect level*)
LOAEL = menor nível onde se observa efeito adverso (do inglês *lowest-observed-adverse-effect level*)
FI = fator de incerteza
FM = fator modificador

Por conseguinte, com base na ingestão diária tolerável (IDT), o critério de qualidade de água ou Valor Máximo Permitido (VMP) das substâncias químicas não genotóxicas (com limiar de efeito) é geralmente calculado, em miligramas por litro, através da Equação 2.2 (WHO, 2011).

$$VMP\ \left(\frac{mg}{L}\right) = \frac{(IDT \cdot PC \cdot FR)}{C} \tag{2.2}$$

Onde,

IDT = ingestão diária tolerável (mg/kg de peso/dia)
PC = peso corpóreo, em kg
FR = fração do ingresso relativa à via de consumo por água subterrânea
C = consumo diário de água em litros/dia

Por exemplo, para uma determinada substância química que apresente uma IDT de 0,1 mg/kg e que alcance um indivíduo com 60 kg de peso corpóreo, considerando uma fração de ingresso de 0,1, e um consumo diário de 2 litros de água, o VMP para o toxicante será de 0,3 mg/L. Isso significa que um indivíduo pode ingerir água contendo até 0,3 mg/L da substância química, por toda a vida, sem sofrer efeito adverso, com base nos conhecimentos da época em que o valor foi derivado (Umbuzeiro *et al*., 2010).

Os padrões brasileiros de qualidade ambiental, por sua vez, estão dispostos na Política Nacional do Meio Ambiente (PNMA), Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981, que estabeleceu critérios e padrões de qualidade e de normas relativas ao uso e manejo de recursos ambientais (Brasil, 1981).

Entretanto, a questão da qualidade da água para consumo humano, no Brasil, surge a partir da década de 1920 quando da criação do Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP), instituída pelo Decreto-Lei Nº 3.987, com base na chamada “Reforma Carlos Chagas”, a qual reorganizou os serviços de saúde no País (Ministério da Saúde, 2005).

Décadas depois, em 1961, o governo federal regulamenta a Lei nº 2.314/1954, que estabelece as normas gerais sobre defesa e proteção da saúde, e promulga o Código Nacional de Saúde por meio do Decreto nº 49.974/1961. Destaca-se que é a partir da década de 1960 com a promulgação do Código Nacional de Saúde que aparece o termo “riscos da saúde” (no Art. 52 do Decreto nº 49.974/1961). Portanto, depreende-se que os padrões, desde então, são fixados com base em risco à saúde humana e, em alguns casos, em características organolépticas da água, conforme orientação da OMS (Ministério da Saúde, 2005; WHO, 2017).

As discussões sobre os padrões específicos para a qualidade da água para o consumo humano datam de meados da década de 1970, culminando no Decreto Federal nº 79.367, de 9 de março de 1977, que estabeleceu a competência do Ministério da Saúde sobre a definição do padrão de potabilidade da água de consumo humano (Brasil, 1977; Ministério da Saúde, 2005).

Ainda de acordo com o Decreto Federal nº 79.367/1977, as Secretarias de Saúde ou órgãos equivalentes eram obrigadas a manter um registro permanente de informações sobre a qualidade da água dos sistemas de abastecimento público, assim como notificar ao Ministério da Saúde, a ocorrência de fato epidemiológico que pudesse estar relacionado com o comprometimento da qualidade de água fornecida (Brasil, 1977).

Relacionado àquele decreto, está a Portaria nº 56, de 14 de março de 1977, a qual aprovou as normas e o padrão nacional de potabilidade da água para consumo humano. A portaria é reconhecida como a primeira legislação federal brasileira sobre potabilidade de água para consumo humano editado pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2005).

Tendo como base o “Programa Nacional de Vigilância de Qualidade de Água para Consumo Humano” aprovado pelo Decreto Federal nº 92.752/1986, a Portaria Nº 36/MS/GM, de 19 de janeiro de 1990, revisou diversos pontos da Portaria nº 56/77, sendo que mesmo a Portaria MS/GM n.º 36/1990 também foi revisada em 2000, pela então recém-formada Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), a qual desenvolvia ações de vigilância da qualidade da água para consumo humano, com destaque para a criação de um sistema de Informação de vigilância da qualidade da água para consumo humano (SISAGUA). O resultado foi a publicação da Portaria MS nº 1.469, de 20 de dezembro de 2000 (Ministério da Saúde, 2005).

Com a instituição da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), no âmbito do Ministério da Saúde, a Portaria MS nº 1.469/2000 foi revogada passando a vigorar a Portaria MS n° 518, de 25 de março de 2004, a qual foi substituída, posteriormente, por nova Portaria do Ministério da Saúde, a nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011 (Ministério da Saúde, 2005; 2011). Atualmente, a Portaria nº 2.914 consta como Anexo XX da Portaria de Consolidação Nº 5, do Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2017, que vigora as normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) (Ministério da Saúde, 2017c).

No contexto ambiental, o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) por meio da Resolução Nº 396, de 3 de abril de 2008, define as diretrizes ambientais para o enquadramento, prevenção e controle da poluição das águas subterrâneas. Nessa Resolução, as águas subterrâneas são classificadas como Classe Especial e Classes 1, 2, 3, 4 e 5, representando, nesta ordem, desde a qualidade especial até a ausência de requisitos de qualidade para o uso (CONAMA, 2008).

Ainda nessa Resolução, os parâmetros a serem selecionados para subsidiar o enquadramento das águas subterrâneas em classes são escolhidos em função dos usos preponderantes (consumo humano, dessedentação de animais, irrigação e recreação), das características hidrogeológicas, hidrogeoquímicas, das fontes de poluição e demais critérios técnicos. Além, disso, a Resolução, em seu Anexo I, apresenta a lista de parâmetros com maior probabilidade de ocorrência em águas subterrâneas e seus respectivos Valores Máximos Permitidos (VMP), em função de cada um dos usos considerados como preponderantes (CONAMA, 2008).

Com relação à “necessidade de prevenção da contaminação do solo visando à manutenção de sua funcionalidade e a proteção da qualidade das águas superficiais e subterrâneas”, o CONAMA por meio da Resolução Nº 420, de 28 de dezembro de 2009, aborda os “critérios e valores orientadores da qualidade do solo quanto à presença de substâncias químicas, estabelecendo diretrizes para o gerenciamento ambiental das áreas contaminadas por essas substâncias em decorrência de atividades antrópicas” (CONAMA, 2009).

Segundo o CONAMA (2009), a avaliação da qualidade do solo, quanto à presença de substâncias químicas, deve ser realizada com base em Valores Orientadores de Referência de Qualidade (VRQs), de Prevenção e de Investigação. Além disso, o CONAMA resolve que os órgãos ambientais, a seu critério e quando tecnicamente justificado, podem estabelecer VRQs para substâncias orgânicas naturalmente presentes, listadas ou não no Anexo II da Resolução Nº 420.

No âmbito do estado de São Paulo, os padrões de qualidade estabelecidos pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), desde 2001, são denominados como valores orientadores para solo e água subterrânea, e definidos como:

> [...] concentrações de substâncias químicas derivadas por meio de critérios numéricos e dados existentes na literatura científica internacional, para subsidiar ações de prevenção e controle da poluição, visando à proteção da qualidade dos solos e das águas subterrâneas e o gerenciamento de áreas contaminadas.[1]

[1] Disponível em: https://cetesb.sp.gov.br/solo/valores-orientadores-para-solo-e-agua-subterranea/.

Essa primeira lista de valores orientadores para solos e águas subterrâneas para o estado de São Paulo contemplava somente 37 substâncias. Contudo, em 2005, foi publicada a revisão e ampliação dos valores orientadores para 84 substâncias, sendo definidos três valores orientadores para solo e água subterrânea: o Valor de Referência de Qualidade (VRQ), que, resumidamente, é a concentração de alguma substância no solo ou na água subterrânea, que define um solo como limpo ou determina a qualidade natural da água subterrânea; o Valor de Prevenção (VP), que, em síntese, é a concentração de determinada substância, acima da qual podem ocorrer alterações prejudiciais à qualidade do solo e da água subterrânea; e o Valor de Intervenção (VI), que, em suma, é a concentração de determinada substância no solo ou na água subterrânea acima da qual existem riscos potenciais à saúde humana, considerando um cenário de exposição genérico (CETESB, 2005).

Quase uma década depois, em 2014, a CETESB revisa a lista dos valores orientadores, em atendimento à Decisão de Diretoria nº 103/2007/C/E, de 22 de junho de 2007. Os valores de intervenção foram derivados por meio da Planilha CETESB de Avaliação de Risco à Saúde Humana, elaborada a partir de equações de exposição, caracterização e quantificação de risco à saúde humana, desenvolvidas pela *United States Environmental Protection Agency* (U.S.EPA), com parametrização às condições locais existentes no estado de São Paulo. Para o cálculo dos valores de intervenção, a CETESB adotou cenários genéricos de exposição (agrícola/área de proteção máxima, residencial e industrial), os quais foram definidos por conjuntos de variáveis das características do meio físico, dos receptores e do tempo de permanência deles no local (CETESB, 2014).

Na revisão dos padrões da CETESB em 2016, em função da falta de dados nacionais, efetuou-se uma correção dos valores internacionais estabelecidos com base em ensaios que avaliam efeitos adversos a receptores ecológicos, sendo

mantidos os mesmos valores orientadores da Resolução CONAMA 420/2009 e da lista de valores orientadores da Decisão de Diretoria 045/2014/E/C/I, de 20/02/2014 (CETESB, 2014; CETESB, 2016b).

É importante mencionar que, embora para o desenvolvimento de padrões nacionais ou estaduais para água de consumo humano, com base no guia da OMS, seja necessária a obtenção de informações sobre as condições ambientais, sociais, culturais, econômicas, dietéticas e outras que afetem o potencial de exposição a uma dada substância, existem limitações no número de estudos científicos próprios de cada país. Isso, portanto, pode gerar subestimação ou superestimação dos padrões de qualidade ambiental para uma dada população exposta a uma determinada substância química (WHO, 2017).

## 2.2 Valores de referência para o cromo

Teores de cromo total (Nº CAS 7440-47-3) são raramente encontrados em águas naturais, geralmente em concentrações menores do que 2 µg/L, embora concentrações superiores a 120 µg/L tenham sido reportadas em alguns estudos. É importante mencionar que níveis de cromo acima de 50 µg/L são letais para diversas espécies de invertebrados aquáticos e não aquáticos (US NAS/NAE, 1972; WHO, 2017) evidenciando a toxicidade dos compostos de cromo para esses organismos.

Considerando que a água destinada ao consumo humano tem de estar isenta de substâncias químicas e de microrganismos em quantidades que representem risco para a saúde, foi proposto em 1958 o primeiro guia de padrões da OMS com o título original *International Standards for Drinking-water*. Esse guia recomendava como concentração máxima permitida para cromo hexavalente (Nº CAS 18540-29-9) em

água potável, o valor de 0,05 mg/L (50 µg/L), baseando-se em efeitos na saúde humana. Esse valor foi mantido nos Padrões Internacionais publicados em 1963, entretanto, não foi revisado na publicação de 1971 (WHO, 2003).

Na primeira edição das diretrizes publicadas pela OMS, em 1984, e denominada *Guidelines for Drinking-water Quality (GDWQ)*, o valor orientador para cromo também foi mantido em 0,05 mg/L. Contudo, devido a dificuldades em analisar, por especiação, a forma hexavalente, o valor de referência foi modificado para cromo total. Embora os dados toxicológicos disponíveis, em 1993, não fossem suficientes para a derivação de um novo valor, a referência de 0,05 mg/L foi questionada em função da conhecida carcinogenicidade do cromo hexavalente ($Cr^{6+}$) pela via inalatória e de sua genotoxicidade (WHO, 2003).

Segundo a OMS, não existem estudos de toxicidade disponíveis para fornecer um embasamento teórico para se definir um NOAEL ou nível de efeito adverso não observado. Além disso, é pouco provável que valores de cromo abaixo de 0,05 mg/L sejam capazes de causar riscos significativos para a saúde humana. Portanto, o valor de referência foi mantido como provisório pela OMS até que informações adicionais para o cromo estejam disponíveis (WHO, 2017).

Comumente, não se definem valores de ingestão diária tolerável (IDT) e de dose de referência (DRf) ou de ingestão diária aceitável (IDA ou ADI – do inglês *acceptable daily intake*) para substâncias carcinogênicas genotóxicas. Isto porque se assume não existirem limites de tolerância para esse tipo de composto. Ou seja, adota-se como premissa que não há dose livre de risco para qualquer nível de exposição à substância avaliada (WHO, 1988; IRIS, 1998; Azevedo e Chasin, 2003; U.S.EPA, 2017).

Desta forma, para o cálculo dos valores orientadores para substâncias carcinogênicas, como parece ser o caso do cromo hexavalente, define-se o ponto de partida (POD – do inglês *point of departure*), que é a dose próxima à parte inferior da curva dose-resposta, abaixo da qual a extrapolação a baixas doses é necessária (Figura 2.1).

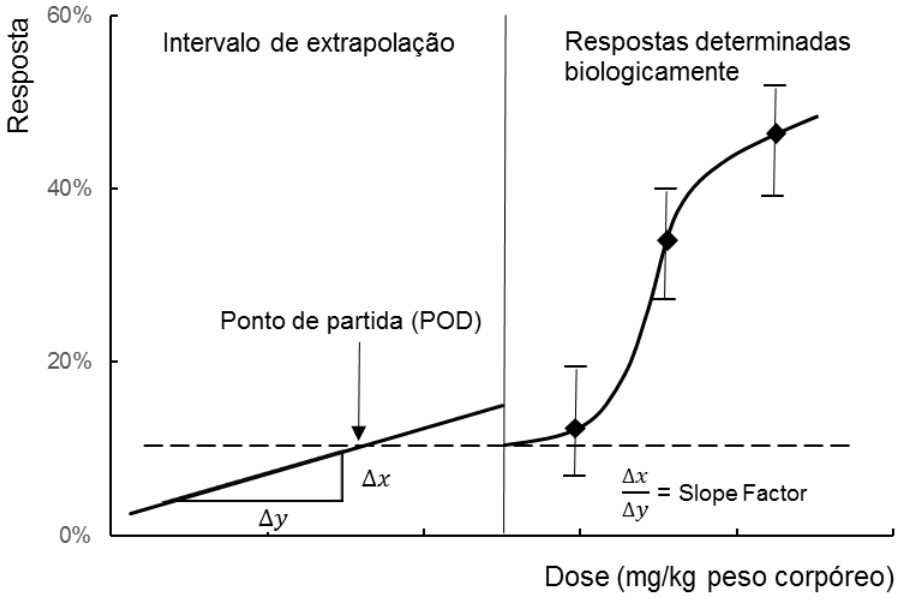



Figura 2.1 - Modelo linearizado utilizado para extrapolar o risco de câncer de uma curva dose-resposta com base no fator potencial de câncer (*cancer slope factor*)

FONTE: adaptado de Klaassen e Watkins III, 2012; U.S.EPA, 2019

A inclinação de curvas dose-resposta ou fator de inclinação (*cancer slope factor*) representa uma estimativa do risco de câncer associado à dose do toxicante (em mg por kg de peso corpóreo) por todos os dias durante a vida inteira do indivíduo exposto (Veiga e Fernandes *In*: Brilhante e Caldas, 1999; Klaassen e Watkins III, 2012; U.S.EPA, 2019).

Baseando-se na hipótese da linearidade para a curva dose-resposta a baixas doses, o valor para o *slope factor* é constante, portanto, o risco será diretamente associado à exposição. Os níveis de risco usualmente aceitáveis estão entre o potencial de ocorrer um caso de câncer adicional em 10.000 e um em 1.000.000 de indivíduos (Azevedo e Chasin, 2003). Nesse contexto, a forma linear da equação de risco carcinogênico para baixas doses, normalmente utilizada, é representada pela Equação 2.3 (Veiga e Fernandes *In*: Brilhante e Caldas, 1999).

$$RC = ICD \cdot SF \tag{2.3}$$

Onde,

RC = Probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer devido à exposição a um carcinógeno.

ICD = Incorporação Crônica Diária de um carcinógeno ao longo de toda a vida (75 anos), em mg/kg/dia.

SF = *Slope Factor* (fator potencial) para o carcinógeno (risco/(mg/kg/dia)).

É importante mencionar que o valor conhecido como fator potencial de câncer (*cancer slope factor*) representa o limite superior da função linear estimada com 95% de confiança na probabilidade de resposta, por unidade de incremento do risco de câncer, para um determinado indivíduo durante toda a vida dele. Logo, em virtude de o fator potencial ser comumente esse limite superior, o risco carcinogênico estimado é, na maioria das vezes, uma superestimativa, que mesmo conservadora, confere uma

forma de se controlar as incertezas do modelo matemático (Veiga e Fernandes. *In*: Brilhante e Caldas, 1999; Azevedo e Chasin, 2003).

Desta forma, o critério de qualidade de água ou Valor Máximo Permitido (VMP) para as substâncias carcinogênicas genotóxicas, ou seja, sem limiar de efeito, pode ser estimado pelo algoritmo descrito pela Equação 2.4 (Kuno, 2010).

$$VMP\ \left(\frac{mg}{L}\right) = \frac{RC \cdot PC}{(q \cdot C)} \tag{2.4}$$

Onde,

RC = risco individual
PC = peso corpóreo (kg)
q = *slope factor* (mg/kg.dia)
C = consumo diário de água (L/dia)

Vale destacar que não é evidente a maneira como a OMS calculou, em 1958, o padrão para água de consumo humano para cromo hexavalente. Diferentemente da OMS, embora não seja comum se definir valores de ingestão diária tolerável (IDT) e de dose de referência (DRf) para substâncias carcinogênicas genotóxicas, a U.S.EPA se baseou principalmente no clássico estudo com ratos de MacKenzie *et al*. (1958) *apud* IRIS (1998), no cálculo da DRf para $Cr^{6+}$. Isto se deve ao fato, que para a U.S.EPA, é discutível a carcinogenicidade do cromo hexavalente.

Utilizando-se o estudo de MacKenzie *et al*. (1958), a agência ambiental americana admitiu como maior concentração para o grupo avaliado, a dose de 25 mg/L de cromo na forma de $K_2CrO_4$. Considerando-se o peso do animal (0,35 kg) e a média diária do consumo de água para ratos (0,035 L/dia), essa dose foi convertida em um NOAEL ou nível de efeito adverso não observado igual a 2,5 mg/kg-dia. Por conseguinte, empregando-se a Equação 2.1 (ver Capítulo 2.1), assumindo-se que existem limiares para certos efeitos tóxicos para a exposição ao cromo hexavalente, por exemplo, a ocorrência de necrose celular, e aplicando-se um fator de incerteza, FI = 300 e um fator modificador, FM = 3 para o NOAEL obtido, a Dose de Referência (DRf) para o $Cr^{6+}$ foi estimada em $3 \times 10^{-3}$ mg/kg-dia pela U.S.EPA (IRIS, 1998).

Contudo, uma investigação conduzida pelo *Integrated Risk Information System* (IRIS) concluiu que a carcinogenicidade do cromo hexavalente por via oral não poderia ser determinada e, por isso, categorizou a substância como Grupo D, ou seja, “não classificável quanto à carcinogenicidade humana”. Nesse grupo estão reunidos os agentes tóxicos que não possuem dados adequados para se apoiar ou refutar a carcinogenicidade humana. Desta forma, o valor de toxicidade não foi derivado para seu *endpoint*[2]. Por isso, a U.S.EPA somente define *slope factor* para via inalatória (IRIS, 1998).

[2] O termo *endpoint* pode ser utilizado para expressar o resultado medido ou observado que indica ou reflete o efeito da situação testada (Klaassen e Watkins, 2012).

Após a finalização da revisão de 1998, visando identificar estudos e publicações científicas que pudessem aprimorar o conhecimento do IRIS sobre o cromo hexavalente, a agência ambiental americana, subsequentemente, buscou informações nos documentos mais recentes, à época, publicados pelas agências de saúde (U.S.EPA, 2014). As principais publicações consultadas pela U.S.EPA, no tocante à toxicidade e epidemiologia do cromo hexavalente, estão apresentadas no Quadro 2.1.

A partir daí, a U.S.EPA fez uma busca sistemática sobre o cromo hexavalente na literatura, identificando os estudos que avaliaram os mecanismos de ação considerados potencialmente relevantes aos efeitos observados após a exposição ao cromo hexavalente. Assim, baseando-se no peso da evidêcia das publicações, foram avaliados 806 estudos, totalizando 3.235 *endpoints* (U.S.EPA, 2014).

Posteriormente, esses resultados foram sumarizados pela U.S.EPA para os principais *endpoints*, como mutações, danos ao ácido desoxirribonucleico (ADN) ou DNA (do inglês *deoxyribonucleic acid*), estresse oxidativo, mudanças nos mecanismos de divisão celular e de apoptose, efeitos epigenéticos e no sitema imune, entre outros, após a exposição ao cromo hexavalente. Isso permitiu a avaliação dos potenciais modos de ação (MOA) – do inglês *Mode of Action* e/ou das vias de efeito adverso (AOP) – do inglês *Adverse Outcome Pathways*, que foram utilizadas para a identificação de perigos e para a avaliação dose-resposta, abordando especificamente questões relevantes sobre suscetibilidade (U.S.EPA, 2014).

Quadro 2.1 - Principais documentos publicados pelas agências de saúde sobre o cromo e consultados pela U.S.EPA

| Título original | Resultados mais relevantes | Referência |
|---|---|---|
| *Chromium in drinking water* | Valor orientador provisório mantido em 0,05 mg/L, devido à indisponibilidade de dados toxicológicos para a derivação de um novo valor. | WHO, 2003 |
| *Report on carcinogens* | Compostos de cromo hexavalente são reconhecidos como carcinógenos humanos, com base em evidências suficientes de carcinogenicidade em humanos. Os compostos de cromo hexavalente ($Cr^{6+}$) causam danos genéticos em uma variedade de organismos de teste. | NTP, 2005 |
| *National primary drinking water regulation [EPA Report]* | A concentração máxima do contaminante – do inglês *Maximum Contaminant Level* (MCL) – foi definida como 0,1 mg/L para cromo (total). Essa concentração também configura como meta de Saúde Pública. Os efeitos potenciais para a saúde pela exposição a longo prazo acima da MCL são as dermatites alérgicas. As descargas provenientes de usinas siderúrgicas e de celulose; e a erosão de depósitos naturais são fontes comuns do contaminante em água potável. | U.S.EPA, 2009 |
| *Guidelines for drinking-water quality* | Também mantido o valor orientador provisório de 0,05 mg/L (50 µg/L). Há evidências de que a relação dose-resposta a baixas doses não é linear, porque o $Cr^{6+}$ é reduzido a $Cr^{3+}$ no estômago e no jejuno. Os compostos de $Cr^{6+}$ são ativos em uma ampla gama de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. | WHO, 2011 |
| *Toxicological profile for chromium* | A população em geral é exposta ao cromo por inalação do ar ambiente e pela ingestão de alimentos e água potável contendo cromo. Entretanto, a biodisponibilidade dos compostos de cromo no ar, na água, no solo ou na matéria vegetal do ambiente contaminado não foi adequadamente estudada. | ATSDR, 2012 |

Após consultar a opinião pública e conduzir uma avaliação adicional do estudo e a integração dos dados, a U.S.EPA revisará essas informações para utilizá-las na identificação do risco e na avaliação dose-resposta (U.S.EPA, 2014). Até o momento, não foram encontradas publicações mais recentes da U.S.EPA sobre o cromo hexavalente.

Uma vez que não existem informações mais recentes e consistentes sobre a carcinogenicidade do cromo hexavalente para humanos, a U.S.EPA mantém como (DRf), o valor publicado em 1998 (IRIS, 1998).

Os valores orientadores da agência ambiental americana, por sua vez, denominados RSLs – do inglês *Regional Screening Levels*, são concentrações baseadas em risco, derivadas de equações padronizadas que combinam assunções sobre as informações de exposição com os dados de toxicidade da U.S.EPA para um determinado contaminante. Os RSLs são atualizados duas vezes por ano. Para cromo hexavalente (Nº CAS 18540-29-9) e cromo trivalente (Nº CAS 16065-83-1), a U.S.EPA definiu como referência os valores de 0,035 µg/L e 22.000 µg/L, respectivamente (U.S.EPA, 2014).

Na tabela dos RSLs, o valor específico para cromo hexavalente (assumindo-se 100% $Cr^{6+}$) é derivado pela multiplicação por 7 do valor de $Cr^{6+}$ do IRIS. Também, é consistente com a interpretação do estado da Califórnia sobre o estudo de Mancuso (1975) *apud* U.S.EPA (1998), que é a base para a compreensão do *cancer slope factor* estimado para o cromo hexavalente.

É importante frisar que a Agência de Proteção Ambiental do Estado da Califórnia (CalEPA) determinou pelo MOA mutagênico que $Cr^{6+}$ por ingestão é provável carcinógeno humano. A CalEPA derivou um *slope factor* oral, com base em um estudo do *National Toxicology Program* (NTP), que teve como resultado um aumento dose-dependente para tumores do intestino delgado em camundongos machos (NTP, 2008).

Uma vez que os valores orientadores são calculados como critérios baseados no risco à saúde humana, a Portaria Nº 36/MS/GM, de 19 de janeiro de 1990, fixou para o cromo, como um "componente inorgânico que afeta a saúde", o valor de potabilidade de 0,05 mg/L, com frequência mínima semestral para amostragem e análise química (Ministério da Saúde, 1990).

Na verdade, todos os valores utilizados pelo Ministério da Saúde, de 1977 a 2017, se baseiam nas diretrizes da ONU, que para cromo total (Nº CAS 7440-47-3), tem-se como valor orientador 0,05 mg/L, não havendo derivação de valores específicos para a população brasileira, considerando as heterogeneidades sociais e as disparidades econômicas das cinco regiões do país (Ministério da Saúde, 1990; 2004, 2005; 2011 e 2017c).

O Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), por seu turno, por meio da Resolução Nº 396, de 3 de abril de 2008, estabelece os parâmetros com maior probabilidade de ocorrência em águas subterrâneas e define seus respectivos Valores Máximos Permitidos (VMP), que para cromo total, assim como na Portaria de Consolidação Nº 5 do Ministério da Saúde, é de 50 µg/L para o consumo humano, como uso preponderante da água. Excetuando-se recreação (VMP = 50 µg/L), os outros dois usos, dessedentação de animais e irrigação, possuem VMP menos restritivos, respectivamente, 1.000 µg/L e 100 µg/L (CONAMA, 2008).

A Resolução CONAMA Nº 420/2009 também estabeleceu para cromo total, o valor de investigação de 50 µg/L para a água subterrânea (Ministério da Saúde, 2004; CONAMA, 2009). Pode-se observar que tanto os VMP da Resolução CONAMA Nº 396/2008, como os valores de intervenção da Resolução CONAMA Nº 420/2009, foram obtidos da mesma base teórica do Ministério da Saúde. Ou seja, a partir dos padrões de potabilidade de substâncias químicas que representam risco à saúde, definidos na Portaria Nº 518/2004 do Ministério da Saúde.

Quanto ao estado de São Paulo, os padrões de qualidade para solos e águas subterrâneas estão estabelecidos pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) desde 2001. Em 2005 foi publicada a revisão e ampliação dos valores orientadores, sendo adotado como valor de intervenção para a água subterrânea, os padrões de potabilidade das substâncias que representam risco à saúde humana, constantes na Portaria MS 518/04 do Ministério da Saúde ou no guia de valores de qualidade para água potável da OMS (CETESB, 2005). Ou seja, mantido o mesmo valor de 50 µg/L de cromo total para a água subterrânea.

Em 2014, a CETESB revisou a lista dos valores orientadores, em atendimento à Decisão de Diretoria nº 103/2007/C/E, de 22 de junho de 2007 e, em novembro de 2016, publica a Decisão de Diretoria nº 256/2016/E, que dispõe sobre a aprovação dos “Valores Orientadores para Solos e Águas Subterrâneas no Estado de São Paulo – 2016”. Nessa nova lista, a CETESB, embora tenha inserido atualizações, para cromo total não houve mudanças, sendo mantidos os valores orientadores da Resolução CONAMA 420/2009, de 50 µg/L de cromo total para a água subterrânea (CETESB, 2016b).

## 2.3 Contaminação geogênica por cromo

Cromo (Cr) ocorre naturalmente nas plantas, em animais, nos solos, nas rochas, nas cinzas e gases vulcânicos e está associado a xistos e argilas, a fosforitos e a rochas ígneas ultramáficas. Por isso, é encontrado em alguns minerais, como o diopsídio e a cromita. O único minério de cromo é a cromita ($FeCr_2O_4$), que é uma mistura de óxidos metálicos contendo, principalmente, ferro (FeO, 32,0%) e cromo ($Cr_2O_3$, 68,0%). As maiores reservas mundiais de cromita estão no Cazaquistão (230 milhões de t), África do Sul (200 milhões de t) e Índia (54 milhões de t) (NRC, 1974; Klein, 2002; DNPM, 2015).

Excetuando-se as áreas de mineração, que são áreas com altos teores de um determinado mineral de importância econômica, a concentração de cromo em rochas varia de 2 a 90 ppm em granitoides, 1.000 a 3.400 ppm em rochas máficas e ultramáficas, sendo as concentrações de cromo muito mais elevadas em basaltos, e 30 a 590 ppm em metapelitos e argilas (Silva *In*: Azevedo e Chasin, 2003; ATSDR, 2012; DNPM, 2015).

Pesquisas evidenciam essa grande variação de teores de cromo na natureza, como em um estudo realizado no Canadá, onde as concentrações de cromo em solos apresentaram variação entre 5 e 1.500 mg/kg (Cary, 1982). Também, um estudo realizado em 1984, nos Estados Unidos, com 1.319 amostras de solo e de outros materiais de superfície, mostrou que as concentrações de cromo variaram entre 1 e 2.000 mg/kg (USGS, 1984). Cabe mencionar que em condritos, os quais são os meteoritos mais comuns, as concentrações de cromo são de, aproximadamente, 3.000 mg/kg (Ahrens, 1965 *apud* NRC, 1974; Klein, 2002).

Concentrações de cromo com menores ordens de grandeza são reportadas em um estudo com diversos tipos de solos provenientes de vinte fontes diferentes, incluindo antigas áreas de mineração de cromita, em Maryland, Pennsylvania, e Virginia, onde as concentrações de cromo variaram entre 4,9 e 71 mg/kg (Beyer e Cromartie, 1987). Inclusive no Brasil, em São Paulo, em estudo realizado pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), foram detectadas concentrações de cromo em latossolos, com variação entre 3 e 137 mg/kg (CETESB, 2015).

No solo, o cromo está comumente presente na forma de óxido insolúvel ($Cr_2O_3.nH_2O$), uma vez que o comportamento mais comum dos metais em solo é o de precipitar em formas menos solúveis devido aos fatores de atenuação que regulam a solubilidade deles, como a adsorção em minerais de argila, em hidróxidos de ferro e manganês e na matéria orgânica (Freeze e Cherry, 1979; WHO, 1988). Contudo, devido à condição ambiental, o cromo pode ocorrer nos estados de oxidação 2+ a 6+, além da forma elementar ($Cr^0$) (WHO, 1988; Silva *In*: Azevedo e Chasin, 2003). Na Figura 2.2, abaixo, é mostrada a relação entre os estados hexavalente e trivalente do cromo no ambiente.

$$Cr_2O_7^{2-} + 14\,H^+ + 6\,e^- \rightarrow 2\,Cr^{3+} + 7\,H_2O$$

(íon dicromato) (cromo trivalente)

Figura 2.2 - Relação entre os estados hexavalente e trivalente do cromo

FONTE: Silva *In*: Azevedo e Chasin, 2003

Sabe-se que a matéria orgânica presente no solo é capaz de reduzir cromo hexavalente a trivalente, conferindo baixa mobilidade para o estado hexavalente do cromo. Além da matéria orgânica, os agentes redutores mais comuns encontrados no ambiente, são: sulfeto de hidrogênio, enxofre, sulfeto de ferro, amônio; e nitrato (Kimbrough *et al*., 1999). Nessas condições, o potencial hidrogeniônico (pH) também afeta a disponibilidade do cromo no solo, sendo que em ambientes alcalinos o estado hexavalente do cromo pode, em contrapartida, ter a mobilidade aumentada. Ressalta-se que a redução de cromo hexavalente em solos e sedimentos orgânicos é mais lenta do que em água, e está subordinada ao tipo e quantidade de material orgânico, bem como ao potencial redox do meio (Silva *In*: Azevedo e Chasin, 2003; ATSDR, 2012).

Deste modo, a presença de cromo no solo somente tem importância toxicológica, em função de maiores concentrações do metal e da presença do estado hexavalente. Nessas circunstâncias, seja a anomalia de cromo deflagrada por causas naturais, ou antrópicas, as concentrações de cromo podem exceder os valores de referência e, portanto, o ambiente apresenta-se contaminado.

Ainda que o cromo possa circular entre a atmosfera, os solos e a água, é nesta última que se encontra a maior preocupação, principalmente para a água subterrânea, pois sob determinadas condições geológicas o cromo pode passar a ter mobilidade no aquífero (Feitosa *et al*., 2008; Bourotte *et al*., 2009).

Todavia, considerando os mecanismos de lixiviação e sorção, são esperadas em água subterrânea, concentrações inferiores a 0,01 mg/L de cromo, devido à baixa mobilidade do cromo, do solo para a água, principalmente na forma hexavalente (Freeze e Cherry, 1979; Feitosa *et al*., 2008). Essas concentrações se justificam, uma vez que a ocorrência natural de cromo em água é dependente de processos de intemperismo, de soluções orgânicas contendo cromo, e de carga e precipitação de sedimentos (Cary, 1982).

Embora a presença de $Cr^{6+}$ em água subterrânea seja relacionada à contaminação de origem antrópica, uma vez que esse metal é empregado em um grande número de aplicações, incluindo galvanoplastia, curtumes, como agente anticorrosivo em sistemas de refrigeração de água, na produção de polpa de papel, e no refino do petróleo, $Cr^{6+}$ de origem natural tem sido encontrado em água subterrânea (Almodovar e Pacheco, 1995; Guertin, Avakian e Jacobs, 2004; Bertolo *et al*., 2009).

Níveis de cromo superiores a 50 µg/L (0,05 mg/L) têm sido reportados em alguns estudos e estas concentrações estão acima do padrão de qualidade ambiental estabelecido pela Organização Mundial da Saúde para cromo total na água de consumo humano, caracterizando uma condição de contaminação geogênica (WHO, 2017).

Por exemplo, nos Estados Unidos, a primeira documentação da ocorrência natural de cromo hexavalente em água subterrânea foi em meados da década de 1970, em Paradise Valley, Maricopa County, no Arizona, onde um estudo do *United States Geological Survey* revelou concentrações de até 220 mg/L, muito superiores aos padrões da OMS (Guertin *et al*., 2004).

A ocorrência natural de cromo hexavalente em água subterrânea tem sido identificada nos seguintes ambientes geológicos dos Estados Unidos: bacias aluviais áridas no sudoeste dos Estados Unidos (Arizona, Califórnia, Novo México, e Nevada), depósitos de cromita (processos intensos de oxidação por serpentinização), salinas em bacias evaporíticas (ambientes com pH muito alcalino: 8,9 a 10,1) e terrenos com rochas ultramáficas. Por exemplo, Dixon, Willows, Livermore, e sul de São Francisco (Guertin *et al*., 2004).

No oeste do deserto de Mojave, região de Sheep Creek, também ocorrem concentrações de cromo hexavalente que excedem os valores orientadores para as águas do estado da Califórnia. Geologicamente, trata-se de um ambiente de depósitos aluvionares com sedimentos provenientes da erosão das rochas de San Gabriel Mountains. A base desses depósitos aluvionares incluem os xistos cinza e verde da Fácies Pelona Schist (Hershey, 1902; Oakeshott, 1958 *apud* Izbicki *et al*. 2008).

Igualmente, em diversas áreas da Grécia, elevadas concentrações de cromo hexavalente em água subterrânea têm sido atribuídas a processos naturais relacionados a aquíferos hospedados em ofiolitos, que apresentam rochas máfico-ultramáficas serpentinizadas (Dermatas *et al*., 2015; Kaprara *et al*., 2015; Kazakis *et al*., 2015 *apud* Pyrgaki *et al*., 2016).

No Brasil, no estado de São Paulo, desde o final da década de 1970, são reconhecidas anomalias de cromo no Aquífero Adamantina, principal unidade hidroestratigráfica do Sistema Aquífero Bauru (SAB). Na região de Jales, por exemplo, foram encontradas evidências de que as anomalias de cromo na água do Aquífero Adamantina teriam origem natural, sendo os teores de cromo distribuídos de forma irregular, tanto temporal quanto espacialmente (Almodovar e Pacheco, 1995). Destaca-se que esse aquífero possui o maior potencial hídrico do SAB (810 $km^3$) e abrange a maioria dos municípios e distritos localizados no Planalto Ocidental Paulista e adjacências (Silva, Kiang e Chang, 2005). Por isso, é um importante manancial subterrâneo para os municpíos da região.

Estudando a mesma localidade, Bertolo *et al*. (2009) concluem que os teores anômalos e naturais de cromo observados na água subterrânea do Aquífero Adamantina, no município de Urânia - SP, e em uma ampla região do oeste do estado de São Paulo, algumas vezes, ultrapassam os Valores Máximos Permitidos (VMP = 50 µg/L) para o metal (CONAMA, 2008; Ministério da Saúde, 2017c), e destacam que as concentrações de cromo total são representadas, em geral, pela forma hexavalente, atestando que a contaminação geogênica da região é por cromo hexavalente.

No período, de 2013 a 2015, foram registrados valores entre 0,45 e 108 µg/L de cromo para as águas do SAB, na região do Planalto Ocidental Paulista (CETESB, 2016a). O fato é que o SAB é composto por rochas sedimentares cretáceas pertencentes ao Grupo Bauru, depositadas sobre o substrato basáltico da Formação Serra Geral. O preenchimento da bacia sedimentar que originou o Grupo Bauru se deu predominantemente por arenitos contendo minerais ferromagnesianos hospedeiros de cromo e em clima semiárido a árido, condicionando a formação dos aquíferos granulares, denominados: Caiuá, Santo Anastácio, Birigui, Adamantina e Marília (Fernandes e Coimbra, 2000; Silva, Kiang e Chang, 2005).

Portanto, pode-se afirmar que o ambiente de formação do sistema aquífero é preponderante quanto à presença do cromo, existindo uma tendência de mobilização do cromo em ambientes aluvionares desérticos e em ambientes relacionados a derrames basálticos ou de fundo oceânico, como os ambientes ofiolíticos. Todavia, a mobilidade do cromo hexavalente é baixa (Feitosa *et al*., 2008). Assim, mais pesquisas foram realizadas para se tentar esclarecer os mecanismos de transporte do cromo hexavalente nesse tipo de aquífero.

Uma explicação para a passagem do cromo da fase sólida para a água subterrânea é a ocorrência de reações geoquímicas complexas, supostamente envolvendo a dissolução de minerais (provavelmente diopsídio cromífero), que contém $Cr^{3+}$, seguida de uma reação redox que oxida o $Cr^{3+}$ a $Cr^{6+}$. Desta forma, uma pequena quantidade adsorvida de $Cr^{6+}$ pode ser liberada na água subterrânea em função das condições de pH do aquífero (Bertolo *et al*., 2009; Bourotte *et al*., 2009; Bertolo *et al*., 2011).

Diversos autores reconhecem que a oxidação pode ocorrer pela redução de óxidos de manganês presentes como minerais em aquíferos, liberando manganês bivalente ($Mn^{2+}$), que posteriormente sofre nova oxidação. Além disso, a ocorrência desta reação é fortemente dependente do pH e do potencial redox das soluções, onde são exigidas condições oxidantes e alcalinas. Ou seja, para ser possível ocorrer $Cr^{6+}$ em água, deve haver uma reação de oxidorredução em pH alcalino envolvendo $Cr^{3+}$ e $Cr^{6+}$ em presença dos pares $H_2O/O_2(aq)$ e $Mn^{2+}/Mn^{4+}$ e em ambientes aquáticos naturais (Richard e Bourg, 1991; Apte, Tare e Bose, 2006; Bertolo *et al*., 2009; Bourotte *et al*., 2009).

Ainda que a produção científica sobre o assunto não seja vasta, a quantificação de cromo total, acima do VMP, em 50 municípios tem suscitado a realização de estudos geológicos e ambientais para a região do Planalto Ocidental Paulista e adjacências. No entanto, não existem estudos epidemiológicos sobre o cromo para a população abastecida por água subterrânea nessa localidade, sendo impossível, até o momento, avaliar se as concentrações anômalas de cromo total foram ou são capazes de causar efeitos adversos à saúde da população em questão (Almodovar e Pacheco, 1995).

## 2.4 Toxicidade do cromo

A toxicidade do cromo é dependente do estado de oxidação do metal. Estudos epidemiológicos e com animais tem consistentemente mostrado que cromo trivalente ($Cr^{3+}$) inorgânico não é tóxico e é não carcinogênico, mas cromo hexavalente ($Cr^{6+}$) é a forma tóxica e mutagênica do cromo (IARC, 1990; ATSDR, 2012). Por isso, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 1990) o classifica como carcinogênico para humanos ou Grupo 1, sendo essa categoria utilizada somente quando há evidência suficiente de carcinogenicidade em humanos.

Contudo, a *United States Environmental Protection Agency* (U.S.EPA) classifica $Cr^{6+}$, por via oral, como Grupo D, ou sem evidências de ser carcinogênico para humanos (IRIS, 1998), tornando a questão discutível. Ainda assim, a U.S.EPA (2005) afirma que o modo de ação (MOA) mutagênico para a carcinogenicidade químico-induzida do cromo hexavalente é considerado relevante para todas as populações e fases de vida.

Supõe-se que um dos fatores que concorrem para a elevada toxicidade do $Cr^{6+}$ seja a habilidade do íon metálico em atravessar membranas celulares, porque em pH fisiológico, cromo hexavalente ocorre como ânion cromato ($CrO_4^{2-}$), de estrutura tetraédrica, assemelhando-se aos ânions naturais sulfato ($SO_4^{2-}$) e fosfato ($PO_4^{3-}$), os quais são reconhecidamente capazes de atravessar os canais da membrana celular (ATSDR, 2012).

Embora a maior parte do $Cr^{6+}$ seja reduzida a $Cr^{3+}$ no interior da célula, a forma hexavalente pode persistir sob condições em que há baixa concentração de compostos redutores. Em sistemas biológicos a redução do $Cr^{6+}$ a $Cr^{3+}$ é dependente do pH e ocorre de modo espontâneo, com potencial de redução, $E^0$ = 1,33 V. No

entanto, formam-se complexos intermediários de $Cr^{5+}$ e $Cr^{4+}$, que são agentes oxidantes relativamente fortes em pH fisiológico (Ferreira, 2002; Silva *In*: Azevedo e Chasin, 2003; Zhitkovich, 2011).

Esses intermediários possuem potencial de interação com os substratos biológicos. Por isso, eles têm sido estudados na tentativa de se compreender o modo de ação (MOA) do cromo hexavalente na carcinogenicidade e mutagenicidade. É importante mencionar que os efeitos das substâncias químicas mutagênicas estão associados a exposições de longo prazo (Zhitkovich, 2011; ATSDR, 2012). Ou seja, esses efeitos são dependentes de um período de latência prolongado.

No tocante aos efeitos sistêmicos para exposições ocupacionais a cromo hexavalente, os efeitos respiratórios têm sido reportados como mais relevantes. Por exemplo, em uma comparação dos valores de LOAEL (do inglês *lowest-observed-adverse-effect level*) ou menor nível onde se observa efeito adverso para efeitos respiratórios, renais e gastrointestinais em trabalhadores, o efeito respiratório foi identificado como o mais sensível para exposição crônica por inalação de aerossóis e névoas de compostos de cromo hexavalente (ATSDR, 2012).

Por outro lado, em alguns estudos, a exposição ambiental ao cromo hexavalente na água de consumo humano resultou em aumento estatisticamente significativo do risco de câncer de estômago para populações expostas (ATSDR, 2012). Isso evidencia que os efeitos gastrintestinais mais graves podem estar associados ao câncer de estômago e do intestino delgado (IARC, 1990; ATSDR, 2012; Thompson *et al*., 2012; Thompson *et al*., 2013).

Por conseguinte, nas sessões a seguir serão discutidos os achados intraespecíficos e interespecíficos no contexto da toxicocinética, particularmente no que diz respeito ao mecanismo de redução do cromo hexavalente para cromo trivalente no trato gastrointestinal (TGI) e seus efeitos sistêmicos, bem como da toxicodinâmica e os mecanismos do estresse oxidativo com proliferação de células cancerosas.

### 2.4.1 Toxicocinética

A toxicocinética descreve para qualquer xenobiótico que ingresse em um organismo, as seguintes fases: absorção, distribuição e eliminação, incluindo biotransformação e excreção (Klaassen e Watkins III, 2012). A compreensão sobre essas fases é proporcionada por modelos e cálculos matemáticos que são capazes de prever o quanto de um agente tóxico estará no órgão-alvo ou sítio de ação ao longo do tempo, após sua absorção (Azevedo e Chasin, 2003).

Nesse contexto, o modelo metabólico de Clarkson para o cromo (Figura 2.3) prevê as seguintes vias de introdução: dérmica, inalatória e ingestão, enquanto aos órgãos-alvo, são reconhecidamente a pele e os pulmões, principalmente, no caso de exposições ocupacionais. Cabe mencionar que o trato gastrointestinal (TGI) tem sido estudado para a compreensão das exposições ambientais por via hídrica e dos possíveis efeitos em órgãos como o estômago e o duodeno (Clarkson *et al*., 1988; Zhitkovich, 2011; ATSDR, 2012).

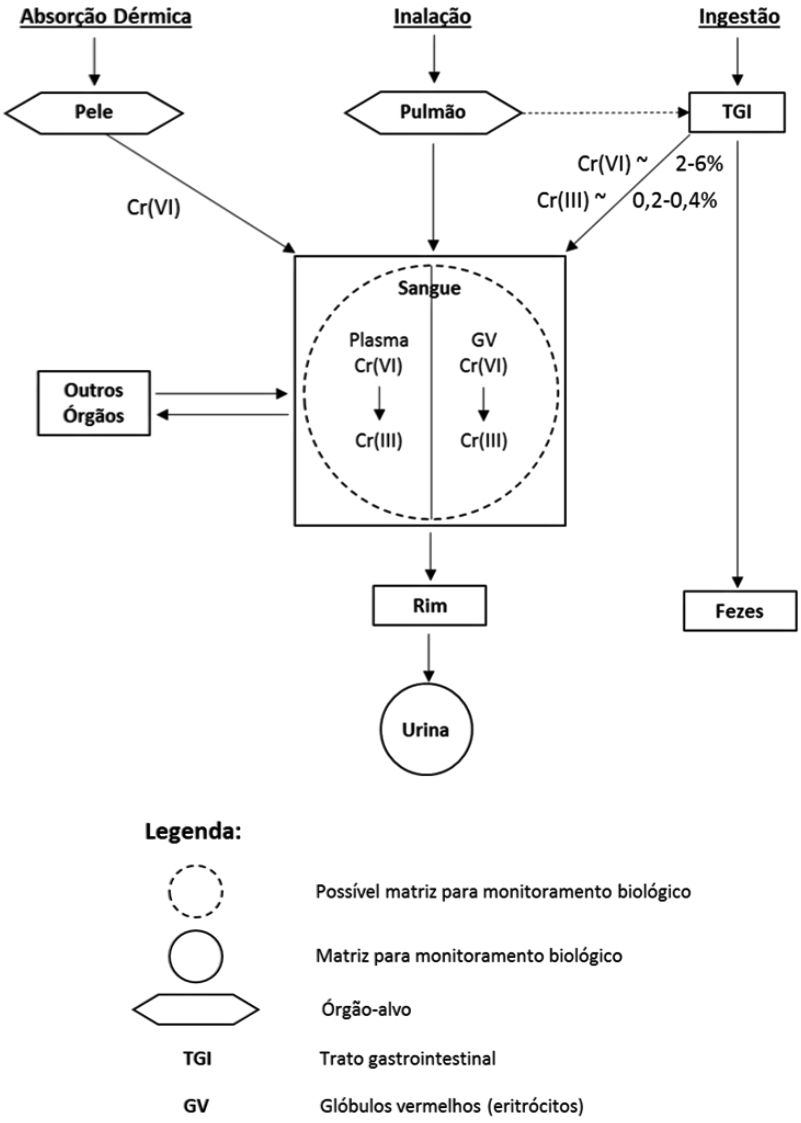



Figura 2.3 - Modelo metabólico para cromo

FONTE: modificado de Clarkson *et al*., 1988

No tocante à exposição dérmica, ambas as espécies de cromo, $Cr^{3+}$ e $Cr^{6+}$, podem penetrar através da pele humana, particularmente, quando há qualquer solução de continuidade da pele (por exemplo, feridas). Contudo, a velocidade de absorção dérmica é dependente das propriedades físico-químicas das espécies, do veículo e da integridade da pele. Estudos evidenciam toxicidade sistêmica para

exposição dérmica a compostos de cromo, indicando importante absorção cutânea (WHO, 2003; ATSDR, 2012).

A absorção de compostos de cromo inaláveis, por sua vez, é dependente de fatores que incluem propriedades físicas e químicas das partículas. Por exemplo, o estado de oxidação, o tamanho e a solubilidade das partículas, além da atividade dos macrófagos presentes no espaço alveolar. Muitos estudos mostram que os compostos de cromo hexavalente são mais rapidamente absorvidos nos pulmões do que os compostos de cromo trivalente. Isto se deve ao fato de existirem diferenças na capacidade dos compostos em atravessar membranas biológicas (ATSDR, 2012).

O metabolismo do cromo verificado *in vitro* e *in vivo*, em pulmões de ratos, indicou que cromo hexavalente pode ser reduzido a cromo trivalente pelo ascorbato, diminuindo o tempo de permanência do $Cr^{6+}$ no sistema respiratório. Na verdade, esse é o primeiro mecanismo de defesa pulmonar contra agentes oxidantes (ATSDR, 2012). No entanto, quando se esgota o ascorbato, o cromo hexavalente pode ser reduzido pela glutationa, resultando em maior tempo de residência do cromo nos pulmões por ser uma reação mais lenta (Suzuki e Fukuda, 1990).

É importante mencionar que embora os estudos sobre exposição humana ao cromo refiram-se, predominantemente, ao acúmulo do metal nos pulmões, como consequência da inalação em ambientes ocupacionais (WHO, 2003), em ratos (Fischer-344), nenhuma concentração de cromo foi detectada nos pulmões desses animais, após a exposição à água contendo cromo (Coogan *et al*. 1991a;). Este experimento serviu para simular as exposições ocupacionais, por via oral, em humanos.

No que tange ao transporte através de membranas, cromo hexavalente atravessa facilmente a membrana celular via sistemas transportadores de íons e uma vez no interior da célula, $Cr^{6+}$ é reduzido a $Cr^{3+}$. Tióis, incluindo glutationa e cisteína, ácido ascórbico, citocromo P-450, DT-diaforase e NADH: ubiquinona oxidorredutase (Complexo I da membrana mitocondrial) foram identificados como sendo componentes intracelulares capazes de reduzir cromo hexavalente (Clarkson *et al*., 1988). Com base nesse mecanismo de transporte, pode-se afirmar que o cromo é pobremente absorvido no TGI, mas a absorção do cromo nesse sítio é dependente do grau de redução do $Cr^{6+}$ para $Cr^{3+}$. Embora pouco absorvido pelo TGI, o principal local de absorção do cromo parece ser o jejuno (Donaldson e Barreras, 1966; ATSDR, 2012).

Estudos quantitativos sobre a absorção gastrointestinal de cromo estimam que a fração de absorção seja inferior a 10% da dose ingerida (ATSDR, 2012). O modelo metabólico de Clarkson *et al*. (1988), por exemplo, define que 0,2 a 0,4% de uma dose de cromo trivalente ingerida é absorvida no TGI. Enquanto isso, a captação de cromo hexavalente é predominante, uma vez que 2 a 6% da dose ministrada são absorvidos. Outros estudos mostram que, aproximadamente, de 2 a 10% de cromo hexavalente, na forma de íons cromato e dicromato, são absorvidos pelo TGI (WHO, 2003).

Contudo, Zhitkovich (2011) reporta que entre 10 e 20% das concentrações ambientais de cromo hexavalente, por via oral, escapam da destoxificação gástrica, atingindo o intestino delgado. Para esse autor, a absorção do cromo no TGI também é afetada pelo estado nutricional do indivíduo, sendo que a fração de absorção do $Cr^{6+}$ é maior quando a ingestão de $Cr^{3+}$ na dieta é menor. Além disso, as concentrações plasmáticas máximas de cromo ocorrem dentro de 2 horas após uma dose oral de cromo solúvel, sendo que a absorção do cromo ocorre na porção superior do intestino delgado (no duodeno e parte do jejuno) (Zhitkovich, 2011).

Após ser absorvido no estômago ou por outra via de introdução, o cromo é distribuído através do sangue, especialmente pela glicoproteína transferrina nos eritrócitos, sendo essa distribuição aproximadamente igual para todos os tecidos. Entretanto, as maiores concentrações de cromo são encontradas nos rins e no fígado (Hopkins, 1965; ATSDR, 2012). Em ratos expostos a doses da ordem de 5,0 mg/kg/dia por via oral de cromo hexavalente, foram observadas variações significativas nas atividades séricas das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e na creatina quinase (NTP, 2008; NTP, 2007 *apud* ATSDR, 2012).

Todavia, o estômago e o duodeno parecem ser os órgãos mais afetados pelos efeitos genotóxicos por via enteral, em função do mecanismo de redução do cromo hexavalente a trivalente, como será discutido no Capítulo 2.4.3. Estudos com animais e células humanas têm reportado mecanismos mutagênicos na carcinogenicidade do cromo hexavalente para o TGI, na ingestão de água contendo cromo hexavalente (Zhitkovich, 2011; ATSDR, 2012).

Quanto às vias de eliminação, o cromo é excretado preferencialmente na urina, embora menores quantidades sejam encontradas nas fezes. Pela via de ingresso por ingestão, dada a baixa absorção de compostos de cromo, a principal via de excreção após a exposição oral é através das fezes (Hopkins, 1965; ATSDR, 2012). Cabe mencionar que para doses maiores de cromo, a urina é a matriz de primeira escolha para o monitoramento biológico (Clarkson *et al.*, 1988).

Nesse contexto, pode-se mencionar que os níveis urinários normais de cromo em humanos encontram-se entre 0,24 e 1,8 µg/L., mas em trabalhadores expostos a 0,05-1,7 mg/m³ de cromo trivalente, na forma de sulfato de cromo, e a 0,01-0,1 mg/m³ de cromo hexavalente, como cromato de potássio, foram observadas concentrações urinárias de 0,0247 a 0,037 mg/L de cromo trivalente. Uma parte do cromo inalado é excretada através das fezes. Cita-se que os indivíduos expostos predominantemente a

cromo hexavalente apresentaram níveis urinários de cromo mais elevados do que os expostos a cromo trivalente, indicando maior absorção da forma hexavalente (ATSDR, 2012). Embora os compostos de cromo hexavalente possam se ligar a macromoléculas que são excretadas na urina (Coogan *et al*. 1991b), a análise do metal em urina não detecta comumente a forma hexavalente, evidenciando a rápida redução do $Cr^{6+}$ a $Cr^{3+}$ antes de sua excreção (ATSDR, 2012).

### 2.4.2 Toxicodinâmica

A toxicodinâmica é o estudo da natureza da ação tóxica e diz respeito aos mecanismos de ação e interações do toxicante no interior do organismo, descrevendo os processos que ocorrem nos órgãos-alvo, tecidos, células e nos níveis moleculares (Klaassen e Watkins III, 2012), envolvendo o modo de ação (MOA) e os metabólitos de um ou de diversos xenobióticos (Azevedo e Chasin, 2003).

Na corrente pesquisa, a discussão sobre a toxicodinâmica está voltada ao cromo hexavalente ($Cr^{6+}$), uma vez que os compostos de cromo trivalente ($Cr^{3+}$) apresentam toxicidade muito baixa e não parecem ser causa de efeitos adversos à saúde. Na verdade, cromo trivalente deve ser considerado como um elemento essencial, pois sua deficiência pode comprometer o metabolismo da glicose, com diminuição da ação da insulina (NRC, 1974; ATSDR, 2012).

Nesse contexto, descreve-se que a toxicidade do cromo hexavalente em relação ao cromo trivalente, como visto no capítulo anterior, está provavelmente associada a dois fatores: 1) o potencial de redução do cromo hexavalente (Ferreira, 2002; Levina e Lay, 2005); e 2) a maior habilidade do cromo hexavalente em atravessar membranas celulares (Costa, 2003). Cabe mencionar que a reação de

redução do cromo hexavalente é o processo de destoxificação, o qual produz intermediários ativos, capazes de formar aductos de DNA, potencialmente mutagênicos (Zhitkovich, 2011).

As seguintes respostas tóxicas ou efeitos à saúde mais relevantes, relacionados com a exposição aos compostos do cromo hexavalente, são: respiratórios, gastrointestinais, nefrológicos, imunológicos e genotóxicos (ATSDR, 2012).

Os efeitos bioquímicos e fisiológicos aqui descritos estão associados aos mecanismos de ação do cromo hexavalente pelas vias de exposição mais estudadas, que são a inalatória e a oral. É importante mencionar que os mecanismos de ação tóxica ao cromo hexavalente, discutidos nesse capítulo, envolvem processos enzimáticos, inflamatórios e falhas no reparo molecular, celular e tecidual, como a necrose celular e a carcinogenicidade, tanto em humanos como em animais de experimentação (NRC, 1974; Clochesy, 1984; IARC, 1990; Loubières *et al*. 1999; NTP, 2008; ATSDR, 2012; Thompson *et al*., 2012).

Nesse contexto, as reações enzimáticas ocorrem por meio da interação com agentes redutores, como a glutationa, no interior do órgão-alvo. Por exemplo, grande parte do cromo hexavalente absorvido, por via oral, sofre eliminação pré-sistêmica durante a passagem pela mucosa gastrintestinal e pelo fígado, ocorrendo, por consequência, a diminuição da disponibilidade sistêmica do cromo hexavalente. É importante destacar que o fígado, os eritrócitos e o sangue, o fluido epitelial pulmonar, os macrófagos alveolares e as células do parênquima periférico têm a capacidade de reduzir $Cr^{6+}$ a $Cr^{3+}$ (De Flora *et al*., 1997 *apud* ATSDR, 2012).

Com relação aos processos inflamatórios desencadeados por compostos de cromo hexavalente, pode-se incluir a imunomodulação pela supressão da produção de anticorpos, a hipersensibilidade pulmonar e de contato, e a imunidade adquirida, denotada pelo aumento na proliferação de linfócitos T citotóxicos e B, produtores de imunoglobulinas (Ig) (Snyder e Valle, 1991 *apud* ATSDR, 2012; Klaassen e Watkins III, 2012).

Desta forma, como efeitos observados no sistema respiratório em humanos, estudos evidenciam: atrofia da mucosa nasal, leve diminuição da função pulmonar, infiltração intersticial crônica, caracterizada por infiltração de células inflamatórias em septos alveolares, e hiperplasia de pneumócitos tipo II (Lindberg e Hedenstierna, 1983; ATSDR, 2012). Todavia, é importante mencionar que o cromo não é diretamente absorvido nos pulmões, uma vez que seu *clearance*[3] ocorre através da redução de cromo hexavalente a trivalente por macrófagos presentes no pulmão, com posterior remoção pela "escada rolante" mucociliar (De Flora e Wetterhahn, 1989), e ingresso no TGI. Nesse contexto, é importante rememorar que o cromo é fracamente absorvido no estômago, sendo que o primeiro órgão-alvo parece ser o intestino delgado (Donaldson e Barreras, 1966; Zhitkovich, 2011).

Precisamente, quanto aos efeitos gastrointestinais, também é necessário considerar a via de ingresso, o tempo de exposição e a biodisponibilidade do cromo hexavalente nos órgãos-alvo. Por exemplo, efeitos gastrointestinais, como dores abdominais, úlcera duodenal e gastrite, têm sido associados com exposições ocupacionais agudas de humanos, por via inalatória, a massivas concentrações de compostos de cromo hexavalente. Todavia, informações relativas aos efeitos

[3] O *clearance* caracteriza a eficiência da remoção de um xenobiótico do organismo (Klaassen e Watkins III, 2012).

gastrointestinais em animais após a exposição por inalação ao cromo hexavalente ou seus compostos são limitadas (ATSDR, 2012).

Por outro lado, em ratos (Fischer-344) e camundongos (B6C3F1) são descritos efeitos por via oral, como atrofia vilosa, hiperplasia epitelial do duodeno, hiperplasia das células das criptas no duodeno e no jejuno, além de infiltração histiocitária nas vilosidades do duodeno (NTP, 2008; ATSDR, 2012; Thompson *et al*., 2012).

Em humanos, os achados relacionados com a exposição aguda por via enteral, são: hemorragia intestinal e gastrointestinal, e necrose. Por exemplo, a exposição oral aguda para humanos a doses letais de cromo hexavalente, como 7,5 mg/kg de dicromato de potássio e 357 mg/kg de ácido crômico são capazes de produzir efeitos gastrointestinais adversos, incluindo dor abdominal, vômitos, ulceração gastrointestinal, hemorragia e necrose, além de diarreia sanguinolenta e morte (Kaufman *et al*., 1970; Clochesy, 1984).

Os efeitos gastrointestinais associados com exposição oral crônica ao cromo hexavalente também têm sido reportados para humanos, incluindo sinais e sintomas semelhantes aos da exposição aguda, como úlcera oral, diarreia, dor abdominal, indigestão e vômitos, além de infiltrado celular histiocitário do duodeno e, adicionalmente, câncer (Zhang e Li, 1987; IARC, 1990; Loubières *et al*. 1999; NTP, 2008; ATSDR, 2012).

Quanto aos efeitos nefrológicos, pela via inalatória, estudos de função renal em trabalhadores expostos a cromo hexavalente não reportaram alterações na fisiologia dos rins ou tiveram resultados equivocados e até mesmo sem significância estatística (ATSDR, 2012). Com relação à exposição oral, pesquisas reportam necrose dos túbulos renais e lesões renais nos túbulos contornados proximais, ocorrendo tanto em animais de experimento, como em humanos (NRC, 1974; Clochesy, 1984; WHO, 1988). Insuficiência renal aguda e necrose tubular aguda, também, foram reportadas

em humanos (Saryan e Reedy, 1988; Loubières *et al*. 1999; ATSDR, 2012). Além disso, em um estudo com 99 trabalhadores expostos a compostos de cromo foi reportada a excreção de β-glicuronidase, além de proteína e lisozima na urina (Franchini *et al*., 1978).

No que tange aos efeitos imunológicos pela via inalatória, são reportados em ratos (Fischer-344), por exemplo, o aumento de neutrófilos e monócitos, bem como a diminuição de macrófagos no fluido de lavagem broncoalveolar, além do decréscimo nos níveis de citocinas (Cohen *et al*., 1998 *apud* ATSDR, 2012). O aumento na atividade de macrófagos também foi reportado em animais de experimento (Glaser *et al*., 1985 *apud* ATSDR, 2012). Em humanos, por sua vez, os efeitos imunológicos observados para a via inalatória se resumem ao acréscimo na resposta dos mononucleócitos do sangue periférico (Mignini *et al*., 2004 *apud* ATSDR, 2012).

Quanto à exposição por via oral, o único efeito relatado, em humanos, para o sistema imunológico, foi a exacerbação da dermatite de contato em indivíduos sensíveis ao cromo. Por outro lado, os efeitos imunológicos encontrados em animais de experimento foram: infiltração de células histiocíticas de linfonodos pancreáticos em ratos (Fischer-344), machos e fêmeas, e infiltrado histiocítico dos linfonodos mesentéricos em camundongos (B6C3F1) (ATSDR, 2012). O aumento na proliferação de linfócitos T e B em resposta a mitógenos e antígenos também foi reportado em ratos (Fischer-344) (Snyder e Valle, 1991 *apud* ATSDR, 2012).

Como efeito importante na toxicidade do cromo, por via oral, as respostas bioquímicas para a carcinogenicidade e mutagênese dos compostos de cromo hexavalente serão, particularmente, discutidas a seguir.

### 2.4.3 Carcinogênese

O processo de carcinogênese química é um mecanismo especial de toxicidade, em que substâncias químicas genotóxicas podem agir especificamente na fase de iniciação, como potente agente mutagênico, e na promoção de tumores, envolvendo, principalmente, a ativação da transcrição de genes (Azevedo e Chasin, 2003). Esse processo envolve a função inapropriada de diversos mecanismos de reparo, que incluem falhas no reparo ao DNA, na apoptose e no encerramento da proliferação celular (Klaassen e Watkins III, 2012) que vão levar ao câncer. Portanto, o câncer é uma doença causada pela combinação entre mutações que ativam oncogenes e a inativação dos genes supressores de tumores (Zhitkovich, 2011). Contudo, nem todas as substâncias carcinogênicas são genotóxicas, sendo os genotóxicos caracterizados como substâncias químicas que exercem a carcinogenicidade via indução de mutações (Nohmi, 2018), como parece ser o caso dos compostos do cromo hexavalente.

Hipóteses sobre os mecanismos da carcinogenicidade do cromo hexavalente, por via oral, têm sido discutidas. De acordo com Zhitkovich (2011), por exemplo, cromo hexavalente não apresenta capacidade de danificar diretamente o DNA, sendo necessária a ativação redutiva para sua atividade genotóxica (Figura 2.4). É importante mencionar que se a exposição é dose-dependente ela não pode ser considerada linear, mas esse autor tenta explicar que há uma hipótese envolvendo dois modos de ação (MOA) para a carcinogênese do cromo hexavalente, mas sem deixar clara tal condição.

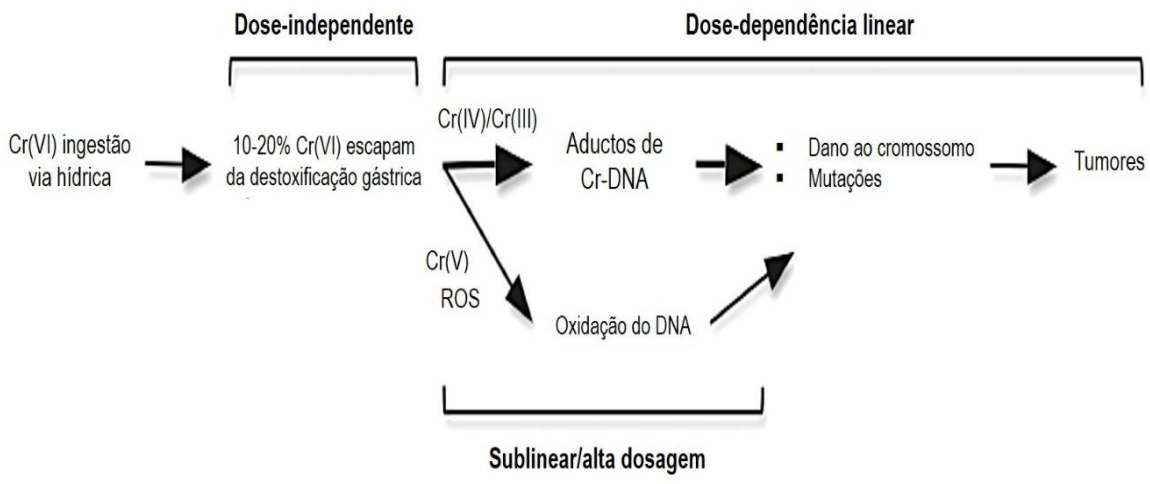



Figura 2.4 - Hipótese para genotoxicidade do cromo hexavalente por via oral

FONTE: adaptado de Zhitkovich, 2011

Durante a redução do cromo hexavalente a cromo trivalente, no trato gastrointestinal (TGI), são formadas espécies intermediárias do cromo, 4+ e 5+, que estão envolvidas, respectivamente, na formação de aductos de Cr-DNA e no processo de estresse oxidativo, com a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) – do inglês *reactive oxygen species* (Bose *et al*., 1998; Zhitkovich, 2011; ATSDR, 2012).

Em função dos níveis de produção de ROS, o estresse oxidativo induzido por $Cr^{6+}$ pode levar à morte celular (citotoxicidade) ou à formação de tumores (carcinogenicidade). Maiores níveis de produção de ROS vão atingir diretamente os lipídios e o DNA, causando peroxidação lipídica e danos no DNA, levando a célula à morte por apoptose ou necrose. É possível que baixas doses de $Cr^{6+}$, por via hídrica, induzam níveis cronicamente elevados de ROS, que contribuem para iniciar a formação de um tumor, causando mutações no DNA, o que leva ao aumento da proliferação celular, a alteração do epigenoma, a inibição da apoptose celular e a promoção da progressão do tumor (Sun *et al*., 2015).

É importante mencionar que o processo de redução do cromo hexavalente é bastante complexo e ainda não bem estabelecido, mas paradoxalmente, é a primeira linha de defesa do organismo contra o cromo hexavalente, por via entérica, onde o suco gástrico e o ascorbato têm importante papel na destoxificação gástrica (Samitz, 1970 *apud* ATSDR, 2012; De Flora *et al*., 1987a *apud* ATSDR, 2012).

Estudos com humanos voluntários e sobre a cinética de redução do cromo hexavalente não foram suficientes para provar com exatidão o processo de destoxificação gástrica como desencadeante da genotoxicidade. Destacam-se três, os fatores que influenciam na dimensão da redução de $Cr^{6+}$ a $Cr^{3+}$, no estômago: a sua capacidade de redução, a taxa de redução e o tempo de esvaziamento. Além disso, a destoxificação gástrica de $Cr^{6+}$ é incompleta (10 a 20% do $Cr^{6+}$ escapam no processo), sugerindo que sua absorção e metabolismo genotóxico ocorram no intestino delgado (Zhitkovich, 2011).

Nesse contexto, cita-se um experimento, com duração de 90 dias, em que camundongos (B6C3F1) foram expostos a água contendo cromo hexavalente, a doses que variaram entre 0,3 e 520 mg/L de dicromato de sódio dihidratado. Lesões intestinais, como vacuolização citoplasmática das vilosidades, foram observadas a doses de 60 mg/L, enquanto atrofia, apoptose e hiperplasia da cripta ficaram evidentes a doses superiores a 170 mg/L, contudo, os níveis de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG), que é um indicador do dano oxidativo do DNA, não foram alterados (Thompson *et al*., 2011). Isso pode ocorrer porque grande parte do $Cr^{6+}$ ingerido é reduzido a $Cr^{3+}$ pelo suco gástrico, e a pequena quantidade de $Cr^{6+}$ absorvida pelas células não é capaz de induzir 8-OHdG detectável (Sun *et al*., 2015).

Em outro estudo, para se avaliar os efeitos do $Cr^{6+}$ em um modelo celular para o intestino, células Caco-2 indiferenciadas (proliferativas) e diferenciadas (confluentes) foram tratadas com $Cr^{6+}$, peróxido de hidrogênio ou rotenona por um período de 2 a 24 horas. Os resultados demonstraram que as células Caco-2 proliferativas são mais sensíveis a $Cr^{6+}$ do que as células Caco-2 diferenciadas, e que o dano oxidativo ao DNA foi detectado em concentrações menores do que na fosforilação da proteína histona H2AX. Os resultados sugerem que a genotoxicidade *in vitro* do $Cr^{6+}$ seja principalmente de natureza oxidativa em baixas concentrações (Thompson *et al*., 2012). No entanto, sob cenários de exposição ambientalmente relevantes, os estudos *in vivo* são menos conclusivos a respeito da habilidade do $Cr^{6+}$ em induzir genotoxicidade (Thompson *et al*., 2013).

Em síntese, a exposição oral a altas concentrações de cromo induz mudanças nos padrões redox dos intestinos, citotoxicidade das vilosidades, hiperplasia de criptas e tumores intestinais em camundongos (Thompson *et al*., 2013). Thompson *et al*. (2013), também sugerem que para a exposição oral ao cromo hexavalente, o MOA citotóxico deve se basear nos seguintes eventos-chave: a) absorção de cromo hexavalente no lúmen intestinal; b) toxicidade para os vilos intestinais; c) hiperplasia regenerativa das criptas; e d) expansão clonal de mutações dentro da cavidade das células das criptas, resultando em uma tumorigênese de iniciação tardia. No entanto, para Sun *et al*. (2015), muitas questões ainda precisam ser abordadas, incluindo a capacidade de redução do suco gástrico, a taxa e a capacidade de redução de $Cr^{6+}$ ao longo do TGI, a taxa de absorção de $Cr^{6+}$ no TGI e os fatores que podem afetar a redução e a absorção de $Cr^{6+}$.

É importante destacar que o epitélio colônico é formado pela presença de um grande número de criptas, cerca de 14.000/cm² e cada uma destas criptas é composta por, aproximadamente, 2.000 células submetidas a um constante e rápido regime de renovação (Boman e Huang, 2008). Na base da cripta existe um nicho de células especiais, denominadas como células tronco intestinais, as quais apresentam um ciclo de vida bastante longo, podendo aparentemente atingir alguns anos de duração (Ricci-Vitiani *et al*., 2008). Essas condições aumentam o tempo de interação das células com os compostos de cromo hexavalente absorvidos no lúmen intestinal, podendo favorecer o surgimento de tumores.

Considerando o dano químico direto ao DNA, Bose *et al*. (1998), sugerem um mecanismo de clivagem oxidativa do DNA, que pode resultar em tumorigênese. Assim, são propostas três condições importantes para o modelo: 1) a coordenação do grupo fosfato com o cromo pentavalente é uma etapa fundamental; 2) a formação do complexo intermediário $Cr^{5+}$-diesterfosfato induz a clivagem da molécula de DNA; e 3) o complexo $Cr^{3+}$-grupo fosfato é o produto final desta reação, conforme apresentado na Figura 2.5. Cabe mencionar que o íon $Cr^{5+}$, produzido durante o processo de redução, parece ser a espécie mais reativa do cromo, tendo a capacidade de formar aductos de Cr-DNA (Ferreira, 2002; Zhitkovich, 2011).

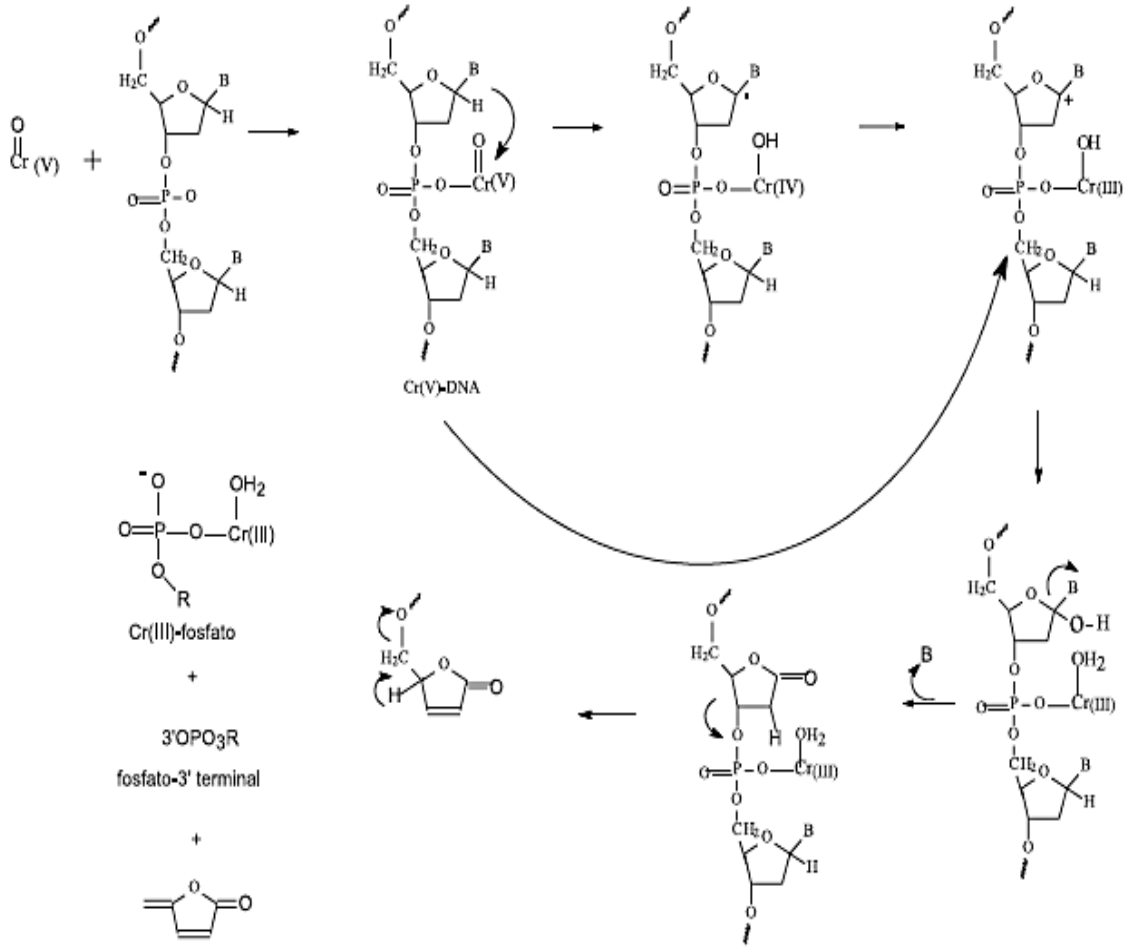



Figura 2.5 - Mecanismo de Bose *et al*. (1998) para clivagem oxidativa do DNA induzida por íons de $Cr^{5+}$

FONTE: adaptado de Bose *et al*., 1998; Ferreira, 2002

Finalmente, pode-se afirmar que os produtos do metabolismo por redução do cromo hexavalente, com formação de ROS e espécies 4+ e 5+ são em parte responsáveis pelos efeitos carcinogênicos observados em estudos com humanos e com animais (NRC, 1974; IARC, 1990; Thompson *et al*., 2011; ATSDR, 2012; Thompson *et al*., 2013), sendo que a interação desses metabólitos com o DNA pode resultar em dano estrutural e funcional das fitas de DNA e em outros efeitos celulares.

Portanto, as respostas bioquímicas para a carcinogenicidade do cromo hexavalente, por via oral, podem surgir do dano químico direto ao DNA (mecanismo reativo do DNA) ou por desequilíbrio dos nucleotídeos, induzido por alta dosagem de cromo hexavalente, por ROS, e outras alterações metabólicas (mutagenicidade indireta) (U.S.EPA, 2005; Zhitkovich, 2011; Sun *et al*., 2015).

Contudo, é importante perceber que o mecanismo reativo do DNA (com formação de aductos de DNA, por exemplo) não se correlaciona necessariamente com a mutagenicidade, sendo que as substâncias químicas que podem reagir com DNA, talvez não induzam tumores, unicamente, como resultado da interação direta com o DNA (Swenberg *et al*., 2008 *apud* Thompson *et al*., 2013).

Destaca-se que para o efeito carcinogênico do cromo hexavalente, o período de latência considerado é de no mínimo 15 anos, uma vez que não existem dados mais precisos sobre esse tempo de reação para o câncer, no tocante à exposição ambiental aos compostos de $Cr^{6+}$ por via oral (Beaumont *et al*., 2008).

Devido à capacidade de interação das espécies genotóxicas com o DNA (Nohmi, 2018), como parece ocorrer nas exposições, por via oral, ao cromo hexavalente, assume-se não haver limiar de efeito ou dose de exposição segura para o cromo hexavalente. Nesse sentido, no próximo capítulo serão discutidos os estudos epidemiológicos desenvolvidos para as exposições à água contendo cromo hexavalente.

## 2.5 Estudos epidemiológicos sobre exposição ambiental ao cromo

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre exposição ao cromo foi realizada com populações de trabalhadores expostos a compostos de cromo hexavalente ($Cr^{6+}$), sendo que essa exposição tem sido associada ao aumento do risco de câncer do sistema respiratório, principalmente o câncer de pulmão (IARC, 1990; ATSDR, 2012). Por isso, pode-se afirmar que o potencial do $Cr^{6+}$ em causar câncer no sistema respiratório humano está bem estabelecido, especialmente, em exposições ocupacionais (Zhitkovich, 2011).

Por outro lado, a associação entre a exposição ambiental ao $Cr^{6+}$ presente em água de consumo humano e os efeitos na saúde da população ainda não é bem compreendida. Todavia, pesquisas mostram que o consumo de água contendo $Cr^{6+}$ produz em animais de experimento alterações histológicas, como infiltrado celular histiocítico, incremento no número de células em apoptose, hiperplasia em células da mucosa intestinal, e hiperplasia epitelial difusa (ATSDR, 2012), além de claros efeitos carcinogênicos no trato gastrointestinal (TGI) de camundongos e ratos de ambos os sexos (Zhitkovich, 2011).

Para avaliar se efeitos semelhantes ocorrem em humanos, procurou-se identificar artigos científicos sobre a exposição humana ao $Cr^{6+}$ por via oral associada a efeitos adversos à saúde. Os artigos foram obtidos através de pesquisa na base PubMed[4]. Foi encontrado um limitado número de estudos sobre o assunto e analisados pouco mais de 10 artigos, publicados entre 1987 e 2015. Os artigos que

[4] PubMed - NCBI [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

retratavam exclusivamente as exposições ocupacionais ao cromo, por via oral, não foram selecionados.

Com base nas referências selecionadas, pode-se afirmar que nas últimas três décadas, as pesquisas epidemiológicas para as exposições ambientais ao $Cr^{6+}$, por via oral, tem se concentrado em câncer como desfecho, principalmente, as neoplasias malignas do estômago (Zhang e Li, 1987; Fryzek *et al*., 2001; Beaumont *et al*., 2008; Kerger *et al*., 2009; Linos *et al*., 2011; Sharma *et al*., 2012).

Entretanto, alguns autores investigaram como desfecho para a exposição ao $Cr^{6+}$ por via oral, em humanos, efeitos renais, como a insuficiência renal (Wedeen e Qian, 1991) e alterações na função hematológica (Sharma *et al*., 2012) e nos níveis de triglicerídeos (Sazakli *et al*., 2014), além de efeitos genotóxicos em células do sangue, como leucemia, em população exclusivamente infantil (Durant *et al*., 1994). Estudos sobre esses tipos de associação são ainda mais escassos na literatura do que as pesquisas sobre associação entre exposição ambiental ao $Cr^{6+}$, por via oral, e efeitos gastrointestinais.

No Quadro 2.2 são sumarizados os resultados mais relevantes dos principais trabalhos avaliados. Pode-se observar que grande parte da produção científica pesquisada está limitada a estudos ecológicos. Ainda assim, estudos ecológicos são adequados à investigação epidemiológica, pois são capazes de gerar hipóteses de relação causal no agregado, servindo como uma primeira abordagem para os estudos em epidemiologia ambiental (Rouquayrol e Almeida Filho, 1999; Rothman, Greenland e Lash, 2011) ou quando o interesse é exclusivamente no agregado.

Quadro 2.2 - Principais estudos epidemiológicos sobre a associação entre exposição ambiental ao cromo hexavalente, por via oral, e efeitos adversos à saúde

| **Título original** | **Tipos de estudo** | **Resultados mais relevantes** | **Referência** |
|---|---|---|---|
| *Chromium pollution of soil and water in Jinzhou* | Ecológico | O estudo constata o aumento da mortalidade por câncer de estômago em moradores de pequenas aldeias da província de LiaoNing, na China, onde as concentrações de $Cr^{6+}$ em poços de água para o consumo humano superavam 0,5 mg/L. | Zhang e Li, 1987 |
| *Cancer mortality in relation to environmental chromium exposure* | Ecológico | A mortalidade por câncer foi comparada entre a população vizinha a plantas de gás natural comprimido e a população de controle. Não foi encontrada nenhuma evidência de risco para câncer entre os moradores vizinhos às instalações de compressores de gás na região de Kings County e San Bernardino, na Califórnia. | Fryzek *et al*., 2001 |
| *Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water* | Ecológico | Trata-se de uma reanálise dos dados de Zhang e Li (1987), que confirmam estar a mortalidade por câncer de estômago substancialmente mais elevada nas regiões com água contaminada em comparação com as regiões não contaminadas. | Beaumont *et al*., 2008 |
| *Cancer mortality in Chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations* | Ecológico | Estudo baseado no trabalho não publicado do Dr. Zhang onde se fez uma revisão dos dados do período entre 1960 e 1978, da cidade de JinZhou. Conclui não haver risco significativo de mortalidade para todos os tipos de câncer para os indivíduos expostos ao cromo hexavalente, quando comparados com moradores demograficamente semelhantes a eles. | Kerger *et al*., 2009 |

Quadro 2.2 - Principais estudos epidemiológicos sobre a associação entre exposição ambiental ao cromo hexavalente, por via oral, e efeitos adversos à saúde – *Continuação*

| **Título original** | **Tipos de estudo** | **Resultados mais relevantes** | **Referência** |
|---|---|---|---|
| *Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece* | Ecológico | Esse etudo relata aumento significativo na mortalidade primária do câncer de fígado em indivíduos expostos ao cromo hexavalente na água de consumo humano de Oinofita, na Grécia, em comparação com a população controle. Além disso, são observadas elevadas razões de mortalidade padronizada para desfechos como câncer renal e de pulmão. | Linos *et al*., 2011 |
| *Groundwater contaminated with hexavalent chromium [Cr (VI)]: a health survey and clinical examination of community inhabitants (Kanpur, India)* | Transversal | O estudo avalia os efeitos na saúde de uma população em Kanpur, na Índia, devido à contaminação de cromo hexavalente na água subterrânea, concluindo que viver em comunidades com água subterrânea contendo $Cr^{6+}$ está associado à alteração da função hematológica e a queixas gastrointestinais e dermatológicas na população. | Sharma *et al*., 2012 |
| *Chromium in Drinking Water: Association with Biomarkers of Exposure and Effect* | Transversal | Foi investigada a associação entre os efeitos na saúde da população e a exposição em longo prazo ao cromo por via hídrica. Como resultados, foram encontradas associações entre a dose de exposição e alguns parâmetros bioquímicos dos indivíduos expostos a cromo. | Sazakli *et al*., 2014 |

O primeiro estudo ecológico realizado na China relatou o aumento da mortalidade por câncer de estômago em moradores de pequenas aldeias da província de LiaoNing, onde as concentrações de $Cr^{6+}$ em poços de água para o consumo

humano superavam 0,5 mg/L. Nesse estudo, foram também relatadas queixas gastrointestinais que incluiram dor abdominal, redução do apetite e diarreia (Zhang e Li, 1987).

Posteriormente, foi conduzido um novo estudo na mesma província de LiaoNing. Para esta pesquisa, foram obtidos dados sobre a contaminação de $Cr^{6+}$ na água subterrânea e sobre a mortalidade por câncer em 9 regiões de estudo próximas a uma fábrica de ferrocromo (Beaumont *et al*., 2008). A reanálise dos dados de Zhang e Li (1987) confirmou que a mortalidade por câncer de estômago nas regiões com água contaminada estava substancialmente mais elevada em comparação com as regiões não contaminadas. É importante mencionar que, embora esses resultados sejam limitados, eles são consistentes quanto ao aumento do risco de câncer de estômago para populações expostas ao $Cr^{6+}$ por via hídrica (Beaumont *et al*., 2008).

Kerger *et al*. (2009) realizaram um novo estudo baseado no trabalho não publicado do Dr. Zhang (JDCPS, 1979; Zhang e Li, 1980, 1986 *apud* Kerger *et al*., 2009). Além de dados provenientes do estudo ecológico de Zhang e Li, de 1987, descrevendo mais claramente a metodologia original desses autores, foram incluídos testes estatísticos. Esse trabalho fez uma revisão dos dados do período entre 1960 e 1978, da cidade de JinZhou, na província de LiaoNing, na China, obtidos para uma população com cerca de 10.000 indivíduos expostos a água subterrânea contaminada por cromo hexavalente, em concentrações de até 20 mg/L.

Além disso, Kerger *et al*. (2009) concluíram não haver risco significativo de mortalidade para todos os tipos de câncer para os indivíduos expostos ao cromo hexavalente, quando comparados com moradores demograficamente semelhantes a eles. É importante mencionar que os autores excluíram uma cidade industrial do grupo controle usado originalmente por Beaumont *et al*. (2008) e evidenciaram que os achados gerais na população estudada não indicaram uma relação dose-resposta ou

um padrão coerente de associação entre a mortalidade por câncer de estômago e a exposição à água subterrânea contaminada por $Cr^{6+}$ (Kerger *et al*., 2009).

Cita-se também o estudo ecológico realizado por Fryzek *et al*., em 2001, em Kings County e San Bernardino County, na Califórnia. Entre as décadas de 1950 e 1980, compostos de $Cr^{6+}$ foram utilizados como aditivos em água de torre de resfriamento de três plantas de gás comprimido. Manifestações da população vizinha com relação ao potencial de exposição ao cromo, por via oral, levaram à pesquisa epidemiológica. Assim, foram obtidos registros de mortalidade por local de residência para a cidade de Kettleman (em Kings County), além de Hinkely e Topock (no município de San Bernardino) para o período entre 1989 e 1998.

A mortalidade por câncer foi comparada entre a população vizinha às plantas de gás natural comprimido e a população das áreas distantes das três plantas. Os resultados evidenciaram que as taxas de mortalidade por câncer, ajustadas pela idade, foram de 1,03 (IC95%: 0,90-1,17) para mortes por câncer de pulmão; 0,93 (IC95%: 0,87-1,00) para todas as mortes por câncer; e 0,98 (IC95%: 0,95 a 1,02) para todas as mortes. Ou seja, esse estudo não encontrou evidência de risco para câncer entre os moradores vizinhos às instalações de compressores de gás da Califórnia (Fryzek *et al*., 2001).

Por outro lado, em outro estudo ecológico, Linos *et al*. (2011) relataram aumentos significativos na mortalidade primária do câncer de fígado em indivíduos expostos ao cromo hexavalente na água de consumo humano de Oinofita, na Grécia, em comparação com a população controle. Nesse estudo, é presumida exposição por, pelo menos 20 anos, em região onde, no período de 2007 a 2009, foram detectadas concentrações entre 41 e 156 µg/L de $Cr^{6+}$. Foram realizadas amostras tanto em água coletada diretamente do sistema de abastecimento público de Oinofita, bem como de água proveniente de poço (Linos *et al*., 2011).

Nesse estudo de Linos *et al*. (2011), um total de 474 óbitos foram observados, sendo que a razão de mortalidade padronizada (RMP) por todas as causas foi de 98 (IC95% 89-107) e para todos os tipos de câncer, 114 (IC95% 94-136). A RMP para câncer de fígado primário, por sua vez, foi de 1104 (IC95% 405-2403, $p < 0,001$). Além disso, foram identificadas RMPs para câncer de pulmão (RMP = 145, IC95% 100-203, $p = 0,047$) e para câncer renal e outros órgãos genitourinários entre mulheres (RMP = 368, IC95% 119-858, $p = 0,025$). Também foram observadas RMPs elevadas para vários outros tipos de câncer (lábio, cavidade oral e faringe = 344, estômago = 121, mama feminina = 134, próstata = 128 e leucemias = 168), contudo, sem significância estatística.

Em um estudo transversal, Sharma *et al*. (2012) avaliaram os efeitos na saúde de uma população em Kanpur, na Índia, devido à contaminação de cromo hexavalente na água subterrânea (proveniente de curtumes e da fabricação de sulfato de cromo). Foi considerada população exposta os residentes que viviam em áreas com água subterrânea contaminada por $Cr^{6+}$ (N = 186), enquanto o grupo de comparação foi constituído pelos residentes com características sociais e demográficas semelhantes, mas que viviam em comunidades sem os elevados teores de $Cr^{6+}$ em água subterrânea (N = 230).

Para os dois grupos foram conduzidos testes de função pulmonar e coletadas amostras de sangue para avaliação de parâmetros hematológicos. O estudo concluiu que viver em comunidades com água subterrânea contendo $Cr^{6+}$ está associado à alteração da função hematológica e a queixas gastrointestinais e dermatológicas na população (Sharma *et al*., 2012). A prevalência de queixas gastrointestinais incluiu dor no abdome, redução do apetite e diarreia, que também foram relatadas no estudo de Zhang e Li (1987).

Por fim, um estudo epidemiológico transversal foi realizado na Grécia, em região a norte de Atenas, para investigar a associação entre os efeitos na saúde da população e a exposição a longo prazo ao cromo por via hídrica. A população do estudo consistiu de 304 participantes com idades entre 25 e 69 anos, de ambos os sexos, residentes na área do estudo. Foram realizados em cada indivíduo do estudo, exame físico e teste motor, além da análise de concentrações de cromo em amostras de sangue e de cabelo (Sazakli *et al*., 2014).

Como resultados, foram encontradas associações entre a dose de exposição e alguns parâmetros bioquímicos dos indivíduos expostos a cromo, sendo observada associação entre a dose de exposição e os níveis de interleucina-12 (IL-12) no sangue. Além disso, alterações nos níveis de triglicérides e de sódio foram correlacionados com a dose de exposição. Esse estudo concluiu que a ingestão de cromo a longo prazo, em níveis da mesma ordem de grandeza do valor orientador estabelecido pela Organização Mundial da Saúde e Comunidade Europeia (50 µg/L) para cromo total, não alterou as concentrações corpóreas de cromo (detectadas em amostras de sangue e cabelo) (Sazakli *et al*., 2014).

Embora a produção científica na investigação epidemiológica, avaliando a associação entre a ingestão de $Cr^{6+}$, por via hídrica, e efeitos adversos à saúde em humanos seja relativamente escassa (Sazakli *et al*., 2014), os estudos analisados sugerem que os efeitos gastrintestinais são os mais esperados para exposições ambientais ao cromo hexavalente, por via oral, com câncer de estômago como desfecho importante.

## 2.6 Incidência e mortalidade por neoplasia maligna do estômago

A carcinogênese gástrica é um processo multiestágio e multifatorial que leva ao surgimento de tumores no estômago (Hamilton e Aaltonen, 2000; INCA, 2017). Segundo os critérios da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)[5], o câncer gástrico é definido como neoplasia maligna do estômago (Brasil, 2008).

Do ponto de vista histológico, o carcinoma gástrico mostra heterogeneidade acentuada, tanto no nível arquitetural, quanto no nível citológico (Hu *et al*., 2012). Com relação à origem, esses tumores podem ser divididos em dois grupos: (A) epiteliais (adenocarcinomas, tumores endócrinos, carcinossarcomas e carcinoma adenoescamoso); e (B) mesenquimais (linfomas, tumores de células adiposas e musculares, tumores neurogênicos e alguns outros sarcomas) (Hamilton e Aaltonen, 2000; INCA, 2017).

Consequentemente, a classificação da OMS reconhece quatro padrões histológicos principais de neoplasia maligna do estômago: (1) tubular, (2) papilar, (3) mucinoso e (4) pouco coeso (incluindo o carcinoma em anel de sinete), além de variantes histológicas incomuns (Hamilton e Aaltonen, 2000).

É importante destacar que o adenocarcinoma corresponde a 95% das neoplasias malignas do estômago (INCA, 2017). Trata-se de um tipo de câncer que possui características secretórias, tendo origem em tecidos glandulares. De fato, as

[5] A nova Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 11) foi lançada em 18 de junho de 2018. Contudo, a CID-11 foi apresentada para adoção dos Estados Membros, em maio de 2019, durante a Assembleia Mundial da Saúde, e deve entrar em vigor no dia 1º de janeiro de 2022. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5702:oms-divulga-nova-classificacao-internacional-de-doencas-cid-11&Itemid=875. Acesso em: 14/03/2019.

células tumorais produzem muco igualmente às células normais. No entanto, quando a quantidade de muco está em excesso, a célula não é capaz de secretá-lo. Então a célula torna-se bojuda e com núcleo excêntrico. Essa condição é denominada “células em anel de sinete”. Na Figura 2.6 são apresentadas lâminas histológicas evidenciando em A, células neoplásicas de adenocarcinoma indiferenciado do estômago, infiltrando parede gástrica e, em B, células em anel de sinete que mostram atipia e núcleo hipercromático deslocado para a periferia[6].

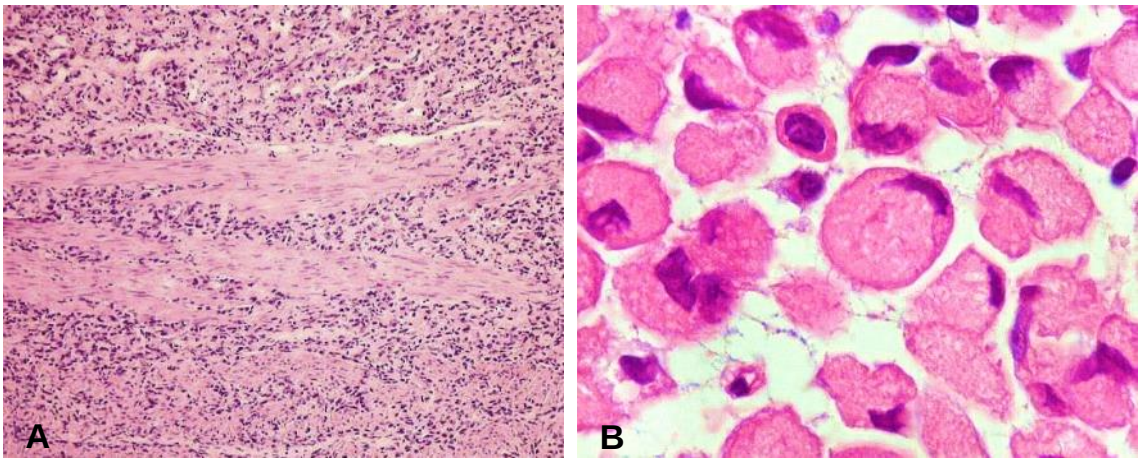



Figura 2.6 - **A**. Células neoplásicas infiltrando parede gástrica; e **B**. Carcinoma em anel de sinete

FONTE: Laboratório de Pesquisa, Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - UNICAMP

Na carcinogênese do estômago, a infecção por *Helicobacter pylori* desempenha um importante papel etiológico, pois leva à gastrite atrófica crônica, permitindo o surgimento de lesões precursoras do câncer. Trata-se de uma infecção bastante prevalente e pode ser responsável por cerca de 60% dos casos de câncer

[6] Laboratório de Pesquisa, Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP. Disponível em: http://anatpat.unicamp.br/tgi.html.

gástrico no mundo (INCA, 2014). Cita-se que *Helicobacter pylori* foi detectado em mais de 75% dos pacientes com linfoma MALT ou tecido linfoide associado a mucosas (Hamilton e Aaltonen, 2000; Hu *et al*., 2012; Diaconu, 2017; INCA, 2017).

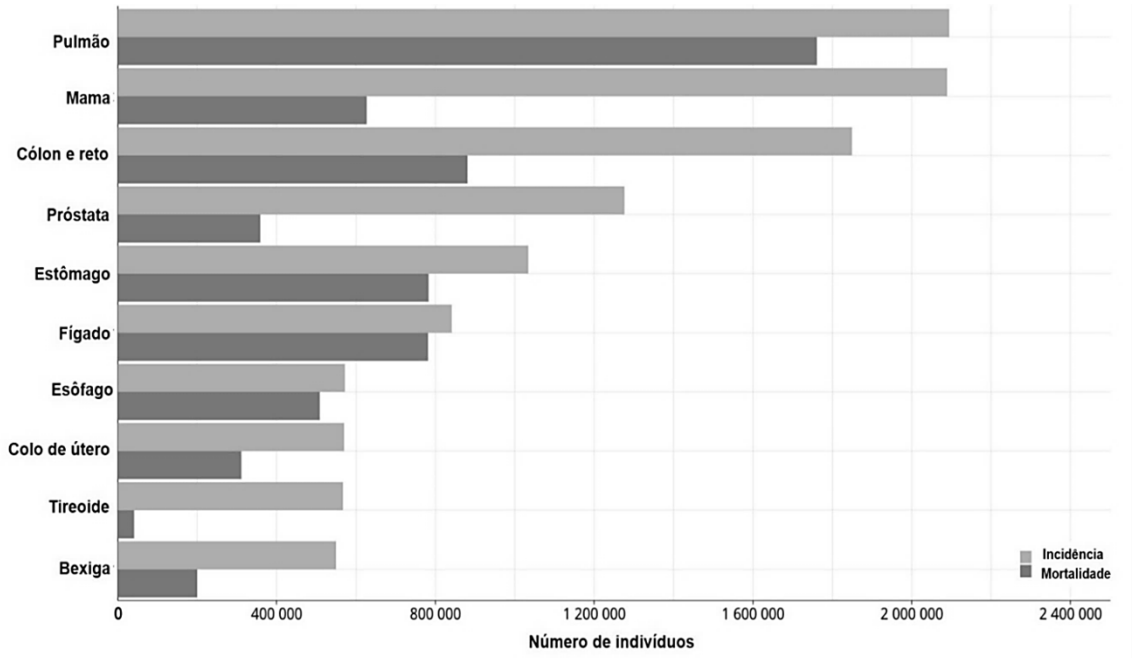
Entre os demais fatores ambientais e comportamentais, encontram-se o tabagismo e os hábitos nutricionais, como as dietas ricas em alimentos defumados ou conservados no sal, que podem danificar o revestimento do estômago, causando inflamação e atrofia da mucosa gástrica; e o consumo exagerado de álcool, devido à produção de prostaglandinas, peroxidação lipídica e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A obesidade, que é caracterizada por um estado inflamatório crônico, também representa um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer gástrico, envolvendo mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF-α – do inglês *tumor necrosis factor-alpha*), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C-reativa (PCR) (Hamilton e Aaltonen, 2000; Klaassen e Watkins III, 2012; Stewart e Wild, 2014 *apud* INCA, 2017; Wang *et al*., 2014 *apud* INCA, 2017).

Apesar do fator ambiental/comportamental ser considerado o principal para o desenvolvimento de neoplasia maligna do estômago, alguns estudos apontam que fatores genéticos podem influenciar no aparecimento desses tumores. Como exemplo, é a frequente ocorrência de mutações no gene que codifica a proteína E-caderina (CDH1)[7] em câncer gástrico familiar ou hereditário (Hamilton e Aaltonen, 2000; INCA, 2014).

[7] Mutações no gene que codifica a proteína de adesão celular E-caderina (CDH1) levam a uma predisposição autossômica dominante para o carcinoma gástrico, conhecido como carcinoma gástrico difuso hereditário (Hamilton e Aaltonen, 2000).

De todos os cânceres que ocorrem no mundo, a neoplasia maligna do estômago ocupa o quinto lugar para ambos os sexos (Gráfico 2.1). Em 2018, foram estimados 1.033.701 casos novos, sendo 683.754 para homens e 349.947 para mulheres para todas as idades (Ferlay *et al*., 2014; IARC/GLOBOCAN, 2018).

Gráfico 2.1 - Número estimado de casos incidentes e de óbitos por tipo de câncer no mundo, ambos os sexos, todas as idades




FONTE: IARC/GLOBOCAN, 2018

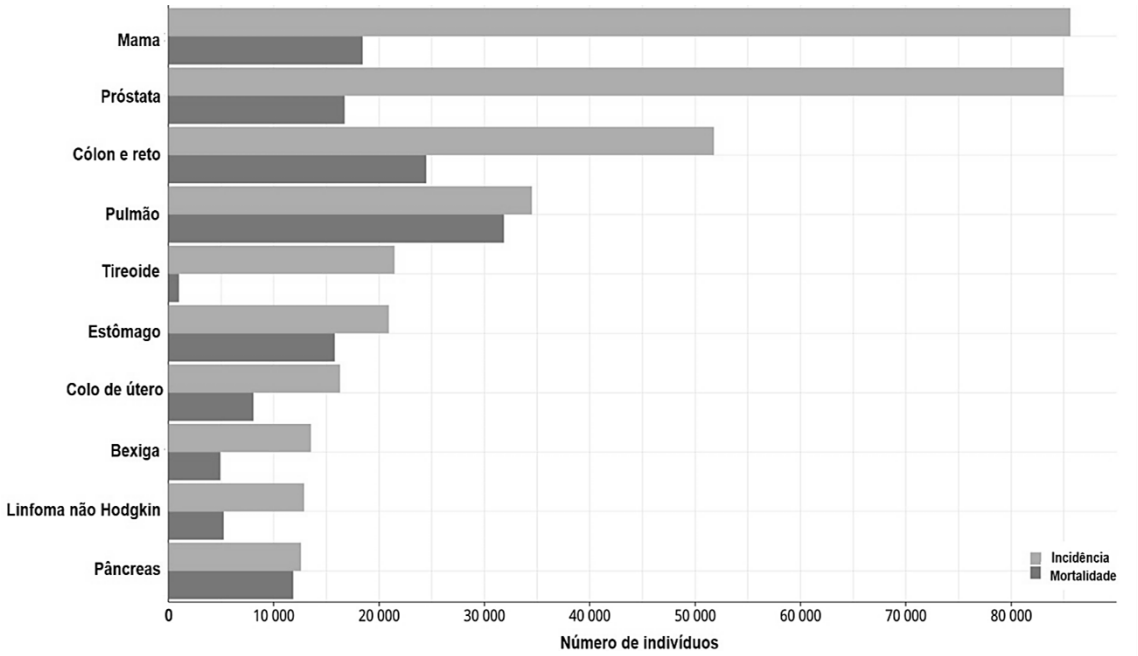
No que tange à mortalidade no mundo, em 2018, para todas as idades, foi observado um total de 782.685 óbitos por câncer de estômago, sendo 513.555 para homens e 269.130 para mulheres (IARC/GLOBOCAN, 2018), com metade do total mundial dos casos de câncer gástrico ocorrendo na Ásia Oriental (principalmente na China) (Ferlay *et al*., 2014).

Relativamente ao Brasil, em 2018, os casos incidentes (20.927 casos novos) de neoplasia maligna do estômago ocuparam o sexto lugar para a população geral (Gráfico 2.2). Entre homens, foi o quarto mais incidente e o sexto, também, entre as mulheres, sendo duas vezes mais frequente no sexo masculino do que no feminino (IARC/GLOBOCAN, 2018). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou 13.540 casos novos de câncer de estômago entre homens e 7.750 nas mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco de 13,11 casos novos a cada 100 mil homens e 7,32 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2017).

Quanto à mortalidade, ocorreram no Brasil, em 2018, o total de 15.796 óbitos por neoplasia maligna do estômago, para todas as idades, sendo 9.944 óbitos para homens e 5.852 para mulheres (IARC/GLOBOCAN, 2018).

O câncer de estômago é um tipo de tumor que não possui bom prognóstico e a sobrevida relativa da neoplasia maligna do estômago, em cinco anos, é considerada baixa, tanto em países em desenvolvimento, como nos desenvolvidos (INCA, 2014), sendo a razão mortalidade/incidência (M/I) considerada alta em todas os países do mundo (782.685/1.033.701 = 0,76) (IARC/GLOBOCAN, 2018). No Brasil, um estudo realizado pelo INCA (2014) também apontou uma alta razão M/I de cerca de 0,70. Ou seja, na mesma ordem de grandeza dos resultados estimados pela IARC/GLOBOCAN (2018) para o Brasil para ambos os sexos (15.796/20.927 = 0,75) (Gráfico 2.2).

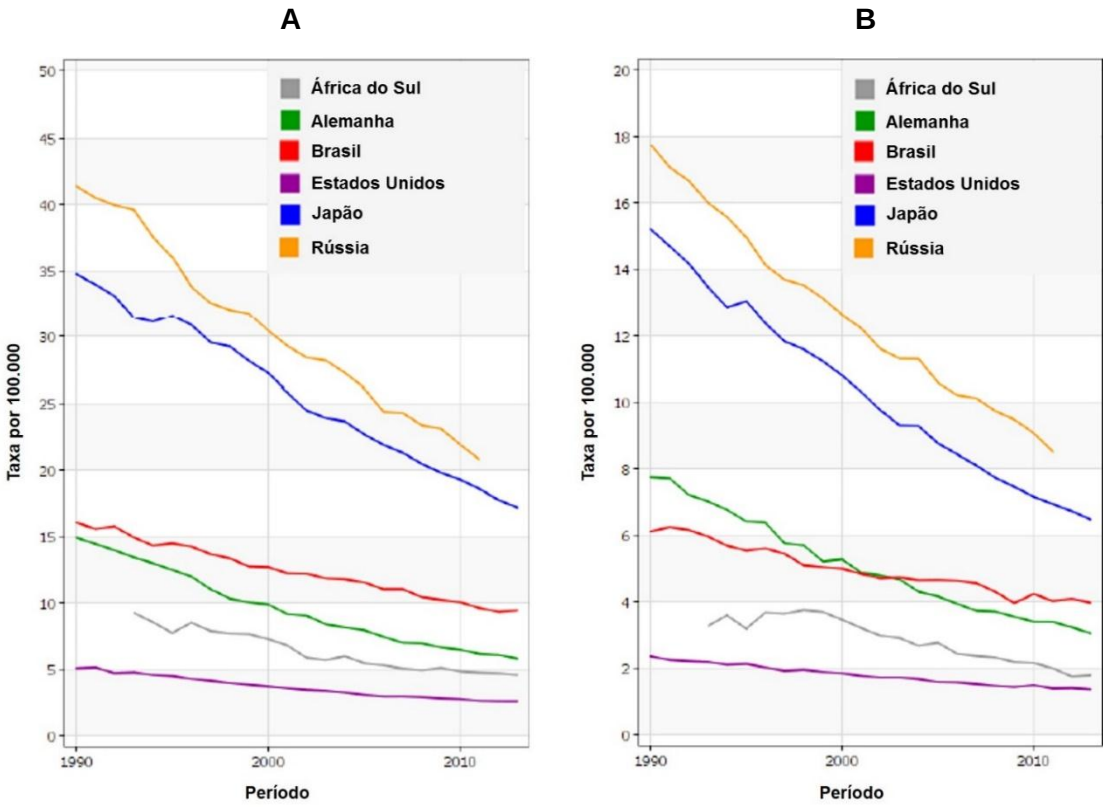
Gráfico 2.2 - Número estimado de casos incidentes e de óbitos por tipo de câncer no Brasil, ambos os sexos, todas as idades




FONTE: IARC/GLOBOCAN, 2018

Entre 1990 e 2016, as taxas de mortalidade padronizada, por idade, para câncer de estômago, ambos os sexos, registraram declínio, no mundo (Gráfico 2.3), sendo as taxas mais elevadas observadas na Rússia e no Japão (IARC/GLOBOCAN, 2018). Isso representa uma mudança importante desde as primeiras estimativas, em 1975, quando o câncer de estômago era a neoplasia mais comum (Ferlay *et al*., 2014).

Gráfico 2.3 - Taxa de mortalidade padronizada por idade para câncer de estômago, no mundo, todas as idades (1990 – 2016). **A**. População masculina; e **B**. População feminina




FONTE: adaptado de *Cancer Mortality Database* (WHO/IARC, 2016)

De acordo com Guerra *et al*. (2017), a mortalidade por câncer de estômago, no Brasil, exibiu diminuição no período entre 1990 e 2015, em ambos os sexos (redução de 38,9% para mulheres e de 37,3% para homens), mas as taxas ainda são consideradas elevadas em relação às de outros países, como Alemanha, África do Sul e Estados Unidos (Azevedo e Silva *et al*., 2011; IARC/GLOBOCAN, 2018). O mesmo padrão foi observado em todos os estados das regiões sudeste, sul e centro-oeste em pessoas de ambos os sexos, sendo a maior queda observada em São Paulo.

Por outro lado, as maiores taxas de mortalidade, em 2015, foram observadas nos estados da região norte e no Ceará. Nesse sentido, cabe mencionar que houve tendência de aumento da mortalidade por câncer para o período projetado entre 2011 e 2030, para as regiões Norte e Nordeste, mas estabilidade e/ou decréscimo para as demais regiões (Barbosa *et al*., 2015).

# 3. JUSTIFICATIVA

O estado de São Paulo possui 645 municípios, sendo que 462 são abastecidos, parcial ou integralmente, por água subterrânea de diversos aquíferos. Desses 462 municípios, mais da metade capta água diretamente do Sistema Aquífero Bauru (SAB) ou abaixo dele, principalmente, do Aquífero Serra Geral, que é o embasamento da Bacia Bauru (Silva, Kiang e Chang, 2005).

O SAB é formado por arenitos com presença de minerais ferromagnesianos pertencentes ao grupo dos piroxênios. Esses minerais foram reconhecidos como sendo augita e diopsídio. Ambos possuem abundância em cromo (até 6.000 ppm) e são geoquimicamente reativos. Por isso, são apontados como principal fonte primária de cromo para a água subterrânea (Bertolo *et al*., 2009; Bourotte *et al*., 2009).

Segundo Almodovar e Pacheco (1995), desde 1977 tem sido verificada a presença de anomalia de cromo na água subterrânea do SAB, captada por diversos municípios do Planalto Ocidental Paulista, muitas vezes, excedendo o Valor Máximo Permitido (VMP) para o cromo total. Nesse contexto, a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), no monitoramento da qualidade das águas subterrâneas, realizado entre 2013 e 2015, identificou nas águas do SAB, concentrações de cromo total que variaram entre 0,45 e 108 µg/L. Nos municípios limítrofes ao Planalto Ocidental Paulista, situados na província geomorfológica denominada Custas Basálticas, também ocorrem anomalias de cromo (CETESB, 2016a), sendo o aquífero explorado nessa localidade, o Aquífero Serra Geral (Perrotta *et al*., 2006).

Por existirem superposição de camandas e continuidade lateral das unidades hidroestratigráficas, alguns municípios localizados no Planalto Ocidental Paulista captam água inclusive do Aquífero Serra Geral ou abaixo dele, na Formação Botucatu, ou mesmo na Formação Pirambóia, estas duas formações representando o Aquífero Guarani na região (Perrotta *et al*., 2006). Registram-se para o Aquífero Serra Geral, concentrações de cromo que variam entre <0,05 e 52 µg/L, enquanto para o Sistema Aquífero Guarani, <0,05 e 40,1 µg/L (CETESB, 2016a).

Presume-se que a maior parte do cromo presente na água captada pelos municípios do Planalto Ocidental Paulista e dos municípios limítrofes esteja na forma hexavalente (CETESB, 2016a), que é reconhecido como carcinogênico para humanos (Grupo 1) pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (IARC, 1990).

Diante do problema da contaminação ambiental por cromo, atestado pelo monitoramento da CETESB, é importante alertar as autoridades de saúde que, embora exista tratamento prévio da água para consumo humano, pode haver parcelas da população expostas ao cromo na forma hexavalente. Além disso, algumas autarquias municipais e empresas responsáveis pela captação e distribuição da água alçam mão da diluição das concentrações de cromo para atendimento ao padrão de potabilidade.

A diluição é comumente realizada através da mistura de água entre mananciais superficiais e/ou subterrâneos e pode não ser suficientemente eficaz. Dados de 2009 a 2015 do Programa Nacional de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Vigiagua), disponibilizados pelo Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo mostram haver concentrações de cromo total de 40 µg/L em água final[8].

---

[8] Dados gentilmente cedidos pelo Diretor GT Saneamento Rúbens José Mário Júnior, do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo.

Por isso, em alguns casos, a água distribuída para uma parte da população do Planalto Ocidental Paulista pode não estar isenta de concentrações de cromo, ainda que em conformidade com o padrão de potabilidade para cromo total.

Estudos internacionais sobre a associação entre cromo hexavalente em água subterrânea e doenças ou agravos à saúde são escassos, enquanto no Brasil, não existem pesquisas sobre o tema. Por esse motivo, não há evidências epidemiológicas claras se cromo hexavalente em exposições orais de longo prazo em baixas doses pode causar danos à saúde. Entretanto, a elevadas concentrações, o cromo na forma hexavalente pode ser um dos fatores etiológicos que levam a doenças renais e do trato gastrointestinal (TGI), sendo o desfecho mais danoso, o câncer (IARC, 1990; ATSDR, 2012).

Portanto, a investigação epidemiológica proposta neste estudo pode auxiliar na compreensão das exposições ao cromo hexavalente a baixas doses. No contexto da geologia médica, o corrente trabalho pode contribuir para o conhecimento científico sobre a contaminação geogênica do cromo hexavalente, que é um fator geológico importante ou uma causa componente na avaliação da associação entre a exposição e o desfecho observado (De Capitani *apud* CPRM, 2005; Rothman, Greenland e Lash, 2011).

No âmbito das ações de prevenção, este estudo também pode servir, mesmo que indiretamente, para avaliar se as práticas utilizadas pelos responsáveis pelo fornecimento de água têm garantido a qualidade e segurança da água distribuída para a população do Planalto Ocidental Paulista e dos municípios limítrofes.

# 4. OBJETIVOS

## Geral

Investigar a associação entre exposição à água subterrânea contendo cromo hexavalente e mortalidade por câncer de estômago na população do Planalto Ocidental Paulista e dos municípios limítrofes.

## Específicos

- Estimar a associação entre mortalidade por câncer de estômago e exposição ao cromo hexavalente nos municípios que utilizam água subterrânea, em comparação com os municípios que não captam água do manancial subterrâneo;
- Avaliar a associação entre mortalidade por câncer de estômago e exposição ao cromo hexavalente nos municípios que compõem as Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) com e sem anomalias de cromo; e
- Analisar, no campo da prevenção, o papel das empresas e autarquias responsáveis pelo fornecimento de água, comparando-se as razões de mortalidade entre os municípios.

# 5. MÉTODOS

## 5.1 Desenho do estudo

O desenho escolhido para o estudo é o observacional ecológico espacial (Rothman, Greenland e Lash, 2011). Foram relacionados indicadores de exposição ao cromo para o desfecho óbitos por neoplasia maligna do estômago, no período compreendido entre 2004 e 2015, onde a exposição e o efeito na população foram observados concomitantemente ao longo do período do estudo. Estes foram medidos por meio da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) ou SMR (do inglês *Standardized Mortality Ratio*) para cada município da área do estudo.

## 5.2 População e área do estudo

O foco da investigação epidemiológica foi a população de ambos os sexos, nas faixas etárias entre 15 e 75 e mais anos de residentes dos municípios localizados no Planalto Ocidental Paulista e dos municípios limítrofes a esta província geomorfológica. Alguns desses municípios utilizam água exclusivamente superficial, mas grande parte consome água subterrânea, proveniente de aquíferos que apresentam concentrações naturais de cromo. A população desses municípios foi considerada como exposta, enquanto o grupo de comparação foi definido como sendo

a população dos municípios abastecidos pelo manancial superficial ou misto (mistura de água superficial com subterrânea).

Uma vez que o Sistema Aquífero Bauru (SAB) é praticamente coincidente com a área do Planalto Ocidental Paulista e apresenta as maiores concentrações de cromo do estado de São Paulo, a área do estudo foi definida com base em critérios geológicos e geomorfológicos.

Foram delimitadas as principais unidades formadoras do SAB (formações Caiuá, Santo Anastácio, Araçatuba, Adamantina e Marília) (Silva, Kiang e Chang, 2005) e aflorantes na área do estudo. Visto que na Formação Serra Geral (Grupo São Bento), correlacionada à província das Cuestas Basálticas, que faz limite com a Bacia Bauru, também ocorrem concentrações de cromo, essa unidade litoestratigráfica foi igualmente mapeada.

A área do estudo foi delimitada entre as coordenadas cartesianas, em UTM (Universal Transversa de Mercator), 22K 7.450.000 m N; 300.000 m E e 23K 7.800.000 m N; 800.000 m E (Figura 5.1).

O critério de inclusão no estudo foi, portanto, o município estar localizado no Planalto Ocidental Paulista ou ser limítrofe a essa província. Os municípios incluídos que fazem uso do manancial subterrâneo captam água do Sistema Aquífero Bauru (SAB), ou simultaneamente dos aquíferos Serra Geral e Guarani, sotopostos ao SAB. Como o Aquífero Serra Geral é aflorante nas bordas da Bacia Bauru, alguns municípios situados na província das Custas Basálticas foram incluídos na pesquisa, totalizando N = 326 municípios do estado de São Paulo que representaram a unidade de análise desta investigação.

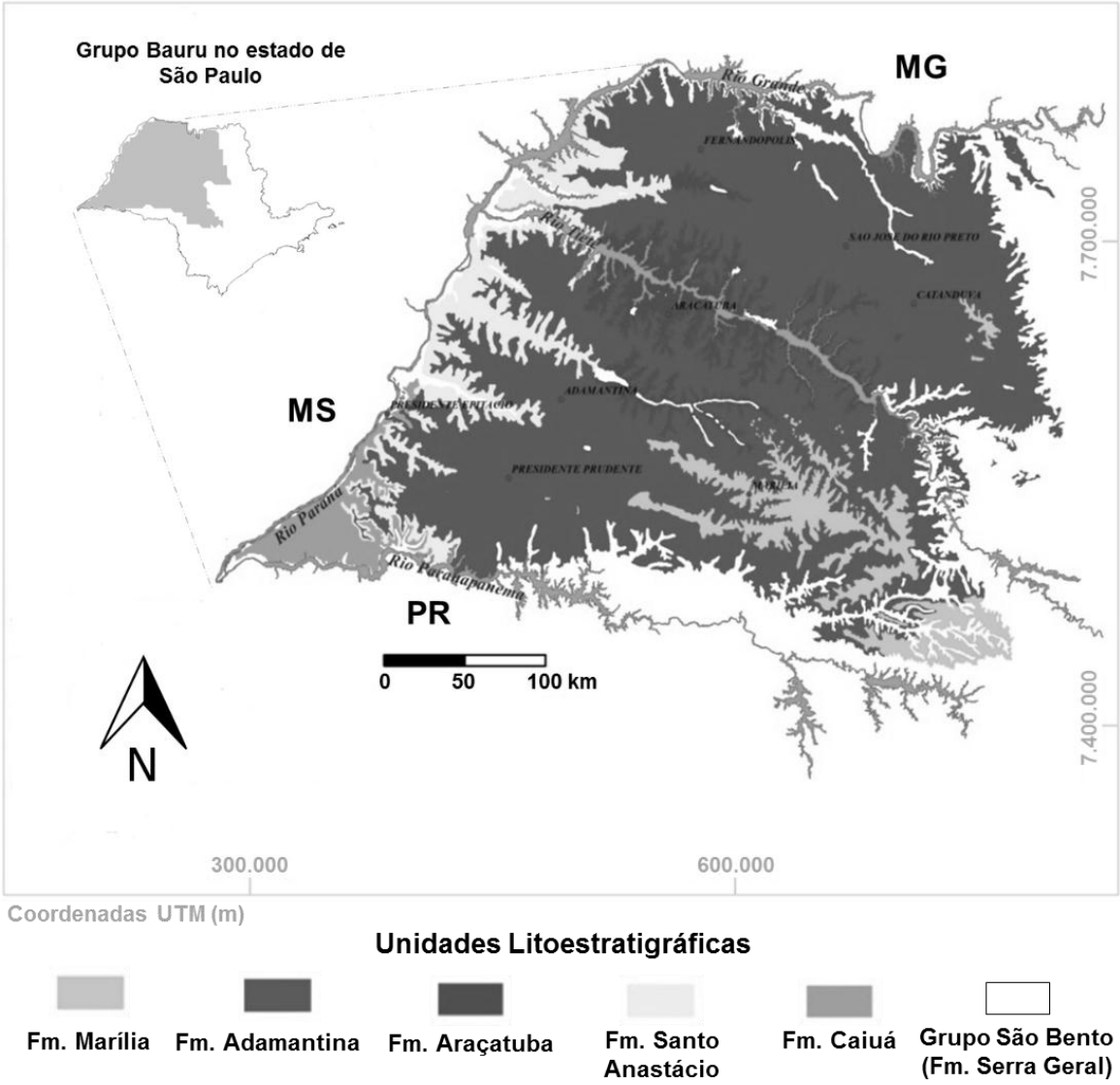



Figura 5.1 - Unidades litoestratigráficas aflorantes, correspondendo às unidades hidrogeológicas análogas, na área do estudo

FONTE: modificado de Perrotta *et al*., 2006

Na Figura 5.2 é mostrada a área do estudo e os limites territoriais dos municípios investigados, enquanto no Quadro A.1 (Anexo I) são listados os municípios e seus códigos IBGE.

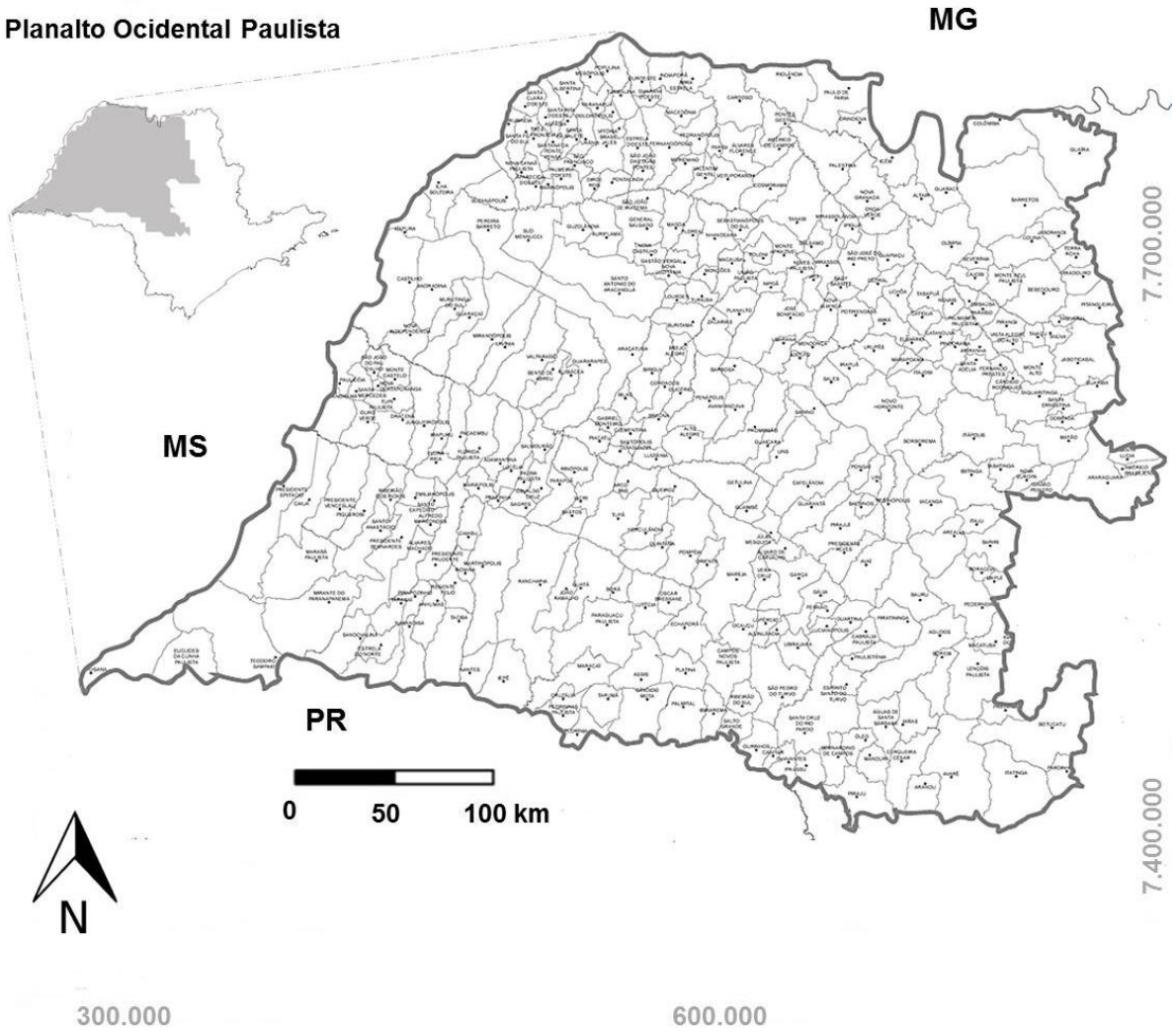



Figura 5.2 - Área do estudo e limites territoriais dos municípios investigados

FONTE: modificado de Instituto Geográfico e Cartográfico, 2014[9]

[9] Disponível em: http://www.igc.sp.gov.br/produtos/divisao_municipal.html.

## 5.3 Variáveis estatísticas e fontes de dados

### 5.3.1 Variável dependente

Para a investigação epidemiológica, foi definida como variável dependente a mortalidade por neoplasias malignas do estômago, segundo o Capítulo II, categoria C16 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (Brasil, 2008). No Quadro 5.1 são apontadas as subcategorias representadas por seus respectivos códigos e doenças correlacionadas. Foram utilizadas todas as subcategorias das neoplasias malignas do estômago, devido à precaução com possíveis falhas na determinação da causa básica do óbito, que resultassem em viés de mensuração nos dados utilizados.

Os dados de mortalidade para o desfecho investigado (variável dependente) foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), por local de residência. Esses dados foram disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), em arquivos no formato *database file* (DBF) (Brasil, 2017). Os dados obtidos do DATASUS foram, então, filtrados por município, de acordo com o código IBGE, por meio do *software* IBM SPSS Statistics v20. Em seguida, através do programa Microsoft® Office Excel, foi gerado um banco de dados com o número de óbitos por causa básica para os municípios incluídos na pesquisa (Quadro A.1 – Anexo I). Esse banco permitiu também a entrada de dados para as medidas de exposição (variáveis independentes), que serão retratadas a adiante.

Quadro 5.1 - Códigos das neoplasias malignas do estômago, segundo CID-10

| Capítulo | Categoria | Subcategoria | Doença |
|---|---|---|---|
| II: Neoplasias (tumores) | C16: neoplasia maligna do estômago | C16.0 | Neoplasia maligna da cárdia |
| | | C16.1 | Neoplasia maligna do fundo do estômago |
| | | C16.2 | Neoplasia maligna do corpo do estômago |
| | | C16.3 | Neoplasia maligna do antro pilórico |
| | | C16.4 | Neoplasia maligna do piloro |
| | | C16.5 | Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada |
| | | C16.6 | Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada |
| | | C16.8 | Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva |
| | | C16.9 | Neoplasia maligna do estômago, não especificado |

### 5.3.2 Variáveis independentes

A exposição a cromo hexavalente, por via oral, foi presumida para a área do estudo. Como não foi possível medir diretamente as concentrações que alcançam a população investigada, foram utilizadas variáveis indiretas ou substitutas (*proxy*). Essas medidas foram definidas como: tipos de abastecimento, bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo, e municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), adotadas

como variáveis preditoras ou explicativas para a corrente investigação (Anexo I). Esses dados foram cedidos diretamente pela Geóg. Rosângela Pacini Modesto, gerente do Setor das Águas Subterrâneas e do Solo da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB).

*5.3.2.1 Tipos de abastecimento*

Os tipos de abastecimento de água realizados na área do estudo são provenientes dos mananciais superficiais, subterrâneos ou mistos. Uma vez que o abastecimento subterrâneo é predominante na área do estudo, foram inicialmente consultados dados sobre poços tubulares profundos disponibilizados pelo Sistema de Informações de Águas Subterrâneas (SIAGAS)[10], visando compreender como é a estratigrafia na área do estudo. Esses dados permitiram identificar captações no aquífero poroso (Sistema Aquífero Bauru) e no fissural (Aquífero Serra Geral). Além de captações no Sistema Aquífero Guarani, que é confinado na área do estudo.

Essa avaliação prévia serviu para evidenciar que, em um mesmo poço, ocorrem captações em mais de um aquífero, havendo, por isso, mistura de água entre as formações. Isto evidencia uma das formas de ocorrência do tipo de abastecimento misto, que envolve igualmente o manancial superficial. A avaliação também validou um dos critérios de inclusão do estudo, no que tange aos municípios limítrofes ao Planalto Ocidental Paulista, pois provou que os municípios localizados na província das Cuestas Basálticas captam água na porção aflorante da mesma formação em que

[10] Disponível em: http://siagasweb.cprm.gov.br/layout/pesquisa_complexa.php.

parte dos municípios do Planalto Ocidental Paulista capta água. Ou seja, na Formação Serra Geral, que constitui o embasamento da Bacia Bauru.

É importante rememorar que desde 1977 são reconhecidas ocorrências anômalas de cromo na água subterrânea de alguns poços tubulares na área do estudo. Esses poços são utilizados predominantemente para o abastecimento urbano, muito antes da década de 1960, quando ocorrem os primeiros registros do SIAGAS sobre os poços tubulares na área do estudo. Nesse contexto, assume-se que a água subterrânea pode conter ou não teores de cromo, enquanto a água superficial da área do estudo está isenta de concentrações de cromo.

Por isso, os municípios abastecidos exclusivamente por água subterrânea foram considerados como expostos, enquanto os municípios abastecidos exclusivamente por água superficial, como não expostos. Uma terceira condição pode existir, dado que ocorrem misturas entre as águas desses dois tipos de mananciais e entre os diferentes mananciais subterrâneos.

Assim, foram obtidos dados sobre os tipos de abastecimento, no período entre 2013 e 2015, sendo convertidos em três variáveis qualitativas ordinais (categóricas): (1) abastecimento exclusivamente por água subterrânea; (2) abastecimento misto (superficial e subterrâneo); e (3) abastecimento exclusivamente por água superficial (referência).

*5.3.2.2 Bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo*

Na área do estudo ocorrem 14 bacias hidrográficas, abrigando mananciais subterrâneos que podem fazer parte do Sistema Aquífero Bauru, do Aquífero Serra Geral ou do Sistema Aquífero Guarani. Alguns deles vêm apresentando desconformidade recorrente em comparação aos demais aquíferos do estado de São Paulo. Trata-se de elevadas concentrações de cromo, pontuais e incomuns, comprovadas por estudos hidroquímicos (Bertolo *et al*., 2009; CETESB, 2016a). Cada uma dessas bacias hidrográficas, incluindo os aquíferos a ela subjacentes, é definida como o espaço territorial para a gestão dos recursos hídricos (CNRH, 2002). Por isso, foram mapeadas as Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) contidas na área do estudo. Esta abrange totalmente as UGRHIs 15 (Turvo / Grande), 18 (São José dos Dourados), 19 (Baixo Tietê), 20 (Aguapeí), 21 (Peixe) e 22 (Pontal do Paranapanema) e, parcialmente, as UGRHIs 8 (Sapucaí / Grande), 9 (Mogi-Guaçu), 10 (Tietê / Sorocaba), 12 (Baixo Pardo / Grande), 13 (Tietê / Jacaré), 14 (Alto Paranapanema), 16 (Tietê / Batalha) e 17 (Médio Paranapanema) (Figura 5.3).

Para o presente estudo foram identificadas as UGRHIs que apresentaram pelo menos uma desconformidade para cromo na água subterrânea, no período entre 2013 e 2015, no monitoramento da CETESB (CETESB, 2016a). Essas desconformidades superaram o Valor Máximo Permitido (VMP) pela Resolução CONAMA Nº 396, de 3 de abril de 2008, para cromo total. As concentrações que excederam o VMP para cromo total na área do estudo foram detectadas nos poços de abastecimento localizados nas UGRHIs 9, 15, 16, 18, 19, 20, 21 e 22, variando de 51 µg/L (UGRHI 9 – Mogi-Guaçu) a 108 µg/L (UGRHI 21 – Peixe), enquanto as UGRHIs 8, 10, 12, 13, 14 e 17 não apresentaram anomalias de cromo (CETESB, 2016a).

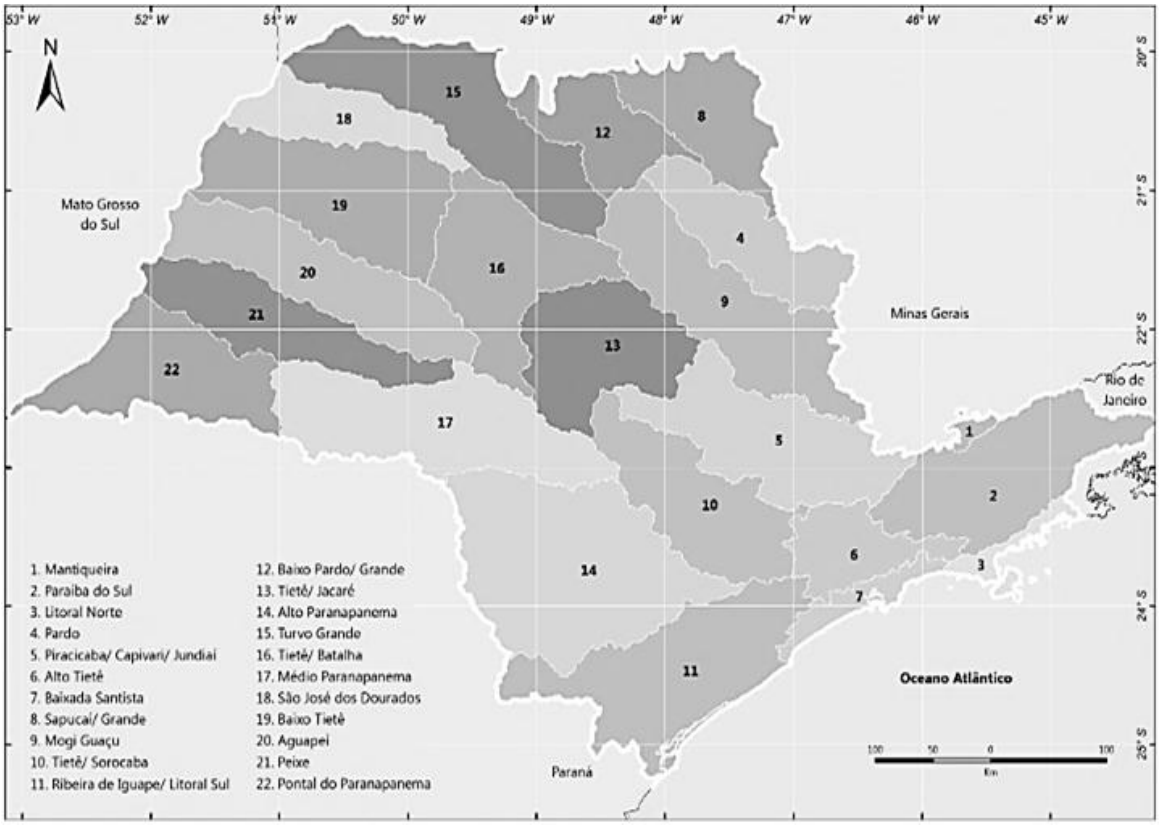



Figura 5.3 - Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) no estado de São Paulo

FONTE: modificado de DAEE/LEBAC[11]

Os municípios que compõem as UGRHIs com concentrações acima do VMP para cromo total foram considerados como expostos. Então, foram originadas variáveis nominais dicotômicas para os seguintes grupos: (1) UGRHIs sem anomalias hidrogeoquímicas de cromo (referência); e (2) UGRHIs com anomalias hidrogeoquímicas de cromo.

[11] Disponível em: http://www.daee.sp.gov.br/acervoepesquisa/Atlas.

*5.3.2.3 Municípios atendidos e não atendidos pela SABESP*

Entre os 645 municípios do estado de São Paulo, mais da metade é atendida pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), que é uma sociedade anônima de economia mista fundada em 1973. Tem como serviços principais o fornecimento de água, a coleta e o tratamento de esgotos e, atualmente, conta com 1.114 poços tubulares profundos, além dos mananciais superficiais[12].

A SABESP possui a maior representatividade no estado de São Paulo. Além disso, a empresa possui 16 laboratórios próprios e acreditados pela ISO/IEC 17.025 para o controle de qualidade da água em todo o sistema de abastecimento[13]. Na área do estudo mais da metade dos municípios tem a qualidade de água para consumo humano atestada pela SABESP.

Por outro lado, menos da metade dos municípios é atendida pelas autarquias municipais ou por concessionárias de atuação regional, para as quais não se tem conhecimento sobre os procedimentos de garantia e controle de qualidade empregados, uma vez que grande parte desses dados não é divulgada publicamente.

Por isso, os municípios atendidos pela SABESP foram considerados como não expostos, enquanto os demais, como expostos. Nesse contexto, foram criadas variáveis nominais dicotômicas para os seguintes grupos: (1) municípios não atendidos pela SABESP (referência); e (2) atendidos pela SABESP.

---

[12] Disponível em: http://site.sabesp.com.br/site/Default.aspx.
[13] Disponível em: http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=42.

### 5.3.3 Covariável

O baixo nível socioeconômico, medido pela renda *per capita*, escolaridade, ocupação e condições de moradia, impele o indivíduo mais suscetível a uma pior condição de saúde. As causas específicas, como a falta de acesso ao saneamento básico, a aglomeração domiciliar, a alimentação insuficiente e as condições precárias de trabalho podem explicar o motivo pelo qual os indivíduos de nível socioeconômico mais baixo apresentam pior condição de saúde (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010; Gordis, 2014).

Considerando que o efeito de confusão causado pelo nível socioeconômico é um potencial problema nos estudos ecológicos (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010), para lidar com essa situação foi criada uma covariável qualitativa ordinal para descrever as condições socioeconômicas da população investigada.

Foram utilizados dados do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)[14] para os municípios incluídos no estudo. O IDHM dá importância às mesmas dimensões do IDH Global: longevidade, educação e renda, adequando a metodologia global ao contexto brasileiro. O IDHM é dividido nas seguintes faixas: muito baixo (0 a 0,499), baixo (0,500 a 0,599), médio (0,600 a 0,699), alto (0,700 a 0,799) e muito alto (0,800 a 1) (PNUD, 2013).

[14] Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/.

## 5.4 Análises

Neste estudo ecológico foi empregado o método de padronização indireta de coeficientes, sendo calculada a Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para câncer de estômago. Foi utilizado como taxa de referência o total de óbitos para todos os municípios do estado de São Paulo (população padrão), no período entre 2004 e 2015. A taxa de mortalidade da população padrão, aplicada aos munícipios incluídos na pesquisa, forneceu o número de óbitos esperados ($E_i$), por município. O número de óbitos observados ($O_i$), por município, disponibilizado pelo DATASUS, foi, então, dividido pelo número de óbitos esperados ($E_i$), obtendo-se a RMP para neoplasias malignas do estômago para a população investigada. Os cálculos de RMP foram realizados por meio de planilhas do programa Microsoft® Office Excel.

Foram realizadas análises descritivas para as variáveis de exposição e de efeito empregadas neste estudo, sendo proposto, em seguida, o método de regressão linear para avaliar a associação entre essas variáveis.

Foram testadas individualmente três medidas indiretas (variáveis independentes), que representam a exposição ao cromo hexavalente (tipos de abastecimento, bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo, e municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo - SABESP) nos 326 municípios da área do estudo.

Para lidar com a possibilidade do efeito de confusão devido à influência das diferenças socioeconômicas entre os municípios da área do estudo no desfecho por neoplasia maligna do estômago, foi incluída no modelo a covariável Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM).

A variável RMP ($O_i$ / $E_i$) para neoplasias malignas do estômago (variável dependente) foi utilizada como resposta ou medida de efeito no modelo de regressão linear proposto (Kirkwood e Sterne, 2003), o qual é descrito pela Equação 5.1.

$$\frac{O_i}{E_i} = \beta_0 + \beta_1 Fatorexp. + \beta_2 IDHM + \varepsilon \qquad (5.1)$$

***i = 1, 2, 3,..., 326***

Onde,

$O_i$ = número de óbitos por neoplasias malignas do estômago observado na população entre 15 e 75 e mais anos no município i
$E_i$ = número de óbitos por neoplasias malignas do estômago esperado para a população investigada no município i
$\beta_0$ = intercepto (quando o valor da variável independente = 0)
$\beta_k$ = coeficiente da variável independente (efeito do parâmetro ajustado no município i)
Fatorexp. = medidas indiretas da exposição ao cromo hexavalente (tipos de abastecimento, bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo, e municípios atendidos e não atendidos pela SABESP) no município i
IDHM = covariável para ajuste
$\varepsilon$ = valor que tem distribuição normal com média zero e variância $\sigma^2$, também chamado de “termo de erro”

Para todas as análises por regressão linear foi adotado o intervalo de 95% de confiança, com nível de significância estatística, $\alpha = 0,05$ (Kirkwood e Sterne, 2003).

Todos os cálculos de análise descritiva e de regressão linear foram realizados por meio do *software* de estatística Minitab® 17.

## 5.5 Aspecto ético da pesquisa

A pesquisa se baseou em métodos que não envolvem seres humanos. Por isso, não utilizou materiais biológicos ou recursos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sendo realizada exclusivamente com dados secundários, de acesso livre, e restringindo-se a banco de dados.

Foi garantida a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, de acordo com os aspectos éticos estabelecidos pela Resolução Nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos (Ministério da Saúde, 2012).

Da mesma forma, em consonância com a Resolução CNS Nº 466, o protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em sessão de 22/11/2017, sob o Protocolo de Pesquisa Nº 382/17 (Anexo II).

# 6. RESULTADOS

A área investigada compreendeu 326 municípios do estado de São Paulo (ver Anexo I) situados no Planalto Ocidental Paulista e nas bordas desta província geomorfológica. A seleção dos municípios seguiu critérios geológicos e geomorfológicos, conforme descrito no Capítulo 5.2, em função da ocorrência natural de cromo hexavalente na água do Sistema Aquífero Bauru (SAB), coincidente em área com o Planalto Ocidental Paulista, e das unidades hidroestratigráficas sotopostas ao SAB, como o Aquífero Serra Geral e o Sistema Aquífero Gurani. Embora na área do estudo ocorra abastecimento de água proveniente de manancial superficial, a captação subterrânea é preponderante. Entre os três mananciais subterrâneos que abastecem as populações que vivem nos municípios da área do estudo, a captação no SAB é predominante, por se tratar principalmente de um aquífero livre e de fácil acesso.

Do banco de dados de óbitos por munícipio de residência, obtidos pelo DATASUS, foram removidos nove registros em função da não identificação do município de residência. Além disso, foi descartado um registro do município de Presidente Prudente por não identificar o grupo etário e um dado sem identificação do sexo, no grupo etário 75 e mais anos, do município de Pirapozinho.

Considerando a faixa etária entre 15 e 75 e mais anos, o total dos municípios incluídos no estudo e que houve exclusão de registros, a população investigada, com base no Censo Demográfico (IBGE, 2010), foi de 5.012.857 pessoas, sendo 2.462.871

homens e 2.549.986 mulheres, distribuídas pelos municípios do Planalto Ocidental Paulista e pelos limítrofes a esta província.

## 6.1 Análise descritiva

Na Tabela 6.1 é apresentada a distribuição da população investigada, por grupo etário, segundo o Censo Demográfico (IBGE, 2010). Essa distribuição evidencia uma população jovem, com 61,4% das pessoas com idades inferiores a 44 anos, havendo excesso de 5,7% no número de homens jovens e adultos se comparados com a população feminina no mesmo grupo etário.

Tabela 6.1 - Distribuição da população investigada, por grupo etário, segundo o Censo Demográfico IBGE (2010)

| Grupo Etário | Homens | | Mulheres | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| **15-24** | 531.525 | 21,58 | 501.595 | 19,67 | 1.033.120 | 20,61 |
| **25-34** | 534.868 | 21,72 | 512.088 | 20,08 | 1.046.956 | 20,89 |
| **35-44** | 454.198 | 18,44 | 467.283 | 18,32 | 921.481 | 18,38 |
| **45-54** | 397.038 | 16,12 | 423.539 | 16,61 | 820.577 | 16,37 |
| **55-64** | 276.673 | 11,23 | 307.026 | 12,04 | 583.699 | 11,64 |
| **65-74** | 167.332 | 6,79 | 197.588 | 7,75 | 364.920 | 7,28 |
| **75 e mais** | 101.237 | 4,11 | 140.867 | 5,52 | 242.104 | 4,83 |
| **Total** | 2.462.871 | 100 | 2.549.986 | 100 | 5.012.857 | 100 |

FONTE: IBGE (2010)

A análise descritiva das taxas de mortalidade por neoplasias malignas do estômago dos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhança (área do estudo) é apresentada na Tabela 6.2. Esses dados exibiram grande variação, desde municípios com taxa nula de mortalidade para o período analisado, como Borá, Floreal, Ipiguá, Nova Castilho, Pontes Gestal, Pracinha e Uru, até o valor máximo de 48,06 (por 100.000 habitantes), observado na população masculina de São João do Pau d'Alho.

Para a população masculina do estudo, 75% das taxas de mortalidade são menores ou iguais a 18,73 (por 100.000 habitantes). Quanto à população geral e à população feminina do estudo, as taxas de mortalidade (por 100.000 habitantes) no percentil 75 (P75) são, respectivamente, 12,57 e 8,54. Na população investigada, os homens têm 2,5 vezes mais chances de desenvolver câncer de estômago do que as mulheres. 72 municípios (22,1%) apresentaram taxa nula para mortalidade de câncer na população feminina.

Tabela 6.2 - Taxas brutas de mortalidade por neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população geral, masculina e feminina da área do estudo para ambos os sexos, entre 15 e 75+ anos

| **Variável** | **Média** | **DP** | **Mínimo** | **P25** | **Mediana** | **P75** | **Máximo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Taxa de mortalidade[1] pop. geral | 10,30 | 0,28 | 0 | 7,11 | 9,95 | 12,57 | 33,41 |
| Taxa de mortalidade[1] pop. masc. | 14,65 | 0,47 | 0 | 9,47 | 13,63 | 18,73 | 48,06 |
| Taxa de mortalidade[1] pop. fem. | 5,90 | 0,26 | 0 | 2,35 | 5,69 | 8,54 | 26,26 |

1 - Taxa bruta de mortalidade média para 12 anos analisados (2004 – 2015). Por 100.000 habitantes; DP: desvio padrão; pop.: população; masc.: sexo masculino; fem.: sexo feminino.

FONTE: DATASUS; IBGE (2010)

Quanto à Razão de Mortalidade Padronizada (RMP), os óbitos por câncer de estômago observados entre 2004 e 2015 na população geral dos 326 municípios investigados, correspondem a 79% dos óbitos esperados. Ou seja, óbitos esperados, caso esses municípios tivessem as mesmas condições existentes no estado de São Paulo, onde se encontra a população padrão. Nesse contexto, a população masculina apresentou RMP = 0,82 (82% dos óbitos esperados), enquanto a população feminina, RMP = 0,72 (72% dos óbitos esperados) (Tabela 6.3).

Tabela 6.3 - Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população geral, masculina e feminina

| **Variável** | **Média** | **DP** | **Mínimo** | **P25** | **Mediana** | **P75** | **Máximo** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RMP (2004 - 2015) pop. geral | 0,79 | 0,02 | 0 | 0,56 | 0,76 | 0,99 | 2,41 |
| RMP (2004 - 2015) pop. masc. | 0,82 | 0,02 | 0 | 0,53 | 0,79 | 1,04 | 2,93 |
| RMP (2004 - 2015) pop. fem. | 0,72 | 0,03 | 0 | 0,32 | 0,71 | 1,04 | 3,00 |

DP: desvio padrão; pop.: população; masc.: sexo masculino; fem.: sexo feminino.

FONTE: DATASUS; IBGE (2010)

Nos Gráficos 6.1, 6.2 e 6.3 podem ser observados os histogramas das distribuições das RMP da população investigada. Os gráficos estão aproximados pela normal. Todas as curvas apresentam assimetria (*skewness*) positiva, onde média > mediana.

Essa condição indica haver valores altos de RMP com baixa frequência. Entre os 326 municípios da área do estudo, 2,15% não registraram óbitos por neoplasias malignas do estômago para a população geral, no período avaliado, sendo que a população feminina foi a que mais registrou RMP = 0 (22,1%).

Gráfico 6.1 - Distribuição da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população geral

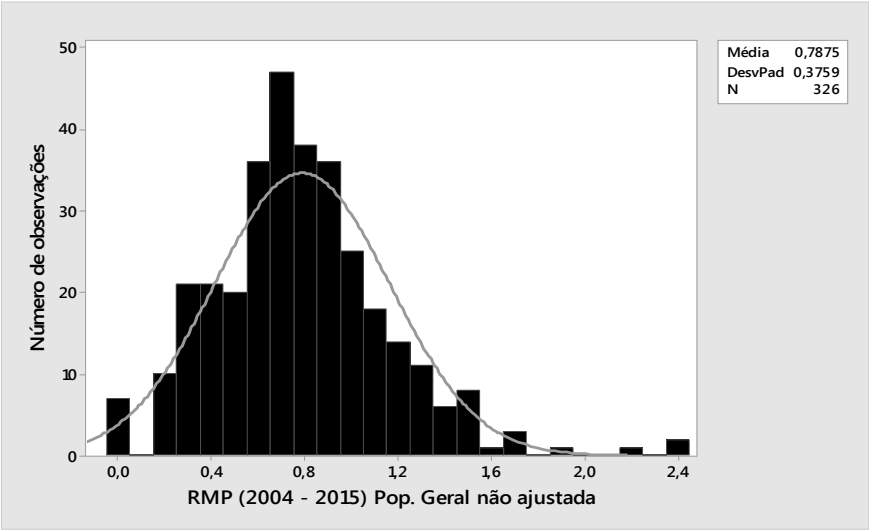



Gráfico 6.2 - Distribuição da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população masculina

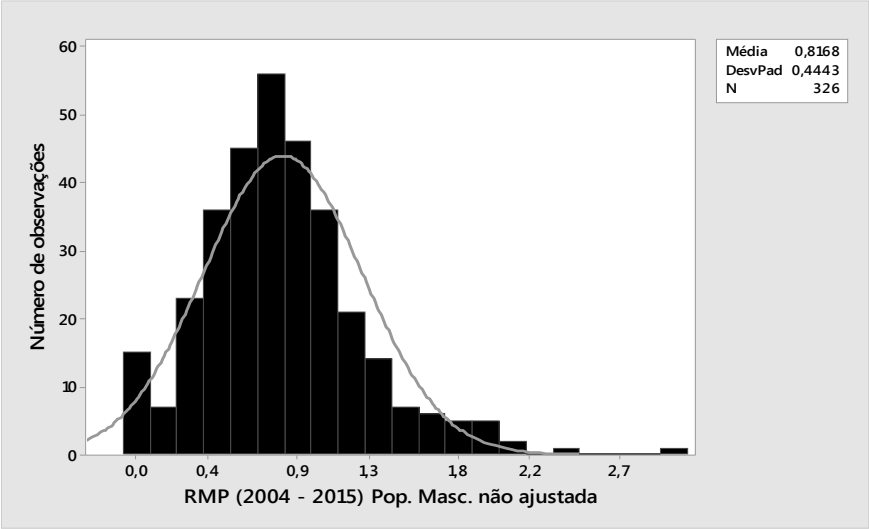
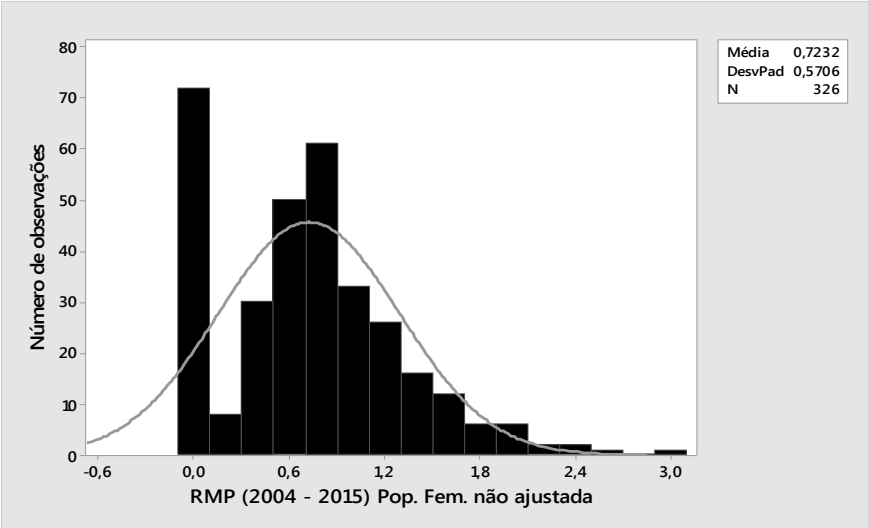


Gráfico 6.3 - Distribuição da Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago no período 2004 – 2015 para a população feminina




Os resultados das análises descritivas das variáveis explicativas são apresentados a seguir. Na Tabela 6.4 são descritos os dados estatísticos da variável tipo de abastecimento. Pode-se observar que 81,3% dos municípios da área do estudo utilizam captação exclusivamente subterrânea, enquanto menos de 4,0% dos municípios utilizam o recurso hídrico superficial.

Tabela 6.4 - Número de municípios por tipo de abastecimento de água na área do estudo

| | **Número de municípios** | **Porcentagem individual (%)** | **Porcentagem acumulada (%)** |
|---|---|---|---|
| **Tipo de abastecimento** | | | |
| Exclusivamente por água subterrânea | 265 | 81,29 | 81,29 |
| Misto (superficial e subterrâneo) | 48 | 14,72 | 96,01 |
| Exclusivamente por água superficial | 13 | 3,99 | 100,00 |
| Total | 326 | 100,00 | - |

FONTE: DAEE; CETESB (2016a)

Na Tabela 6.5 são descritos os dados estatísticos para as Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) da área do estudo. Observa-se que as UGRHIs 8 (Sapucaí/Grande) e 10 (Tietê/Sorocaba) juntas representam menos de 1% da área investigada. Por outro lado, 19,6% da área do estudo estão contidos na UGRHI 15 (Turvo/Grande), onde ocorrem anomalias hidrogeoquímicas de cromo na água subterrânea.

Tabela 6.5 - Número de municípios por bacia hidrográfica da área do estudo

| | **Número de municípios** | **Porcentagem individual (%)** | **Porcentagem acumulada (%)** |
|---|---|---|---|
| **Nº UGRHI - Bacia hidrográfica** | | | |
| 8 - Sapucaí / Grande | 1 | 0,31 | 0,31 |
| 9 - Mogi-Guaçu | 7 | 2,15 | 2,46 |
| 10 - Tietê / Sorocaba | 1 | 0,31 | 2,76 |
| 12 - Baixo Pardo / Grande | 9 | 2,76 | 5,52 |
| 13 - Tietê / Jacaré | 18 | 5,52 | 11,05 |
| 14 - Alto Paranapanema | 4 | 1,23 | 12,27 |
| 15 - Turvo / Grande | 64 | 19,63 | 31,91 |
| 16 - Tietê / Batalha | 33 | 10,12 | 42,03 |
| 17 - Médio Paranapanema | 43 | 13,19 | 55,22 |
| 18 - São José dos Dourados | 22 | 6,75 | 61,97 |
| 19 - Baixo Tietê | 43 | 13,19 | 75,16 |
| 20 - Aguapeí | 31 | 9,51 | 84,67 |
| 21 - Peixe | 27 | 8,28 | 92,95 |
| 22 - Pontal do Paranapanema | 23 | 7,06 | 100,00 |
| Total | 326 | 100,00 | - |

UGRHI: Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos.

FONTE: DAEE; CETESB (2016a)

Devido à detecção de concentrações de cromo total, principalmente, nas águas do Sistema Aquífero Bauru (SAB), que, muitas vezes, excedem o padrão de potabilidade para cromo total (50 µg/L) nos poços de abastecimento localizados nas UGRHIs 9, 15, 16, 18, 19, 20, 21 e 22 (CETESB, 2016a), as variáveis relacionadas às UGRHIs da área do estudo foram dicotomizadas, sendo uma variável para os municípios que compõem as UGRHIs sem anomalia hidrogeoquímica de cromo e outra, com anomalia (Tabela 6.6).

Tabela 6.6 - Número de municípios que compõem as Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHIs) com e sem anomalias hidrogeoquímicas de cromo

| | **Número de municípios** | **Porcentagem individual (%)** | **Porcentagem acumulada (%)** |
|---|---|---|---|
| **Ocorrência de cromo** | | | |
| UGRHI sem anomalia | 76 | 23,31 | 23,31 |
| UGRHI com anomalia | 250 | 76,69 | 100,00 |
| Total | 326 | 100,00 | - |

UGRHI: Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos.

FONTE: DAEE; CETESB (2016a)

Observa-se que 76,7% das bacias hidrográficas da área investigada apresentaram anomalias de cromo, no período entre 2013 e 2015. As anomalias de cromo detectadas nessas UGRHIs podem ser constituídas em grande parte por $Cr^{6+}$, uma vez que foram comprovadas por estudos hidroquímicos (Bertolo *et al*., 2009; CETESB, 2016a). Contudo, as UGRHIs 8, 10, 12, 13, 14 e 17 não apresentam anomalias de cromo para o mesmo período, perfazendo 23,3% da área do estudo.

Na Tabela 6.7 são descritos os dados estatísticos a respeito do atendimento ou não pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP) nos municípios investigados. Pode-se observar que o atendimento pela SABESP é majoritário na área do estudo (54,6%), enquanto 45,5% dos municípios são atendidos por outras concessionárias ou pelas municipalidades.

Tabela 6.7 - Número de municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP)

| | **Número de municípios** | **Porcentagem individual (%)** | **Porcentagem acumulada (%)** |
|---|---|---|---|
| **Atendimento SABESP** | | | |
| Não atendido pela SABESP | 148 | 45,50 | 45,50 |
| Atendido pela SABESP | 178 | 54,60 | 100,00 |
| Total | 326 | 100,00 | - |

FONTE: SABESP; DAEE; CETESB (2016a)

Para avaliar as condições socioeconômicas na população investigada, foram observados os Índices de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) dos municípios da área do estudo. Encontrou-se o valor máximo para IDHM (2010) no município de Araraquara (0,815) e o mínimo, no município de Balbinos (0,669), a média do IDHM (2010) dos municípios da área do estudo foi de 0,740. Esse valor está entre os índices 0,700 e 0,799, por isso, ocupando a faixa do IDHM alto.

Assim, foi proposto dividir os dados de IDHM (2010) dos municípios em três categorias por faixa de IDHM: médio, alto e muito alto. Essas categorias descrevem, portanto, as condições socioeconômicas de cada município da área do estudo. Na Tabela 6.8 são reportados os dados estatísticos dessa covariável. Pode-se observar que 93,6% dos municípios da área do estudo apresentam IDHM Alto, indicando, por exemplo, que no campo da saúde há melhores condições de vida e de acesso aos serviços de saúde nessas localidades.

Tabela 6.8 - Faixas do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal - IDHM (2010) para os municípios da área do estudo

| | **Número de municípios** | **Porcentagem individual (%)** | **Porcentagem acumulada (%)** |
|---|---|---|---|
| **IDHM (2010)** | | | |
| Médio | 15 | 4,60 | 4,60 |
| Alto | 305 | 93,56 | 98,16 |
| Muito alto | 6 | 1,84 | 100,00 |
| Total | 326 | 100,00 | - |

FONTE: Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, IDHM (2010)

## 6.2 Análise de regressão linear

Foi analisada a associação entre a Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e as variáveis preditoras ou explicativas (tipos de abastecimento, bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo, e municípios atendidos e não atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo - SABESP), sendo utilizado o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) para controlar as condições socioeconômicas no modelo.

Na Tabela 6.9 são apresentados para os municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos os resultados do modelo de regressão linear, no período 2004 a 2015. Observam-se valores de β negativos para todas as variáveis, mas em grande parte com resultados estatisticamente não significativos. Somente a variável Concessão SABESP para o sexo feminino apresentou valor significativo (**p = 0,022**). Os valores negativos de β indicam que a RMP para câncer de estômago é menor nos municípios que têm água tratada pela SABESP. As demais variáveis de exposição não são estatisticamente significativas.

Tabela 6.9 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos, no período 2004 – 2015

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ambos** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | -0,009 | 0,107 | (-0,220; 0,202) | 0,931 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,043 | 0,118 | (-0,189; 0,275) | 0,714 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,025 | 0,049 | (-0,122; 0,072) | 0,607 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | -0,066 | 0,042 | (-0,148; 0,017) | 0,117 |
| **Masculino** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | 0,036 | 0,127 | (-0,214; 0,286) | 0,776 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,073 | 0,139 | (-0,201; 0,347) | 0,601 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,026 | 0,058 | (-0,141; 0,089) | 0,653 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | -0,031 | 0,050 | (-0,129; 0,067) | 0,531 |

Tabela 6.9 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos, no período 2004 – 2015 – *Continuação*

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Feminino** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | -0,122 | 0,163 | (-0,442; 0,199) | 0,456 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | -0,034 | 0,179 | (-0,386; 0,318) | 0,849 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,039 | 0,075 | (-0,187; 0,108) | 0,600 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | -0,146 | 0,063 | (-0,270; -0,021) | **0,022** |

Valores ajustados por Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM); SABESP: Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo.

Na Tabela 6.10, são apresentados os resultados da subanálise da associação ente RMP para neoplasias malignas do estômago e as variáveis explicativas, ajustados por IDHM, considerando somente os municípios da área do estudo com RMP > 1, no período 2004 a 2015. Pode-se observar que embora os valores de p não sejam estatisticamente significativos, o modelo aponta para risco em algumas exposições, onde se observam valores de β positivos e da ordem de 0,2, ainda que o intervalo de 95% de confiança esteja englobando o zero.

Tabela 6.10 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos com RMP > 1, no período 2004 – 2015

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ambos** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | 0,219 | 0,173 | (-0,125; 0,563) | 0,208 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,155 | 0,190 | (-0,224; 0,534) | 0,417 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | 0,020 | 0,078 | (-0,135; 0,174) | 0,799 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | 0,086 | 0,066 | (-0,046; 0,217) | 0,200 |
| **Masculino** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | 0,247 | 0,183 | (-0,116; 0,610) | 0,180 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,182 | 0,209 | (-0,234; 0,597) | 0,387 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,039 | 0,091 | (-0,220; 0,143) | 0,671 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | 0,137 | 0,073 | (-0,008; 0,282) | 0,064 |

Tabela 6.10 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento, Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios do Planalto Ocidental Paulista e vizinhos mais próximos com RMP > 1, no período 2004 – 2015 – *Continuação*

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Feminino** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | 0,258 | 0,209 | (-0,159; 0,674) | 0,222 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,042 | 0,237 | (-0,429; 0,514) | 0,858 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,038 | 0,105 | (-0,247; 0,171) | 0,720 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | 0,060 | 0,092 | (-0,124; 0,244) | 0,515 |

Valores ajustados por Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM); SABESP: Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo.

Na Tabela 6.11, são mostrados os resultados do modelo entre RMP para neoplasias malignas do estômago e as variáveis explicativas, ajustados por IDHM, levando em conta apenas os municípios abastecidos exclusivamente por água subterrânea, no período 2004 a 2015. Em comparação com os resultados da Tabela 6.9, é possível observar que o β é novamente negativo para a população feminina, sendo que o valor-p está próximo da significância estatística (p = 0,057). No contexto da prevenção, esta condição parece indicar possível fator de proteção pelo fornecimento de água da SABESP, embora o resultado não seja significativo do ponto de vista estatístico. Os demais valores encontrados não apresentam essa característica.

Tabela 6.11 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) e concessão SABESP, nos municípios abastecidos exclusivamente por água subterrânea, no período 2004 – 2015

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ambos** | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,006 | 0,063 | (-0,129; 0,117) | 0,924 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | -0,076 | 0,049 | (-0,173; 0,020) | 0,121 |
| **Masculino** | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,012 | 0,074 | (-0,158; 0,135) | 0,877 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | -0,048 | 0,059 | (-0,163; 0,068) | 0,417 |
| **Feminino** | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,012 | 0,096 | (-0,201; 0,177) | 0,903 |
| | **Concessão SABESP** | | | | |
| | Município não atendido pela SABESP | Referência | | | |
| | Município atendido pela SABESP | -0,144 | 0,075 | (-0,292; -0,004) | 0,057 |

Valores ajustados por Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM); SABESP: Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo.

Na Tabela 6.12, são apresentados os resultados da subanálise da associação ente RMP para neoplasias malignas do estômago e as variáveis explicativas, ajustados por IDHM, apenas para os municípios da área do estudo atendidos pela SABESP, no período 2004 a 2015. Os resultados mostram que não há efeitos significativos para ambos os sexos, devido às variáveis de exposição analisadas.

Tabela 6.12 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento e Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI), nos municípios atendidos pela SABESP, no período 2004 – 2015

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ambos** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | -0,065 | 0,157 | (-0,374; 0,245) | 0,681 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,006 | 0,181 | (-0,350; 0,363) | 0,972 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,068 | 0,071 | (-0,208; 0,073) | 0,344 |
| **Masculino** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | 0,012 | 0,189 | (-0,360; 0,384) | 0,948 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | 0,114 | 0,218 | (-0,315; 0,543) | 0,601 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,048 | 0,086 | (-0,218; 0,121) | 0,577 |

Tabela 6.12 - Associação entre Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para neoplasias malignas do estômago e tipo de abastecimento e Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI),3 nos municípios atendidos pela SABESP, no período 2004 - 2015 – *Continuação*

| Sexo | Variáveis | Coeficiente-β | Erro padrão | IC 95% | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Feminino** | **Tipo de abastecimento** | | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água superficial | Referência | | | |
| | Abastecimento exclusivamente por água subterrânea | -0,250 | 0,248 | (-0,739; 0,240) | 0,316 |
| | Abastecimento misto (superficial e subterrâneo) | -0,244 | 0,286 | (-0,809; 0,322) | 0,396 |
| | **UGRHI** | | | | |
| | UGRHI sem anomalia de cromo | Referência | | | |
| | UGRHI com anomalia de cromo | -0,142 | 0,113 | (-0,365; 0,080) | 0,208 |

Valores ajustados por Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM); SABESP: Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo.

# 7. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a associação entre fatores geológicos naturais, escopo da geologia médica (De Capitani *apud* CPRM, 2005; Selinus, 2013), e a mortalidade por câncer de estômago na população do Planalto Ocidental Paulista e dos municípios limítrofes, uma vez que esse desfecho tem sido associado à agua contendo cromo hexavalente (ATSDR, 2012), íon metálico que tem causado alterações na qualidade da água subterrânea do Sistema Aquífero Bauru (SAB), um tipo de aquífero formado essencialmente em ambiente aluvial árido (Bourotte *et al*., 2009; Bertolo *et al*., 2011) e, secundariamente, nas águas do Aquífero Serra Geral, em terreno constituído por rochas máficas, como reportado em estudos realizados em outros países (Guertin *et al*., 2004; Sazakli *et al*., 2014).

No campo da prevenção e controle da poluição da água e na promoção da saúde no nível agregado, os resultados deste estudo são promissores, dado que mostram não haver aumento da mortalidade por câncer de estômago devido à exposição ao cromo hexavalente na população investigada. A Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) para câncer de estômago, entre 2004 e 2015, na população dos 326 municípios avaliados não evidenciou maior risco nessa população, uma vez que representou 79% dos óbitos esperados. Esse efeito foi mais evidente e estatisticamente significativo na população feminina dos municípios atendidos pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), sugerindo efeito protetor para o consumo de água tratada por essa companhia.

Quanto ao atendimento aos padrões de potabilidade, grande número das autarquias municipais e das concessionárias, que operam os sistemas de captação e distribuição de água na área do estudo, alça mão de práticas de diluição pela mistura de água entre os mananciais superficiais e os subterrâneos, ou mesmo entre dois poços de captação, inclusive de zonas hidroquímicas distintas em um mesmo poço tubular. Esta prática pode não garantir a qualidade adequada da água distribuída para uma parte da população, mas sugere que a população não esteja bebendo água com cromo, apesar de haver cromo na agua bruta. Ou seja, o tratamento da agua parece ter alguma efetividade. Além disso, vem sendo também empregada a aplicação de substâncias redutoras de cromo, uma prática mais promissora e capaz de remover com maior eficácia o cromo da água. Por exemplo, a SABESP tem avaliado em alguns processos de tratamento um produto conhecido como Cleanit®, produzido pela empresa Höganäs. Esse produto permite a remoção do cromo por meio dos mecanismos de redução e adsorção[15]. Estas duas práticas podem ter influenciado no efeito de proteção observado para os municípios abastecidos pela SABESP.

Todavia, estes resultados acerca do possível efeito protetor precisam ser vistos com cautela, uma vez que 24% dos municípios investigados apresentaram RMP > 1, evidenciando, por isso, excesso de óbitos por câncer de estômago, com valor máximo de 2,93, encontrado na população masculina do município de Estrela do Norte, e de 3,00, na população feminina do município de Caiabu. Os resultados do modelo de regressão para os municípios com RMP > 1 sugerem risco em algumas exposições, mas sem significância estatística.

[15] Disponível em: https://www.hoganas.com/pt-br/Industries/environmental/cases/innovative-metal-powder-technology-successfully-cleans-contaminated-drinking-water/.

Cabe mencionar que os municípios com população pequena podem apresentar alta taxa de mortalidade para poucos casos de óbito por câncer de estômago, superestimando os resultados das RMP. Além disso, as RMP para cada município não constituem estimativas independentes, ou seja, existe autocorrelação espacial (Rothman, Greenland e Lash, 2011) entre estes municípios. Para lidar com esses dois fenômenos poder-se-ia utilizar um modelo de regressão *bayesiano* (Ministério da Saúde, 2007). Contudo, foram obtidos poucos resultados estatisticamente significativos e sem influência no risco de adoecimento por câncer de estômago. Portanto, não se acredita que o modelo de regressão *bayesiano* fosse capaz de mostrar respostas muito diferentes das aqui encontradas.

Quanto ao desenho da pesquisa, os estudos ecológicos ou de correlação são frequentemente utilizados como o primeiro passo na investigação de uma possível relação exposição-doença, tendo como maiores vantagens a rapidez na execução, o baixo custo e o tamanho da amostra (Hennekens e Buring 1987). Nesse sentido, é importante mencionar que os estudos ecológicos são conduzidos em uma grande amostra da população. Por isso, o erro aleatório pode ser bastante reduzido nesse tipo de estudo epidemiológico (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010). Por outro lado, as maiores limitações desses estudos estão na incapacidade de se aplicar os resultados obtidos no agregado diretamente no nível individual, condição que é denominada falácia ecológica, e na dificuldade de controlar os efeitos dos fatores de confusão (Hennekens e Buring 1987).

A avaliação da exposição, por sua vez, é uma das maiores dificuldades e um grande obstáculo, especialmente, para a epidemiologia ambiental (Rothman, 1993). No corrente estudo, por exemplo, as medidas de exposição foram tratadas de modo indireto, por meio das variáveis substitutas (*proxy*): tipos de abastecimento, bacias hidrográficas com e sem anomalias de cromo, e municípios atendidos e não atendidos

pela SABESP. O agente tóxico é o cromo hexavalente, que se encontra na forma iônica e, predominantemente, na água subterrânea do SAB em ambiente alcalino, condição observada entre os 40 metros de profundidade e a base do aquífero (Bertolo *et al*., 2009), a profundidade máxima de cerca de 300 metros, em contato com a Formação Serra Geral (Fernandes e Coimbra, 2000).

Presumiu-se, então, que uma parte da população investigada consumia água contendo cromo hexavalente em concentrações superiores ao Valor Máximo Permitido (VMP), que é para cromo total, ou seja, sem especiação para a forma hexavalente. A via de exposição principal foi a ingestão e, secundariamente, o contato dérmico. Portanto, as exposições repetidas a cromo hexavalente, por meio do consumo de água e do contato dérmico através do banho, foram compreendidas como um fator reforçador na causalidade do câncer de estômago para a população investigada, uma vez que os fatores reforçadores são capazes de precipitar o surgimento da doença ou agravar uma condição de saúde pré-existente (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010).

Por se tratar de estudo ecológico, não foi possível estimar o grau de absorção do cromo hexavalente no nível individual. As variáveis de exposição e do desfecho utilizadas foram medidas no nível agregado. Portanto, totalmente ecológicas, sendo a exposição e a doença tratadas no contexto ambiental e controladas por covariável socioeconômica. Neste estudo, a população foi estratificada por idade e sexo, incluindo indivíduos entre 15 e 75 e mais anos, de ambos os sexos. Foram considerados como expostos, (1) as populações consumidoras de água dos mananciais subterrâneos que podem conter cromo hexavalente acima do VMP; (2) as populações que se encontram em municípios que fazem parte de Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) com anomalias de cromo; e (3) as populações que não são atendidas pela SABESP.

Tratando-se de população jovem (61,4% das pessoas com idades inferiores a 44 anos), os grupos de alto risco são minimizados, mas podem ser definidos pelos idosos de idade mais avançada, uma vez que a chance de desenvolver câncer, na maioria dos casos, aumenta com a idade (INCA, 2014). Na população do estudo, os homens têm 2,5 vezes mais chances de desenvolver câncer de estômago do que as mulheres e quando se observa a faixa etária acima de 64 anos para a população masculina, esta razão aumenta em 3%.

É importante mencionar que há poucas doenças de causa ambiental que são patognomônicas no sentido de que apenas uma exposição específica está relacionada a um determinado grupo de sinais e sintomas (De Capitani *apud* CPRM, 2005). Todavia, a exposição ambiental a altas concentrações de cromo hexavalente na água de consumo humano parece resultar em graves efeitos gastrintestinais, como o câncer de estômago e do intestino delgado (IARC, 1990; ATSDR, 2012; Thompson *et al*., 2013). Desta forma, parece existir plausibilidade biológica na relação causal entre o cromo hexavalente em alta concentração e o câncer gastrointestinal.

No entanto, os efeitos de longo prazo a baixas doses para muitas substâncias carcinogênicas DNA-reativas genotóxicas, como parece ser o cromo hexavalente, ainda não foram bem estabelecidos. Esta condição pode ser vista como uma limitação deste estudo. Cabe mencionar, que se o modo de ação (MOA) do $Cr^{6+}$ for realmente genotóxico, pode não ser dose-dependente. Nessa situação, existe risco carcinogênico (sem limiar de efeito), mesmo a doses muito baixas (Nohmi, 2018). Caso contrário, ou seja, o $Cr^{6+}$ sendo carcinogênico não genotóxico, as concentrações abaixo do limiar de exposição podem ser toleradas pelas pessoas expostas, sem que haja efeitos adversos à saúde (Nohmi, 2018). O trabalho de Sazakli *et al*. (2014) parece sugerir esta condição, pois conclui que a ingestão de cromo total a longo prazo, a doses acima de 50 µg/L, não altera as concentrações corpóreas de cromo,

detectadas em amostras de sangue e cabelo. É importante mencionar que os resultados desse estudo devem ser vistos com prudência, principalmente, por se tratar de estudo transversal, por isso, não permitindo o estabelecimento da causalidade, e pela falta de informações sobre as concentrações de cromo na água que foi ingerida ao longo da vida dos indivíduos do estudo (Sazakli *et al*., 2014). Portanto, este único trabalho não é capaz de enfraquecer a plausibilidade de nossa pesquisa e não exclui a causa suficiente do cromo hexavalente como um dos fatores etiológicos para o câncer de estômago; tampouco a temporalidade, dado que a exposição precede o desfecho.

Outra limitação deste estudo a ser considerada é o tempo de latência, uma vez que não foi estabelecida uma defasagem entre a exposição e o desenvolvimento do câncer de estômago. O ideal seria obter os dados de exposição em um determinado ano e avaliar a mortalidade por câncer de estômago muitos anos depois. De acordo com a literatura consultada, os contaminantes ambientais carcinogênicos têm período de latência acima de 15 anos (Beaumont *et al*., 2008). Portanto, ao se utilizar os dados de mortalidade extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), no período entre 2004 e 2015, definido para a corrente investigação, as exposições deveriam ter sido observadas no espaço de tempo compreendido, pelo menos, entre 1989 e 2000.

A informação sobre a exposição, por seu turno, apresentou limitação excessiva, uma vez que os dados do Índice de Qualidade das Águas (IQA) e do Índice de Substâncias Tóxicas e Organolépticas (ISTO) não são amplamente divulgados. Nesse sentido, é importante mencionar que embora as autarquias municipais e as empresas privadas fornecedoras de água utilizem os indicadores de qualidade como o Índice de Qualidade da Água Bruta para fins de Abastecimento Público (IAP), o qual é o produto entre o IQA e o ISTO, os parâmetros básicos monitorados e divulgados frequentemente para os consumidores são minimamente: cor, turbidez, cloro,

coliforme total e *Escherichia coli*, em atendimento ao Decreto Nº 5.440, de 4 de maio de 2005 (Brasil, 2005), e ao Anexo XX da Portaria de Consolidação Nº 5 (Ministério da Saúde, 2017c).

Além disso, durante o desenvolvimento deste estudo, em consulta ao gabinete do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, os resultados do ISTO não estavam prontamente disponíveis no acervo eletrônico para períodos anteriores a 2009. Por isso, pode-se afirmar que a ausência dos dados diretos de exposição da água de consumo humano trouxe limitações ao corrente estudo. Para lidar com esta situação, a exposição foi avaliada através de variáveis substitutas (*proxy*) e o efeito na população, medido por meio de dados secundários, foi concomitantemente observado ao longo do período do estudo (2004 – 2015), ou seja, sem considerar o tempo de latência para o câncer de estômago.

Quanto ao número de casos para o desfecho, é importante mencionar que em qualquer estudo que utilize informações sobre doenças e exposição colhidas rotineiramente (dados secundários), a qualidade das informações que estão sendo analisadas é sempre preocupante. Os dados oriundos de estatísticas de mortalidade, por exemplo, são afetados por diversas fontes de erro, que podem ser aleatórios ou sistemáticos. Contudo, as distorções nos resultados sobre mortalidade, devido a viés de informação, podem ser minimizadas pelo adequado preenchimento dos registros e da acurácia na determinação da causa básica do óbito (Bonita, Beaglehole e Kjellström, 2010).

Neste estudo, foram observados dados de mortalidade e não de incidência de câncer de estômago, mas a taxa de mortalidade é um tipo especial de medida de incidência. Contudo, o uso da taxa de mortalidade é somente adequado quando a doença é geralmente fatal e o intervalo entre o diagnóstico e o óbito é pequeno (Hennekens e Buring 1987). Nesse sentido, a utilização dos dados de mortalidade não

ocasiona viés de informação no corrente estudo, uma vez que não é bom o prognóstico de câncer de estômago e a sobrevida relativa da doença é de apenas cinco anos (INCA, 2014). Mesmo assim, as doenças pré-existentes ao câncer de estômago podem contribuir para a causa terminal do óbito ou mesmo ser a causa básica do óbito, em vez do próprio câncer de estômago. A incidência da doença seria um dado que poderia melhorar as estimativas deste estudo, mas é mais dificil de obter e a mortalidade, por outro lado, é facilmente obtida dos dados de rotina.

Na literatura, não foram encontrados estudos realizados no Brasil que avaliassem a associação entre câncer de estômago e exposição a cromo hexavalente em água de consumo humano, tampouco abordando fatores geológicos naturais. Os estudos internacionais, por sua vez, investigam majoritariamente a exposição ao cromo de fontes antrópicas (Zhang e Li, 1987; Fryzek *et al*., 2001; Beaumont *et al*., 2008; Kerger *et al*., 2009; Sharma *et al*., 2012), com exceção do trabalho de Sazakli *et al*. (2014), que trata dos fatores geológicos naturais, mas com metodologia distinta da aqui empregada. Metade desses estudos mostra alterações bioquímicas e do trato gastrointestinal (TGI) para exposições a cromo em concentrações acima dos valores de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é de 50 µg/L, sendo que o câncer de estômago é prevalente sobre os demais desfechos, por exemplo, câncer de fígado e câncer renal.

As demais pesquisas evidenciam não haver risco significativo de mortalidade para câncer de estômago e de outros desfechos avaliados. Nosso estudo encontrou resultados semelhantes para o câncer de estômago. Todavia, ao compará-lo com os trabalhos mencionados, deve-se ter especial atenção, pois existem diversos fatores que devem ser considerados, como o desenho dos estudos, dado que há estudos ecológicos e de prevalência, as diferenças entre as populações avaliadas, as variáveis

utilizadas, uma vez que existem dados diretos e substitutos (*proxy*), além das metodologias empregadas no tratamento dos dados e nas análises estatísticas.

O conhecimento científico sobre o modo de ação citotóxico do cromo hexavalente por via oral evidencia que existem desfechos gastrointestinais malignos, como o câncer na porção do duodeno e do jejuno (Zhitkovich, 2011). Além disso, leucemia (Durant *et al*., 1994) e doenças renais, como insuficiência renal (Wedeen e Qian, 1991), podem estar associadas à exposição ao cromo hexavalente por via oral. Apesar disso, para este estudo, foi utilizado somente o desfecho neoplasia maligna do estômago. Portanto, os efeitos adversos à saúde devido às concentrações de cromo em água de consumo humano podem não ter sido avaliados na totalidade. Isto pode ser compreendido como uma limitação no desenho do estudo.

Inicialmente, foi considerado utilizar as concentrações de cromo total publicadas nos monitoramentos da qualidade da água subterrânea da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). Entretanto, essas concentrações não representavam a água consumida pela população. Além disso, existiam resultados de cromo total somente a partir do ano de 1996 e para apenas 103 municípios (31,6%) entre os incluídos no corrente estudo. Além de diminuir o poder estatístico do modelo de regressão, essa abordagem permitiria inserir viés de mensuração nos dados de exposição. Nessas condições, a exposição e o desfecho, considerando o tempo de latência de 15 anos, conforme discutido anteriormente, também, não poderiam ser avaliadas.

De modo a atenuar o viés de mensuração devido à falta de conhecimento sobre a qualidade da água distribuída e consumida pela população investigada, foram inseridas no modelo de regressão variáveis substitutas (*proxy*), representando três medidas indiretas de exposição para o cromo hexavalente. Porém, estas medidas de exposição podem não ter sido sensíveis o bastante para explicar o efeito pela

exposição ao cromo hexavalente, podendo ter subestimado o risco para câncer de estômago.

É importante mencionar que entre as variáveis de exposição utilizadas, o tipo de abastecimento exclusivamente por água subterrânea consistiu de dados extraídos de 265 municípios da área do estudo (81,3%), enquanto o grupo de comparação, abastecimento exclusivamente por água superficial, representou 13 municípios ou 4% entre os investigados. Embora o abastecimento por manancial subterrâneo seja a condição predominante na área do estudo, a grande disparidade entre o número de municípios no grupo dos expostos e no grupo de comparação pode ter gerado diminuição do poder do teste (Hennekens e Buring 1987). Ou seja, o tamanho inadequado dos grupos que estão sendo comparados pode ter afastado os resultados da verdade, levando ao Erro Tipo II (ou β), que consiste em não rejeitar a hipótese nula quando ela é falsa. Uma modificação que poderia lidar com esse problema seria a junção dos tipos de abastecimento misto e de abastecimento exclusivamente por água superficial, em um só grupo de comparação.

Talvez a restrição de alguns municípios abastecidos exclusivamente por água subterrânea, de modo a diminuir a disparidade com o grupo de comparação, ou mesmo a inclusão de municípios de outras regiões do estado de São Paulo, que utilizam agua superficial, para aumentar esse grupo, pudessem também auxiliar na redução dessa limitação do estudo. Porém, a inclusão de municípios distantes, com características culturais e socioeconômicas muito diferentes, poderia resultar igualmente em erro sistemático.

Concentrações mais elevadas de cromo total (139 µg/L) ocorrem na base do aquífero Adamantina, principal unidade hidroestratigráfica da Bacia Bauru (Bertolo *et al*., 2009; Bourotte *et al*., 2009). Entretanto, não foram consideradas pelo modelo de regressão linear covariáveis que representassem a profundidade de captação nos

poços de abastecimento urbano. Isto se deve ao fato da baixa qualidade dos dados disponíveis no Sistema de Informações de Águas Subterrâneas (SIAGAS) referentes aos perfis construtivos dos poços tubulares da área do estudo. Desta forma, o modelo de regressão pode ter subestimado a influência da variável explicativa “tipos de abastecimento”, favorecendo o aumento do viés de mensuração para essa variável.

No que tange à covariável Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), utilizada para controlar possíveis diferenças socioeconômicas da população investigada, a faixa de IDHM alto, encontrada para mais de 90% dos municípios incluídos no estudo, permitiu pouca discriminação entre as populações de cada município. O ajuste por meio desse indicador não foi capaz de revelar mudanças nos resultados dos modelos de regressão.

Entre os fatores de confusão para o câncer de estômago que trazem limitações para este estudo podem ser citados o tabagismo e os hábitos alimentares, como dietas ricas em alimentos defumados ou conservados no sal e por aditivos alimentares (nitritos e nitratos) (Stewart e Wild, 2014 *apud* INCA, 2017; Wang *et al*., 2014 *apud* INCA, 2017). Além disso, a presença de agrotóxicos e do íon nitrato ($NO_3^-$) em água de consumo humano, em altas concentrações, pode contribuir para a etiologia do câncer de estômago. Entretanto, a infecção por *Helicobacter pylori* (Diaconu, 2017) pode ser responsável por mais da metade dos casos de câncer gástrico no mundo (INCA, 2014). Os dados sobre tabagismo, dieta, concentrações de agrotóxicos e nitrato em água de consumo humano, bem como para a infecção por *Helicobacter pylori* não estavam disponíveis para este estudo.

Embora existam limitações nesta investigação, é importante mencionar que os resultados de um estudo epidemiológico são estimativas e, portanto, estão sempre sujeitos a erros e variabilidade amostrais[16].

Problemas de contaminação ambiental natural são raros, entretanto, trazem grande desafio para os gestores de saúde quando os contaminantes podem alcançar receptores humanos. Nesse contexto, o caso das águas subterrâneas do SAB tem causado certa indignação, principalmente, na população do Planalto Ocidental Paulista, onde têm sido detectadas as maiores concentrações de cromo total em água subterrânea (CETESB, 2016a). Inclusive, algumas autoridades de saúde locais se mostram preocupadas com o excesso de casos de câncer gastrointestinal na população. Todavia, nunca havia sido realizado estudo epidemiológico na região para se averiguar tal condição.

A CETESB, como autoridade fiscalizadora da qualidade ambiental, parece ter interesse em informações que possam contribuir para o conhecimento científico sobre a associação entre o cromo total presente na água do SAB e efeitos adversos na saúde da população da região. Nesse âmbito, sem esgotar o assunto, nossa pesquisa pode ser utilizada como referência para novos estudos epidemiológicos que possam contribuir para uma futura revisão dos valores orientadores para o cromo, tendo em vista a derivação de critérios individualizados para as espécies, trivalente e hexavalente, do cromo, considerando as características da população brasileira.

[16] Nota de aula da disciplina MPR5740 – Análise Quantitativa em Saúde, ministrada pela Profª. Drª. Maria Fernanda Tourinho Peres.

Na condição de ser um provável carcinógeno genotóxico, por via oral a baixas doses, deve-se assumir que o cromo hexavalente oferece risco de câncer para humanos. Cabe informar que as substâncias carcinogênicas são comumente categorizadas em duas classes, carcinógenos genotóxicos e não genotóxicos, estando, por isso, sujeitos a padrões regulatórios distintos (Nohmi, 2018). Nesse contexto, é recomendável a revisão do atual valor orientador para cromo total utilizado no Brasil, como fez a *United States Environmental Protection Agency* (U.S.EPA) na revisão do critério para cromo, em 1998.

Considerando a prevenção de doenças e a promoção da saúde no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), este estudo, pioneiro no assunto, serve para indicar locais para o desenvolvimento de pesquisas mais aprimoradas, contribuindo com as Secretarias de Saúde dos municípios investigados no reconhecimento do problema e no mapeamento da distribuição das doenças potencialmente associadas ao cromo hexavalente.

# 8. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A poluição da água é um problema relacionado com a urbanização desordenada das cidades, sendo intensificada nos últimos 60 anos por um tipo de industrialização não comprometida com as questões ambientais. Neste cenário, por um lado estão os contaminantes de origem antrópica, como os organoclorados, os solventes aromáticos e os metais pesados, e de outro, a falta de saneamento básico, que cria condições para a transmissão de doenças infecciosas, como cólera, disenteria bacilar e diarreia infantil causada por *Escherichia coli*, morbidades que têm sido vistas como um problema de saúde global. Diante deste problema, a água subterrânea captada por meio de poços tubulares profundos, apresenta-se menos vulnerável à contaminação antropogênica do que os mananciais de superfície. Entretanto, em algumas situações os mananciais subterrâneos podem se apresentar naturalmente contaminados, principalmente, por íons metálicos, expondo as populações que usam essas águas a um risco aumentado para doenças ou agravos à saúde.

Embora relevante do ponto de vista da prevenção de doenças e da segurança na qualidade da água, a produção científica sobre este assunto é muito pequena, não existindo também estudos no Brasil. Por isso, esta investigação epidemiológica pode ser o ponto de partida para novas pesquisas sobre o tema. Além disso, esse estudo é capaz de contribuir com as Secretarias de Saúde dos municípios investigados no reconhecimento do problema ambiental e no mapeamento da distribuição das doenças e agravos potencialmente associados ao cromo hexavalente.

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da exposição ao cromo hexavalente na mortalidade por câncer de estômago da população do Planalto Ocidental Paulista e dos municípios limítrofes, usando dados de rotina do período entre 2004 e 2015. Os vieses e os fatores de confusão são fundamentais para qualquer estudo epidemiológico, pois podem mudar a direção da associação entre a exposição e o desfecho. Por isso, foram feitas considerações a respeito das limitações do desenho do estudo, com especial atenção às variáveis de exposição e seus possíveis vieses, bem como ao período de análise entre a exposição e o desfecho para o câncer de estômago. As diferenças socieconômicas também foram consideradas, uma vez que o efeito de confusão causado por esta variável pode se tornar um problema em estudos ecológicos.

De acordo com os objetivos deste estudo, as seguintes conclusões são reportadas:

1. Os resultados obtidos por esta investigação mostraram não haver aumento da mortalidade por câncer de estômago para a população geral do Planalto Ocidental Paulista e dos municípios adjacentes a esta província geomorfológica.

2. Os resultados do modelo de regressão para os municípios com Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) > 1 sugerem risco em algumas exposições, mas sem significância estatística.

**3.** Os resultados produzidos por este estudo indicam que a água fornecida pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP) parece atenuar o risco para o câncer de estômago para a população investigada, principalmente do sexo feminino.

**4.** Portanto, as práticas de tratamento da água subterrânea parecem estar sendo eficazes para uma parte dos municípios investigados.

**5.** Devido à existência de municípios com RMP > 1, uma investigação nestes locais, tomando como medida de exposição as concentrações de cromo diretamente na água de consumo humano e incluindo, além do câncer do estômago, outros desfechos, como o câncer duodenal e do jejuno, as leucemias e doenças renais, como a insuficiência renal, talvez possa ser um próximo passo para continuar examinando esse assunto.

# 9. ANEXOS

# ANEXO I

## Banco de dados de exposição e desfecho

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3500105 | **ADAMANTINA** | 1 | 21 | Sabesp | 32 | 16 | 16 | 50,36 | 33,41 | 16,94 | 0,64 | 0,48 | 0,94 |
| 3500204 | **ADOLFO** | 1 | 16 | Sabesp | 4 | 1 | 3 | 4,82 | 3,38 | 1,44 | 0,83 | 0,30 | 2,08 |
| 3500550 | **ÁGUAS DE SANTA BÁRBARA** | 1 | 17 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 7,24 | 5,04 | 2,20 | 0,28 | 0,40 | 0,00 |
| 3500709 | **AGUDOS** | 1 | 13 | Sabesp | 24 | 19 | 5 | 34,90 | 23,46 | 11,44 | 0,69 | 0,81 | 0,44 |
| 3500808 | **ALFREDO MARCONDES** | 1 | 21 | Sabesp | 6 | 3 | 3 | 6,77 | 4,74 | 2,03 | 0,89 | 0,63 | 1,48 |
| 3500907 | **ALTAIR** | 1 | 12 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 3,72 | 2,64 | 1,08 | 0,54 | 0,76 | 0,00 |
| 3501103 | **ALTO ALEGRE** | 1 | 19 | Sabesp | 5 | 4 | 1 | 6,89 | 4,91 | 1,98 | 0,73 | 0,81 | 0,51 |
| 3501202 | **ÁLVARES FLORENCE** | 1 | 15 | DATEMA | 3 | 1 | 2 | 6,80 | 5,02 | 1,77 | 0,44 | 0,20 | 1,13 |
| 3501301 | **ÁLVARES MACHADO** | 1 | 22 | Sabesp | 9 | 4 | 5 | 27,39 | 18,62 | 8,76 | 0,33 | 0,21 | 0,57 |
| 3501400 | **ÁLVARO DE CARVALHO** | 1 | 20 | Sabesp | 3 | 2 | 1 | 4,24 | 3,01 | 1,24 | 0,71 | 0,67 | 0,81 |
| 3501509 | **ALVINLÂNDIA** | 1 | 17 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,36 | 2,29 | 1,07 | 0,30 | 0,44 | 0,00 |
| 3501707 | **AMÉRICO BRASILIENSE** | 1 | 9 | DAEMA | 21 | 18 | 3 | 25,75 | 17,62 | 8,14 | 0,82 | 1,02 | 0,37 |
| 3501806 | **AMÉRICO DE CAMPOS** | 1 | 15 | DAE | 2 | 1 | 1 | 8,53 | 6,09 | 2,44 | 0,23 | 0,16 | 0,41 |
| 3502101 | **ANDRADINA** | 1 | 19 | DAE | 51 | 35 | 16 | 70,78 | 47,40 | 23,38 | 0,72 | 0,74 | 0,68 |
| 3502408 | **ANHUMAS** | 1 | 22 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 4,49 | 3,11 | 1,37 | 0,89 | 0,96 | 0,73 |
| 3502606 | **APARECIDA D'OESTE** | 1 | 18 | Sabesp | 9 | 5 | 4 | 7,19 | 5,05 | 2,15 | 1,25 | 0,99 | 1,86 |
| 3502804 | **ARAÇATUBA** | 2 | 19 | SAMAR | 199 | 128 | 71 | 220,06 | 143,63 | 76,43 | 0,90 | 0,89 | 0,93 |
| 3503109 | **ARANDU** | 1 | 14 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 6,56 | 4,51 | 2,05 | 0,61 | 0,89 | 0,00 |
| 3503208 | **ARARAQUARA** | 2 | 13 | DAAE | 215 | 145 | 70 | 250,09 | 160,86 | 89,24 | 0,86 | 0,90 | 0,78 |
| 3503356 | **ARCO-ÍRIS** | 1 | 20 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 2,92 | 2,11 | 0,80 | 1,03 | 1,42 | 0,00 |
| 3503406 | **AREALVA** | 1 | 13 | Sabesp | 10 | 5 | 5 | 12,66 | 9,08 | 3,58 | 0,79 | 0,55 | 1,40 |
| 3503703 | **ARIRANHA** | 1 | 15 | DAE | 9 | 5 | 4 | 10,21 | 6,99 | 3,23 | 0,88 | 0,72 | 1,24 |
| 3503950 | **ASPÁSIA** | 1 | 15 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 2,67 | 1,87 | 0,80 | 0,37 | 0,53 | 0,00 |
| 3504008 | **ASSIS** | 2 | 17 | Sabesp | 65 | 40 | 25 | 116,01 | 75,63 | 40,37 | 0,56 | 0,53 | 0,62 |
| 3504206 | **AURIFLAMA** | 1 | 19 | Sabesp | 14 | 9 | 5 | 19,21 | 13,39 | 5,82 | 0,73 | 0,67 | 0,86 |
| 3504305 | **AVAÍ** | 1 | 16 | Sabesp | 5 | 5 | 0 | 5,38 | 3,70 | 1,68 | 0,93 | 1,35 | 0,00 |
| 3504404 | **AVANHANDAVA** | 3 | 19 | DAAEA | 7 | 5 | 2 | 9,79 | 6,64 | 3,15 | 0,72 | 0,75 | 0,64 |
| 3504503 | **AVARÉ** | 2 | 17 | Sabesp | 71 | 50 | 21 | 92,25 | 61,04 | 31,21 | 0,77 | 0,82 | 0,67 |
| 3504602 | **BADY BASSITT** | 1 | 16 | DAE | 16 | 10 | 6 | 15,79 | 10,88 | 4,92 | 1,01 | 0,92 | 1,22 |
| 3504701 | **BALBINOS** | 1 | 16 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 2,62 | 1,99 | 0,63 | 0,38 | 0,50 | 0,00 |
| 3504800 | **BÁLSAMO** | 1 | 15 | Municipal | 7 | 7 | 0 | 11,65 | 7,82 | 3,83 | 0,60 | 0,90 | 0,00 |
| 3505104 | **BARBOSA** | 1 | 19 | DAE | 7 | 5 | 2 | 7,40 | 5,10 | 2,31 | 0,95 | 0,98 | 0,87 |
| 3505203 | **BARIRI** | 2 | 13 | SAEMBA | 39 | 27 | 12 | 41,87 | 27,84 | 14,02 | 0,93 | 0,97 | 0,86 |
| 3505500 | **BARRETOS** | 2 | 12 | SAAEB | 139 | 81 | 58 | 130,92 | 85,27 | 45,65 | 1,06 | 0,95 | 1,27 |
| 3505807 | **BASTOS** | 1 | 21 | Sabesp | 15 | 11 | 4 | 22,56 | 14,89 | 7,66 | 0,66 | 0,74 | 0,52 |
| 3506003 | **BAURU** | 2 | 13 | DAE | 301 | 204 | 97 | 387,40 | 248,78 | 138,62 | 0,78 | 0,82 | 0,70 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3506102 | **BEBEDOURO** | 2 | 12 | SAAE | 77 | 47 | 30 | 89,74 | 58,74 | 31,01 | 0,86 | 0,80 | 0,97 |
| 3506201 | **BENTO DE ABREU** | 1 | 19 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 2,95 | 2,00 | 0,96 | 0,68 | 1,00 | 0,00 |
| 3506300 | **BERNARDINO DE CAMPOS** | 1 | 17 | Sabesp | 24 | 17 | 7 | 15,82 | 10,41 | 5,42 | 1,52 | 1,63 | 1,29 |
| 3506409 | **BILAC** | 1 | 19 | Municipal | 7 | 5 | 2 | 9,83 | 6,56 | 3,27 | 0,71 | 0,76 | 0,61 |
| 3506508 | **BIRIGUI** | 2 | 19 | Municipal | 84 | 52 | 32 | 120,44 | 80,75 | 39,69 | 0,70 | 0,64 | 0,81 |
| 3507209 | **BORÁ** | 1 | 21 | Sabesp | 0 | 0 | 0 | 0,82 | 0,57 | 0,25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3507308 | **BORACÉIA** | 1 | 13 | Sabesp | 5 | 2 | 3 | 4,91 | 3,44 | 1,46 | 1,02 | 0,58 | 2,05 |
| 3507407 | **BORBOREMA** | 1 | 16 | SAEB | 18 | 14 | 4 | 18,98 | 13,24 | 5,74 | 0,95 | 1,06 | 0,70 |
| 3507456 | **BOREBI** | 1 | 13 | DAE | 1 | 1 | 0 | 2,35 | 1,54 | 0,81 | 0,43 | 0,65 | 0,00 |
| 3507506 | **BOTUCATU** | 2 | 10 | Sabesp | 154 | 95 | 59 | 147,24 | 95,21 | 52,03 | 1,05 | 1,00 | 1,13 |
| 3507704 | **BRAÚNA** | 1 | 19 | SASB | 5 | 3 | 2 | 7,23 | 5,09 | 2,14 | 0,69 | 0,59 | 0,94 |
| 3507753 | **BREJO ALEGRE** | 1 | 19 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 2,97 | 2,07 | 0,90 | 1,35 | 1,93 | 0,00 |
| 3508108 | **BURITAMA** | 1 | 19 | SAAEMB | 16 | 14 | 2 | 19,12 | 13,36 | 5,77 | 0,84 | 1,05 | 0,35 |
| 3508306 | **CABRÁLIA PAULISTA** | 2 | 17 | Vida ambiental | 6 | 3 | 3 | 4,66 | 3,21 | 1,45 | 1,29 | 0,94 | 2,07 |
| 3508801 | **CAFELÂNDIA** | 2 | 16 | SAAEC | 18 | 11 | 7 | 21,56 | 14,42 | 7,14 | 0,83 | 0,76 | 0,98 |
| 3508900 | **CAIABU** | 1 | 21 | Sabesp | 7 | 2 | 5 | 5,62 | 3,95 | 1,67 | 1,25 | 0,51 | 3,00 |
| 3509106 | **CAIUÁ** | 2 | 22 | Dae | 4 | 3 | 1 | 6,51 | 4,83 | 1,68 | 0,61 | 0,62 | 0,59 |
| 3509304 | **CAJOBI** | 1 | 15 | SEMAE | 12 | 10 | 2 | 12,02 | 8,25 | 3,77 | 1,00 | 1,21 | 0,53 |
| 3509809 | **CAMPOS NOVOS PAULISTA** | 1 | 17 | Municipal | 2 | 1 | 1 | 5,70 | 4,00 | 1,70 | 0,35 | 0,25 | 0,59 |
| 3510005 | **CÂNDIDO MOTA** | 1 | 17 | SAAE São Paulo | 12 | 7 | 5 | 36,89 | 24,84 | 12,05 | 0,33 | 0,28 | 0,41 |
| 3510104 | **CÂNDIDO RODRIGUES** | 1 | 15 | Sabesp | 6 | 5 | 1 | 4,37 | 3,08 | 1,29 | 1,37 | 1,62 | 0,77 |
| 3510153 | **CANITAR** | 1 | 17 | Municipal | 3 | 2 | 1 | 3,58 | 2,50 | 1,08 | 0,84 | 0,80 | 0,93 |
| 3510708 | **CARDOSO** | 2 | 15 | Sabesp | 13 | 9 | 4 | 16,78 | 11,61 | 5,17 | 0,77 | 0,78 | 0,77 |
| 3511003 | **CASTILHO** | 1 | 19 | DAE | 21 | 13 | 8 | 20,73 | 14,56 | 6,17 | 1,01 | 0,89 | 1,30 |
| 3511102 | **CATANDUVA** | 1 | 15 | SAAE | 129 | 87 | 42 | 146,25 | 95,44 | 50,81 | 0,88 | 0,91 | 0,83 |
| 3511201 | **CATIGUÁ** | 1 | 15 | Sabesp | 10 | 5 | 5 | 8,15 | 5,69 | 2,46 | 1,23 | 0,88 | 2,03 |
| 3511300 | **CEDRAL** | 1 | 15 | Municipal | 13 | 8 | 5 | 12,09 | 8,38 | 3,70 | 1,08 | 0,95 | 1,35 |
| 3511409 | **CERQUEIRA CÉSAR** | 1 | 14 | Municipal | 17 | 7 | 10 | 19,99 | 13,39 | 6,60 | 0,85 | 0,52 | 1,52 |
| 3557204 | **CHAVANTES** | 1 | 17 | Municipal | 15 | 11 | 4 | 13,50 | 8,96 | 4,54 | 1,11 | 1,23 | 0,88 |
| 3511904 | **CLEMENTINA** | 1 | 20 | DAEC | 8 | 7 | 1 | 7,07 | 4,90 | 2,18 | 1,13 | 1,43 | 0,46 |
| 3512001 | **COLINA** | 1 | 12 | SAAE | 18 | 14 | 4 | 20,10 | 13,54 | 6,56 | 0,90 | 1,03 | 0,61 |
| 3512100 | **COLÔMBIA** | 3 | 12 | Sabesp | 4 | 2 | 2 | 5,83 | 4,15 | 1,68 | 0,69 | 0,48 | 1,19 |
| 3512506 | **COROADOS** | 1 | 19 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 6,07 | 4,22 | 1,85 | 0,33 | 0,47 | 0,00 |
| 3512902 | **COSMORAMA** | 1 | 15 | Municipal | 8 | 5 | 3 | 11,67 | 8,31 | 3,36 | 0,69 | 0,60 | 0,89 |
| 3513306 | **CRUZÁLIA** | 1 | 17 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,02 | 2,01 | 1,01 | 0,33 | 0,50 | 0,00 |
| 3513850 | **DIRCE REIS** | 1 | 18 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 2,64 | 1,93 | 0,71 | 1,51 | 2,07 | 0,00 |
| 3514007 | **DOBRADA** | 1 | 16 | DAE | 11 | 6 | 5 | 6,40 | 4,33 | 2,07 | 1,72 | 1,39 | 2,42 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3514205 | **DOLCINÓPOLIS** | 1 | 15 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 3,37 | 2,46 | 0,91 | 0,59 | 0,41 | 1,10 |
| 3514403 | **DRACENA** | 1 | 20 | EMDAEP | 38 | 27 | 11 | 61,38 | 41,30 | 20,08 | 0,62 | 0,65 | 0,55 |
| 3514502 | **DUARTINA** | 3 | 17 | Sabesp | 13 | 11 | 2 | 17,55 | 11,54 | 6,01 | 0,74 | 0,95 | 0,33 |
| 3514700 | **ECHAPORÃ** | 1 | 17 | Sabesp | 11 | 8 | 3 | 8,61 | 5,87 | 2,74 | 1,28 | 1,36 | 1,10 |
| 3514924 | **ELISIÁRIO** | 1 | 16 | DAE | 6 | 5 | 1 | 4,00 | 2,82 | 1,18 | 1,50 | 1,77 | 0,85 |
| 3514957 | **EMBAÚBA** | 1 | 15 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,24 | 2,33 | 0,91 | 0,31 | 0,43 | 0,00 |
| 3515129 | **EMILIANÓPOLIS** | 1 | 21 | Sabesp | 3 | 2 | 1 | 4,28 | 3,07 | 1,21 | 0,70 | 0,65 | 0,83 |
| 3515194 | **ESPÍRITO SANTO DO TURVO** | 1 | 17 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,66 | 2,51 | 1,15 | 0,27 | 0,40 | 0,00 |
| 3515202 | **ESTRELA DO NORTE** | 1 | 22 | Sabesp | 7 | 6 | 1 | 2,94 | 2,05 | 0,90 | 2,38 | 2,93 | 1,12 |
| 3515301 | **ESTRELA D'OESTE** | 1 | 15 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 11,18 | 7,75 | 3,43 | 0,36 | 0,39 | 0,29 |
| 3515350 | **EUCLIDES DA CUNHA PAULISTA** | 1 | 22 | Sabesp | 9 | 6 | 3 | 10,20 | 7,46 | 2,75 | 0,88 | 0,80 | 1,09 |
| 3515608 | **FERNANDO PRESTES** | 1 | 15 | Sabesp | 5 | 5 | 0 | 9,04 | 6,34 | 2,70 | 0,55 | 0,79 | 0,00 |
| 3515509 | **FERNANDÓPOLIS** | 1 | 15 | Sabesp | 60 | 39 | 21 | 88,88 | 59,62 | 29,25 | 0,68 | 0,65 | 0,72 |
| 3515657 | **FERNÃO** | 1 | 17 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 2,20 | 1,60 | 0,59 | 0,91 | 0,62 | 1,69 |
| 3515806 | **FLORA RICA** | 1 | 21 | Sabesp | 3 | 2 | 1 | 3,24 | 2,31 | 0,93 | 0,93 | 0,87 | 1,07 |
| 3515905 | **FLOREAL** | 1 | 19 | Sabesp | 0 | 0 | 0 | 5,26 | 3,53 | 1,73 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3516002 | **FLÓRIDA PAULISTA** | 1 | 21 | Sabesp | 8 | 6 | 2 | 15,35 | 10,62 | 4,73 | 0,52 | 0,57 | 0,42 |
| 3516101 | **FLORÍNIA** | 1 | 17 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 3,60 | 2,44 | 1,15 | 0,56 | 0,82 | 0,00 |
| 3516507 | **GABRIEL MONTEIRO** | 2 | 20 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 4,09 | 2,85 | 1,24 | 0,49 | 0,70 | 0,00 |
| 3516606 | **GÁLIA** | 1 | 17 | Sabesp | 5 | 3 | 2 | 10,08 | 6,99 | 3,09 | 0,50 | 0,43 | 0,65 |
| 3516705 | **GARÇA** | 3 | 20 | SAAE | 53 | 37 | 16 | 54,45 | 36,03 | 18,43 | 0,97 | 1,03 | 0,87 |
| 3516804 | **GASTÃO VIDIGAL** | 1 | 19 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 4,62 | 3,18 | 1,44 | 0,65 | 0,94 | 0,00 |
| 3516853 | **GAVIÃO PEIXOTO** | 1 | 13 | DAE | 4 | 3 | 1 | 4,39 | 3,13 | 1,26 | 0,91 | 0,96 | 0,79 |
| 3516903 | **GENERAL SALGADO** | 1 | 18 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 14,47 | 10,26 | 4,21 | 0,48 | 0,49 | 0,47 |
| 3517000 | **GETULINA** | 1 | 20 | DAE | 9 | 6 | 3 | 12,61 | 8,60 | 4,01 | 0,71 | 0,70 | 0,75 |
| 3517109 | **GLICÉRIO** | 1 | 19 | DAE | 5 | 3 | 2 | 5,54 | 3,81 | 1,73 | 0,90 | 0,79 | 1,15 |
| 3517208 | **GUAIÇARA** | 1 | 16 | SAMAE | 10 | 7 | 3 | 11,17 | 7,86 | 3,31 | 0,90 | 0,89 | 0,91 |
| 3517307 | **GUAIMBÊ** | 1 | 20 | DAE | 4 | 4 | 0 | 6,45 | 4,35 | 2,10 | 0,62 | 0,92 | 0,00 |
| 3517406 | **GUAÍRA** | 3 | 8 | DeAgua | 40 | 30 | 10 | 39,51 | 26,69 | 12,81 | 1,01 | 1,12 | 0,78 |
| 3517505 | **GUAPIAÇU** | 1 | 15 | Municipal | 13 | 8 | 5 | 20,12 | 13,88 | 6,24 | 0,65 | 0,58 | 0,80 |
| 3517802 | **GUARAÇAÍ** | 1 | 19 | SAG - Guaraçaí | 19 | 13 | 6 | 12,62 | 8,98 | 3,64 | 1,51 | 1,45 | 1,65 |
| 3517901 | **GUARACI** | 3 | 12 | PM -Spaulo | 6 | 5 | 1 | 11,26 | 7,87 | 3,39 | 0,53 | 0,64 | 0,29 |
| 3518008 | **GUARANI D'OESTE** | 1 | 15 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 3,02 | 2,10 | 0,92 | 0,66 | 0,95 | 0,00 |
| 3518107 | **GUARANTÃ** | 1 | 16 | DAE | 6 | 3 | 3 | 6,60 | 4,51 | 2,08 | 0,91 | 0,66 | 1,44 |
| 3518206 | **GUARARAPES** | 2 | 19 | DAE | 35 | 26 | 9 | 38,52 | 25,79 | 12,73 | 0,91 | 1,01 | 0,71 |
| 3518602 | **GUARIBA** | 1 | 9 | Sabesp | 36 | 24 | 12 | 30,39 | 20,43 | 9,97 | 1,18 | 1,17 | 1,20 |
| 3518909 | **GUZOLÂNDIA** | 1 | 19 | Sabesp | 1 | 0 | 1 | 5,51 | 3,99 | 1,52 | 0,18 | 0,00 | 0,66 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3519006 | **HERCULÂNDIA** | 1 | 21 | DAE | 20 | 14 | 6 | 10,38 | 7,20 | 3,18 | 1,93 | 1,94 | 1,89 |
| 3519105 | **IACANGA** | 1 | 13 | Municipal | 10 | 8 | 2 | 12,17 | 8,40 | 3,78 | 0,82 | 0,95 | 0,53 |
| 3519204 | **IACRI** | 1 | 21 | Sabesp | 7 | 4 | 3 | 8,64 | 5,93 | 2,71 | 0,81 | 0,67 | 1,11 |
| 3519253 | **IARAS** | 1 | 17 | Sabesp | 4 | 2 | 2 | 5,79 | 4,68 | 1,11 | 0,69 | 0,43 | 1,81 |
| 3519402 | **IBIRÁ** | 3 | 16 | Sabesp | 11 | 4 | 7 | 14,93 | 10,01 | 4,93 | 0,74 | 0,40 | 1,42 |
| 3519501 | **IBIRAREMA** | 2 | 17 | Municipal | 6 | 3 | 3 | 8,21 | 5,73 | 2,48 | 0,73 | 0,52 | 1,21 |
| 3519600 | **IBITINGA** | 2 | 13 | SAAE | 31 | 25 | 6 | 59,08 | 39,71 | 19,37 | 0,52 | 0,63 | 0,31 |
| 3519808 | **ICÉM** | 2 | 15 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 7,56 | 5,13 | 2,43 | 0,53 | 0,78 | 0,00 |
| 3519907 | **IEPÊ** | 1 | 22 | Municipal | 10 | 5 | 5 | 10,64 | 7,51 | 3,13 | 0,94 | 0,67 | 1,60 |
| 3520442 | **ILHA SOLTEIRA** | 3 | 18 | Municipal | 21 | 10 | 11 | 30,81 | 21,67 | 9,14 | 0,68 | 0,46 | 1,20 |
| 3520608 | **INDIANA** | 1 | 22 | Municipal | 6 | 5 | 1 | 6,27 | 4,37 | 1,90 | 0,96 | 1,14 | 0,53 |
| 3520707 | **INDIAPORÃ** | 1 | 15 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 6,24 | 4,33 | 1,91 | 0,32 | 0,23 | 0,52 |
| 3520806 | **INÚBIA PAULISTA** | 1 | 21 | Sabesp | 1 | 0 | 1 | 4,83 | 3,32 | 1,52 | 0,21 | 0,00 | 0,66 |
| 3520905 | **IPAUSSU** | 1 | 17 | Municipal | 15 | 9 | 6 | 15,34 | 10,42 | 4,93 | 0,98 | 0,86 | 1,22 |
| 3521150 | **IPIGUÁ** | 1 | 15 | DAE | 0 | 0 | 0 | 5,79 | 4,09 | 1,69 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3521507 | **IRAPUÃ** | 1 | 16 | Sabesp | 9 | 6 | 3 | 8,52 | 5,89 | 2,62 | 1,06 | 1,02 | 1,14 |
| 3521606 | **IRAPURU** | 1 | 20 | Municipal | 6 | 3 | 3 | 10,93 | 7,65 | 3,27 | 0,55 | 0,39 | 0,92 |
| 3521903 | **ITAJOBI** | 1 | 16 | DAEI | 17 | 10 | 7 | 21,50 | 14,79 | 6,71 | 0,79 | 0,68 | 1,04 |
| 3522000 | **ITAJU** | 1 | 13 | DAE | 1 | 1 | 0 | 3,94 | 2,75 | 1,19 | 0,25 | 0,36 | 0,00 |
| 3522703 | **ITÁPOLIS** | 1 | 16 | SAAE | 37 | 29 | 8 | 51,57 | 35,02 | 16,55 | 0,72 | 0,83 | 0,48 |
| 3522901 | **ITAPUÍ** | 1 | 13 | DAE | 18 | 14 | 4 | 13,10 | 8,77 | 4,33 | 1,37 | 1,60 | 0,92 |
| 3523008 | **ITAPURA** | 1 | 19 | DAE | 5 | 4 | 1 | 5,00 | 3,61 | 1,39 | 1,00 | 1,11 | 0,72 |
| 3523503 | **ITATINGA** | 2 | 17 | Sabesp | 21 | 19 | 2 | 15,77 | 10,87 | 4,91 | 1,33 | 1,75 | 0,41 |
| 3524204 | **JABORANDI** | 1 | 12 | Sabesp | 7 | 3 | 4 | 7,41 | 4,99 | 2,42 | 0,94 | 0,60 | 1,65 |
| 3524303 | **JABOTICABAL** | 2 | 9 | SAAEJ | 97 | 58 | 39 | 84,92 | 55,51 | 29,41 | 1,14 | 1,04 | 1,33 |
| 3524501 | **JACI** | 1 | 16 | DAE | 2 | 2 | 0 | 5,45 | 3,79 | 1,66 | 0,37 | 0,53 | 0,00 |
| 3524808 | **JALES** | 1 | 18 | Sabesp | 47 | 35 | 12 | 63,84 | 43,60 | 20,24 | 0,74 | 0,80 | 0,59 |
| 3525607 | **JOÃO RAMALHO** | 1 | 17 | Municipal | 4 | 3 | 1 | 4,04 | 2,75 | 1,29 | 0,99 | 1,09 | 0,78 |
| 3525706 | **JOSÉ BONIFÁCIO** | 1 | 19 | SAE | 34 | 21 | 13 | 37,31 | 25,40 | 11,90 | 0,91 | 0,83 | 1,09 |
| 3525805 | **JÚLIO MESQUITA** | 1 | 20 | DAE | 3 | 1 | 2 | 5,25 | 3,66 | 1,59 | 0,57 | 0,27 | 1,26 |
| 3526001 | **JUNQUEIRÓPOLIS** | 1 | 20 | Municipal | 20 | 17 | 3 | 26,11 | 17,94 | 8,17 | 0,77 | 0,95 | 0,37 |
| 3526506 | **LAVÍNIA** | 1 | 20 | DAE Lavínia | 8 | 7 | 1 | 7,89 | 5,61 | 2,28 | 1,01 | 1,25 | 0,44 |
| 3526803 | **LENÇÓIS PAULISTA** | 2 | 13 | SAAE | 45 | 28 | 17 | 59,64 | 39,85 | 19,79 | 0,75 | 0,70 | 0,86 |
| 3527108 | **LINS** | 1 | 16 | Sabesp | 92 | 59 | 33 | 87,22 | 55,74 | 31,48 | 1,05 | 1,06 | 1,05 |
| 3527256 | **LOURDES** | 1 | 19 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 2,90 | 2,02 | 0,88 | 2,41 | 2,47 | 2,28 |
| 3527405 | **LUCÉLIA** | 1 | 21 | Sabesp | 9 | 8 | 1 | 25,13 | 17,31 | 7,82 | 0,36 | 0,46 | 0,13 |
| 3527504 | **LUCIANÓPOLIS** | 1 | 17 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 2,87 | 1,99 | 0,89 | 0,35 | 0,50 | 0,00 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3527702 | **LUIZIÂNIA** | 1 | 20 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 5,99 | 4,13 | 1,87 | 1,17 | 1,21 | 1,07 |
| 3527801 | **LUPÉRCIO** | 1 | 17 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 5,06 | 3,54 | 1,52 | 0,79 | 0,85 | 0,66 |
| 3527900 | **LUTÉCIA** | 1 | 21 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 3,55 | 2,37 | 1,18 | 1,13 | 1,27 | 0,85 |
| 3528007 | **MACATUBA** | 1 | 13 | Sabesp | 37 | 23 | 14 | 17,00 | 11,51 | 5,49 | 2,18 | 2,00 | 2,55 |
| 3528106 | **MACAUBAL** | 1 | 19 | SAEMA | 6 | 4 | 2 | 11,65 | 8,15 | 3,50 | 0,52 | 0,49 | 0,57 |
| 3528205 | **MACEDÔNIA** | 1 | 15 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 5,49 | 3,92 | 1,57 | 0,73 | 1,02 | 0,00 |
| 3528304 | **MAGDA** | 1 | 19 | Sabesp | 3 | 2 | 1 | 4,81 | 3,38 | 1,43 | 0,62 | 0,59 | 0,70 |
| 3528601 | **MANDURI** | 1 | 14 | SAAE | 10 | 9 | 1 | 10,94 | 7,48 | 3,46 | 0,91 | 1,20 | 0,29 |
| 3528700 | **MARABÁ PAULISTA** | 1 | 22 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 4,69 | 3,49 | 1,19 | 0,43 | 0,57 | 0,00 |
| 3528809 | **MARACAÍ** | 1 | 17 | Sabesp | 9 | 7 | 2 | 14,59 | 10,02 | 4,57 | 0,62 | 0,70 | 0,44 |
| 3528858 | **MARAPOAMA** | 1 | 16 | DAE | 5 | 3 | 2 | 3,56 | 2,51 | 1,05 | 1,40 | 1,19 | 1,91 |
| 3528908 | **MARIÁPOLIS** | 1 | 21 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 5,45 | 3,92 | 1,53 | 1,28 | 1,28 | 1,31 |
| 3529005 | **MARÍLIA** | 2 | 21 | DAEM | 276 | 183 | 93 | 254,54 | 165,90 | 88,63 | 1,08 | 1,10 | 1,05 |
| 3529104 | **MARINÓPOLIS** | 1 | 18 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 2,70 | 1,91 | 0,78 | 0,74 | 1,05 | 0,00 |
| 3529203 | **MARTINÓPOLIS** | 1 | 21 | Municipal | 40 | 27 | 13 | 29,28 | 20,02 | 9,26 | 1,37 | 1,35 | 1,40 |
| 3529302 | **MATÃO** | 1 | 16 | CAEMA | 124 | 82 | 42 | 82,04 | 55,81 | 26,23 | 1,51 | 1,47 | 1,60 |
| 3529500 | **MENDONÇA** | 1 | 16 | DEA | 1 | 0 | 1 | 6,37 | 4,47 | 1,90 | 0,16 | 0,00 | 0,53 |
| 3529609 | **MERIDIANO** | 1 | 15 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 5,38 | 3,72 | 1,66 | 0,74 | 0,81 | 0,60 |
| 3529658 | **MESÓPOLIS** | 1 | 15 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 2,62 | 1,93 | 0,69 | 0,38 | 0,52 | 0,00 |
| 3530003 | **MIRA ESTRELA** | 1 | 15 | Sabesp | 6 | 6 | 0 | 4,07 | 2,86 | 1,21 | 1,48 | 2,10 | 0,00 |
| 3530102 | **MIRANDÓPOLIS** | 2 | 20 | DAE | 30 | 20 | 10 | 35,36 | 24,45 | 10,91 | 0,85 | 0,82 | 0,92 |
| 3530201 | **MIRANTE DO PARANAPANEMA** | 1 | 22 | Sabesp | 13 | 12 | 1 | 22,63 | 16,23 | 6,40 | 0,57 | 0,74 | 0,16 |
| 3530300 | **MIRASSOL** | 2 | 15 | Sanesol | 52 | 32 | 20 | 63,85 | 42,22 | 21,63 | 0,81 | 0,76 | 0,92 |
| 3530409 | **MIRASSOLÂNDIA** | 2 | 15 | Municipal | 5 | 4 | 1 | 5,92 | 4,29 | 1,64 | 0,84 | 0,93 | 0,61 |
| 3531001 | **MONÇÕES** | 1 | 19 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,37 | 2,40 | 0,97 | 0,30 | 0,42 | 0,00 |
| 3531308 | **MONTE ALTO** | 1 | 15 | Sabesp | 30 | 16 | 14 | 59,51 | 39,77 | 19,74 | 0,50 | 0,40 | 0,71 |
| 3531407 | **MONTE APRAZÍVEL** | 3 | 18 | Sabesp | 18 | 12 | 6 | 29,06 | 19,70 | 9,36 | 0,62 | 0,61 | 0,64 |
| 3531506 | **MONTE AZUL PAULISTA** | 1 | 15 | SAAE | 28 | 22 | 6 | 23,12 | 15,55 | 7,57 | 1,21 | 1,42 | 0,79 |
| 3531605 | **MONTE CASTELO** | 1 | 20 | PM de Monte Castelo | 1 | 1 | 0 | 6,31 | 4,27 | 2,04 | 0,16 | 0,23 | 0,00 |
| 3532108 | **MURUTINGA DO SUL** | 1 | 19 | SAE | 5 | 3 | 2 | 6,97 | 4,95 | 2,02 | 0,72 | 0,61 | 0,99 |
| 3532157 | **NANTES** | 1 | 22 | Municipal | 1 | 1 | 0 | 2,48 | 1,74 | 0,74 | 0,40 | 0,57 | 0,00 |
| 3532207 | **NARANDIBA** | 1 | 22 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 4,36 | 3,17 | 1,18 | 0,92 | 1,26 | 0,00 |
| 3532504 | **NEVES PAULISTA** | 1 | 18 | Municipal | 9 | 2 | 7 | 13,75 | 9,37 | 4,39 | 0,65 | 0,21 | 1,60 |
| 3532603 | **NHANDEARA** | 2 | 18 | Sabesp | 6 | 3 | 3 | 16,61 | 11,37 | 5,24 | 0,36 | 0,26 | 0,57 |
| 3532702 | **NIPOÃ** | 1 | 19 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 4,64 | 3,35 | 1,29 | 0,86 | 0,89 | 0,78 |
| 3532801 | **NOVA ALIANÇA** | 1 | 16 | DAE | 11 | 5 | 6 | 8,28 | 5,68 | 2,61 | 1,33 | 0,88 | 2,30 |
| 3532843 | **NOVA CANAÃ PAULISTA** | 1 | 18 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 3,85 | 2,83 | 1,02 | 0,52 | 0,35 | 0,98 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3532868 | **NOVA CASTILHO** | 1 | 19 | DAE | 0 | 0 | 0 | 1,47 | 1,05 | 0,42 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3532900 | **NOVA EUROPA** | 1 | 13 | DAE | 7 | 6 | 1 | 9,14 | 6,31 | 2,83 | 0,77 | 0,95 | 0,35 |
| 3533007 | **NOVA GRANADA** | 2 | 15 | Sabesp | 17 | 13 | 4 | 23,17 | 15,83 | 7,34 | 0,73 | 0,82 | 0,54 |
| 3533106 | **NOVA GUATAPORANGA** | 1 | 20 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 3,47 | 2,37 | 1,10 | 0,86 | 1,27 | 0,00 |
| 3533205 | **NOVA INDEPENDÊNCIA** | 1 | 20 | DAE | 2 | 2 | 0 | 3,18 | 2,23 | 0,95 | 0,63 | 0,90 | 0,00 |
| 3533304 | **NOVA LUZITÂNIA** | 1 | 19 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,97 | 2,81 | 1,15 | 0,25 | 0,36 | 0,00 |
| 3533254 | **NOVAIS** | 1 | 15 | Municipal | 5 | 4 | 1 | 4,35 | 3,07 | 1,28 | 1,15 | 1,30 | 0,78 |
| 3533502 | **NOVO HORIZONTE** | 2 | 16 | Sabesp | 28 | 20 | 8 | 45,69 | 31,14 | 14,55 | 0,61 | 0,64 | 0,55 |
| 3533700 | **OCAUÇU** | 1 | 17 | Municipal | 6 | 5 | 1 | 5,43 | 3,93 | 1,50 | 1,10 | 1,27 | 0,66 |
| 3533809 | **ÓLEO** | 1 | 17 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 4,14 | 2,98 | 1,16 | 0,24 | 0,34 | 0,00 |
| 3533908 | **OLÍMPIA** | 2 | 15 | Municipal | 52 | 38 | 14 | 62,86 | 41,84 | 21,02 | 0,83 | 0,91 | 0,67 |
| 3534005 | **ONDA VERDE** | 1 | 15 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 4,35 | 3,17 | 1,18 | 0,46 | 0,63 | 0,00 |
| 3534104 | **ORIENTE** | 1 | 21 | Sabesp | 12 | 7 | 5 | 8,30 | 5,59 | 2,71 | 1,45 | 1,25 | 1,85 |
| 3534203 | **ORINDIÚVA** | 1 | 15 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 4,69 | 3,28 | 1,41 | 0,43 | 0,61 | 0,00 |
| 3534500 | **OSCAR BRESSANE** | 1 | 21 | Sabesp | 4 | 1 | 3 | 4,28 | 3,03 | 1,24 | 0,93 | 0,33 | 2,41 |
| 3534609 | **OSVALDO CRUZ** | 1 | 21 | Sabesp | 37 | 23 | 14 | 44,88 | 30,22 | 14,66 | 0,82 | 0,76 | 0,96 |
| 3534708 | **OURINHOS** | 2 | 17 | Municipal | 85 | 55 | 30 | 117,22 | 77,31 | 39,91 | 0,73 | 0,71 | 0,75 |
| 3534807 | **OURO VERDE** | 1 | 21 | Municipal | 11 | 9 | 2 | 9,68 | 6,84 | 2,84 | 1,14 | 1,32 | 0,71 |
| 3534757 | **OUROESTE** | 1 | 15 | Sabesp | 3 | 1 | 2 | 9,98 | 7,07 | 2,91 | 0,30 | 0,14 | 0,69 |
| 3534906 | **PACAEMBU** | 1 | 20 | PM de Pacaembu | 10 | 6 | 4 | 18,13 | 12,79 | 5,34 | 0,55 | 0,47 | 0,75 |
| 3535002 | **PALESTINA** | 1 | 15 | ESAP - Palestina | 9 | 7 | 2 | 15,84 | 11,02 | 4,82 | 0,57 | 0,63 | 0,42 |
| 3535101 | **PALMARES PAULISTA** | 1 | 15 | Sabesp | 10 | 6 | 4 | 7,52 | 5,22 | 2,30 | 1,33 | 1,15 | 1,74 |
| 3535200 | **PALMEIRA D'OESTE** | 1 | 18 | Sabesp | 8 | 7 | 1 | 15,26 | 10,77 | 4,49 | 0,52 | 0,65 | 0,22 |
| 3535309 | **PALMITAL** | 1 | 17 | SAAE | 11 | 5 | 6 | 29,61 | 19,99 | 9,61 | 0,37 | 0,25 | 0,62 |
| 3535408 | **PANORAMA** | 1 | 20 | DAE | 9 | 7 | 2 | 15,14 | 10,62 | 4,53 | 0,59 | 0,66 | 0,44 |
| 3535507 | **PARAGUAÇU PAULISTA** | 2 | 17 | Sabesp | 32 | 25 | 7 | 47,02 | 31,43 | 15,59 | 0,68 | 0,80 | 0,45 |
| 3535705 | **PARAÍSO** | 1 | 15 | Municipal | 8 | 4 | 4 | 7,64 | 5,39 | 2,25 | 1,05 | 0,74 | 1,77 |
| 3535903 | **PARANAPUÃ** | 1 | 15 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 5,25 | 3,74 | 1,52 | 0,76 | 1,07 | 0,00 |
| 3536000 | **PARAPUÃ** | 1 | 20 | Sabesp | 13 | 9 | 4 | 16,21 | 11,32 | 4,89 | 0,80 | 0,80 | 0,82 |
| 3536109 | **PARDINHO** | 3 | 17 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 6,07 | 4,38 | 1,69 | 1,15 | 1,14 | 1,18 |
| 3536257 | **PARISI** | 1 | 15 | Municipal | 1 | 1 | 0 | 3,17 | 2,28 | 0,89 | 0,32 | 0,44 | 0,00 |
| 3536406 | **PAULICÉIA** | 1 | 20 | DAE | 1 | 0 | 1 | 6,36 | 4,58 | 1,78 | 0,16 | 0,00 | 0,56 |
| 3536570 | **PAULISTÂNIA** | 1 | 17 | Sabesp | 1 | 0 | 1 | 2,17 | 1,55 | 0,62 | 0,46 | 0,00 | 1,62 |
| 3536604 | **PAULO DE FARIA** | 3 | 15 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 10,31 | 7,14 | 3,16 | 0,68 | 0,70 | 0,63 |
| 3536703 | **PEDERNEIRAS** | 1 | 13 | Sabesp | 27 | 20 | 7 | 42,69 | 28,75 | 13,93 | 0,63 | 0,70 | 0,50 |
| 3536901 | **PEDRANÓPOLIS** | 1 | 15 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 4,12 | 2,93 | 1,19 | 0,24 | 0,34 | 0,00 |
| 3537156 | **PEDRINHAS PAULISTA** | 1 | 17 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 3,56 | 2,44 | 1,12 | 0,84 | 1,23 | 0,00 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3537305 | **PENÁPOLIS** | 3 | 19 | DAEP | 55 | 36 | 19 | 75,53 | 50,22 | 25,31 | 0,73 | 0,72 | 0,75 |
| 3537404 | **PEREIRA BARRETO** | 1 | 19 | SAAE | 22 | 16 | 6 | 31,48 | 21,40 | 10,08 | 0,70 | 0,75 | 0,60 |
| 3537701 | **PIACATU** | 1 | 20 | Sabesp | 8 | 5 | 3 | 6,85 | 4,80 | 2,05 | 1,17 | 1,04 | 1,47 |
| 3538105 | **PINDORAMA** | 1 | 15 | Municipal | 21 | 16 | 5 | 20,72 | 14,14 | 6,58 | 1,01 | 1,13 | 0,76 |
| 3538303 | **PIQUEROBI** | 1 | 22 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 4,93 | 3,53 | 1,40 | 0,81 | 0,85 | 0,72 |
| 3538808 | **PIRAJU** | 3 | 14 | Sabesp | 39 | 28 | 11 | 35,51 | 23,33 | 12,18 | 1,10 | 1,20 | 0,90 |
| 3538907 | **PIRAJUÍ** | 1 | 16 | SAAE | 16 | 15 | 1 | 27,56 | 18,33 | 9,23 | 0,58 | 0,82 | 0,11 |
| 3539004 | **PIRANGI** | 1 | 15 | Municipal | 6 | 4 | 2 | 14,66 | 10,16 | 4,50 | 0,41 | 0,39 | 0,44 |
| 3539202 | **PIRAPOZINHO** | 1 | 22 | Sabesp | 24 | 19 | 5 | 28,36 | 19,30 | 9,06 | 0,85 | 0,98 | 0,55 |
| 3539400 | **PIRATININGA** | 1 | 16 | Sabesp | 12 | 8 | 4 | 15,76 | 10,52 | 5,24 | 0,76 | 0,76 | 0,76 |
| 3539509 | **PITANGUEIRAS** | 2 | 9 | SAAE Piangueiras | 30 | 20 | 10 | 31,18 | 21,06 | 10,12 | 0,96 | 0,95 | 0,99 |
| 3539608 | **PLANALTO** | 1 | 19 | Sabesp | 5 | 5 | 0 | 4,48 | 3,15 | 1,32 | 1,12 | 1,59 | 0,00 |
| 3539707 | **PLATINA** | 1 | 17 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 3,85 | 2,77 | 1,08 | 0,52 | 0,72 | 0,00 |
| 3539905 | **POLONI** | 1 | 19 | Sabesp | 6 | 4 | 2 | 8,19 | 5,35 | 2,85 | 0,73 | 0,75 | 0,70 |
| 3540002 | **POMPÉIA** | 1 | 21 | SAAE | 19 | 11 | 8 | 23,94 | 16,05 | 7,89 | 0,79 | 0,69 | 1,01 |
| 3540101 | **PONGAÍ** | 1 | 16 | Sabesp | 3 | 2 | 1 | 5,62 | 4,02 | 1,60 | 0,53 | 0,50 | 0,62 |
| 3540259 | **PONTALINDA** | 1 | 18 | Sabesp | 2 | 0 | 2 | 4,48 | 3,19 | 1,28 | 0,45 | 0,00 | 1,56 |
| 3540309 | **PONTES GESTAL** | 1 | 15 | Sabesp | 0 | 0 | 0 | 3,60 | 2,57 | 1,03 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3540408 | **POPULINA** | 1 | 15 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 6,70 | 4,81 | 1,88 | 0,60 | 0,62 | 0,53 |
| 3540804 | **POTIRENDABA** | 1 | 16 | DAE Potirendaba | 19 | 15 | 4 | 21,27 | 14,65 | 6,62 | 0,89 | 1,02 | 0,60 |
| 3540853 | **PRACINHA** | 1 | 21 | Sabesp | 0 | 0 | 0 | 2,28 | 1,69 | 0,59 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3541059 | **PRATÂNIA** | 1 | 17 | Sabesp | 5 | 3 | 2 | 4,16 | 2,88 | 1,28 | 1,20 | 1,04 | 1,56 |
| 3541109 | **PRESIDENTE ALVES** | 1 | 16 | Sabesp | 6 | 4 | 2 | 5,33 | 3,59 | 1,74 | 1,13 | 1,11 | 1,15 |
| 3541208 | **PRESIDENTE BERNARDES** | 1 | 21 | Sabesp | 12 | 11 | 1 | 20,26 | 13,54 | 6,73 | 0,59 | 0,81 | 0,15 |
| 3541307 | **PRESIDENTE EPITÁCIO** | 2 | 22 | Sabesp | 32 | 20 | 12 | 44,80 | 30,49 | 14,31 | 0,71 | 0,66 | 0,84 |
| 3541406 | **PRESIDENTE PRUDENTE** | 2 | 22 | Sabesp | 231 | 156 | 75 | 242,71 | 158,99 | 83,71 | 0,95 | 0,98 | 0,90 |
| 3541505 | **PRESIDENTE VENCESLAU** | 2 | 22 | Municipal | 44 | 30 | 14 | 49,20 | 33,29 | 15,91 | 0,89 | 0,90 | 0,88 |
| 3541604 | **PROMISSÃO** | 2 | 19 | SAAE - Promissão | 32 | 22 | 10 | 40,16 | 27,68 | 12,48 | 0,80 | 0,79 | 0,80 |
| 3541703 | **QUATÁ** | 1 | 17 | Sabesp | 10 | 7 | 3 | 13,74 | 9,38 | 4,36 | 0,73 | 0,75 | 0,69 |
| 3541802 | **QUEIROZ** | 1 | 20 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 2,87 | 2,04 | 0,83 | 0,70 | 0,49 | 1,21 |
| 3542008 | **QUINTANA** | 1 | 21 | Sabesp | 3 | 2 | 1 | 7,38 | 4,99 | 2,39 | 0,41 | 0,40 | 0,42 |
| 3542206 | **RANCHARIA** | 1 | 17 | Municipal | 23 | 18 | 5 | 35,05 | 23,54 | 11,51 | 0,66 | 0,76 | 0,43 |
| 3542404 | **REGENTE FEIJÓ** | 1 | 22 | Sabesp | 32 | 17 | 15 | 22,33 | 15,15 | 7,19 | 1,43 | 1,12 | 2,09 |
| 3542503 | **REGINÓPOLIS** | 1 | 16 | DAE - Reginópolis | 9 | 8 | 1 | 7,61 | 5,37 | 2,23 | 1,18 | 1,49 | 0,45 |
| 3543204 | **RIBEIRÃO DO SUL** | 1 | 17 | Sabesp | 8 | 8 | 0 | 6,10 | 4,29 | 1,81 | 1,31 | 1,87 | 0,00 |
| 3543238 | **RIBEIRÃO DOS ÍNDIOS** | 1 | 21 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 3,51 | 2,54 | 0,97 | 0,57 | 0,79 | 0,00 |
| 3543808 | **RINÓPOLIS** | 1 | 20 | PM de Rinópolis | 6 | 2 | 4 | 15,32 | 10,66 | 4,66 | 0,39 | 0,19 | 0,86 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3544202 | **RIOLÂNDIA** | 2 | 15 | Sabesp | 9 | 8 | 1 | 10,14 | 7,19 | 2,96 | 0,89 | 1,11 | 0,34 |
| 3544251 | **ROSANA** | 1 | 22 | Sabesp | 17 | 13 | 4 | 19,76 | 14,47 | 5,29 | 0,86 | 0,90 | 0,76 |
| 3544400 | **RUBIÁCEA** | 1 | 19 | Sabesp | 5 | 4 | 1 | 2,94 | 2,10 | 0,83 | 1,70 | 1,90 | 1,20 |
| 3544509 | **RUBINÉIA** | 1 | 18 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 4,80 | 3,52 | 1,28 | 0,21 | 0,28 | 0,00 |
| 3544608 | **SABINO** | 1 | 16 | DAE | 9 | 7 | 2 | 7,41 | 5,13 | 2,28 | 1,21 | 1,36 | 0,88 |
| 3544707 | **SAGRES** | 1 | 21 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 3,29 | 2,33 | 0,96 | 0,91 | 1,29 | 0,00 |
| 3544806 | **SALES** | 1 | 16 | Municipal | 6 | 5 | 1 | 7,45 | 5,44 | 2,00 | 0,81 | 0,92 | 0,50 |
| 3545100 | **SALMOURÃO** | 1 | 20 | Sabesp | 5 | 4 | 1 | 6,33 | 4,53 | 1,80 | 0,79 | 0,88 | 0,56 |
| 3545407 | **SALTO GRANDE** | 2 | 17 | PM -Spaulo | 2 | 2 | 0 | 11,41 | 7,88 | 3,53 | 0,18 | 0,25 | 0,00 |
| 3545506 | **SANDOVALINA** | 1 | 22 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,68 | 2,65 | 1,03 | 0,27 | 0,38 | 0,00 |
| 3545605 | **SANTA ADÉLIA** | 1 | 15 | Municipal | 14 | 10 | 4 | 17,47 | 11,81 | 5,66 | 0,80 | 0,85 | 0,71 |
| 3545704 | **SANTA ALBERTINA** | 1 | 15 | Sabesp | 6 | 6 | 0 | 9,44 | 6,57 | 2,87 | 0,64 | 0,91 | 0,00 |
| 3546108 | **SANTA CLARA D'OESTE** | 1 | 15 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 3,11 | 2,24 | 0,88 | 0,96 | 1,34 | 0,00 |
| 3546405 | **SANTA CRUZ DO RIO PARDO** | 2 | 17 | Sabesp | 40 | 27 | 13 | 54,63 | 36,51 | 18,12 | 0,73 | 0,74 | 0,72 |
| 3546504 | **SANTA ERNESTINA** | 1 | 16 | Sabesp | 6 | 5 | 1 | 4,93 | 3,38 | 1,55 | 1,22 | 1,48 | 0,64 |
| 3546603 | **SANTA FÉ DO SUL** | 2 | 18 | SAAE | 18 | 8 | 10 | 40,52 | 27,54 | 12,99 | 0,44 | 0,29 | 0,77 |
| 3546900 | **SANTA LÚCIA** | 1 | 9 | Depto Municipal de Águas | 8 | 5 | 3 | 7,07 | 4,79 | 2,29 | 1,13 | 1,04 | 1,31 |
| 3547106 | **SANTA MERCEDES** | 1 | 20 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,99 | 2,85 | 1,14 | 0,25 | 0,35 | 0,00 |
| 3547403 | **SANTA RITA D'OESTE** | 1 | 15 | Municipal | 2 | 1 | 1 | 4,56 | 3,22 | 1,35 | 0,44 | 0,31 | 0,74 |
| 3547650 | **SANTA SALETE** | 1 | 18 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 2,44 | 1,73 | 0,71 | 0,82 | 0,58 | 1,42 |
| 3547205 | **SANTANA DA PONTE PENSA** | 1 | 18 | Sabesp | 1 | 0 | 1 | 3,29 | 2,43 | 0,86 | 0,30 | 0,00 | 1,16 |
| 3547700 | **SANTO ANASTÁCIO** | 1 | 22 | Sabesp | 20 | 17 | 3 | 28,27 | 18,84 | 9,43 | 0,71 | 0,90 | 0,32 |
| 3548054 | **SANTO ANTÔNIO DO ARACANGUÁ** | 1 | 19 | DAESA Sto Antonio | 5 | 4 | 1 | 7,84 | 5,49 | 2,34 | 0,64 | 0,73 | 0,43 |
| 3548302 | **SANTO EXPEDITO** | 1 | 21 | Sabesp | 3 | 3 | 0 | 4,06 | 2,82 | 1,24 | 0,74 | 1,06 | 0,00 |
| 3548401 | **SANTÓPOLIS DO AGUAPEÍ** | 2 | 20 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 4,59 | 3,13 | 1,46 | 1,52 | 1,60 | 1,37 |
| 3549003 | **SÃO FRANCISCO** | 1 | 18 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 4,67 | 3,43 | 1,23 | 0,43 | 0,29 | 0,81 |
| 3549201 | **SÃO JOÃO DAS DUAS PONTES** | 1 | 18 | Sabesp | 2 | 2 | 0 | 3,45 | 2,40 | 1,05 | 0,58 | 0,83 | 0,00 |
| 3549250 | **SÃO JOÃO DE IRACEMA** | 1 | 18 | Municipal | 2 | 1 | 1 | 2,30 | 1,60 | 0,70 | 0,87 | 0,62 | 1,43 |
| 3549300 | **SÃO JOÃO DO PAU D'ALHO** | 1 | 20 | DAE | 6 | 5 | 1 | 3,93 | 2,79 | 1,14 | 1,53 | 1,79 | 0,87 |
| 3549805 | **SÃO JOSÉ DO RIO PRETO** | 2 | 15 | SEMAE | 387 | 256 | 131 | 482,29 | 313,88 | 168,41 | 0,80 | 0,82 | 0,78 |
| 3550100 | **SÃO MANUEL** | 2 | 13 | Sabesp | 47 | 31 | 16 | 42,45 | 28,18 | 14,27 | 1,11 | 1,10 | 1,12 |
| 3550506 | **SÃO PEDRO DO TURVO** | 1 | 17 | SAAE S. paulo | 7 | 6 | 1 | 8,85 | 6,30 | 2,55 | 0,79 | 0,95 | 0,39 |
| 3551306 | **SEBASTIANÓPOLIS DO SUL** | 1 | 18 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 4,07 | 2,79 | 1,28 | 0,98 | 1,43 | 0,00 |
| 3551900 | **SEVERÍNIA** | 1 | 15 | SAAE | 14 | 10 | 4 | 14,23 | 9,78 | 4,45 | 0,98 | 1,02 | 0,90 |
| 3552304 | **SUD MENNUCCI** | 1 | 19 | Sabesp | 4 | 2 | 2 | 8,19 | 5,61 | 2,58 | 0,49 | 0,36 | 0,77 |
| 3552551 | **SUZANÁPOLIS** | 1 | 18 | Municipal | 3 | 2 | 1 | 4,43 | 3,23 | 1,21 | 0,68 | 0,62 | 0,83 |
| 3552601 | **TABAPUÃ** | 1 | 15 | Municipal | 19 | 13 | 6 | 15,57 | 10,81 | 4,76 | 1,22 | 1,20 | 1,26 |

Quadro A.1 - Banco de dados de exposição e desfecho – *Continuação*

| Código IBGE | Município | Exposição | | | Desfecho | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Tipo de Abastecimento | nº UGRHI | Concessão | Óbitos observados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos observados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Geral | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Masc. | Óbitos esperados (2004 - 2015) - Pop. Fem. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Geral | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Masc. | RMP = O/E (2004 - 2015) - Pop. Fem. |
| 3552700 | **TABATINGA** | 1 | 13 | DAE | 10 | 6 | 4 | 15,72 | 10,86 | 4,86 | 0,64 | 0,55 | 0,82 |
| 3552908 | **TACIBA** | 1 | 22 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 6,78 | 4,75 | 2,02 | 0,30 | 0,21 | 0,49 |
| 3553104 | **TAIAÇU** | 1 | 15 | Municipal | 12 | 10 | 2 | 7,55 | 5,16 | 2,40 | 1,59 | 1,94 | 0,83 |
| 3553203 | **TAIÚVA** | 1 | 9 | Municipal | 8 | 6 | 2 | 7,90 | 5,22 | 2,68 | 1,01 | 1,15 | 0,75 |
| 3553401 | **TANABI** | 1 | 15 | Municipal | 23 | 13 | 10 | 33,03 | 22,63 | 10,40 | 0,70 | 0,57 | 0,96 |
| 3553658 | **TAQUARAL** | 1 | 9 | DAE | 1 | 0 | 1 | 3,25 | 2,18 | 1,07 | 0,31 | 0,00 | 0,93 |
| 3553708 | **TAQUARITINGA** | 2 | 16 | SAAET | 74 | 51 | 23 | 64,63 | 42,96 | 21,67 | 1,14 | 1,19 | 1,06 |
| 3553906 | **TARABAÍ** | 1 | 22 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 6,97 | 4,81 | 2,15 | 1,00 | 1,04 | 0,93 |
| 3553955 | **TARUMÃ** | 1 | 17 | Sabesp | 9 | 3 | 6 | 11,31 | 7,77 | 3,54 | 0,80 | 0,39 | 1,70 |
| 3554300 | **TEODORO SAMPAIO** | 1 | 22 | Sabesp | 12 | 4 | 8 | 20,67 | 14,92 | 5,75 | 0,58 | 0,27 | 1,39 |
| 3554409 | **TERRA ROXA** | 1 | 12 | Sabesp | 13 | 10 | 3 | 9,78 | 6,45 | 3,33 | 1,33 | 1,55 | 0,90 |
| 3554904 | **TRÊS FRONTEIRAS** | 2 | 18 | Sabesp | 11 | 8 | 3 | 8,66 | 6,03 | 2,63 | 1,27 | 1,33 | 1,14 |
| 3555000 | **TUPÃ** | 1 | 20 | Sabesp | 94 | 64 | 30 | 93,16 | 61,90 | 31,26 | 1,01 | 1,03 | 0,96 |
| 3555109 | **TUPI PAULISTA** | 1 | 20 | SMAE | 18 | 13 | 5 | 22,87 | 15,87 | 6,99 | 0,79 | 0,82 | 0,71 |
| 3555208 | **TURIÚBA** | 1 | 19 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 3,23 | 2,25 | 0,98 | 0,31 | 0,45 | 0,00 |
| 3555307 | **TURMALINA** | 1 | 15 | Sabesp | 4 | 4 | 0 | 3,45 | 2,50 | 0,95 | 1,16 | 1,60 | 0,00 |
| 3555356 | **UBARANA** | 1 | 19 | DAE | 3 | 1 | 2 | 4,75 | 3,36 | 1,38 | 0,63 | 0,30 | 1,45 |
| 3555505 | **UBIRAJARA** | 1 | 17 | Sabesp | 4 | 3 | 1 | 5,68 | 3,98 | 1,69 | 0,70 | 0,75 | 0,59 |
| 3555604 | **UCHOA** | 1 | 15 | Municipal | 14 | 10 | 4 | 13,54 | 9,00 | 4,55 | 1,03 | 1,11 | 0,88 |
| 3555703 | **UNIÃO PAULISTA** | 1 | 19 | Sabesp | 1 | 1 | 0 | 2,07 | 1,47 | 0,60 | 0,48 | 0,68 | 0,00 |
| 3555802 | **URÂNIA** | 1 | 15 | Sabesp | 7 | 5 | 2 | 13,36 | 9,48 | 3,88 | 0,52 | 0,53 | 0,52 |
| 3555901 | **URU** | 1 | 16 | Sabesp | 0 | 0 | 0 | 1,81 | 1,28 | 0,53 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3556008 | **URUPÊS** | 1 | 16 | Sec Desenv. | 18 | 12 | 6 | 19,01 | 12,94 | 6,07 | 0,95 | 0,93 | 0,99 |
| 3556107 | **VALENTIM GENTIL** | 1 | 15 | Sabesp | 7 | 7 | 0 | 12,03 | 8,30 | 3,74 | 0,58 | 0,84 | 0,00 |
| 3556305 | **VALPARAÍSO** | 1 | 19 | DAEV | 21 | 15 | 6 | 21,63 | 14,85 | 6,78 | 0,97 | 1,01 | 0,88 |
| 3556602 | **VERA CRUZ** | 1 | 20 | DAE | 16 | 14 | 2 | 15,11 | 10,08 | 5,02 | 1,06 | 1,39 | 0,40 |
| 3556800 | **VIRADOURO** | 2 | 12 | Municipal | 33 | 24 | 9 | 19,61 | 13,27 | 6,33 | 1,68 | 1,81 | 1,42 |
| 3556909 | **VISTA ALEGRE DO ALTO** | 1 | 15 | Municipal | 4 | 4 | 0 | 6,89 | 4,75 | 2,14 | 0,58 | 0,84 | 0,00 |
| 3556958 | **VITÓRIA BRASIL** | 1 | 15 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 2,42 | 1,77 | 0,65 | 0,82 | 0,56 | 1,54 |
| 3557105 | **VOTUPORANGA** | 2 | 15 | Municipal | 74 | 53 | 21 | 106,16 | 70,72 | 35,43 | 0,70 | 0,75 | 0,59 |
| 3557154 | **ZACARIAS** | 1 | 19 | Sabesp | 2 | 1 | 1 | 3,17 | 2,20 | 0,97 | 0,63 | 0,45 | 1,04 |

Tipo de abastecimento: 1 = abastecimento exclusivamente por água subterrânea; 2 = abastecimento misto (superficial e subterrâneo); 3 = abastecimento exclusivamente por água superficial; UGRHI: Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos; e RMP: razão de mortalidade padronizada.

FONTE: DATASUS/MS; IBGE (2010); DAEE/CETESB (2016a)

# ANEXO II

## Aprovação do CEP-FMUSP

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

## APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aprovou 22/11/2017, o Protocolo de Pesquisa nº 382/17 **intitulado: Exposição ao cromo hexavalente nas águas do Sistema Aquífero Bauru e possíveis desfechos na saúde da população do Planalto Ocidental Paulista** apresentado pelo Departamento Medicina Preventiva.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

**Pesquisador (a) Responsável: Nelson da Cruz Gouveia**

**Pesquisador (a) Executante: Fábio Luiz Vieira de Oliveira**

**CEP-FMUSP, 22 de Novembro de 2017.**

**Profª Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**
**Coordenadora**
**Comitê de Ética em Pesquisa**

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

# REFERÊNCIAS


Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Mercury. US Department of Health & Human Services. Public Health Service. Atlanta, Georgia: ATSDR; 1999.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Chromium. US Department of Health & Human Services. Public Health Service. Atlanta, Georgia: ATSDR; 2012.

Almodovar MLN, Pacheco A. Anomalia de cromo nas águas subterrâneas de Urânia no Noroeste do Estado de São Paulo. Geol. USP, Sér. cient. (São Paulo). 1995; v. 26: 1-12.

Apte, AD, Tare, V, Bose P. Extent of oxidation of Cr(III) to Cr(VI) under various conditions pertaining to natural environment. Journal of Hazardous Materials. 2006; v. B128: 164-74.

Azevedo FA, Chasin AAM (Coordenação). As bases toxicológicas da ecotoxicologia. 1° edição. Intertox. São Carlos: Editora Rima; 2003.

Azevedo e Silva G, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. Rev Saúde Pública. 2011; 45(6): 1009-18.

Barbosa IR, Souza DL, Bernal MM, Costa ICC. Cancer mortality in Brazil: Temporal Trends and Predictions for the Year 2030. Medicine (Baltimore). 2015 Apr; 94(16): e746.

Basta PC (Coordenação). Avaliação da exposição ambiental ao mercúrio proveniente de atividade garimpeira de ouro na terra indígena Yanomami, Roraima, Amazônia, Brasil (relatório parcial). Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro: Fiocruz/ENSP; 2016.

Beaumont JJ, Sedman RM, Reynolds SD, Sherman CD, Ling-Hong L, Howd RA, Sandy MS, Zeise L, Alexeeff GV. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. Epidemiology. 2008 Jan; 19(1): 12-23.

Bertolo RA, Marcolan LNO, Bourotte CLM. Relações água-rocha e a hidrogeoquímica do cromo na água subterrânea de poços de monitoramento multiníveis de Urânia, SP, Brasil. Geol. USP, Sér. cient. (São Paulo). 2009; v. 9, n. 2: 47-62.

Bertolo R, Bourotte C, Hirata R, Marcolan L, Sracek O. Geochemistry of natural chromium occurrence in a sandstone aquifer in Bauru Basin, São Paulo State, Brazil. Applied Geochemistry. 2011; v. 26: 1353-63.

Beyer WN, Cromartie EJ. A survey of Pb, Cu, Zn, Cd, Cr, As and Se in earthworms and soil from diverse sites. Environ Monit Assess. 1987; 8: 27-36.

Boman BM, Huang M. Human Colon Cancer Stem Cells: A New Paradigm in Gastrointestinal Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 2828-38.

Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Epidemiologia básica. 2.ed. Tradução e revisão científica Juraci A. Cesar. São Paulo: Editora Santos; 2010.

Bose RN, Fonkeng BS, Moghaddas S, Stroup D. Mechanisms of DNA damage by chromium(V) carcinogens. Nucleic Acids Res. 1998; 26(7): 1588-96.

Bourotte C, Bertolo R, Almodovar M, Hirata R. Natural occurrence of hexavalent chromium in a sedimentary aquifer in the State of São Paulo, Brazil. An Acad Bras Cienc. 2009; v. 81(2): 227-42.

Brasil. Decreto Nº 79.367, de 9 de março de 1977. Dispõe sobre normas e o padrão de potabilidade de água e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 10 mar. 1977. Coluna 3.

Brasil (Presidência da República). Lei Nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. Brasília: Casa Civil - Subchefia para Assuntos Jurídicos [Internet]. 1981 [citado 10 nov 2017]. Disponível em: http://www.planalto. gov.br/ccivil _03/leis/L6938 compilada.htm.

Brasil (Presidência da República). Lei Nº 5.440, de 4 de maio de 2005. Estabelece definições e procedimentos sobre o controle de qualidade da água de sistemas de abastecimento e institui mecanismos e instrumentos para divulgação de informação ao consumidor sobre a qualidade da água para consumo humano. Brasília: Casa Civil - Subchefia para Assuntos Jurídicos [Internet]. 2005 [citado 30 abr 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Decreto/D5440.htm.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Conferência Internacional para a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças. Genebra, 1989. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português – DATASUS [Internet] Versão 2008 [citado 04 jul 2017]. Disponível em: http://www.datasus.gov.br/ cid10/V2008/cid10.htm.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade [Internet]. Brasília, DF: DATASUS; 2017 [citado 20 jul 2017]. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.

Cairus HF, Ribeiro Jr. WA. Textos hipocráticos: o doente, o médico e a doença. História e Saúde Collection [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2005 [citado 20 jul 2017]. Disponível em: http://books.scielo.org/id/9n2wg/pdf/cairus-9788575413753.pdf.

Cary EE. Chromium in air, soil, and natural waters. In: Langård, S., ed., Biological and Environmental Aspects of Chromium. Amsterdam: Elsevier; 1982: 49-64.

Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. Biological Monitoring of Toxic Metals. New York: Plenum; 1988.

Clochesy JM. Chromium ingestion: A case report. J Emerg Nurs. 1984; 10: 281-2.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Decisão de Diretoria Nº 195-2005- E, de 23-11-2005. Dispõe sobre a aprovação dos Valores Orientadores para Solos e Águas Subterrâneas no Estado de São Paulo – 2005, em substituição aos Valores Orientadores de 2001, e dá outras providências. São Paulo: CETESB; 2005.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Qualidade das águas subterrâneas do estado de São Paulo 2010-2012: Série Relatórios. Equipe técnica Rosângela Pacini Modesto [et al.]. São Paulo: CETESB; 2013.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Decisão de Diretoria Nº 045/2014/E/C/I, de 20-02-2014. Dispõe sobre a aprovação dos Valores Orientadores para Solos e Águas Subterrâneas no Estado de São Paulo – 2014, em substituição aos Valores Orientadores de 2005 e dá outras providências. São Paulo: CETESB. Publicado no Diário Oficial de São Paulo. 2014; 124 (36): 53.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Qualidade dos solos no estado de São Paulo: bacias hidrográficas dos rios Piracicaba, Capivari e Jundiaí - UGRHI 5 [Internet]. Equipe técnica Elaine Cristina Ruby [et al.]. São Paulo: CETESB; 2015 [citado 15 dez 2017]. Disponível em: http://cetesb.sp.gov.br/solo/wp-content/uploads/ sites/13/2013/12/ Solo_Web_24-04.pdf.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Qualidade das águas subterrâneas no estado de São Paulo 2013-2015: Série Relatórios. Execução Rosângela Pacini Modesto [et al.]; Colaboração Blas Marçal Sanchez [et al.]. São Paulo: CETESB; 2016a.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Decisão de Diretoria Nº 256/2016/E, de 22-11-2016. Dispõe sobre a aprovação dos “Valores Orientadores para Solos e Águas Subterrâneas no Estado de São Paulo – 2016” e dá outras providências. São Paulo: CETESB. Publicado no Diário Oficial de São Paulo. 2016b; 126 (219): 55-6.

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Qualidade das águas interiores no estado de São Paulo 2017: Série Relatórios. Coordenação geral Maria Helena R.B. Martins. São Paulo: CETESB; 2018.

Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução CONAMA Nº 396, de 03 de abril de 2008. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. Brasília: CONAMA; 2008.

Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução CONAMA Nº 420, de 28 de dezembro de 2009. 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. Brasília: CONAMA; 2009.

Conselho Nacional de Recursos Hídricos. Resolução CNRH Nº 22, de 24 de maio de 2002. Estabelece as diretrizes para inserção das águas subterrâneas no instrumento Planos de Recursos Hídricos. Diário Oficial da União: República Federativa do Brasil, Poder Executivo (Brasília, DF). 2002 4 jul [citado 02 fev 2019]; v. 139, n. 127. Seção 1: 80. Disponível em: http://www.cnrh.gov.br/resolucoes/67-resolucao-n-22-de-24-demaio-de-2002/file.

Coogan TP, Motz J, Snyder CA, Squibb KS, Costa M. Differential DNA-protein crosslinking in lymphocytes and liver following chronic drinking water exposure of rats to potassium chromate. Toxicol Appl Pharmacol. 1991a; 109: 60-72.

Coogan TP, Squibb KS, Motz J, Kinney PL, Costa M. Distribution of chromium within cells of the blood. Toxicol Appl Pharmacol. 1991b; 108: 157-66.

Costa M. Potential hazards of hexavalent chromate in our drinking water. Toxicol Appl Pharmacol. 2003; 188(1): 1-5.

Departamento Nacional de Produção Mineral. Cromo - Sumário Mineral 2014. Ano-Base: 2013 [Internet]. Bahia: DNPM, publicado em 01/01/2015 [citado 01 dez 2017]. Disponível em: http://www.dnpm.gov.br/dnpm/sumarios/cromo-sumario-mineral-2014/view.

De Flora S, Wetterhahn KE. Mechanisms of chromium metabolism and genotoxicity. Life Chemistry Reports. 1989; 7: 169-244.

Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. Journal of Medicine and Life (Bucharest). 2017; v. 10, n. 2: 112-7.

Donaldson RM, Barreras RF. Intestinal absorption of trace quantities of chromium. J Lab Clin Med. 1966; 68: 484-93.

Durant JL, Chen J, Hemond HF, Thilly WG. Elevated Incidence of Childhood Leukemia in Woburn, Massachusetts: NIEHS Superfund Basic Research Program Searches for Causes. In: Symposium on Preventing Child Exposures to Environmental Hazards: Research and Policy Issues held 18-19. Washington, DC; 1994.

Feitosa FAC, Manoel Filho J, Feitosa EC, Demetrio JGA. (Organização e Coordenação Científica). Hidrogeologia: conceitos e aplicações. 3° edição revisada e ampliada. Rio de Janeiro: CPRM/LABHID; 2008: 381-404.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar [cited 2018 Dez 01]; 136(5): 359-86. First published: 13 September 2014. Available from: doi:10.1002/ijc.29210.

Fernandes LA, Coimbra AM. Revisão estratigráfica da parte oriental da Bacia Bauru (Neocretáceo). Revista Brasileira de Geociências. 2000; 30(4): 717-28.

Ferreira ADQ. O impacto do crômio nos sistemas biológicos. Quim. Nova. 2002; Vol. 25, No. 4: 572-8.

Franchini I, Mutti A, Cavatorta A, Corradi A, Cosi A, Olivetti G, Borghetti A. Nephrotoxicity of chromium. Remarks on an experiental and epidemiological investigation. Contrib. Nephrol. 1978; 10: 98-110.

Freeze RA, Cherry JA. Groundwater. 1st Edition, Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1979.

Fryzek JP, Mumma MT, McLaughlin JK, Henderson BE, Blot WJ. Cancer mortality in relation to environmental chromium exposure. J Occup Environ Med. 2001; 43(7): 635-40.

Global Cancer Observatory. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon, France: IARC/GLOBOCAN; 2018 [cited 2019 Jan 18]. Available from: http://gco.iarc.fr/.

Gordis L. Epidemiology. Fifth edition, Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders/Book Aid International; 2014.

Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. Rev. bras. Epidemiol. 2017 maio [citado 02 jan 2019]; 20(Suppl 1): 102-15. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1980-54972017 00050009.

Guertin J, Avakian CP, Jacobs JA (Editors). Chromium(VI) Handbook. 1st Edition, Boca Raton: CRC Press; 2004.

Hennekens CH, Buring, JE. Epidemiology in Medicine. First Edition. Boston, Massachusetts: Little, Brown and Company; 1987.

Hopkins LL. Distribution in the rat of physiological amounts of injected Cr(III) with time. American Journal of Physiology. 1965; 209: 731-35.

Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000 [cited 2019 Mar 14]: 39-67. Available from: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/BB2.pdf.

Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012; 3(3): 251-61. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [citado 20 jul 2017]. Disponível em: http://censo2010.ibge.gov.br.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2017.

Integrated Risk Information System. Chromium (VI); CASRN 18540-29-9. Chemical Assessment Summary. IRIS; 1998.

International Agency for Research on Cancer. Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 49. Lyon, France: IARC; 1990: 19-256.

Izbicki JA, Ball JW, Bullen TD, Sutley SJ. Chromium, chromium isotopes and selected trace elements, western Mojave Desert, USA. Applied Geochemistry. 2008; 23: 1325-52.

Kaufman DB, DiNicola W, McIntosh R. Acute potassium dichromate poisoning: Treated by peritoneal dialysis. Am J Dis Child. 1970; 119: 374-76.

Kerger BD, Butler WJ, Paustenbach DJ, JianDong Z, ShuKun L. Cancer mortality in Chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations. J Toxicol Environ Health. 2009; A 72(5): 329-44.

Kimbrough DE, Cohen Y, Winer AM, Creelman L, Mabuni C. A critical assessment of chromium in the environment. Critical Reviews in Environmental Science and Technology. 1999; vol29(1): 1-46.

Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics. 2nd Edition. Garsington Road, Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2003.

Klaassen CD, Watkins III JB. Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull. Lange Textbooks. 2ª Edição. Porto Alegre: McGraw-Hill; 2012.

Klein C. Manual of Mineral Science (after James D. Dana). 22nd Edition. New York: John Wiley & Sons; 2002.

Kuno, R (Coordenação). Proposta para derivação de critérios para contaminantes ambientais da agricultura. Relatório CETESB; 2010.

Levina A, Lay PA. Mechanistic studies of relevance to the biological activities of chromium. Coord Chem Rev. 2005; 249(3-4): 281-98.

Lindberg E, Hedenstierna G. Chrome plating: Symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. Arch Environ Health. 1983; 38: 367-74.

Linos A, Petralias A, Christophi CA, Christoforidou E, Kouroutou P, Stoltidis M, Veloudaki A, Tzala E, Makris KC, Karagas MR. Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece - an ecological study. Environ Health. 2011 [cited 2017 Jul 17]; 10:50. Available from: http://www.ehjournal.net/ content/pdf/1476-069X-10-50.pdf.

Loubières Y, de Lassence A, Bernier M, Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Page B, Jardin F. Acute, fatal, oral chromic acid poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1999; 37(3): 333-6.

Ministério da Saúde. Portaria Nº 36/MS/GM, de 19 de janeiro de 1990. Aprova normas e o padrão de Potabilidade da Água destinada ao consumo humano. Brasília, Brasil: Ministério de Estado da Saúde, 1990. D.O.U. de 23/01/90.

Ministério da Saúde. Portaria Nº 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. Brasília, Brasil: Ministério de Estado da Saúde; 2004.

Ministério da Saúde. Programa Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental relacionada à qualidade da água para consumo humano (Série C. Projetos, Programas e Relatórios). Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Vigilância em Saúde Ambiental. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2005 [citado 01 dez 2017]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_agua_consumo_humano.pdf.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. Brasília: Ministério da Saúde; 2007 (Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde; 3) [citado 10 dez 2017]. Disponível em: http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/TEXTOS_CURSO_VIGILANCIA/capacitacao_e_atualizacao_em_geoprocessamento_em_saude_3.pdf.

Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Brasília, Brasil: Ministério de Estado da Saúde; 2011 [citado 04 nov 2017]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2914_12_12_2011.html.

Ministério da Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Brasil: Ministério de Estado da Saúde; 2012 [citado 16 mar 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html.

Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume 1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde; 2017a [citado 21 jan 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia _saude_ volume_1.pdf.

Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde; 2017b [citado 21 jan 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia _vigilancia_saude_volume_2.pdf.

Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação Nº 5, do Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Anexo XX - Do controle e da vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2017c.

National Research Council. Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants: Chromium. Washington DC: National Research Council (NRC), National Academy of Sciences; 1974.

National Toxicology Program. Report on carcinogens. 11th ed. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (NTP); 2005 [cited 2017 Nov 04]. Available from: http://ntpserver.niehs.nih.gov/ntp/roc/toc11.html.

National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS No. 27882-76-4)) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Scheduled peer review date: February 27-8; 2008. Washington, DC: National Toxicology Program (NTP) TR 556 [cited 2017 Nov 04]. Available from: http://ntp.niehs.nih.gov/files/TR556board_webRev.pdf.

Nohmi T. Thresholds of Genotoxic and Non-Genotoxic Carcinogens. Toxicol. Res. 2018; Vol. 34, Nº. 4: 281-90. doi.org/10.5487/TR.2018.34.4.281.

Nordberg M, Templeton DM, Andersen O, Duffus JH. Glossary of terms used in ecotoxicology (IUPAC Recommendations 2009). Pure and Applied Chemistry. 2009 [cited 2019 Fev 18]; Vol. 81, Issue 5: 829-970. Available from: https://doi.org/ 10.1351/PAC-REC-08-07-09.

Perrotta MM, Salvador ED, Lopes RC, D'Agostino LZ, Chieregati LA, Peruffo N, Gomes SD, Sachs LLB, Meira VT, Garcia MGM, Lacerda Filho JV. Mapa Geológico do Estado de São Paulo, escala 1:750.000. Geologia e recursos minerais do estado de São Paulo (Programa Geologia do Brasil). São Paulo: CPRM; 2006.

Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Série Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013. Brasília: PNUD, Ipea, FJP; 2013.

Pyrgaki K, Argyraki A, Kelepertzis E, Paraskevopoulou V, Botsou F, Dassenakis E, Mitsis I, Skourtsos E. Occurence of hexavalent chromium in the ophiolite realated aquifers of Ioytraki e Schinos areas. Bulletin of the Geological Society of Greece. 2016 [cited 2017 Nov 03]; 50: 2261-70. Available from: http://dx.doi.org/10.12681/bgsg. 14292.

Ricci-Vitiani L, Pagliuca A, Palio E, Zeuner A, De Maria R. Colon cancer stem cells. Gut. 2008; 57(4): 538-48.

Richard FC, Bourg ACM. Aqueous geochemistry of chromium: a review. Water Research. 1991; v. 25: 807-16.

Rothman KJ. Methodologic frontiers in environmental epidemiology. Environ Health Perspect. 1993; 101 Suppl.: 19-21.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Epidemiologia Moderna. 3 ed. Tradução Geraldo Serra. Porto Alegre, RS: Artmed; 2011.

Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Epidemiologia e Saúde. 5 ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.

São Paulo (Estado). Lei nº 997, de 31 de maio de 1976. Dispõe sobre o controle da poluição do meio ambiente. Diário Oficial do Estado de São Paulo, Poder Executivo. 1976 1 jun; v. 86, n. 102. Seção 1: 1.

São Paulo (Estado). Decreto n° 8.468, de 8 de setembro de 1976. Aprova o Regulamento da Lei n° 997, de 31 de maio de 1976, que dispõe sobre a Prevenção e o Controle da Poluição do Meio Ambiente. Com alterações posteriores [citado 12 set 2017]. Disponível em: http://www.al.sp.gov.br/norma/?id=62153.

São Paulo (Estado). Lei nº 6.134, de 2 de junho de 1988. Dispõe sobre a preservação dos depósitos naturais de águas subterrâneas do Estado de São Paulo, e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo, Poder Executivo. 1988 3 jun; v. 98, n. 101. Seção 1: 1.

São Paulo (Estado). Decreto nº 32.955, de 2 de fevereiro de 1991. Regulamenta a Lei nº 6.134, de 02/06/1988, que dispõe sobre a preservação dos depósitos naturais de águas subterrâneas do Estado. Diário Oficial do Estado de São Paulo, Poder Executivo. 1991 9 fev.; 101(27). Seção 1: 2.

São Paulo (Estado). Águas subterrâneas no Estado de São Paulo. Diretrizes de Utilização e Proteção. Departamento de Águas e Energia Elétrica (DAEE), Instituto de Geociências e Ciências Exatas (UNESP). Laboratório de Estudo de Bacias. São Paulo: DAEE/LEBAC; 2013.

Saryan LA, Reedy M. Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. J Anal Toxicol. 1988; 12: 162-4.

Sazakli E, Villanueva CM, Kogevinas M, Maltezis K, Mouzaki A, Leotsinidis M. Chromium in Drinking Water: Association with Biomarkers of Exposure and Effect. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2014; 11: 10125-45. doi:10.3390/ijerph111010125.

Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U, Singh H, Smedley P. Essentials of Medical Geology (Revised Edition). Netherlands: Springer Science+Business Media Dordrecht; 2013.

Serviço Geológico do Brasil. Geologia médica no Brasil: efeitos dos materiais e fatores geológicos na saúde humana, animal e meio ambiente. Editores Cássio Roberto da Silva et al. Textos do 2005 Workshop Internacional de Geologia Médica. Rio de Janeiro: CPRM; 2005.

Sharma P, Bihari V, Agarwal SK, Verma V, Kesavachandran CN, Pangtey BS. Groundwater contaminated with hexavalent chromium [Cr (VI)]: a health survey and clinical examination of community inhabitants (Kanpur, India). PLoS One. 2012; 7(10): e47877. doi: 10.1371/journal.pone.0047877.

Silva CS. Cromo. In: Azevedo FA, Chasin AAM (Editores). Metais: Gerenciamento da Toxicidade. São Paulo: Editora Atheneu; 2003: 35-65.

Silva FP, Kiang CH, Chang MRC. Hidroestratigrafia do Grupo Bauru (K) no Estado de São Paulo. Águas Subterrâneas. 2005; v.19, n.2: 19-36.

Smedley PL, Kinniburgh DG. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. Applied Geochemistry (Oxford). may 2002; v. 17, n. 5: 517-68.

Sun H, Brocato J, Costa M. Oral Chromium Exposure and Toxicity. Curr Environ Health Rep. 2015; 2(3): 295-303. doi:10.1007/s40572-015-0054-z.

Suzuki Y, Fukuda K. Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung. Archives of Toxicology. 1990; 64(3): 169-76.

Thompson CM, Proctor DM, Haws LC, Hébert CD, Grimes SD, Shertzer HG, Kopec AK, Hixon JG, Zacharewski TR, Harris MA. Investigation of the mode of action underlying the tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to hexavalent chromium. Toxicol Sci. 2011; 123(1): 58-70.

Thompson CM, Fedorov Y, Brown DD, Suh M, Proctor DM, Kuriakose L, Haws LC, Harris MA. Assessment of Cr(VI)-Induced Cytotoxicity and Genotoxicity Using High Content Analysis. PLoS ONE. 2012; 7(8): 1-11: e42720.doi:10.1371/journal.pone. 0042720.

Thompson CM, Proctor DM, Suh M, Haws LC, Kirman CR, Harris MA. Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans. Crit. Rev. Toxicol. 2013; 43(3): 244-74. doi:10.3109/10408444.2013.768596.

Umbuzeiro GA. Toxicologia, padrões de qualidade de água e a legislação. Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente. 2010; v.5, n.1 [Resenha, jan./abr.]

United States Geological Survey. Element concentrations in soils and other surficial materials of the conterminous United States. USGS Professional Paper 1270. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1984 [cited 2017 Dez 01]. Available from: https://pubs.usgs.gov/pp/1270/pdf/PP1270_508.pdf.

U.S. Environmental Protection Agency. Technical support document for water quality-based toxics control. EPA/505/2-90-001. Washington, DC: U.S.EPA; 1991 [cited 2019 Fev 18]. Available from: http://www.epa.gov/npdes/pubs/owm0264.pdf.

U.S. Environmental Protection Agency. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F. Washington, DC: U.S.EPA; 2005.

U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulation [EPA Report]. (EPA/816/F-09/004). Washington, DC: U.S.EPA; 2009 [cited 2019 Jan 28]. Available from: https://www.epa.gov/sites/production/files/201606/documents/npwdr_complete_table.pdf.

U.S. Environmental Protection Agency. IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium Part 2: Human, Toxicokinetic, and Mechanistic Studies (Preliminary Assessment Materials). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-14/218. Washington, DC: U.S.EPA; 2014.

U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological Parameters for Cancer Effects, Water Quality Standards Academy. U.S.EPA; 2019 [cited 2019 Jan 27]. Available from: http://www.epa.gov/waterscience/standards/academy/supp/health/index.htm.

US NAS/NAE. Water quality criteria. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, US National Academy of Sciences, US National Academy of Engineering; 1972.

Veiga LHS, Fernandes HM. Avaliação de risco para a saúde humana e ecossistemas. In: Brilhante OM, Caldas LQA [Coord.]. Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1999 [citado 27 jan 2019]. Disponível em: http://books.scielo.org/id/ffk9n/pdf/brilhante-9788575412411-06.pdf.

Veiga MM, Silva AR, Hinton JJ. O Garimpo de Ouro na Amazônia: aspectos tecnológicos, ambientais e sociais. In: Extração de Ouro - princípios, tecnologia e meio ambiente. Cap. 11. Rio de Janeiro: CETEM/MCT; 2002: 267-95.

Wedeen RP, Qian L. Chromium-Induced Kidney Disease. Environmental Health Perspectives. 1991; Vol. 92: 71-4.

World Health Organization. Environmental Health Criteria 61: Chromium. Geneva: WHO; 1988.

World Health Organization. Chromium in drinking water. Background document for development of WHO guidelines for drinking water quality (WHO/SDE/WSH/03.04/4). Geneva: WHO; 2003.

World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. 4th ed. Geneva: WHO; 2011.

World Health Organization. Cancer Mortality Database. Department of Information, Evidence and Research, mortality database. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France: IARC, September 20; 2016 [cited 2019 Jan 18]. Available from: http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm.

World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: WHO; 2017 [cited 2018 Jun 01]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950eng.pdf.

Zhang JD, Li XL. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. J Chinese Prev. Med. 1987; 21: 262-4.

Zhitkovich A. Chromium in drinking water: Sources, metabolism, and cancer risks. American Chemical Society. Chemical Research in Toxicology. 2011 [cited 2019 Jan 18]; 24: 1617-29. Available from: https://dx.doi.org/10.1021/tx200251t.