

Avaliação probabilística de riscos da exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) para a população da cidade de São Paulo

ADELAIDE CASSIA NARDOCCI

Tese apresentada ao Departamento de Saúde Ambiental da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo como pré-requisito ao concurso de Livre Docência.

São Paulo

2010

## **Agradecimentos**

À Maria Regina A. Cardoso, pela inestimável ajuda com o memorial.

À minha irmã, Izilda Maria Nardocci, pela revisão do trabalho.

À Profa Isa B. Noll do Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos da UFRGS pelo envio dos artigos sobre HPAs em carnes.

À *Oracle Corporation* pela liberação gratuita da licença do software *Crystal Ball*.

Às amigas, Maria Tereza, Claudia Moreno e Cláudia Bógus, pela solidariedade de sempre.

À minha família, pela compreensão e incentivo.

À Marta e Gustavo, filho do meu coração, pela paciência e pela motivação.

Aos colegas do Departamento de Saúde Ambiental pelo apoio.

## RESUMO

Nardocci AC.. Avaliação probabilística de riscos da exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) para a população da cidade de São Paulo. **São Paulo**; 2010. [Tese de Livre Docência - Faculdade de Saúde Pública da USP].

**Introdução:** A avaliação probabilística de riscos tem sido utilizada para subsidiar o gerenciamento das exposições ambientais as substâncias químicas carcinogênicas, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs). Estas substâncias estão amplamente disseminadas no ambiente e algumas delas são consideradas carcinogênicas ou potencialmente carcinogênicas para seres humanos. **Objetivo:** Avaliar o incremento de risco de câncer no tempo de vida (IRLT) decorrente da exposição ambiental aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) para a população da cidade de São Paulo. **Método:** Modelos probabilísticos dos fatores de exposição foram integrados com o uso dos fatores potenciais equivalentes (PEFs) e o IRLT foi estimado para grupos etários específicos. Os caminhos de exposição considerados foram inalação, ingestão de água e ingestão de alimentos e a estimativa dos riscos e a análise de sensibilidade foram realizadas com o uso do método de Monte Carlo. **Resultados:** O valor de IRLT obtido foi de  $1 \times 10^{-4}$ , indicando risco elevado para a população. Os valores da mediana do incremento de risco para inalação, ingestão de água e ingestão de alimentos foram de  $1 \times 10^{-5}$ ,  $8 \times 10^{-5}$  e  $3 \times 10^{-5}$  respectivamente, portanto, acima do valor considerado tolerável. de  $1 \times 10^{-6}$ . As crianças de 0 a 5 anos apresentaram risco mais elevado para inalação e adultos apresentaram maior risco para ingestão de água e ingestão de alimentos. A análise de sensibilidade mostrou que a taxa de ingestão de água, a concentração de B[a]P na água e o peso corpóreo para adultos foram as variáveis que mais influenciaram o IRLT. **Conclusão:** O incremento de risco de câncer para a população de São Paulo é elevado e a exposição aos HPAs é um problema relevante que deve ser considerado pelas agências de saúde e ambiente. Valores de referência para as concentrações de HPAs em água, ar e alimentos necessitam ser revistos ou definidos visando a redução dos riscos para população para níveis toleráveis.

**Descritores:** avaliação probabilística de exposição; risco de câncer no tempo de vida; método de Monte Carlo; hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.

## SUMMARY

Nardocci AC. São Paulo; 2010. [Tese de Livre Docência - Faculdade de Saúde Pública da USP].

**Introduction:** Probabilistic risk assessment has been used to support the management of environmental exposure to carcinogenic chemical substances such as polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs). These substances have been found widely distributed in the environment and some of those are considered as potential carcinogenic to human beings. **Objective:** Assessing the incremental lifetime cancer risk (IRLT) due to environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs) for population of São Paulo city. **Method:** Exposure factors were integrated to probabilistic models using potency equivalency factors (PEFs) and the IRLT was estimated for specific age groups. Exposure routes considered were inhalation, water and food ingestion. Monte Carlo method was utilized to estimate the risk as well as sensitivity analysis. **Results:** The IRLT obtained was  $1 \times 10^{-4}$ , suggesting high risk for the population. The incrementing median of risk for inhalation, water ingestion and food ingestion were  $1 \times 10^{-5}$ ,  $8 \times 10^{-5}$  e  $3 \times 10^{-5}$ , respectively, therefore, above from  $1 \times 10^{-6}$  which is considered tolerable. The 0 to 5 year-old group presented the highest risk to inhalation route and for adults the highest risk was observed for water and food ingestion. Sensitivity analysis revealed that water ingestion rate, B[a]P concentration in water and body weight were the greatest contributors to the IRLT. **Conclusion:** The incremental cancer risk for population of São Paulo is high and the exposure to PAHs is a relevant concern that must be considered by health and environmental agencies. There is a clear need that reference values for PAHs concentrations in water, air and food must be revised or defined to lead the reduction of risks which are imposed for the population.

**Descritores:** probabilistic risk assessment; Monte Carlo methods; polycyclic aromatic hydrocabons (PAHs); incremental lifetime cancer risk.

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	
2. OBJETIVOS .....	
2.1 Objetivos gerais.....	
2.2 Objetivos específicos .....	
3. EXPOSIÇÃO HUMANA AOS HPAs .....	
4. EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AOS HPAs À SAÚDE HUMANA .....	
5. AVALIAÇÃO DE RISCOS À SAÚDE HUMANA DE EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS .....	
5.1 Identificação de perigos .....	
5.2 Avaliação da exposição.....	
5.2.1 Exposição e dose .....	
5.2.2 Dose aplicada e dose potencial .....	
5.2.3 Dose interna .....	
5.2.3 Cálculo de dose interna para processos de absorção.....	
5.2.4 Cálculo de dose interna para processos de incorporação.....	
5.3 Métodos quantitativos de avaliação de exposição .....	
5.4 Estimativa da exposição a partir da avaliação do cenário.....	
5.4.1 Estimativa da concentração de exposição.....	
5.4.2 População exposta, frequência e duração da exposição.....	
5.4.3 Transporte ambiental dos agentes .....	
5.5 Avaliação dose-resposta.....	
5.5.1 Efeitos com limiar de dose.....	
5.5.2 Efeitos sem limiar de dose .....	
5.6 Quantificação do risco.....	
6. AVALIAÇÃO PROBABILÍSTICA DA EXPOSIÇÃO E RISCOS .....	
6.1 Métodos de análise de incerteza e variabilidade.....	
6.2 Simulação de Monte Carlo .....	
7. MÉTODO .....	
7.1 Caminhos de exposição .....	
7.2 Concentração de HPAs nos meios de exposição .....	
7.3 População exposta .....	

7.4 Parâmetros de exposição.....	
7.5 Cálculo do risco .....	
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	
9. CONCLUSÃO.....	
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	

## INTRODUÇÃO

A tomada de decisão sobre a magnitude da exposição aos contaminantes químicos no ambiente, bem como sua redução e controle, faz parte da rotina atual de órgãos reguladores na área de saúde pública e ambiental. Em uma população ou grupo, os indivíduos podem apresentar valores de exposição à contaminantes diferentes, devido às diferenças em padrões alimentares, comportamentais, características fisiológicas e tempo de exposição. Essas diferenças levam a uma **variabilidade** entre os indivíduos que deve ser considerada quando se avalia a exposição da população ou de grupos específicos. Além disso, é necessário também considerarmos a **incerteza** sobre os valores reais de exposição. As incertezas são inerentes ao processo de avaliação e se devem às limitações das informações empíricas disponíveis, dos instrumentos de medidas, dos modelos ou técnicas usadas para representar a complexidade dos processos químicos, físicos e biológicos envolvidos.

Assim, para que as decisões sejam adequadamente tomadas, a variabilidade e a incerteza na avaliação da exposição e dos riscos devem ser investigadas. De uma forma simplificada, podemos dizer que a variabilidade é determinada pelo conhecimento que temos sobre os processos e a incerteza pela extensão da nossa “ignorância” sobre os valores reais das grandezas ou das distribuições consideradas.

A variabilidade é diretamente influenciada pelas diferenças temporais, espaciais e pela heterogeneidade dos indivíduos e não pode ser reduzida. Nesse caso, o tomador de decisão, lida com a de que os riscos não são homogêneos sobre a população, ou seja, diferentes indivíduos estão expostos a riscos que estão acima ou abaixo de um valor de referência (NRC, 1994). Já a incerteza força-o a julgar a possibilidade de os riscos estarem superestimados ou subestimados.

Ao longo da história da avaliação de risco, tradicionalmente, empregam-se cálculos deterministas, feitos com base em estimativas pontuais dos parâmetros de entrada dos modelos de avaliação de exposição e risco. No entanto, as limitações dessa abordagem preocupam os atores envolvidos, seja pelo grau e ou pelo direcionamento dos vieses, ou ainda pelo conservadorismo, os quais podem resultar em custos econômicos ou ambientais não toleráveis, seja por não orientar adequadamente os tomadores de decisão sobre as diferentes alternativas de redução da exposição ou sobre a necessidade de pesquisas adicionais.

Outra abordagem utilizada é a probabilística que possibilita uma caracterização mais abrangente das informações e do conhecimento disponível, quantificando os intervalos e a probabilidade de exposições para grupos de indivíduos, evidenciando inclusive, o que requer estudos mais aprofundados. Estes fatores impulsionaram o desenvolvimento de técnicas probabilísticas, nas quais a variabilidade e a incerteza são adequadamente explicitadas. As técnicas probabilísticas foram objeto de grande interesse na primeira metade do século passado, mas as abordagens se sofisticaram durante a década de 1940, quando surgiram os modelos de simulação de Monte Carlo, uma técnica de amostragem randômica utilizada para resolver equações deterministas complexas, criada por Ulam, Von Neuman e Fermi, em Los Alamos, USA (HAMMERSLEY e HANDSCOMB, 1964).

A introdução explícita de técnicas de tratamento de incertezas em processos decisórios por parte de agências reguladoras ocorreu em 1975 por parte da *United States Atomic Energy Commission* responsável pelos estudos de segurança dos reatores nucleares (NRC, 1975). Em 1983, o *National Research Council* (NRC) sistematizou os conceitos básicos da avaliação de riscos para uso por parte das agências reguladoras, cuja publicação ficou conhecida como “*Red Book*” (NRC,1983). A partir de então, a USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) introduziu formalmente a análise de riscos na definição de normas, de valores de referência e em especial, no *Superfund Program*, programa criado para o gerenciamento das áreas contaminadas (CULLEN e FREY, 1999).

Atualmente, o uso de avaliações probabilísticas de exposição e risco tem sido compartilhado por outras agências reguladoras não apenas pelas americanas, mas também as de outros países em especial, Holanda, Inglaterra, Austrália e também pela Organização Mundial da Saúde, dando origem a um grande número de inovações e aplicações na definição, por exemplo, de padrões de qualidade do ar, de valores de resíduos de agrotóxicos toleráveis em água e alimentos, de padrões microbiológicos para água de consumo humano ou para o reúso de água residuária e aplicação de biossólidos na agricultura, entre outros. O objetivo principal da avaliação de risco nessas aplicações é a proteção da saúde da população com relação à exposição aos agentes ambientais físicos, químicos e ou biológicos.

No entanto, como todo instrumento, há circunstâncias nas quais a abordagem probabilística deve ser empregada e outras nas quais não deve. A opinião de



especialistas em avaliação de exposição oscila entre o encantamento pelas possibilidades que a análise probabilística oferece e a preocupação com o fator de que muitas das distribuições utilizadas serem baseadas mais em fatos do que em evidências empíricas (USEPA, 1992), apesar de o uso de evidências empíricas nem sempre é possível, especialmente nos casos de exposições futuras.

A avaliação probabilística, de um lado, pode ser útil quando as conseqüências de estimativas deterministas são altamente não toleráveis; quando os custos das atividades de remediação ou de intervenção são muito altos; quando a priorização dos caminhos de exposição, dos locais e contaminantes é importante; quando há recursos para coletar informações adicionais, mas se tem dúvida se estas vão contribuir para a melhoria da decisão; quando as incertezas são provenientes de múltiplas fontes, entre outros. Por outro lado, não é indicada nos casos em que as avaliações deterministas baseadas na análise do pior cenário indicam exposições ou riscos muito baixos e envolvem custos muito menores que o da avaliação probabilística; quando as medidas de proteção são urgentes e imediatas; quando as probabilidades são muito incertas ou indeterminadas e quando há pouca variabilidade e incerteza envolvidas.

No Brasil, o uso da avaliação de riscos em processos decisórios por parte de agências reguladoras é incipiente e restrito ainda, no âmbito da Agência Ambiental do Estado de São Paulo, com dois focos distintos: o primeiro deles na prevenção de acidentes químicos ampliados os quais envolvem exposições agudas; o outro, no gerenciamento de áreas contaminadas, como subsídio à definição das alternativas de remediação. Outros estados e o órgão ambiental federal também têm empregado a avaliação de riscos nestes casos, no entanto, os procedimentos e métodos adotados pelo órgão paulista são sempre tomados como referência (NARDOCCI, 2007)

De forma geral, o manuseio e a discussão sobre os métodos de avaliação de riscos adotados estão ainda em fase muito inicial, e a falta de pessoas qualificadas e familiarizadas com o uso destas ferramentas colocam limitações importantes para o seu uso no processo decisório. Também no meio acadêmico, apenas muito recentemente começam se intensificar os estudos sobre riscos.

Por outro lado, está em curso no momento a discussão e revisão de importantes regulamentações como a Resolução CONAMA 03/1990 (BRASIL, 1990) que trata dos padrões de qualidade do ar em áreas urbanas, a Portaria 518 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2004) que define os padrões de potabilidade da água para consumo humana,

e ainda, a discussão sobre a necessidade de definição de padrões microbiológicos para o reuso de água residuária na agricultura. Estas decisões colocam de um lado, aqueles que desejam adotar padrões bastante restritivos de países de primeiro mundo e aqueles, que acham que os custos introduzidos por estas mudanças são injustificáveis para a nossa realidade. Em todos estes casos, a avaliação probabilística de riscos poderia propiciar uma base de informações que viabilizasse a consideração de ambos os lados.

Desta forma, são objetivos deste trabalho por um lado, mostrar a importância e aplicabilidade da avaliação probabilística de riscos e por outro, mostrar a relevância de um problema de saúde pública que ainda desconhecido: os riscos, para a população da cidade de São Paulo, da exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), que são compostos resultantes de processos de combustão, amplamente disseminados no ambiente, e vários deles, são considerados carcinogênicos ou possivelmente carcinogênicos para a saúde humana.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral:**

Avaliar o incremento de risco de câncer no tempo de vida decorrente da exposição ambiental aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), para a população da cidade de São Paulo.

### **Objetivos específicos:**

1. Fazer uma abordagem integrada da exposição e dos riscos associados aos HPAs, considerando múltiplos caminhos de exposição;
2. Considerar a variabilidade e incerteza dos parâmetros utilizados no modelo de quantificação do incremento de risco de câncer no tempo de vida;
3. Dar subsídios à elaboração de padrões de referência que reflitam de forma mais específica, o impacto destes padrões ambientais em termos de saúde da população.

## EXPOSIÇÃO HUMANA AOS HPAs

Os HPAs estão presentes no ambiente em concentrações muito pequenas (ng ou µg). São substâncias orgânicas com dois ou mais anéis aromáticos formados por átomos de carbono e hidrogênio, pouco solúveis em água, possuem baixa pressão de vapor e altos pontos de fusão e ebulição. Podem existir em grande número de estruturas e em diferentes isômeros. Em temperatura ambiente os HPAs são sólidos. Podem variar desde moléculas semi-voláteis até moléculas com alto ponto de ebulição.

São fontes ambientalmente relevantes de HPAs: combustão do carvão, queima de biomassa, exaustão veicular e uso de óleos lubrificantes. São utilizados como intermediários na produção de plastificantes, pigmentos, corantes e pesticidas e as emissões mais significativas são provenientes da combustão incompleta de materiais orgânicos durante processos industriais e outras atividades antropogênicas (WHO, 1998).

Assim, os HPAs são compostos disseminados no ambiente, *indoor e outdoor* e em ambientes ocupacionais. Dados sobre a emissão de HPAs são limitados e as estimativas são mais incertas que outros poluentes urbanos, devido principalmente à necessidade de métodos analíticos mais sofisticados para sua detecção.

Em áreas urbanas, como São Paulo, a emissão veicular é a fonte mais importante. Estas emissões dependem de vários fatores como o tipo de combustível, velocidade do veículo, temperatura ambiente, catalisadores e ajustes do motor (ABRANTES et al., 2004, ABRANTES et al., 2009). Nos países do hemisfério Norte, a emissão por sistemas de aquecimento doméstico são também importantes.

Além da emissão por fontes industriais e de produção de energia, a queima de biomassa se destaca. No Brasil, na região Sudeste, particularmente no Estado de São Paulo, nas últimas décadas, a produção de etanol a partir da cana de açúcar é uma importante fonte de emissão de HPAs para a atmosfera, e com o aumento do consumo de etanol como combustível, o cultivo e queima da cana-de-açúcar se expande para as regiões centro-oeste e norte do país, onde a emissão provocada por incêndios florestais já se constitui em importante ameaça (RIBEIRO et al. 2010).

O perfil de emissão de HPAs também varia dependendo da fonte (SROGI, 2007). Os HPAs de baixo peso molecular são característicos da emissão de veículos

diesel e o fluoranteno e o pireno são os mais importantes. Para veículos leves movidos à gasolina sem conversor catalítico HPAs com peso molecular maiores, como o coroneno são característicos, enquanto que em veículos com catalisador há uma redução da emissão total de HPAs mas com pequena alteração no perfil de emissão. O fenantreno, antraceno, fluoranteno, pireno e criseno são representativos para todas as fontes. (WHO 1998)

Os HPAs podem ser transportados para longas distâncias. Estudos dos HPAs em perfil de sedimentos marinhos e de lagos tem boa concordância com o padrão de consumo de combustíveis fósseis em larga escala. O *background* natural é influenciado pelos incêndios florestais mais são, em geral, muito baixos (WHO, 1998).

No ambiente são abundantes o benz[a]antraceno, fluoranteno, pireno, criseno, benzofluoranteno (3 isômeros), benzopireno (2 isômeros), indeno[1,2,3-c,d]pireno e benzo[ghi]perileno, mas existem mais de 100 compostos diferentes de HPAs, geralmente presentes como misturas complexas e não como substância isolada (ATSDR,1995).

Uma vez emitidos para a atmosfera os principais mecanismos de remoção são a deposição e as transformações fotoquímicas e a eficiência da remoção depende das fases gasosa e partículas. O particionamento dos HPAs entre gás e partículas depende, por sua vez, da temperatura ambiente, da umidade relativa, das concentrações de HPAs e da composição química dos aerossóis. (WHO, 1998)

Os HPAs particulados são encontrados predominantemente nas frações de partículas finas, com diâmetro entre 0,01 e 0,5  $\mu\text{m}$  (Venkataraman e Friedlander (1994), como por exemplo, o fenantreno, o pireno e fluoranteno. Os HPAs presentes na atmosfera se depositam no solo, nos vegetais e outras superfícies. Do ponto de vista de exposição humana, a deposição em alimentos é particularmente importante (WHO, 1998, BÖSTROM, 2002).

As concentrações de HPAs nos compartimentos ambientais variam com o uso do solo, isto é, urbano, industrial ou rural, a intensidade do tráfego e de outras fontes de poluentes, entre outros fatores. HAFNER et al (2005) concluíram que as concentrações de HPAs na atmosfera em países em desenvolvimento são maiores que os níveis globais.

Segundo ATSDR, nos Estados Unidos, valores basais de alguns HPAs representativos no ar variam entre 0,02–1,2 ng/m<sup>3</sup>, em áreas rurais, e 0,15–19,3 ng/m<sup>3</sup>, em áreas urbanas. Em países como Itália e Alemanha, valores de referência variam de 1 a 10 ng/m<sup>3</sup>, freqüentemente excedidos em áreas urbanas (ATSDR,1995).

Estudos realizados em áreas industriais, urbanas e rurais de Taiwan encontraram valores médios de concentrações de HPAs variando de 1232-1650, 700-1740 e 610-831 ng/m<sup>3</sup>, respectivamente (FANG et. al. 2004a,b,c).

Na Suécia, a soma das concentrações de 14 HPAs nas vias varia de 100-200 ng/m<sup>3</sup>, sendo o fenantreno, o mais abundante. As concentrações de benzoapireno, B[a]P, variam de 1 a 2 ng/m<sup>3</sup> e em 2000, o governo Sueco adotou como meta para o ano de 2020, que os níveis médios de B[a]P para exposição de longo prazo não poderão exceder 0,1 ng/m<sup>3</sup> (BOSTRÖM, 2002). Na Europa, as concentrações de B[a]P estão frequentemente abaixo de 1 ng/m<sup>3</sup> nas estações de monitoramento. No entanto, próximo das vias de alto tráfego, as concentrações variam de 1 a 5 ng/m<sup>3</sup> (ATSDR, 1995).

Os dados e emissões são bastante incertos, seja porque as fontes não foram bem caracterizadas e são difusas ou ainda porque os métodos de medidas são diversos e com resolução variada. Desta forma, a comparação de medidas realizadas em locais diferentes ou mesmo, em momentos diferentes é complexa. Segundo BÖSTRÖM (2002) embora na Suécia, desde 1960, tenha havido uma redução substancial na emissão de HPAs, a mesma diminuição não tem sido observada nas concentrações no ar medidas.

No Brasil, estudos que investigam as concentrações de HPAs em compartimentos ambientais e alimentos se intensificaram nos últimos anos. Vários trabalhos desenvolvidos nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro encontraram concentrações significativas de HPAs em material particulado atmosférico e em poeira das vias (*street dust*).

Pereira Netto tem investigado aos níveis de HPAs em áreas urbanas do Rio de Janeiro e Niterói e sua correlação com fontes veiculares (PEREIRA NETTO 2004, 2005, 2006). VASCONCELLOS et al. (2003) encontrou em São Paulo concentrações de HPAs da ordem de 0.28 ng.m<sup>-3</sup>;). Em Tubarão, Santa Catarina os valores médios para a concentração de B[a]P variaram entre 8.61–20.30 ng.m<sup>-3</sup> (SANTOS et al., 2004), e foram mais baixos que os encontrados no Rio de Janeiro, 0.58, 10.67 e 0.88 ng.m<sup>-3</sup> de

acordo o local (AZEVEDO et al., 1999) e os valores 0.57–0.75 ng.m<sup>-3</sup> obtidos por FERNANDES et al. (1999) próximo à Avenida Brasil, via de alto volume de tráfego da cidade do Rio de Janeiro.

Vários outros estudos voltados a caracterização da contribuição das queimadas de cana-de-açúcar tem sido desenvolvidos em cidades do interior do Estado de São Paulo, como Araraquara e Piracicaba encontrando importante correlação das concentrações de HPAs em amostras de ar urbano destas localidades com os períodos de safra e entre safra da cana de açúcar.

ZAMPERLINI, SILVA e VILEGAS (1997) analisaram a fuligem de queima de cana-de-açúcar e identificaram HPAs com propriedades cancerígenas e mutagênicas, e sugeriram que trabalhadores e população evitem a exposição a essa fuligem.

GODOI et al (2004) investigaram os HPAs em material particulado inalável (MP<sub>10</sub>) em região suburbana de Araraquara em agosto de 2002. O coletor estava localizado a cerca de 5 km da área de plantação de cana mais próxima e foi colocado a 4 m de altura em relação ao solo. Os resultados indicaram concentrações de HPAs no material particulado conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados de medições de 17 HPAs (incluindo perileno) no material particulado em Araraquara.

HPA	Faixa de Concentração (ng/m <sup>3</sup> )	Média e Desvio Padrão
Naphthalene	0,19–0,93	0,42 ± 0,27
Acenaphthylene	0,25–2,03	0,95 ± 0,62
Acenaphthene	0,12–1,78	0,70 ± 0,56
Fluorene	0,11–0,91	0,42 ± 0,43
Phenanthrene	0,94–5,08	2,9 ± 1,2
Anthracene	0,11–0,51	0,33 ± 0,13
Fluoranthene	1,1–6,5	3,3 ± 1,6
Pyrene	0,57–6,03	2,5 ± 1,7
Benzo[a]anthracene	<0,74	–
Chrysene	1,7–13,8	6,6 ± 4,1
Benzo[b + k]fluoranthene	1,8–11,0	5,6 ± 3,3
Benzo[a]pyrene	<0,74–3,30	1,9 ± 1,1
Benzo[e]pyrene	1,0–4,6	2,7 ± 1,4
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	<1,6–18,2	8,7 ± 5,6
Dibenzo[a,h]anthracene	<1,6	–
Benzo[ghi]perylene	2,5–13,8	8,5 ± 3,8
Perylene	1,2–5,6	3,8 ± 1,5
<b>Soma</b>	<b>13,4–94,0</b>	<b>49,3 ± 2,8</b>

Fonte: Godoi et al (2004)

MAGALHÃES, BRUNS e VASCONCELLOS (2007) analisaram estatisticamente os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos traçadores da queima de cana-de-açúcar (fenantreno, antraceno, fluoranteno e pireno) encontrados em material particulado coletado em São Paulo e nas cidades de Araraquara (na safra e na entressafra) e Piracicaba, que possuem grande área plantada de cana-de-açúcar. Os resultados mostraram que, no mês de julho, as cidades de Araraquara (safra) e Piracicaba apresentaram perfis semelhantes no período das queimadas de cana-de-açúcar na região.

Os resultados de RÉ-POPPI e SANTIAGO-SILVA (2005) para a cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, mostraram que a queima de biomassa era responsável pelas maiores concentrações observadas de HPAs e que a contribuição da emissão veicular era baixa.

ANDRADE et al (2010) analisaram HPAs em amostras de material particulado inalável (MP<sub>10</sub>) em um local suburbano, distante 5 km de plantações de cana-de-açúcar, nos anos de agosto de 2002 e setembro de 2003 (época de safra) e março de 2003 e janeiro de 2004 (entre-safra). As concentrações de MP<sub>10</sub> variaram de 12 a 47 µg/m<sup>3</sup> na entre-safra de cana-de-açúcar e de 41 to 181 µg/m<sup>3</sup> durante a época de safra. As concentrações totais médias de HPAs foram de 2,5 ng/m<sup>3</sup> e 11,6 ng/m<sup>3</sup> respectivamente para entre-safra e época de safra de cana-de-açúcar. Análises estatísticas indicaram a influência significativa da queima de cana-de-açúcar. Segundo os autores, a concentração de HPAs durante a safra possivelmente não estaria relacionada à emissão do trânsito mais intenso de veículos pesados a diesel.

UMBUZEIRO et al (2008) realizaram uma verificação preliminar da mutagenicidade de amostras de material particulado inalável obtido em Araraquara e São Paulo, em julho de 2003. Os resultados preliminares indicaram maior atividade mutagênica do extrato de HPAs, inclusive frações oxi e nitro HPAs, em Araraquara e em segundo lugar São Paulo, apesar da menor concentração de material particulado verificada nesta última. As frações oxi e nitro HPAs foram as maiores responsáveis pela ação mutagênica particulado coletado em Araraquara e São Paulo.

Estudo realizado no Rio Paraíba do Sul, na cidade de Resende, interior do Estado do Rio de Janeiro, detectaram B[a]P em níveis de 0,255 µg/L próximo da Rodovia Presidente Dutra (AZEVEDO et al, 2004). Em relação à presença de benzo[a]pireno na água, a Resolução CONAMA 20, de 18 de junho de 1986 que



estabelece a classificação das águas em todo Território Nacional define para água Classe 1, o valor máximo de 0,01µg/L de B[a]P (BRASIL,1986). Por outro lado, o padrão de potabilidade de água para consumo humano estabelecido pela Portaria No. 518, de 25 de março de 2004, do Ministério da Saúde, define o valor máximo permitido de 0,7 µg/L de B[a]P (BRASIL, 2004). Em 1980, Diretiva 80/778/EEC estabeleceu um nível máximo para HPAs em água de consumo humano de 0,2 µg/L para a soma de fluoranteno, benzo[k]pireno, benzo[b]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno, benzo[ghi]perileno, e indeno[1,2,3-cd]pireno como compostos de referência. A presença dos HPAs em alimentos também tem recebido atenção nos últimos anos. Além da contribuição da poluição ambiental, os HPAs também são oriundos dos processamentos dos alimentos, como defumação, secagem, torrefação, alguns tipos de cozimento e material de embalagem. Eles estão presentes em diferentes grupos de alimentos e bebidas incluindo vegetais, frutas, carnes, óleos e gorduras, cereais e derivados, produtos lácteos, café, chá entre outros. (HOWARD e FAZIO, 1980, HUSAIN et al, 1997)

NOLL e TOLEDO (1997) determinaram a concentração de HPAs em carnes defumadas e encontraram níveis de B[a]P maiores em produtos domésticos, alcançando valores de 6,1 µg/kg. NOLL e FIGUEIREDO (1997) compararam a concentração de B[a]P em vários tipos de carnes assadas em churrasqueiras de alvenaria, em que a distância do produto ao fogo era da ordem de 40 cm e churrasqueiras portáteis, cuja distância era cerca de 15 cm. As concentrações de B[a]P medidas foram significativamente maiores nas carnes assadas no tipo portátil, variando de 1,87 a 8,22 µg/kg. Verificaram que a quantidade de HPAs formados depende da presença de peles, do teor de gordura e da distância do fogo. AZEREDO et al (2006) estudaram peixes, camarões, mexilhões e carnes de siri frescos e processados comercializados na Região Metropolitana de Campinas e detectaram B[a]P em todas as amostras analisadas, com valores entre 0,03 a 4,54 µg/kg. Observaram que os valores são mais altos em produtos defumados (média de 2,5 µg/kg).

Segundo TOLEDO e CAMARGO (1998), óleos de milho produzidos e comercializados no Brasil apresentaram níveis de B[a]P que variaram de 0,85 a 25,17 µg/kg. Já as margarinas, cremes vegetais e maioneses também foram estudados por CAMARGO e TOLEDO (2000) apresentaram níveis de HPAs totais que variaram de 1,7 a 3,9 µg/kg, 4,1 a 7,1 µg/kg e 1,0 a 21,7 µg/kg, respectivamente.

CAMARGO e TOLEDO (2003) encontraram níveis de HPAs totais de 13,53 µg/kg em alface, 9,50 µg/kg em tomate e 8,86 µg/kg em repolho. Também foram encontrados em frutas como maçã (4,05 µg/kg), uvas (3,77 µg/kg) e peras (3,87 µg/kg). Os autores encontraram ainda que as frutas e vegetais cultivados próximos de rodovias com alto volume de tráfego apresentaram valores de HPAs significativamente mais altos do que aqueles cultivados em áreas tipicamente rurais. Outros estudos realizados no Brasil encontraram HPAs em amostras de chá-mate e café (CAMARGO e TOLEDO, 2002) e em amostras de guaraná em pó (CAMARGO et al, 2006).

TFOUNI et al (2006) analisaram suco de cana-de-açúcar oriunda de coleta sem e com queimada, com relação ao conteúdo de 5 HPAs selecionados (benzo(a)antraceno, benzo(b)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, benzo(a)pireno e dibenzo(a,h)antraceno). Seus resultados mostraram que as concentrações desses HPAs eram maiores no suco de cana coletada com prévia queima (0,44 a 3,05 g/kg) do que no suco de cana que não tinha sofrido o processo de queima (0,19 a 0,61 g/kg).

TFOUNI e TOLEDO (2007) realizaram medição de HPAs em açúcar de cana tanto oriunda de colheita com queima e sem queima. Concluíram que a prática de queima da cana antes da colheita pode ocasionar a presença de HPAs no açúcar e que o processamento da cana-de-açúcar pode influenciar os níveis desses compostos no produto final.

Outros estudos realizados no Brasil investigaram ainda a presença de HPAs em outros compartimentos ambientais como em sedimentos de mangues (CAVALCANTE et al, 2009) e em madeiras, solos e cupinzeiros dos vários biomas brasileiros (WILCKE et al, 2003).

Desta forma, os resultados desses estudos apontam que, no Brasil, a exposição humana aos HPAs pode estar ocorrendo em níveis elevados, especialmente nas áreas urbanas. No entanto, todos os estudos tem se limitado à determinação das concentrações em vários meios de exposição, sem avaliar os riscos à saúde da população.

## **EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AOS HPAS À SAÚDE HUMANA.**

A exposição humana aos HPAs ocorre principalmente por inalação da fumaça do cigarro e de poluentes atmosféricos urbanos e, por ingestão de água e de alimentos cozidos. No caso de exposições ocupacionais, a inalação é a principal via de exposição e a absorção dérmica também pode ser relevante.

No organismo humano são substâncias lipofílicas e, portanto, são rapidamente dissolvidas e transportadas pelas lipoproteínas das membranas celulares. A taxa de absorção depende do HPA e da via de entrada no organismo. De forma geral, são amplamente distribuídos por todo o organismo, podendo ser encontrados em qualquer órgão ou tecido, em especial os tecidos ricos em lipídios e no trato gastrointestinal, pela reabsorção do produto de excreção hepatobiliar (WHO, 1998).

Os HPAs apresentam tanto efeitos sistêmicos quanto carcinogênicos. Os efeitos sistêmicos podem ser: anemias agudas, náuseas, vômitos, convulsões, distúrbios de consciência, letargias e dermatites (WHO, 1998). No caso dos efeitos carcinogênicos, existe uma propensão dos HPAs atuarem como carcinogênico nos locais que funcionaram como via de acesso ao organismo (IARC, 2010).

Estudos experimentais com animais demonstraram que alguns HPAs causam tumores em exposição oral e dérmica. Em exposição alimentar foram encontrados efeitos no sistema reprodutivo relacionados à fertilidade, problemas gestacionais e alterações congênitas (ATSDR, 1995). Estudos epidemiológicos também verificaram contribuição bastante relevante dos HPAs para carcinogênese (JACOB e SEIDEL, 2002; GODSCHALK, 2003). Em exposições ocupacionais há evidências de associação dos HPAs com risco de câncer de pulmão, pele e bexiga (BOFFETTA, 1997).

Estudo desenvolvido na China investigou a exposição ao HPAs em um distrito rural com alta taxa de mortalidade por câncer de pulmão, cerca de cinco vezes maior que a média nacional da China. Três comunidades apresentaram taxa de mortalidade 24 vezes maior que a média nacional. Foi observado no local que as taxas de mortalidade por câncer de pulmão eram iguais tanto para homens (usualmente fumantes) quanto para mulheres (usualmente não fumantes) (WHO, 1998).

Assim a mortalidade por câncer de pulmão foi relacionada à utilização de carvão (carvão betuminoso mediamente volátil, com baixa concentração de enxofre e alta

formação de cinzas). O carvão era utilizado para cocção de alimentos e aquecimento das casas. O monitoramento do ar no interior das casas, durante o cozimento dos alimentos, demonstrou que as mulheres eram expostas às altas concentrações de HPAs (principalmente benzo-*a*-pireno), da ordem de 14,7 µg/m<sup>3</sup> e partículas submicrômicas de matéria orgânica (WHO, 1998).

Estudos com biomarcadores também encontraram forte associação entre a exposição aos HPAs e a carcinogênese. O 1-hidroxi-pireno urinário e adutos de HPA-DNA são os biomarcadores mais comumente empregados em estudos de exposição ambiental a HPAs (FRANCO et al, 2008 e WHO, 2001).

O IARC (2010) considerou que há evidências suficientes para classificar o Benzo-*a*-pireno como carcinogênico (Grupo 1). O dibenzo[*a,h*]antraceno como 2A e o benzo-*a*-antraceno, benzo-*b,k,j*-fluoranteno, dibenzo(*a,h*)pireno, criseno e entre outras foram classificadas como possivelmente carcinogênicas para humanos (Grupo 2B). Demais HPAs como Acenaftaleno, Acepireno, Antraceno e Pireno, entre outros não foram classificados como carcinogênicos para humanos (Grupo 3).

Para análise dos riscos para a saúde humana, o benzo(*a*)pireno (B[*a*]P) tem sido considerado como indicador do grupo dos HPAs e, embora, em geral, se apresente em concentrações menores que outros, o B[*a*]P é um dos mais tóxicos e com maior potencial de carcinogenicidade e também tem sido um dos mais estudados.

O fluoranteno é um importante HPA volátil e é encontrado em grandes concentrações no ambiente. Também tem sido utilizado em alguns estudos experimentais e sido sugerido como indicador complementar ao B[*a*]P. O mais carcinogênico já identificado é o dibenzo[*a,l*]pireno e embora ocorra em concentrações muito baixas, também tem sido utilizado como indicador. Outros HPAs importantes são fenantrenos, antracenos e pirenos e os HPAs com moléculas maiores como dibenzo[*a,h*]antraceno, benzo[*b*]fluorantene, benzo[*k*]fluorantene e o indeno[1,2,3*c,d*]pireno, este último também com alto potencial de carcinogenicidade (WHO, 2001; BÖSTROM, 2002).

Até recentemente, danos à saúde decorrentes de fatores ambientais tiveram sua identificação amplamente fundamentada em estudos retrospectivos, baseados em respostas a eventos agudos como acidentes e exposições ocupacionais (SUTER, 1993; DUBÉ et al 2001, MOORE et al 2004).

Entretanto, exposições crônicas raramente resultam em mudança rápida e facilmente observável. O impacto é quase sempre gradual, sutil e frequentemente torna-se difícil distinguir mudanças ambientais naturais e impactos provenientes de outras fontes; a escala de tempo desses eventos é da ordem de décadas, o que torna os estudos retrospectivos complicados (MOORE et al. 2004).

Por esta razão, tem crescido os esforços voltados aos estudos de avaliação de riscos com base em modelos e dados das concentrações ambientais dos contaminantes, ferramenta já inserida e largamente empregada em vários países. Avaliação de risco ambiental é entendida como processo constituído de quatro etapas: identificação de perigos; avaliação da exposição; avaliação dose-resposta e caracterização do risco (NRC, 1983). Estes estudos são baseados em informações derivadas de estudos experimentais de toxicidade e sobre as características físico-químicas das substâncias e seu comportamento no ambiente.

Esta ferramenta apresenta como principais vantagens: baixo custo, não necessidade de intervenções na população e possibilidade de utilização em avaliação de cenários de exposição postulados, não dependendo da existência de situações reais de exposição humana. Entretanto, são fortemente dependentes da existência de dados e modelos toxicológicos nem sempre confiáveis, especialmente para baixas doses, além de não avaliam adequadamente a exposição a misturas de contaminantes em condições flutuantes que prevalecem no ambiente.

A avaliação destes efeitos à saúde humana de exposições ambientais tem sido dificultada por várias razões, como a multicausalidade, em especial do câncer; a dificuldade de caracterização das doses recebidas pela população; a dificuldade de associação entre efeitos e exposição, especialmente para baixas doses, nas quais se situa a maioria das situações de exposição da população.

Alguns dos efeitos causados pelos HPAs podem ser desenvolvidos apenas em longo prazo. Nesse sentido a avaliação de risco se coloca como uma importante ferramenta. Utilizando-a é possível prever os efeitos à saúde humana, devido à exposição a estes contaminantes e com isso, se tem uma base de informações que torna possível a implementação de ações de gerenciamento dos riscos, capazes de impedir ou reduzir o surgimento desses efeitos.

## **AValiação de Risco à Saúde Humana de Exposições Ambientais**

As pessoas estão expostas a uma variedade de agentes perigosos presentes no ar que respiram, na água e nos alimentos que ingerem, nas superfícies que tocam e nos produtos que usam. Essas exposições contribuem direta ou indiretamente para o aumento de mortes prematuras, doenças e outros agravos à saúde.

Entretanto, a simples presença de substâncias perigosas no ambiente não necessariamente implica em riscos para a saúde humana. Identificar, avaliar e reduzir as exposições realmente relevantes, bem como os riscos a elas associados é, sem dúvida, um dos maiores desafios da ciência neste século.

A avaliação de risco é a estimativa da probabilidade, magnitude e incerteza dos efeitos adversos à saúde humana associados à exposição a um determinado agente e é constituída de quatro etapas: identificação de perigos; avaliação da exposição; avaliação dose-resposta e caracterização do risco (NRC, 1983).

### **Identificação de perigos**

Nesta etapa devem ser identificadas e selecionadas todas as substâncias de interesse para a avaliação de risco. É relevante o levantamento de informações atualizadas, através de fontes confiáveis de dados toxicológicos e da literatura científica especializada, das informações sobre as propriedades físico-químicas e toxicológicas de todas as substâncias, bem como a respeito do seu comportamento no ambiente. Estudos epidemiológicos são, da mesma forma, uma fonte importante de informação.

Após análise cuidadosa, três decisões importantes podem ser tomadas: (a) as substâncias não são perigosas e, portanto, não é necessário prosseguir com as etapas seguintes; (b) as substâncias são perigosas e, portanto, é necessário efetuar as próximas etapas; (c) as informações levantadas não são suficientes para se chegar a uma conclusão, e mais estudos serão necessários.

Estas decisões poderão resultar em dois tipos de erro: (1) as substâncias foram consideradas seguras e não eram e; (2) as substâncias foram consideradas perigosas e não o eram. Do ponto de vista de saúde pública, o primeiro tipo de erro é mais

preocupante, mas do ponto de vista econômico e social, o segundo tipo também pode ter sérias implicações.

### **Avaliação da exposição**

Exposição é definida como o contato, em um determinado tempo e espaço entre uma pessoa e um ou mais agentes físicos, químicos ou biológicos. Embora seja um conceito muito familiar entre cientistas da área de saúde ambiental, seu significado freqüentemente varia, dependendo do contexto da discussão.

Após sua entrada no organismo, o agente passa a ser descrito em termos de dose. A relação entre a dose biologicamente efetiva e os eventos, como doença ou danos depende do relacionamento dose-reposta (tipo de curva dose-reposta), de mecanismos farmacodinâmicos (compensação, dano, reparação) e de fatores de susceptibilidade (condição de saúde, nutrição, estresse, predisposição genética).

O efeito biológico é a resposta mensurável na molécula, célula ou tecido. A significância do efeito biológico, se ele é precursor ou não de um efeito adverso à saúde, pode não ser conhecido. Um efeito adverso é o efeito biológico que causa mudança na morfologia, fisiologia, crescimento, desenvolvimento ou tempo de vida, os quais resultam em prejuízo da capacidade funcional, ou aumento da susceptibilidade ao efeito prejudicial de outras influências ambientais (WHO 1994).

Uma representação da avaliação da exposição no contexto da saúde ambiental é mostrada na Figura 1.

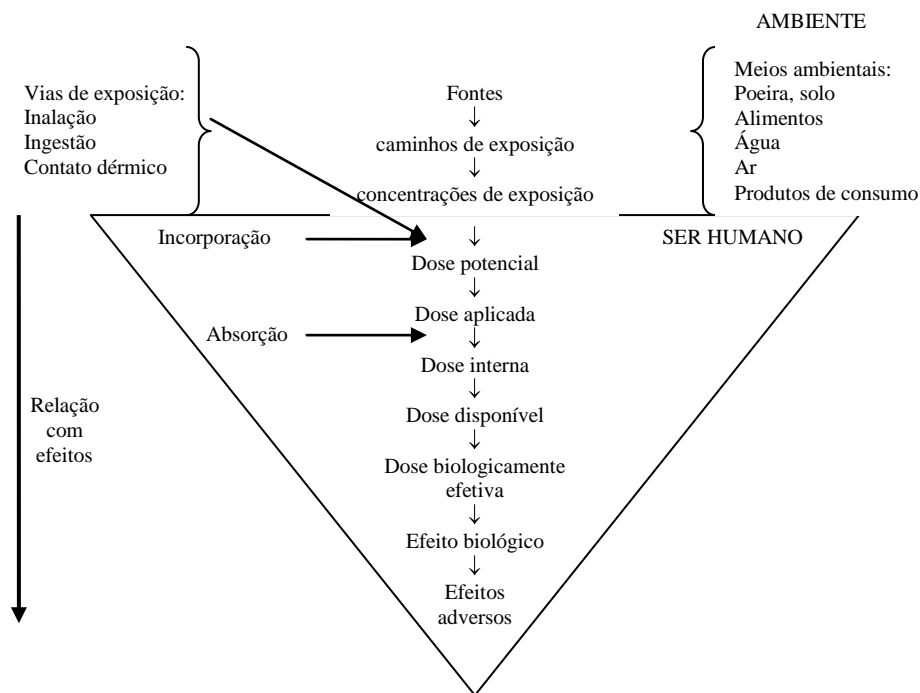


Figura 1. A avaliação da exposição no contexto da saúde ambiental (Fonte:WHO 1993).

## Exposição e dose

A exposição é a condição de um organismo humano estar em contato com um agente. Na maioria das vezes, os agentes estão presentes nos meios — ar, água, solo — nos produtos, nos alimentos que os transportam e os colocam em contato com as pessoas. A concentração no ponto de contato é chamada de concentração de exposição.

A exposição em um dado período de tempo é dada pela integral da concentração do agente, cuja magnitude é representada pela área sob a curva, em unidades de concentração multiplicada pelo tempo (NRC 1990; US EPA, 1992):

$$E = \int_{t_1}^{t_2} C(t).dt \quad (1)$$

onde E é a magnitude da exposição, C(t) é a concentração de exposição como função do tempo, e t é o tempo;  $t_2-t_1$  é a duração da exposição (ED).

As exposições são tipicamente integradas para um indivíduo médio, um agente específico, um caminho e via de exposição particular. Nos casos em que a exposição deve ser analisada para vários grupos diferentes de indivíduos, a exposição da população pode ser representada por histogramas ou curvas.



## Dose aplicada e dose potencial

Dose aplicada é a quantidade de substância que está disponível para absorção em uma barreira do organismo (pulmão, trato gastrintestinal, pele). Uma aproximação para a dose aplicada é o conceito de dose potencial (NRC, 1990), a quantidade do agente, ingerida, inalada ou aplicada sobre a pele. Para inalação e ingestão, a equação geral para dose potencial é dada por:

$$D_{pot} = \int_{t_1}^{t_2} C(t)IR(t)dt \quad (2)$$

onde  $D_{pot}$  é a dose potencial e  $IR(t)$  é a taxa de ingestão ou inalação, sendo  $t_2-t_1$  a duração da exposição (ED). A equação (2) pode também ser expressa na forma discreta como a soma das doses recebidas durante vários eventos de exposição:

$$D_{pot} = \sum_i C_i \cdot IR_i \cdot ED_i \quad (3)$$

onde  $ED_i$  é a duração da exposição para o evento  $i$ . Se  $C$  e  $IR$  são constantes, a equação (3) torna-se:

$$D_{pot} = \bar{C} \cdot \bar{IR} \cdot ED \quad (4)$$

onde  $ED$  é a soma do tempo de todos os eventos de exposição e  $\bar{C}$  e  $\bar{IR}$  são os valores médios desses parâmetros.

## Dose interna

A quantidade do agente que é absorvida e está disponível para a interação com os receptores biologicamente significantes é chamada de dose interna. Uma vez absorvido, o agente irá passar pelos processos de metabolismo, estocagem, excreção e transporte dentro do organismo. A quantidade transportada para um órgão específico, tecido ou fluido de interesse é chamada dose disponível que é somente uma pequena parte da dose interna total.

A dose biologicamente efetiva é a quantidade que efetivamente alcança as células, membranas ou outros locais e que produz uma ação tóxica, ou um efeito

adverso. Em avaliação de risco, a relação dose-resposta considera a dose potencial, que é análoga ao conceito de dose administrada utilizado em experimentos com animais, uma vez que os demais conceitos dependem da farmacocinética dos agentes e a dose disponível e dose biologicamente efetiva não são conhecidas para a maioria dos agentes.

Um esquema da relação entre dose e exposição é mostrado na Figura 2. Doses são freqüentemente dadas em quantidade do agente por unidade de tempo (p.ex. mg/dia) ou taxas de doses por unidade de peso corpóreo (i.e. mg/kg/dia).

Para os objetivos da avaliação de risco, a dose estimada deve ser expressa de modo a que possa ser comparada com os dados dose-resposta disponíveis. Uma taxa de dose média, em um determinado período de tempo, é útil para muitas avaliações de risco. A avaliação da exposição deve levar em conta a escala de tempo relacionada à resposta biológica estudada. Para muitos efeitos carcinogênicos, a avaliação de risco considera o período no qual as exposições ocorrem e, freqüentemente, se não há picos de exposição que poderiam levar a efeitos agudos, a dose média no período de exposição é suficiente para a avaliação, e pode ser dada na forma de doses diárias médias (ADDs).

Assim, a equação (4) é reescrita como:

$$ADD_{pot} = [\bar{C} \cdot \bar{IR} \cdot ED] / [BW \cdot AT] \quad (5)$$

Para efeitos carcinogênicos, a resposta biológica é descrita em termos de probabilidade de câncer no tempo de vida, ainda quando a exposição se dá em um período menor e as doses são calculadas como:

$$LADD_{pot} = [\bar{C} \cdot \bar{IR} \cdot ED] / [BW \cdot LT] \quad (6)$$

LADD é usado para avaliação de risco de efeitos carcinogênicos, onde modelos dose-resposta lineares sem limiar são utilizados.

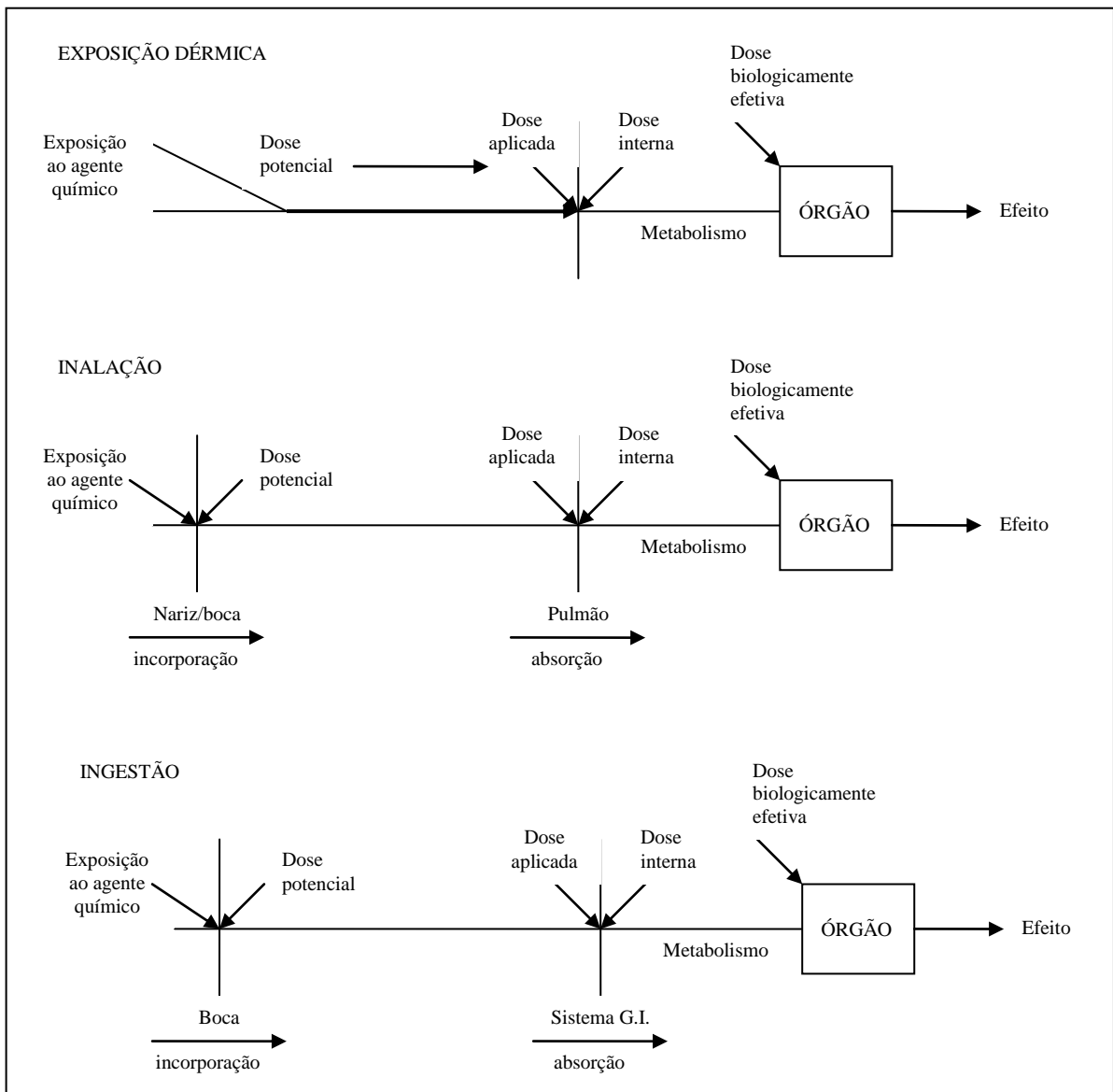


Figura 2: Esquema ilustrativo da relação entre exposição e dose, em função da via de exposição (Fonte: USEPA 1992).

### Cálculo de dose interna para processos de absorção

Relativamente à absorção, existem dois métodos para o cálculo da dose. O primeiro, comumente utilizado para o cálculo de absorção dérmica de imersão em líquidos é derivado da equação de dose interna, análoga à equação (2), com a substituição da taxa de ingestão/inalação pela taxa de absorção ( $C \cdot K_p \cdot SA$ ), sendo:

$$D_{\text{int}} = \int_{t_1}^{t_2} C(t) \cdot K_p \cdot SA(t) dt \quad (7)$$

onde  $K_p$  é o coeficiente de permeabilidade e  $SA$  a área da superfície do corpo exposta.

Se a concentração de exposição e a área da superfície exposta podem ser consideradas constantes, a equação (7) pode ser escrita como:

$$D_{int} = \bar{C} \cdot K_p \cdot SA \cdot ED \quad (8)$$

Dividindo-se a equação (8) por  $BW$  e  $AT$  ou  $LT$  obtêm-se, da mesma forma, as equações  $ADD_{int}$  e  $LADD_{int}$ , sendo:

$$ADD_{int} = [\bar{C} \cdot K_p \cdot SA \cdot ED] / [BW \cdot AT] \quad (9)$$

$$LADD_{int} = [\bar{C} \cdot K_p \cdot SA \cdot ED] / [BW \cdot LT] \quad (10)$$

Este método é utilizado no cálculo de dose interna para natação.

O segundo método é usado no caso em que o agente é aplicado ou administrado. É útil quando pequena, ou conhecida, quantidade de material (p.ex.: material particulado, pesticida) está em contato com a pele. Neste caso, a dose potencial  $D_{pot}$  é calculada se a concentração de exposição  $C$  e a quantidade do meio aplicado ( $M_{meio}$ ), em uma parte ou em toda superfície do corpo são conhecidas, sendo:

$$D_{pot} = C \cdot M_{meio} = C \cdot F_{adh} \cdot SA \cdot ED \quad (11)$$

onde  $D_{pot}$  é a dose potencial,  $M_{meio}$  é a quantidade do meio aplicado  $F_{adh}$  é o fator de aderência. Este método é utilizado em geral para exposição via solo contaminado.

A relação entre a dose potencial e a dose aplicada, no caso de absorção dérmica, é que a primeira inclui a quantidade de substância na quantidade total do meio que entra em contato com a pele. Teoricamente, esta relação é representada por:

$$D_{int} = D_{app} \int f(t) dt \quad (12)$$

onde  $f(t)$  é uma função de absorção não linear, usualmente não mensurável, tendo unidade de massa absorvida por massa aplicada por unidade de tempo.

Se  $f(t)$  pode ser integrada para um tempo de exposição  $T$ , ela fornecerá a fração de absorção  $AF$ , ou seja, a fração da dose aplicada que é absorvida no tempo  $T$ . O valor máximo de  $AF$  é 1 (100% de absorção). Assim, a equação (12) pode ser escrita como:

$$D_{int} = D_{app} \cdot AF \quad (13)$$

onde  $AF$  é a fração de absorção adimensional. Se for assumido que  $D_{app}$  é igual a  $D_{pot}$ , então:

$$D_{int} = D_{pot} \cdot AF \quad (14)$$

Usando a equação (11) temos:

$$ADD_{int} = [C \cdot M_{meio} \cdot AF] / [BW \cdot AT] \quad (15)$$

$$LADD_{int} = [C \cdot M_{meio} \cdot AF] / [BW \cdot LT] \quad (16)$$

onde  $M_{meio}$  é a massa de material aplicado na pele.

Um maior detalhamento do cálculo de dose para absorção dérmica pode ser encontrado em USEPA (1992a).

### **Cálculo de dose interna para processos de incorporação**

Agentes químicos presentes no ar, água e alimentos entram no organismo humano através dos processos de incorporação e serão absorvidos pelas paredes internas do pulmão (inalação) ou trato gastrintestinal (ingestão). Algumas vezes, é necessário estimar a dose interna, que teoricamente pode ser calculada com equação similar à (8), onde  $C$  seria a concentração do agente no pulmão ou trato gastrintestinal,  $AS$  a área da superfície interna envolvida e  $K_p$  o coeficiente de permeabilidade do agente nas barreiras internas. Entretanto, estes dados não podem ser facilmente medidos.

Assim, por simplificação, a dose interna pode ser obtida da combinação das equações anteriores, sendo dada por:

$$D_{int} = D_{app} \cdot AF \cong D_{pot} \cdot AF = \bar{C} \cdot \bar{IR} \cdot ED \cdot AF \quad (17)$$

Da mesma forma,

$$ADD_{int} \cong ADD_{pot} \cdot AF = [\bar{C} \cdot \bar{IR} \cdot ED \cdot AF] / [BW \cdot AT] \quad (18)$$

$$LADD_{int} \cong LADD_{pot} \cdot AF = [\bar{C} \cdot \bar{IR} \cdot ED \cdot AF] / [BW \cdot LT] \quad (19)$$

## Métodos quantitativos de avaliação da exposição

A estimativa da exposição pode ser realizada por:

- (1) Medida no ponto de contato:** a exposição pode ser estimada medindo se a concentração medida da concentração do agente e tempo de contato e fazendo a sua integração. Isto é realizado com o uso de monitores individuais, como por exemplo, os dosímetros de radiação ionizante. O uso destas estimativas para outros fins, que não os que foram coletados, e para a estimativa a exposição em longo prazo requer cuidadosa apreciação sobre a adequação ou não dos dados obtidos. Estas medidas têm como vantagem a medida direta da dose e, dependendo da precisão do equipamento, os medidores podem ter boa exatidão. Como desvantagens, são caros, e não há equipamentos para a medição da maioria dos agentes químicos.
- (2) Avaliação do cenário:** a partir de modelos teóricos e empíricos que simulam a emissão, dispersão e o transporte ambiental dos agentes e fornecem a concentração no meio de exposição ou de contato com as pessoas. Os parâmetros a serem avaliados são a concentração da exposição, a frequência e a duração da exposição e as taxas de incorporação e ou absorção.
- (3) Biomarcadores:** a dose potencial pode ser reconstruída a partir das medidas de biomarcadores e outros indicadores internos, depois que a exposição já tenha ocorrido. Monitoramento biológico é útil em algumas situações específicas, principalmente para o controle de exposições ocupacionais. As vantagens do uso de biomarcadores é a indicação da efetiva ocorrência da exposição, o que, teoricamente pode dar uma boa indicação de exposições passadas. No entanto, a reconstrução da dose depende de informações de interferências e de dados que correlacionem dose interna e exposição, cuja natureza não tem sido metodologicamente determinada para a maioria das substâncias químicas, necessitando de medidas invasivas ou diretas nas pessoas, fato que requer cuidadosa observância de aspectos éticos e não é facilmente aplicável para grandes populações.

Estas três abordagens baseiam-se em dados diferentes, o que pode ser utilizado para a checagem da exatidão de uma medida de exposição, quando possível, ou para a

validação dos métodos. Destes, cada um apresenta vantagens e desvantagens, podendo sua combinação melhorar a confiança da avaliação de exposição.

Em estudos de avaliação quantitativa de riscos, a avaliação do cenário é mais amplamente empregada.

### Estimativa da exposição a partir da avaliação do cenário

A avaliação do cenário tem por finalidade determinar a concentração do agente no meio ou local de exposição e calcular a dose, considerando-se a emissão, dispersão e transporte do agente no ambiente, as características da ocupação e da população exposta e o tempo de exposição, como mostrado no esquema da Figura 3. Os parâmetros a serem avaliados são a concentração da exposição, a frequência e a duração da exposição e as taxas de incorporação e ou absorção.

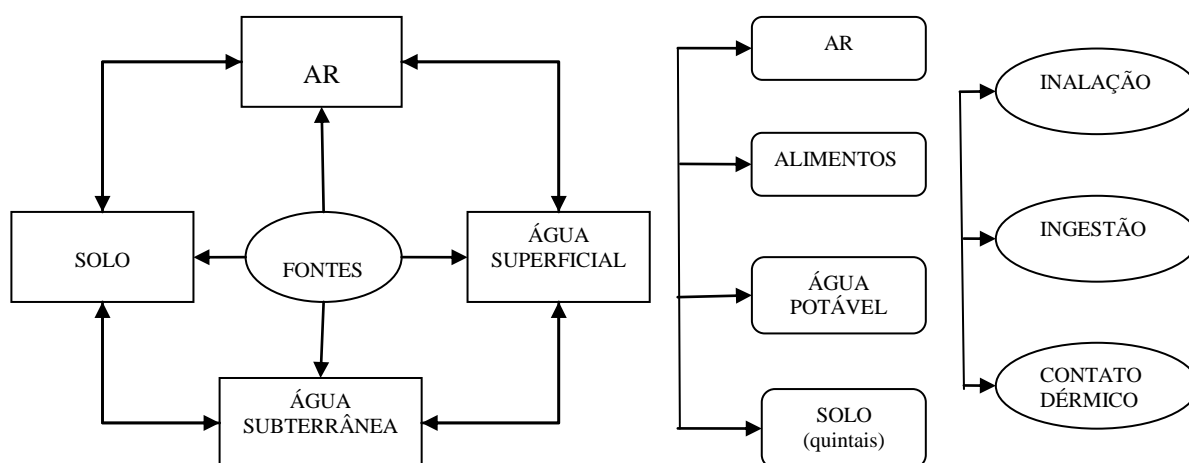


Figura 3: Caminhos e vias de exposição utilizados para estimativa de exposição a partir da avaliação do cenário. (Fonte: EINSEBERG e MCKONE 1998)

### Estimativa da concentração de exposição

A estimativa das concentrações ambientais dos agentes também pode ser direta ou indireta.

(1) Direta: por meio da medida da concentração dos agentes de interesse nos meios de contato com a população como ar, água e alimentos. Neste caso, uma questão fundamental é o plano de amostragem para garantir que as medidas sejam efetivamente

representativas da situação de exposição encontrada na área. Situações que envolvem muitos contaminantes e meios ambientais podem demandar grandes recursos financeiros e técnicos, inserindo limitações importantes nos estudos de risco. Outro aspecto de grande importância são as limitações das técnicas analíticas utilizadas, que podem induzir conclusões errôneas sobre as concentrações dos agentes nos diversos meios. (WHO 2000)

(2) Indireta: com uso de modelos teóricos e empíricos que estimam as emissões e simulam o transporte ambiental dos agentes, da fonte até os meios de contato. Estes modelos podem variar desde simples cálculos, que podem ser feitos com pequenas calculadoras, até sofisticados sistemas computacionais que resolvem as equações diferenciais parciais que governam o transporte e a transformação dos poluentes no meio.

As estimativas de emissão podem ser particularmente complexas. Embora exista atualmente uma ampla literatura sobre o tema, os dados podem variar muito de um país para outro. As razões para estas variações incluem as diferenças nas características dos combustíveis ou materiais de consumo, tecnologias empregadas e requerimentos de controle de poluição adotados, entre outros. Desta forma, estimativas de emissão específicas para a área de estudo devem ser feitas para aumentar a exatidão da avaliação de risco. As estimativas de emissão podem ser realizadas através de:

- (1) Dados de monitoramento: neste caso, equipamentos de monitoramento são usados para fornecer dados contínuos ou intermitentes de um processo ou atividade. Entretanto, requer recursos e tempo e, se os dados não forem coletados por um período substancial, podem não ser representativos das emissões reais, em virtude da variação nos processos ao longo do tempo.
- (2) Uso de modelos teóricos e empíricos que correlacionam as taxas de emissão com parâmetros operacionais.
- (3) Uso de dados compilados de outros locais ou instalação e adotados para a instalação em estudo.
- (4) Julgamento de especialistas, a partir de um conjunto de informações e protocolos existentes.



## **População exposta, frequência e duração da exposição**

Para a estimativa da frequência e duração da exposição e do número de pessoas atingidas, são necessárias informações sobre a densidade populacional da área e outras características, tais como:

- (1) Tipo de ocupação: residencial, comercial, industrial, recreacional.
- (2) Tempo de permanência na área; tempo de permanência *indoor* e *outdoor*;
- (3) Hábitos: consumo e origem dos alimentos; atividades ocupacionais; recreacionais; etc.
- (4) Grupos sensíveis: escolas, hospitais, asilos, etc.
- (5) Distribuição por sexo e faixa etária.

As crianças são sempre um grupo sensível de grande relevância em estudos de risco. Para exposições contínuas, em geral são agrupadas em faixas de 0-5 anos e 6-19 anos. Nos últimos anos, muitos esforços têm sido feitos para o desenvolvimento de informações específicas para a avaliação e a redução dos riscos para crianças (WHO, 2006).

## **Transporte ambiental dos agentes**

A dispersão e o comportamento dos agentes no ambiente são fortemente influenciados pelas características meteorológicas da região, principalmente velocidade e direção do vento, classes de estabilidade atmosférica, precipitação pluviométrica, temperatura e umidade do ar. Para o estudo do transporte dos agentes do solo, parâmetros característicos do solo local, drenagem, corpos d'água, lençol freático, etc., devem ser caracterizados.

Atualmente existe uma grande quantidade de *softwares* que podem ser utilizados para avaliação da exposição. No entanto, é necessário se ter cuidado com a escolha dos *softwares*, principalmente quanto à qualidade e a validação dos modelos matemáticos e físicos utilizados, banco de dados e valores dos parâmetros utilizados, condições de contorno utilizadas e a aplicabilidade dos modelos (MOLAK1996, GHEORGHE e NICOLET-MONNIER 1995, CETESB 2001).

Outro aspecto importante é o fato de que estes modelos, em sua maioria, foram elaborados e são utilizados em outros países, cujas condições ambientais são muito diversas das encontradas no Brasil, o que pode aumentar a incerteza dos seus resultados.

### **Avaliação dose-resposta**

A avaliação dose-resposta é a caracterização quantitativa da relação entre os níveis de exposição (doses) e as respectivas respostas na população. Nesta etapa, são considerados dois tipos de efeitos: os que apresentam limiar e os que não o apresentam, como é o caso dos efeitos carcinogênicos. Os dados disponíveis geralmente são oriundos de estudos com humanos e animais, relação estrutura-atividade e investigação *in vitro*. As avaliações devem ser baseadas na melhor informação disponível no momento da sua realização. Além disto, deve ser destacado ainda que:

1. Os processos e mecanismos de ação de uma substância no organismo humano são complexos e específicos para cada substância química;
2. Os tipos de estudos toxicológicos ou epidemiológicos para obtenção de informações também são complexos, necessitam da extrapolação de resultados, necessitando suas conclusões de cuidadosa análise efetuada por especialistas, dos pontos de vista metodológico, de significância estatística e ético, para que possam ser consideradas em um estudo de risco;
3. A maioria das situações de exposição ambiental envolve exposições a baixas taxas de dose e longo período de exposição e, portanto, na região onde a influência de “fatores de confusão” é ainda mais crítica.

### **Efeitos com limiar**

Os efeitos com limiar são usualmente referidos na literatura como efeitos não-carcinogênicos, ou efeitos sistêmicos, e compreendem os efeitos em órgãos específicos, neurológicos/comportamentais, imunológicos, reprodutivos e de desenvolvimento. Nesses casos, para a avaliação de riscos é assumido que há um limiar de efeito, ou seja, um valor de dose abaixo do qual, provavelmente, não há efeitos adversos observáveis.

Tradicionalmente, estes valores têm sido derivados dos valores de NOAEL (*non observed adverse effect level*), considerando-se fatores de segurança e incerteza.

Muitas agências internacionais têm desenvolvido valores de referência para serem utilizados em avaliação de riscos, entre os quais destacam-se: dose de referência (RfD) ou concentração de referência (RfC) (USEPA); incorporação diária tolerável/concentração diária tolerável (*Health Canada*); minimal risk level (MRL) (ATSDR- *Agency of Toxic Substance and Disease Registry*); incorporação diária tolerável (IPCS –*International Programme on Chemical Safety* ). A Comunidade Européia não tem derivado valores de referência e trabalha com a comparação direta das doses calculadas com os níveis de efeitos. (WHO, 1999)

Deve ser destacado, entretanto, que estes índices baseiam-se, muitas vezes, em considerações diferentes, seja na definição dos fatores de segurança e incerteza, ou no peso das evidências e objetivos propostos.

Algumas críticas a esta abordagem devem ser destacadas:

1. a simples consideração do valor do NOAEL ignora o restante da curva dose-resposta;
2. limitação do NOAEL para efeitos bioacumulativos;
3. a extrapolação de dados obtidos em estudos com animais, geralmente, em pequeno número;
4. com o avanço do conhecimento científico sobre os eventos precursores de efeitos e sua correlação com toxicidade, a definição de efeito adverso é questionável.

### **Efeitos sem limiar**

Para efeitos sem limiar, chamados efeitos carcinogênicos, considera-se que a relação dose-resposta é linear e que há sempre um risco associado a toda dose. A caracterização dose-resposta, neste caso, tem envolvido diversas abordagens, incluindo a extrapolação matemática da curva obtida para altas doses, para intervalos de baixas doses. Nas últimas décadas, muitos esforços têm sido feitos para incorporar mais informações científicas a estas abordagens (WHO 1994, USEPA 1996). Para avaliação

dos riscos de efeitos carcinogênicos, assume-se, portanto, uma relação linear e os fatores de carcinogenicidade (*slope factor*) são dados pela inclinação da reta.

Os valores de dose de referência e fatores de carcinogenicidade são característicos de cada substância química e podem ser encontrados nos bancos de dados de informações toxicológicas. Entretanto, a confiabilidade e a atualidade da informação utilizada são essenciais. Nos Estados Unidos da América, para evitar o uso de informações conflitantes por parte das agências federais nos estudos de risco, foi criado um banco de informações integrado denominado IRIS - *Integrated Risk Information System*, o qual está disponível para acesso na *internet* (USEPA 2010) e, atualmente, é um dos mais completos e atualizados sistemas de informações toxicológicas para avaliação de risco.

### **Quantificação do risco**

No caso de efeitos não carcinogênicos, não é possível a medida de uma probabilidade de efeito. Desta forma, a avaliação é feita pela comparação direta das doses calculadas com os valores de referência. Isto pode ser feito dividindo-se a dose estimada pela RfD e obtendo o chamado Índice de Risco ou quociente de perigo, HQ:

---

Se o HQ for menor que 1, a exposição à substância química em questão é considerada provavelmente não causadora de efeitos adversos à saúde; se for maior que 1, efeitos adversos à saúde são prováveis, e ações de remediação ou mitigadoras fazem-se necessárias. O HQ não é uma medida do risco, mas apenas, um ponto de partida para estimar o risco. (RODRICKS 1992)

No caso de diversas vias de exposição, o HQ total será a somatória do HQ de cada uma das vias de exposição. Vale ressaltar que a adição das doses é apropriada apenas para os casos em que os compostos considerados induzem ao mesmo tipo de efeito e através de modos similares de ação. Do contrário, é mais apropriado calcular os Índices de Risco separadamente, para cada substância ou grupo de substâncias similares.

Para substâncias carcinogênicas, o risco é calculado multiplicando-se a dose estimada por um fator de carcinogenicidade, também chamado *slope factor* ou fator potencial (RODRICKS 1992). O fator potencial é a inclinação da reta obtida pela extrapolação dos dados de altas doses para baixas doses, considerando-se uma associação linear entre dose-resposta.

Desta forma, o risco para substâncias carcinogênicas é dado por:

onde,  $LADD_{pot}$  é a dose diária média, em mg/kg peso corpóreo/dia; SF é o fator de potencial (*slope factor*) em risco por mg/kg peso corpóreo/dia. Maiores detalhes podem ser obtidos em (USEPA 1992, RODRICKS 1992, WHO 1999).

O risco de câncer também pode ser estimado a partir dos chamados fatores unitários de risco, dado por:

onde:

$C_i$  = Concentração no ar da substância  $i$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ );

$FUR_i$  = fator unitário de risco da substância  $i$  ( $1/\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

O risco de efeitos crônicos não carcinogênicos podem ser estimados por:

—

onde:

$C_i$  é a concentração no ar da substância  $i$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ );

$RfC_i$  é a concentração de referência ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

## **AValiação Probabilística da Exposição e Riscos**

A abordagem probabilística da avaliação da exposição envolve a utilização de modelos matemáticos para os processos físico-químicos que preveem um intervalo de valores e a distribuição de probabilidade para a exposição, isto é, prevê a distribuição dos valores de exposição dentro da população em estudo.

Os modelos probabilísticos ou estocásticos levam em consideração o comportamento randômico das variáveis ou parâmetros de entrada, prevendo a probabilidade de ocorrência de cada exposição (dose) na população, e o intervalo de valores de riscos e da probabilidade de ocorrência destes valores (WHO, 2005).

O conceito de probabilidade pode ter duas interpretações principais: a interpretação frequentista ou empírica e a interpretação subjetiva, ou também chamada de epistemológica ou Bayesiana (CULLEN e FREY, 1999).

A abordagem frequentista considera a existência de um conjunto de dados empíricos e partindo de análises identifica os valores que melhor representam esse conjunto de dados, tais como, a média, variância e a função densidade de probabilidade. Entretanto, em estudos ambientais, frequentemente, não há muitos dados ou sabe-se pouco sobre dados de entrada dos modelos. Nestes casos, na abordagem bayesiana, com base em uma base teórica ou de analogias com outras variáveis conhecidas, é possível selecionar um modelo para a distribuição de probabilidade.

Ambas as abordagens são muito utilizadas em estudos de exposição e de avaliação de riscos associados aos agentes ambientais físicos, químicos ou biológicos e embora, exista divergências entre os especialistas da área, ambas tem contribuído para os avanços observados neste campo nos últimos anos (WHO, 1999, USEPA 1992).

Há um grande número de fontes distintas de variabilidade e incerteza na análise de problemas ambientais. A estrutura dos modelos matemáticos empregados para representar os cenários e fenômenos de interesse é a chave das fontes de incerteza, uma vez que estes modelos são, quase sempre, representações simplificadas do mundo real e possuem problemas de fronteira ou limites, seja em relação à área, ao período ou grupo da população.

Aproximações importantes fazem parte das considerações feitas para a construção de um modelo. Em avaliação da exposição, grande quantidade de modelos é aplicada, os quais variam desde simples multiplicações a estruturas extremamente complexas. Além disto, a avaliação da exposição e dos riscos envolve modelos dos mais diferentes tipos de fenômenos, como por exemplo, um modelo de como as emissões de um incinerador são geradas, como são transportadas e transformadas na atmosfera, onde são depositadas, das quantidades acumuladas nos alimentos, do consumo de alimentos pela população e do modelo dose-resposta considerado.

Desse modo, a avaliação dos riscos, envolve modelos das mais diversas áreas como engenharia, física, química, biologia, toxicologia, entre outros. As incertezas surgem exatamente da falta de conhecimento sobre todos esses modelos e fenômenos. As principais fontes de incertezas são: a estrutura e o refinamento dos modelos, a validação, a extrapolação, a resolução, os limites do modelo e a incerteza do cenário.

Por outro lado, a variabilidade surge do fato que muitas quantidades envolvidas variam no tempo, espaço ou na população considerada. A variabilidade pode também ser referida de outras maneiras como incerteza estocástica, incerteza aleatória ou incerteza tipo A.

### **Métodos de Análise de Incerteza e Variabilidade**

Há uma variedade de modelos analíticos e numéricos para avaliar a propagação das incertezas e variabilidade. Estes métodos incluem resultados obtidos do teorema do limite central, propriedades da média e variância para modelos aditivos e multiplicativos, soluções analíticas baseadas na transformação de variáveis, aproximação baseada na expansão em Séries de Taylor, propagação estatística de erros, métodos de derivadas de primeira ordem e análise de intervalos e em métodos numéricos como a simulação de Monte Carlo e o método do hipercubo latino. Uma descrição detalhada dos métodos pode ser encontrado em CULLEY e FREY (1999) e RAI et al (1996).

Cada um dos métodos é apropriado para algumas situações. No entanto, os métodos numéricos como a simulação de Monte Carlo tem sido mais empregados em avaliação de riscos, pois apresentam como vantagem a possibilidade de se considerar um número amplo de considerações sobre as variáveis de entrada; podem ser

empregados em diversos tipos de modelos; permitem avaliar os efeitos de correlações e dependências das variáveis de entrada e podem ter sua precisão melhorada, aumentando-se o tamanho da amostra (CULLEY e FREY, 1999; HAMMERSLEY e HANDSCOMB, 1964).

### **Simulação de Monte Carlo**

Na simulação de Monte Carlo, um modelo é executado repetidamente, usando valores diferentes para cada uma das incertezas dos parâmetros de entrada de cada vez. Os valores das incertezas de cada parâmetro de entrada são gerados com base nas respectivas curvas de distribuição de probabilidade. Este processo pode ser repetido um número muito grande de vezes e o resultado é um conjunto de valores para a variável de saída, o qual pode ser tratado estatisticamente como se ele fosse um conjunto de dados, experimentalmente ou empiricamente observados. Um esquema ilustrativo da aplicação da análise de Monte Carlo é mostrado na Figura 4.

O Método de Monte Carlo é um processo de amostragem que utiliza a geração de números aleatórios para atribuir valores às variáveis a serem investigadas. Embora conceitualmente seja simples, a sua operacionalização requer o auxílio de métodos matemáticos, como o método da transformada inversa que utiliza as propriedades dos números aleatórios e da função acumulada de uma variável aleatória.

Os geradores de números aleatórios são na verdade “pseudo-aleatórios” visto que se referem a algoritmos que geram sequências de números, as quais devem ser reprodutíveis, uniformemente distribuídas e estatisticamente independentes.

O método de Monte Carlo seleciona aleatoriamente os valores dos parâmetros de entrada de acordo com as suas respectivas distribuições e o número utilizado em uma rodada não interfere nos próximos valores a serem utilizados. Uma descrição detalhada desse método pode ser encontrada em HAMMERSLEY e HANDSCOMB (1964) e CULLEN e FREY (1999).

Atualmente existem vários softwares comerciais especializados em análise de Monte Carlo, dos quais se destacam o Crystal Ball (*Oracle Corporation*), @Risk (*Palisade Corporation*). Tais modelos foram sistematicamente avaliados e tem sido amplamente utilizados em estudos de risco (METZGER et al,1998).



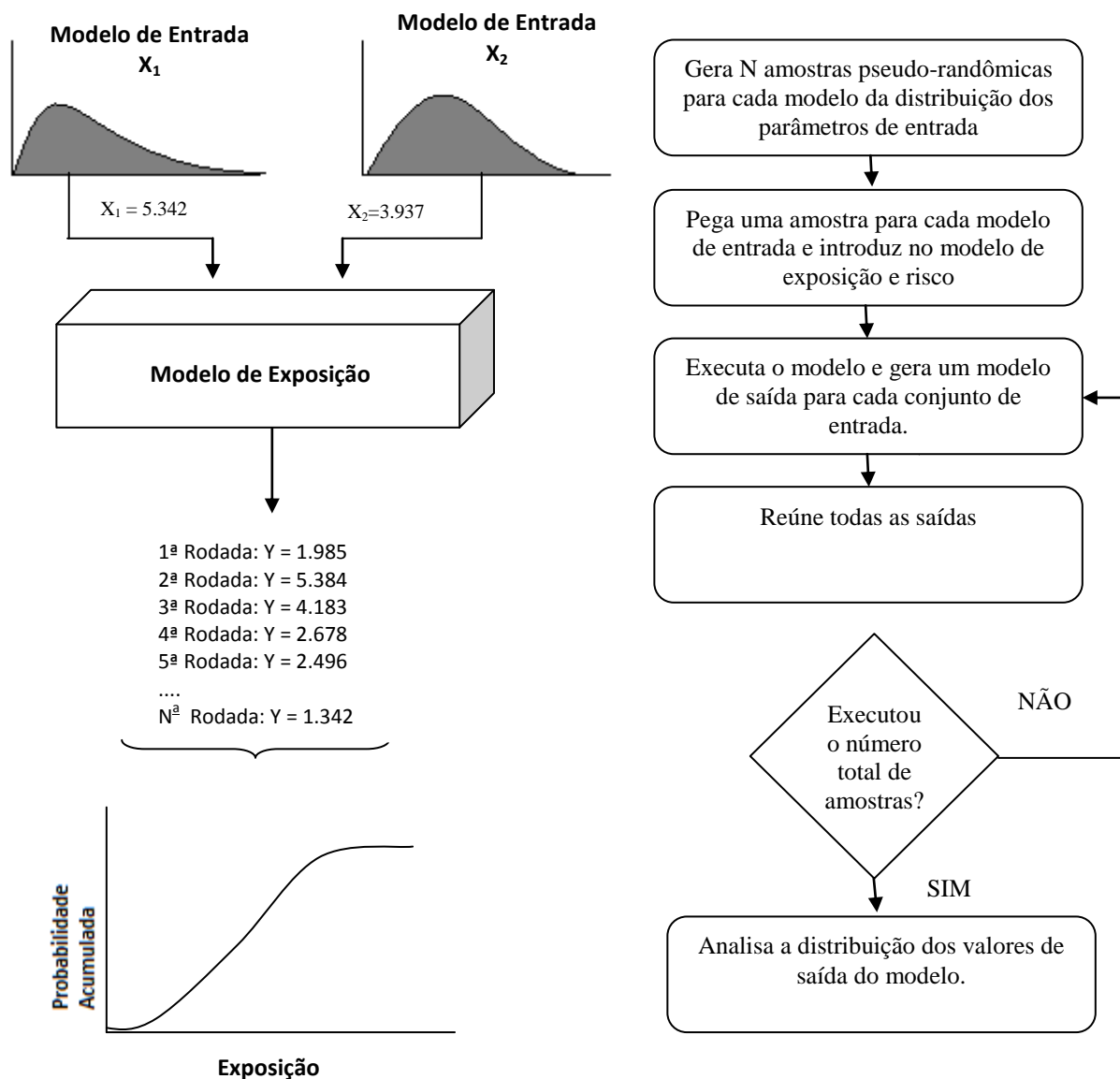


Figura 4: Fluxograma ilustrativo da aplicação da análise de Monte Carlo para um modelo. Fonte: CULLEN e FREY (1999)

Há uma vasta literatura sobre a aplicação da análise de Monte Carlo em avaliação de riscos à saúde humana (Sassi et al, 2010; Smid et al, 2010; Haas et al (1999), SCHUHMACHER et al, 2001; KAMMEN e HASSENZAHN, 2001; CULLEN e FREY, 1999; USEPA, 1997a; SMITH, 1994; BURMASTER e ANDERSON, 1994; HAAS et al, 1993).

Uma das questões mais críticas da aplicação da simulação de Monte Carlo em análise de riscos é a definição das distribuições dos parâmetros de entrada. Em 1993, a

USEPA formou um comitê específico para discussão da aplicabilidade da avaliação probabilística da exposição e risco intitulado “*Workshop on When and How Can You Specify a Probability Distribution Function When You don’t Know Much*” (USEPA, 1994) o qual sistematizou as questões principais relacionadas a este tema entre as quais se destacaram a importância da avaliação de incerteza para a tomada de decisão, como caracterizar a incerteza e a variabilidade de forma garantir a qualidade e consistência da análise de incerteza, os princípios que devem nortear a seleção das distribuições de probabilidade para análise de incerteza.

A falta de consenso na escolha das funções de distribuição dos parâmetros de exposição e a relutância das agências regulatórias eram os obstáculos principais para o uso da avaliação probabilística. Para transpor estas dificuldades teve início uma grande quantidade de trabalhos voltados a elaboração de guias metodológicos e a definição de distribuições padrões para os parâmetros de exposição (FINLEY et al 1994<sup>a</sup>; HAMMONDS e HOFFMAN, 1994; HULL,1997).

Os aspectos técnicos que devem ser considerados na definição da distribuição são a diferenciação entre variabilidade e incerteza, a interdependência dos fatores e a contribuição de variações de curto e de longo prazo além da consideração de funções que melhor representem o comportamento de observações extremas (FINLEY et al, 1994a; Haas, 1997).

De acordo com USEPA (1992) é importante definir se a distribuição está caracterizando a variabilidade, a incerteza ou a combinação delas. A variabilidade está associada às diferenças interindividuais relacionadas a questões fisiológicas ou comportamentais ou mesmo espaciais ou temporais. A variabilidade pode ser mais bem caracterizada mas não pode ser reduzida. Por outro lado, a incerteza é a imprecisão na estimativa dos fatores de exposição e há dois tipos de incerteza, a intrínseca dos dados resultantes das limitações do estudo ou das técnicas analíticas e a incerteza que surge da extrapolação de dados de amostras para a população alvo. A importância de cada uma delas varia de estudo para estudo, por exemplo, na distribuição do peso corpóreo predomina a variabilidade interindivíduos enquanto que na distribuição do fator de aderência do solo na pele predominam as incertezas analíticas e de medidas.

Alguns fatores de exposição não são totalmente independentes como, por exemplo, o peso corpóreo e a área da superfície da pele e alguns autores argumentam que isto deve ser considerado na análise de Monte Carlo. Uma forma de minimizar a

importância da interdependência dos fatores é utilizar funções de distribuições para grupos etários específicos o que pode evitar, por exemplo, que se utilize o peso corpóreo de uma criança e a taxa de respiração de um adulto. Os estudos têm mostrado que em avaliação de riscos no tempo de vida se for considerada a combinação das avaliações para grupos etários específicos, esta interdependência praticamente não influenciará o risco estimado.

Outra questão importante na definição da função distribuição é a escala temporal dos dados utilizados e a do período compreendido na avaliação de risco, o que é particularmente importante, por exemplo, na determinação das taxas de ingestão de alimentos ou água. Valores obtidos em estudos realizados durante 2 ou 3 dias de observação não podem ser usados como representativos da ingestão diária durante o tempo de vida. Neste caso, o estudo pode indicar que a maioria dos indivíduos não consome um determinado alimento fornecendo, portanto, uma caracterização muito pobre da variabilidade entre os indivíduos.

Em avaliação de riscos, a determinação dos limites superiores da distribuição da exposição e dos riscos é particularmente importante, pois se referem aos indivíduos mais expostos e de maior risco. Para toda distribuição, os percentis centrais podem ser sempre estimados e em geral, há boa concordância entre várias distribuições no intervalo dos percentis de 10% a 90%. No entanto, quando dispomos de poucos dados e ou no caso da presença de grupos não homogêneos na amostra, a estimativa dos percentis mais extremos é muito instável. A definição de valores mínimos e máximos, quando possível, pode ser considerada uma alternativa (FINLEY et al, 1994a; CULLEN e FREY, 1999; KAMMEN e HASSENZAHN, 2001).

Em avaliação de exposição e riscos, as principais variáveis utilizadas são:

**Fatores fisiológicos:** peso corpóreo, taxa de inalação, área da pele (total ou parcial);

**Fatores comportamentais:** ingestão de água de torneira, ingestão total de água; taxa de ingestão de alimentos, ingestão de solo, aderência de solo na pele; tempo de ocupação por tipo de residência ou por idade; tempo de banho, frequência de exposição.

**Fatores ambientais:** concentração dos agentes nos meios de exposição: ar, água, solo e alimentos.

Para avaliações de longo prazo, estudos têm mostrado a adequação da distribuição lognormal para representar a distribuição dos fatores fisiológicos e

comportamentais na população. Entretanto, para grupos específicos ou estudos de curto prazo pode não ser indicada (FINLEY et al, 1994a; FINLEY et al 1994b; RUFFLE et al 1994; BURMASTER, 1998a; STANEK et al 1995; BEALS, 1996; ALLAN e RICHARDSON, 1998; USEPA, 2004; MONS et al 2007, WESTRELL, 2006).

A distribuição lognormal (com dois parâmetros) tem um papel central em avaliação de riscos por pelo menos três razões principais. A primeira, consiste no fato de que muitos processos físicos, químicos, biológicos, toxicológicos e estatísticos tendem a gerar variáveis randômicas que seguem distribuições lognormais. A segunda é que, pelo teorema do limite central, a multiplicação de uma série de variáveis randômicas produzirá também uma variável randômica, a qual tenderá (no limite) à uma distribuição lognormal, independentemente da distribuição das variáveis de entrada. A terceira é que o produto ou divisão de variáveis randômicas distribuídas lognormalmente são eles próprios distribuições lognormais, um resultado muito explorado nas avaliações de risco (BURMASTER, 1998<sup>a</sup>, BURMASTER, 1998b)

Para os fatores ambientais é menos comum a disponibilidade de grande quantidade de dados para ajuste adequado a uma função de distribuição. Assim, de modo geral, utiliza-se uma distribuição triangular, não porque se acredita que ela seja a distribuição real dos parâmetros, mas porque é conservativa e permite uma seleção mais freqüente de valores extremos da distribuição (FINLEY et al, 2004a).

A definição dos parâmetros de exposição é uma questão fundamental na avaliação de riscos e nos últimos 30 anos, as agências reguladoras dos Estados Unidos da América, Canadá, Austrália, Holanda, Inglaterra, Comunidade Européia, Organização Mundial da Saúde e o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP “sigla em inglês”) por meio do *International Programme on Chemical Safety* (IPCS) têm investido muitos recursos na realização de inquéritos e estudos populacionais para caracterização dos fatores de exposição e propostos *handbooks* e banco de dados adequados para subsidiar a realização dos estudos de risco (USEPA, 1997b; USEPA 2009; EUROPEAN, 2010).

## MÉTODO

Para avaliação dos incrementos de risco de câncer associados à exposição dos HPAs para a população da cidade de São Paulo foi definido um cenário básico de exposição considerando a presença dos HPAs na água, no ar e em alguns tipos de alimentos registrada por estudos recentes encontrados na literatura.

A poluição do ar está entre um dos mais graves problemas atuais de saúde pública. Em São Paulo, uma frota de cerca de 6 milhões de veículos e 15 mil ônibus circula diariamente nos seus 18 mil quilômetros de vias emitindo grande quantidade de poluentes para a atmosfera.

O controle da qualidade do ar teve início em 1973 com medições de SO<sub>2</sub> e fumaça, passando ao monitoramento automático em 1981. Atualmente, uma rede com 12 estações fixas monitoram as concentrações de PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>, NO, NO<sub>x</sub>, CO, O<sub>3</sub>. As medições das concentrações de PM<sub>2,5</sub> foram iniciadas em 1999 e ainda hoje são realizadas de forma manual em 3 estações da cidade.

Assim, apesar dos estudos indicarem que nos últimos anos teve uma melhora em razão principalmente do controle da emissão industrial, o pouco número de estações de monitoramento, a medição sistemáticos de poucos parâmetros e a falta de um programa de monitoramento dos chamados poluentes tóxicos, como os HPAs e outros compostos orgânicos voláteis, tem limitado significativamente a avaliação da magnitude dos impactos da poluição do ar para a saúde da população.

É certo que a poluição do ar não é o único caminho de exposição para a população de São Paulo e ou de outras áreas urbanas, em especial as grandes regiões metropolitanas, onde a mudança no estilo de vida da população tem impulsionado o consumo de produtos alimentícios industrializados. Na cidade de São Paulo, é comum o consumo de carnes assadas do tipo churrasco e pizzarias que utilizam a queima de madeira. Portanto, muitos destes produtos, durante seu processamento e embalagem, são contaminados com concentrações significativas de HPAs como têm demonstrado muitos estudos encontrados na literatura nacional e internacional.

A qualidade dos mananciais de abastecimento de água, em especial em regiões metropolitanas do país, tem se deteriorado nos últimos anos, em virtude da grande

quantidade de poluentes, domésticos e industriais, que são lançados rotineiramente nestes corpos d'água.

### **Caminhos de exposição**

Para a análise probabilística do incremento de risco de câncer foi definido um cenário básico de exposição considerando os seguintes caminhos de exposição diretos:

Inalação de ar contaminado

Ingestão de alimentos: carne assada, peixes e vegetais.

Ingestão de água.

### **Concentrações de HPAs nos meios de exposição considerados**

A obtenção de dados ambientais de HPAs não é uma tarefa simples, pois demandam recursos analíticos sofisticados e caros os quais atualmente, no Brasil, ainda estão restritos a algumas universidades e centros de pesquisa e laboratórios especializados. Para a finalidade deste estudo, então, trabalhou-se com dados de estudos já realizados e publicados em periódicos científicos nacionais e ou internacionais. Foram selecionadas as seguintes informações:

**Ar:** Muitos estudos estimaram as concentrações de HPAs no ar das cidades de São Paulo e a comparação entre eles é complexa, uma vez que utilizaram métodos, pontos de amostragem e momentos diferentes. Em razão disso, optou-se por utilizar dados obtidos por Assunção et. al. (2006) o qual se refere a uma pesquisa realizada pelo Laboratório de Poluentes Tóxicos do Departamento de Saúde Ambiental da Faculdade de Saúde Pública, por ser um dos trabalhos mais recentes e ter envolvido medições em três bairros do município de São Paulo: Lapa, Congonhas e Cerqueira César. Foram calculados os valores médios de todos para os respectivos HPAs e os valores utilizados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores médios, mínimos e máximos do Intervalo de Confiança de 95% para a concentração de HPAs no ar para o município de São Paulo.

HPA	Concentrações em ng/m <sup>3</sup>			
	Média	SD	Mínimo	Máximo
Naftaleno	3,32	1,45	1,68	4,97
Acenaftileno	1,17	0,23	0,91	1,43
Acenafteno	0,36	0,05	0,30	0,41
Fluoreno	2,84	0,74	2,01	3,68
Fenantreno	26,69	4,75	21,31	32,07
Antraceno	1,94	1,24	0,54	3,34
Fluoranteno	7,71	0,87	6,72	8,69
Pireno	6,91	1,95	4,70	9,11
Benzo[a]antraceno	2,18	0,25	1,90	2,46
Criseno	4,11	0,22	3,86	4,35
Benzo[b]fluoranteno	8,11	2,49	5,29	10,93
Benzo[k]fluoranteno	3,04	0,85	2,08	4,00
Benzo[a]pireno	1,09	0,38	0,66	1,52
Indeno(1,2,3-cd) pireno	3,45	0,85	2,48	4,42
Dibenzo[ah]antraceno	1,06	0,25	0,78	1,34
Benzo[ghi]perileno	5,41	1,12	4,15	6,68

Assunção et 2006 (relatório científico da FAPESP)

**Água:** Não foram encontrados na literatura consultada estudos sobre as concentrações de HPAs na água que abastece a cidade de São Paulo. Neste caso, foi assumido um intervalo de valores entre 0,1 µg/L até o valor máximo permitido pela Portaria 518/2004 do Ministério da Saúde (Brasil, 2004) de 0,7 µg/L de B[a]P na água de consumo humano.

**Alimentos:** Nos últimos anos vários tipos de alimentos têm sido estudados quanto à contaminação por HPAs. Dos trabalhos encontrados na literatura, foram selecionados aqueles cujo consumo é mais representativo da dieta da população da cidade de São Paulo. Nesse caso os alimentos considerados foram:

**Vegetais:** Foram utilizados os dados obtidos por CAMARGO e TOLEDO (2003) que analisou amostras de vegetais e frutas cultivados próximos de rodovias da Região Metropolitana de Campinas e outros produzidos em área rural. O estudo analisou os seguintes vegetais: alface, tomate e repolho e frutas: maçã, pêra e uva. Os resultados das amostras de frutas foram predominantemente abaixo do limite

de detecção do método. Já as concentrações de HPAs em alface e tomate foram consideradas e seus valores são mostrados na tabela a seguir.

Tabela 2: Concentrações de HPAs encontrados em amostras de alface e tomate na Região Metropolitana de Campinas.

HPAs	Rodovias ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		Área rural ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	
	Alface	Tomate	Alface	Tomate
Benzo[a]antraceno	0,68 $\pm$ 0,08	0,35 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,17	0,25 $\pm$ 0,03
Benzo[b]fluorantene	0,41 $\pm$ 0,24	0,14 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,02
Benzo[k]fluorantene	0,28 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,13	0,20 $\pm$ 0,09	0,07 $\pm$ 0,01
Benzo[ghi]perileno	2,42 $\pm$ 0,90	3,45 $\pm$ 0,38	0,45 $\pm$ 0,10	0,90 $\pm$ 0,11
Benzo[a]pireno	0,08 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,01	0,07*	0,07 $\pm$ 0,01
Benzo[e]pireno	1,22 $\pm$ 0,87	1,29 $\pm$ 0,87	1,29*	1,29*
Dibenzo[ah]anthraceno	0,22 $\pm$ 0,17	0,29 $\pm$ 0,06	0,17*	0,17*
Fluorantene	8,68 $\pm$ 2,39	6,19 $\pm$ 1,54	5,36 $\pm$ 0,81	2,29 $\pm$ 0,28
Pireno	3,94 $\pm$ 0,79	2,53 $\pm$ 0,72	2,47 $\pm$ 0,58	0,73 $\pm$ 0,19

\*Os valores n.d. foram substituídos pelo limite de detecção. O criseno foi descartado por não ter sido detectado. Fonte: Camargo e Toledo (2003)

**Peixes:** Foi considerado o valor médio das concentrações de benzo[a]pireno encontradas em vários tipos de filés de peixe, sardinha em lata e atum em latas, obtidos por AZEREDO et al.(2006), como segue:

Tipo	B[a]P
Filés de peixe	0,08 $\pm$ 0,08
Sardinha em lata	0,29 $\pm$ 0,16
Atum em lata	0,16 $\pm$ 0,10
Média	0,18 $\pm$ 0,09

**Carne Assada:** Foi considerado o valor médio das quantidades de B[a]P obtidas por NOLL e FIGUEIREDO (1997) para vários tipos de carnes assadas do tipo churrasco de 4,2 $\pm$ 3,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

### População exposta

Como apresentado em USEPA (2005) e WHO (2006), as crianças são o grupo vulnerável mais importante em avaliação de riscos associados aos contaminantes ambientais. Essa vulnerabilidade é função de fatores biológicos e fatores



comportamentais e muitos estudos têm sido feitos para melhor caracterizar os fatores de exposição e de dose-resposta para a população mais jovem. De maneira geral tem sido considerado adequada a definição de pelo menos três grupos etários principais: crianças menores de 5 anos, crianças e adolescentes com idade entre 6 e 19 anos e adultos, com idade entre 20 e 70 anos.

### Parâmetros de exposição

Para a estimativa dos riscos da exposição a vários HPAs um método baseado nos fatores potenciais equivalentes (PEF – sigla em inglês) desenvolvido por COLLINS et al (1998) tem sido utilizado. Multiplicando-se as concentrações dos HPAs encontrados pelos respectivos valores de PEFs se obtém um valor de concentração equivalente ao benzo[a]pireno  $B[a]P_{eq}$ , os quais podem ser todos somados. A tabela 4 mostra os valores de PEFs utilizados nessa pesquisa.

Tabela 4: Fatores potenciais equivalentes (PEFs) para os HPAS individuais em relação ao B[a]P.

HPAs	Abrev.	PEF	Referência
Acenaphthene	Acp	0,001	Nisbet e LaGoy, 1992
Acenaphthylene	AcPy	0,001	"
Anthracene	Ant	0,01	"
Benzo[a]anthracene	B[a]A	0,1	"
Benzo[b]chrycene	B[b]C	NA	
Benzo[b]fluoranthene	B[b]F	0,1	"
Benzo[k]fluoranthene	B[k]F	0,1	"
Benzo[a]pyreno	B[a]P	1	"
Benzo[e]pyrene	B[e]P	0,01	Malcom e Dobson, 1994
Benzo[g,h,i]perylene	B[g,h,i]P	0,01	Nisbet e LaGoy, 1992
Chrysene	Chry	0,01	"
Coronene	(COR)	0,001	Malcom e Dobson, 1994
Cyclopental[c,d]pyrene	C(c,d)P	0,1	"
Dibenzo[a,h]anthracene	DB[a,h]A	1	"
Fluoranthene	FL	0,001	Nisbet e LaGoy, 1992
Fluorene	Flu	0,001	"
Indeno[1,2,3-c,d]pyrene	In[c,d]P	0,1	"
Naphthalene	Nap	0,001	"
Perylene	PER	0,001	Malcom e Dobson, 1994
Phenanthrene	PA	0,001	Nisbet e LaGoy, 1992
Pyrene	Pyr	0,001	"

Fonte: Chen and Liao (2006)

O valor do fator potencial de inalação do B[a]P foi de 3,9 e o fator potencial oral foi de 12 por mg/kg.dia de acordo com *OEHHA Potency Cancer Values* (OEHHA, 2008).

Um quadro resumo de todos os parâmetros de entrada utilizados é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 – Resumo dos parâmetros de entrada utilizados na simulação de Monte Carlo.

Definição	Unidade	Crianças	Crianças e adolescentes	Adultos	Distribuição	Referência
<b>Parâmetros populacionais</b>						
Idade	anos	0 a 5	6 a 19	20 a 70		
Peso corpóreo (BW)*	kg	13,9±1,7	41,8±8,1	71,6±22,6	LN	USEPA(2009)
Duração da exposição	anos	5	14	51		
Tempo médio de vida	dias	25550	25550	25550		USEPA(2009)
<b>Parâmetros de inalação</b>						
Taxa de inalação (IR <sub>ar</sub> )	m <sup>3</sup> /dia	8,3±2,2	15,6±4,0	16,6±4,0	LN	USEPA(2009)
Concentração B[a]P <sub>eq</sub> no ar**	ng/m <sup>-3</sup>	2,7;4,0;5,3	2,7;4,0;5,3	2,7;4,0;5,3	TR	ASSUNÇÃO et al(2006)
Frequencia de exposição	dias/ano	240;300;360	240;300;360	240;300;360	TR	
Fator potencial p/inalação B[a]P(SF <sub>i</sub> )	(mg/kg.dia) <sup>-1</sup>	3,9	3,9	3,9		OEHHA (2008)
<b>Parâmetros de ingestão de água</b>						
Ingestão diária de água (IR <sub>w</sub> )	L/dia	0,5±0,3	0,8±0,5	1,5±0,8	LN	USEPA(2009)
Frequencia de exposição	dias/ano	240;300;360	240;300;360	240;300;360	TR	
Concentração B[a]P na água	µg/L	0,1-0,7	0,1-0,7	0,1-0,7	U	
Fator potencial Oral B[a]P (SF <sub>o</sub> )	(mg/kg.dia) <sup>-1</sup>	12	12	12		OEHHA (2008)
<b>Parâmetros de ingestão de alimentos</b>						
Ingestão diária de tomate (IR <sub>t</sub> )	g/dia	17,1±1,3	42,0±0,9	47,3±0,3	LN	USEPA(2009)
Frequencia de exposição para tomate	dias/ano	50;75;100	50;100;150	100;150;200	TR	
Concentração de B[a]P <sub>eq</sub> no tomate	µg/kg	0,4:0,5:0,6	0,4:0,5:0,6	0,4:0,5:0,6	TR	CAMARGO e TOLEDO (2003)
Ingestão diária de alface (IR <sub>a</sub> )	g/dia	2,5±0,03	9,7±0,2	47,3±0,3	LN	USEPA(2009)
Frequencia de exposição para alface	dias/ano	50;75;100	50;100;150	100;150;200	TR	
Concentração de B[a]P <sub>eq</sub> na alface	µg/kg	0,2:0,5:0,8	0,2:0,5:0,8	0,2:0,5:0,8	TR	CAMARGO e TOLEDO (2003)
Ingestão diária de carne (IR <sub>c</sub> )	g/dia	37,0±3,5	100±2	128±1,5	LN	USEPA(2009)
Frequencia de exposição p/carne assada (FE)	dias/ano	25:50:75	50;100;150	100;150;200	TR	
Concentração de B[a]P <sub>eq</sub> na carne	µg/kg	1,3:4,2;7,1	1,3:4,2;7,1	1,3:4,2;7,1	TR	NOLL e FIGUEIREDO(1997)
Ingestão diária de peixes (IR <sub>p</sub> )	g/dia	7,1±21,7	12,0±37,7	19,9±45,7	LN	USEPA(2009)
Frequencia de exposição para peixes (FE)	dias/ano	25:50:75	50;100;150	100;150;200	TR	
Concentração de B[a]P <sub>eq</sub> no peixe	µg/kg	0,06:0,18:0,3	0,06:0,18:0,3	0,06:0,18:0,3	TR	AZEREDO et al (2006)

\*µ±σ; \*\*min;média;max.LN= lognormal; TR= triangular; U=uniforme.

## Cálculo do risco

O incremento de risco de câncer no tempo de vida foi calculado para cada caminho de exposição da seguinte forma:

Incremento de risco de câncer no tempo de vida,  $IRLT_a$  para inalação:

$$\frac{C_{ar} \cdot AT \cdot FE \cdot SF_i \cdot cf \cdot IR_{arj} \cdot ED_j}{BW_j}$$

onde  $C_{ar}$  é a concentração de B[a]P<sub>eq</sub> no ar ; AT é o tempo de vida médio (dias), FE a frequência de exposição de inalação,  $SF_i$  é o fator potencial para inalação ( $mg.kg.dia^{-1}$ ), cf é um fator de conversão de unidades,  $IR_{arj}$  é a taxa de inalação do j-ésimo grupo etário ( $m^3.dia^{-1}$ ),  $ED_j$  duração da exposição do j-ésimo grupo etário (anos) ,  $BW_j$  é o peso corpóreo do j-ésimo grupo etário (kg)

Incremento de risco de câncer no tempo de vida,  $IRLT_w$  para ingestão de água:

$$\frac{C_w \cdot AT \cdot FE_w \cdot SF_o \cdot cf \cdot IR_{wj} \cdot ED_j}{BW_j}$$

onde  $C_w$  é a concentração de B[a]P<sub>eq</sub> na água; AT é o tempo de vida médio (dias),  $FE_w$  a frequência de exposição de ingestão da água,  $SF_o$  é o fator potencial oral ( $mg.kg.dia^{-1}$ ), cf é um fator de conversão de unidades,  $IR_{wj}$  é a taxa de ingestão diária de água para o j-ésimo grupo etário ( $g.dia^{-1}$ ),  $ED_j$  duração da exposição do j-ésimo grupo etário (anos) ,  $BW_j$  é o peso corpóreo do j-ésimo grupo etário (kg)

Incremento de risco de câncer no tempo de vida,  $IRLT_f$  para ingestão de alimentos:

$$\frac{C_f \cdot AT \cdot FE_f \cdot SF_o \cdot cf \cdot IR_{fj} \cdot ED_j}{BW_j}$$

onde  $C_f$  é a concentração de B[a]P<sub>eq</sub> no alimento ( $\mu g/kg$ ); AT é o tempo de vida médio (dias),  $FE_f$  a frequência de exposição de ingestão do alimento,  $SF_o$  é o fator potencial oral ( $mg.kg.dia^{-1}$ ), cf é um fator de conversão de unidades,  $IR_{fj}$  é a taxa de ingestão diária de alimento para o j-ésimo grupo etário ( $g.dia^{-1}$ ),  $ED_j$  duração da exposição do j-ésimo grupo etário (anos) ,  $BW_j$  é o peso corpóreo do j-ésimo grupo etário (kg). Como foram considerados vários tipos de alimentos, o incremento de risco de câncer no tempo de vida total devido à ingestão de alimentos foi calculado por:

onde  $IRLT_{ik}$  é o incremento de risco de câncer no tempo de vida para a ingestão do k-ésimo tipo de alimento.

O incremento de risco de câncer total decorrente de todos os caminhos de exposição, considerando que o período de exposição e a população exposta são os mesmos, foi calculado por:

Os valores referentes ao percentil 50% foram considerados como o valor de risco representativo do risco médio da população e o limite superior do percentil 95% de confiança foi considerado como representativo do grupo de maior risco.

As simulações foram realizadas com o *software Crystall Ball (Fusion Edition)*, por meio de uma licença gratuitamente cedida pela empresa *Oracle Corporation*, responsável pela sua comercialização. Para todos os cálculos foram realizadas 10.000 simulações.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Incremento de risco de câncer no tempo de vida – IRLT*

A distribuição de probabilidade do incremento de risco de câncer no tempo de vida para todos os caminhos de exposição considerados: inalação, ingestão de água e ingestão de alimentos é mostrada na Figura 1. Os valores foram da ordem de  $10^{-5}$  e  $10^{-4}$  tanto para o percentil 50% como para o limite superior do percentil 95%, sendo o grupo de 20 a 70 anos o que apresentou maior risco. A Figura 2 mostra a função distribuição de probabilidade acumulada.

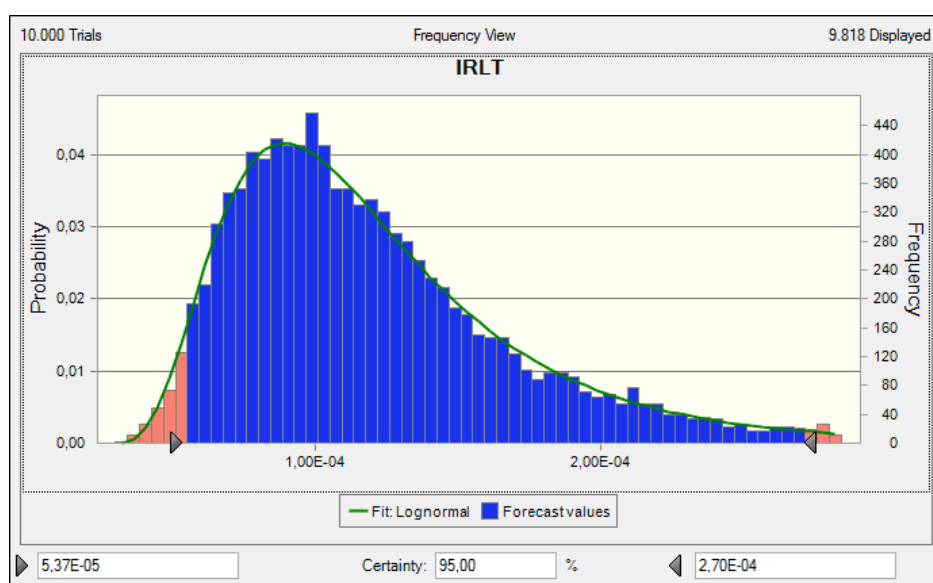


Figura 1: Distribuição de probabilidade do incremento de risco de câncer no tempo de vida total-IRLT, para todas as vias de exposição ambiental aos HPAs.

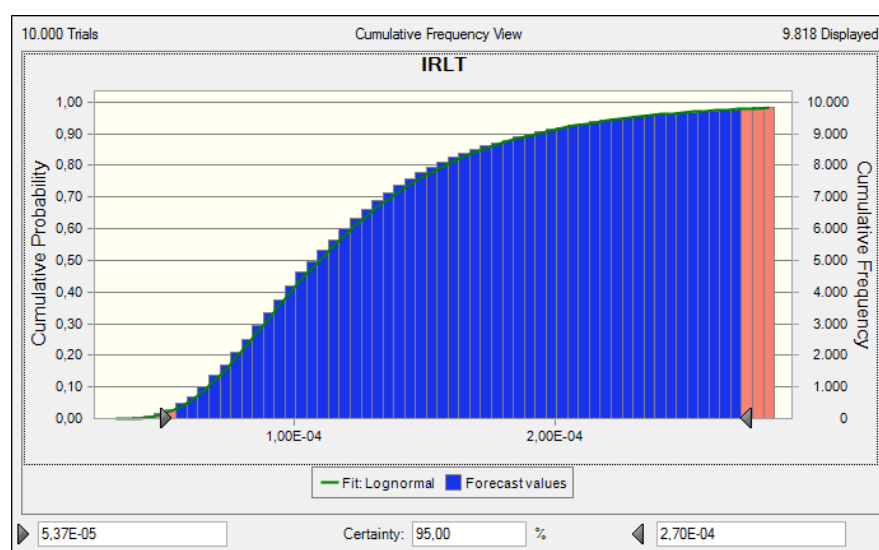


Figura 2: A distribuição de probabilidade acumulada para IRLT.

A definição de risco tolerável tem variado de país para país. Para a USEPA, um incremento de risco de câncer no tempo de vida da ordem  $10^{-6}$  ou menos são considerados toleráveis e valores da ordem de  $10^{-3}$  são considerados como de alta prioridade, ou seja, riscos desta ordem de magnitude são considerados como problemas de saúde pública relevantes e devem ser priorizados pelas instituições responsáveis. Para o gerenciamento de áreas contaminadas, a USEPA considera que um risco de  $10^{-4}$  ou maior não é tolerável e medidas de remediação e de redução dos riscos devem ser implementadas (USEPA, 1989).

A Holanda, com ampla tradição no uso das abordagens quantitativas de risco trabalha atualmente com um valor mínimo tolerável de  $10^{-6}$  e para situações que envolvem a exposição de crianças de uma forma geral, tem adotado o valor de  $10^{-7}$  e, considerado  $10^{-8}$  ou menor como muito baixo ou desprezível (MARSZAL, 2001).

Apesar das especificidades que a definição destes critérios apresenta em cada país, de forma geral, há um consenso de que para exposições ambientais às substâncias químicas carcinogênicas, o valor mínimo de excesso de risco a ser tolerado seja da ordem de  $10^{-6}$ .

No Brasil, esta discussão ainda não foi realizada. A definição de padrões ambientais e ou de valores máximos toleráveis de contaminantes é feita com base em critérios já definidos em outros países, sem a discussão do impacto que estes padrões teriam em termos de excesso de risco de câncer na população brasileira.

As curvas de distribuição de probabilidade do incremento de risco de câncer no tempo de vida para os caminhos de exposição considerados: inalação, ingestão de água e de alimentos são mostradas nas Figuras 3, 4 e 5 respectivamente.

A maior contribuição para o risco total foi a ingestão de água, seguida da ingestão de alimentos e inalação. A mediana (percentil 50%) do incremento de risco de câncer no tempo de vida para inalação de HPAs presentes no ar urbano da cidade de São Paulo foi de  $1 \times 10^{-5}$  e o intervalo de confiança de 95% foi de  $8 \times 10^{-6}$  a  $2 \times 10^{-5}$ , como mostrado na Figura 3. Os valores do percentil 50% para os grupos etários de 0 a 5 anos, 6 a 19 anos e adultos de 20 a 70 anos, foram  $5 \times 10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-6}$  e  $2 \times 10^{-6}$ , respectivamente, sendo o maior valor obtido para crianças de 0 a 5 anos.

Estes valores são inferiores aos valores de IRLT para inalação de HPAs obtidos por BAI et al. (2009) para cidadãos da cidade de Tianjin e os valores calculados por CHEN e LIAO (2006) para Taiwan, ambas na China. As duas cidades apresentam níveis atuais elevados de poluição do ar.

O valor de IRLTw foi de  $9 \times 10^{-5}$  para o percentil 50% , com um intervalo de 95% de confiança de  $2,6 \times 10^{-5}$  a  $2,42 \times 10^{-4}$ , conforme distribuição de probabilidade mostrada na Figura 4.

Valores de  $10^{-5}$  e de  $10^{-4}$  foram observados para a mediana e para o limite superior do intervalo de 95% de confiança para todos os grupos etários. No caso do incremento de risco de câncer no tempo de vida devido à ingestão de água deve ser destacado que os resultados foram obtidos para concentrações de B[a]P no máximo, igual à concentração considerada máxima tolerável pela Portaria 518 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2004), que define o padrão de potabilidade da água para consumo humano.

Os valores do percentil 50% para o incremento de risco de câncer devido à ingestão de água, para os grupos etários foram  $7,9 \times 10^{-6}$ ,  $1,2 \times 10^{-5}$ ,  $4,9 \times 10^{-5}$ , para 0 a 5 anos, 6 a 19 anos e de 20 a 70 anos, respectivamente, sendo o último o grupo que mais contribuiu para o risco total.

A mediana do incremento de risco de câncer no tempo de vida devido à ingestão de alimentos com HPAs foi de  $2,6 \times 10^{-5}$  e o percentil 95% foi de  $5,2 \times 10^{-5}$ . Apesar do conhecimento de que a ingestão de alimentos contaminados por HPAs é potencialmente prejudicial à saúde da população, o Brasil não dispõe ainda de legislação específica sobre o tema. Alguns países já dispõem atualmente de limites para concentração de HPAs em alimentos, como Alemanha, Áustria e Polônia onde o limite máximo permitido de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de B[a]P em carnes defumadas. A Comunidade Européia recomenda que as concentrações de HPAs em alimentos sejam mantidas em concentrações tão baixas quanto possível e fixou valores máximos B[a]P para alguns tipos de alimentos como  $1,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de peso fresco em alimentos para lactentes e crianças (EUROPEAN, 2006). (Regulamento 208, de 4 de fevereiro de 2005).

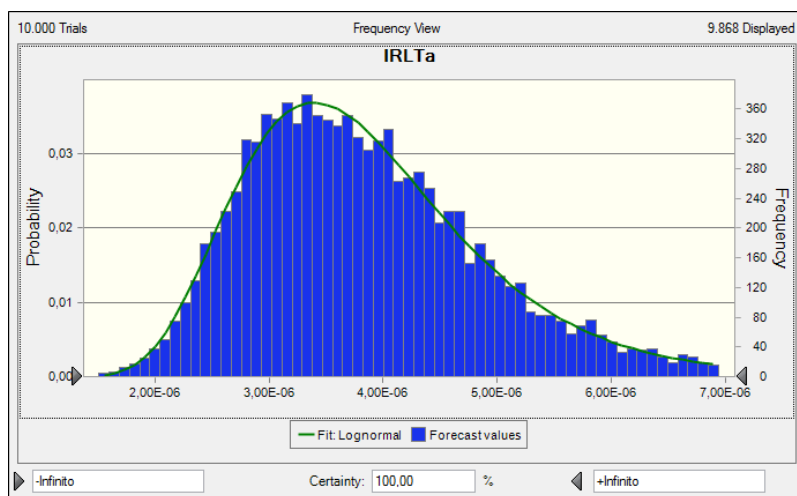


Figura 3: Distribuição da probabilidade do risco para inalação – IRLT<sub>a</sub>.



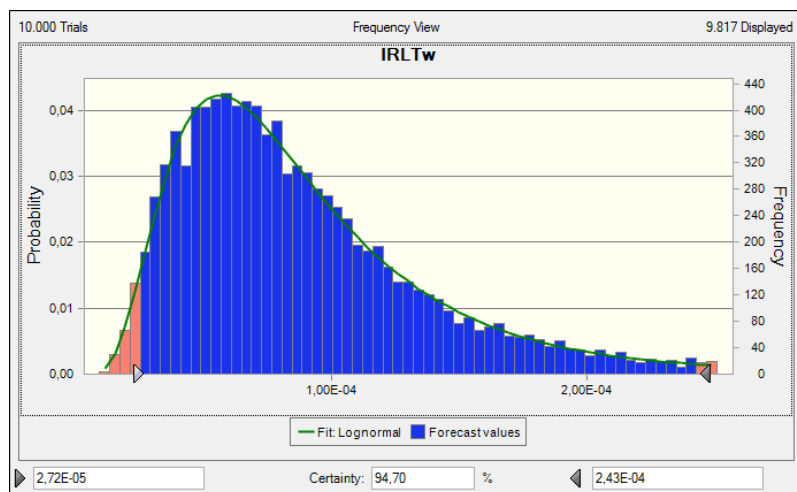


Figura 4: Distribuição de probabilidade do risco para ingestão de água -  $IRLT_w$ .

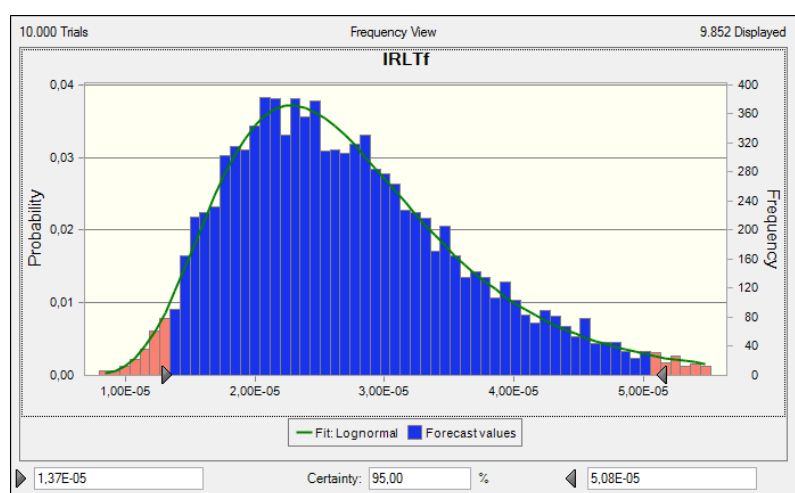


Figura 5: Distribuição de probabilidade do risco para ingestão de alimentos -  $IRLT_f$ .

Um quadro resumo dos resultados obtidos é mostrado na Tabela 7. As figuras 6, 7 e 8 apresentam as distribuições dos riscos de câncer total para cada grupo etário considerado.

Tabela 7: Resumo dos valores dos percentis 50% e 95% obtidos para cada caminho de exposição.

Caminho de Exposição	Percentil 50%				Limite Superior do Percentil 95%			
	0 a 5	6 a 19	20 a 70	IRLT	0 a 5	6 a 19	20 a 70	IRLT
Inalação	$5,3 \times 10^{-6}$	$3,0 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5}$	$9,9 \times 10^{-6}$	$5,3 \times 10^{-6}$	$4,8 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-5}$
Ingestão de Água	$7,9 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$4,9 \times 10^{-5}$	$7,7 \times 10^{-5}$	$3,4 \times 10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-5}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-4}$
Ingestão de Alimentos	$1,4 \times 10^{-6}$	$5,4 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-5}$	$2,7 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5}$	$4,4 \times 10^{-5}$	$5,2 \times 10^{-5}$
Total	$1 \times 10^{-5}$	$1,9 \times 10^{-5}$	$7,3 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-5}$	$5,9 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$

Os maiores valores de risco de câncer para ingestão de água e alimentos foram encontrados para adultos. Para inalação os valores dos riscos para crianças de 0 a 5 anos foram mais elevados. No caso de inalação, a frequência de exposição foi assumida ser a mesma para os três grupos etários uma vez que não há estudos sobre as concentrações de HPAs *indoor*, o que pode ter superestimado o risco para este grupo etário. No entanto, mesmo no período de inverno, usualmente, as residências não permanecem fechadas por longos períodos.

Vale destacar que outros caminhos de exposição também importantes devem ser estudados como a ingestão de solo contaminado e absorção dérmica, em especial para crianças de 0 a 5 anos (CHEN e LIAO, 2006) e a ingestão de outros alimentos, como óleos e gorduras, produtos lácteos e cereais.

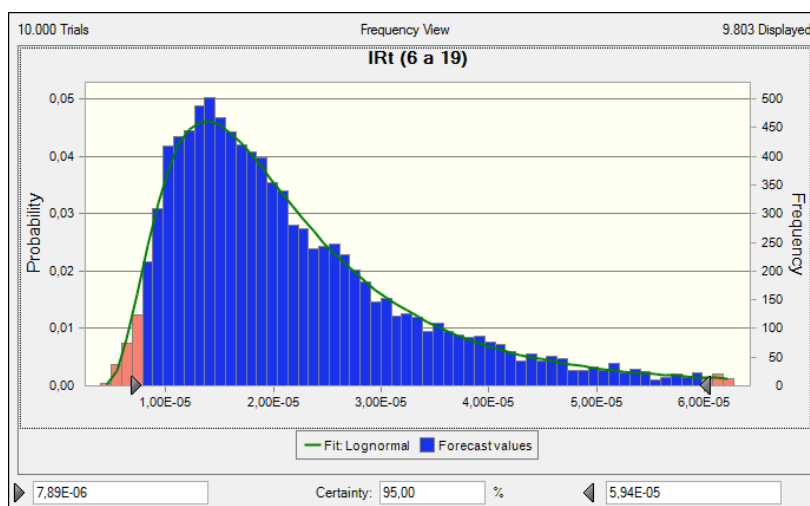


Figura 6 – Distribuição do incremento de risco de câncer total para crianças de 0 a 5 anos.

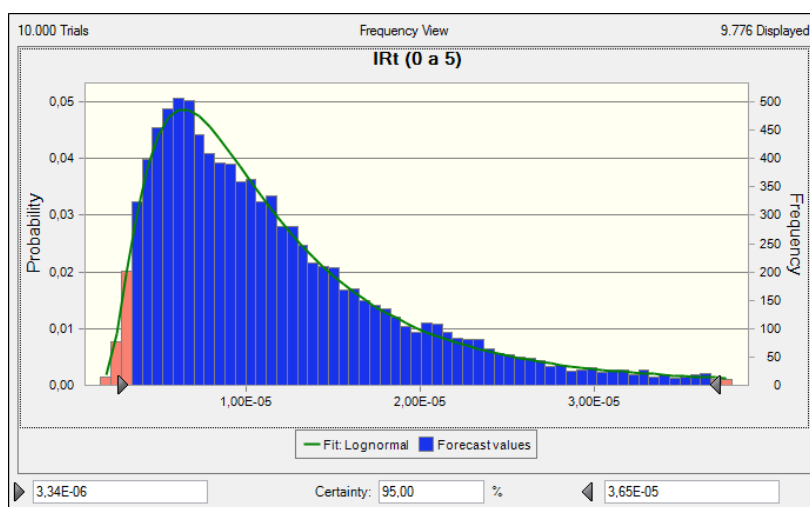


Figura 7 – Distribuição do incremento de risco de câncer total para crianças de 0 a 5 anos

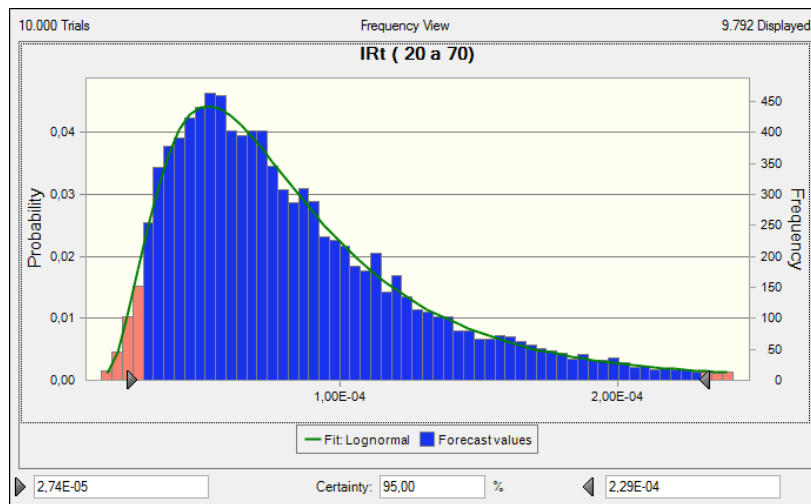


Figura 8 – Distribuição do incremento de risco de câncer total para crianças de 0 a 5 anos.

### Análise de Sensibilidade

A taxa de ingestão diária de água de adultos, a concentração de B[a]P na água e a distribuição do peso corpóreo da população de 20 a 70 anos foram as variáveis que mais influenciaram os valores de IRLT, como mostrado na Figura 9.

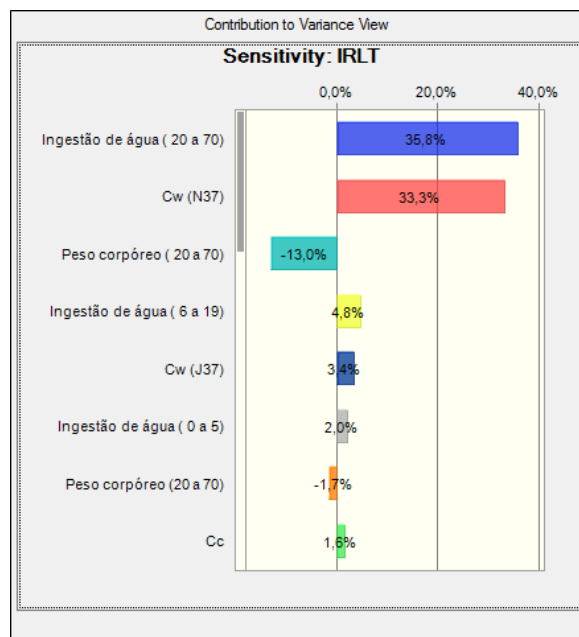


Figura 9: Resultado da análise de sensibilidade para o IRLT, incremento de risco de câncer no tempo de vida para todos os caminhos de exposição considerados.

A taxa de inalação de 6 a 19 anos, peso corpóreo (20 a 70) e a concentração no ar foram as variáveis que mais influenciaram o risco de câncer devido à inalação de HPAs presentes no ar, como mostra o resultado da análise de sensibilidade apresentado na Figura 10. As respectivas

taxas de inalação, concentração no ar e peso corpóreo foram responsáveis pelas maiores variações no risco calculado para cada grupo etário.

As distribuições do peso corpóreo para adultos (41,6%), da concentração de B[a]Peq na carne (34,8%) e a frequência de exposição para a ingestão de carne foram responsáveis pelas maiores variações do  $IRLT_f$ , como mostrado na Figura 11.

A taxa de ingestão diária de água para adultos e a concentração de B[a]P na água foram as distribuições que mais influenciaram variação do  $IRLT_w$  e que merecem ser melhor investigadas, como mostrado na Figura 12.

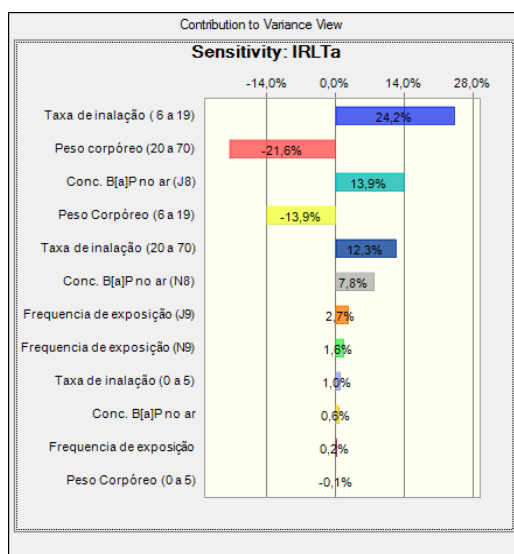


Figura 10: Resultado da análise de sensibilidade para o  $IRLT_a$ .

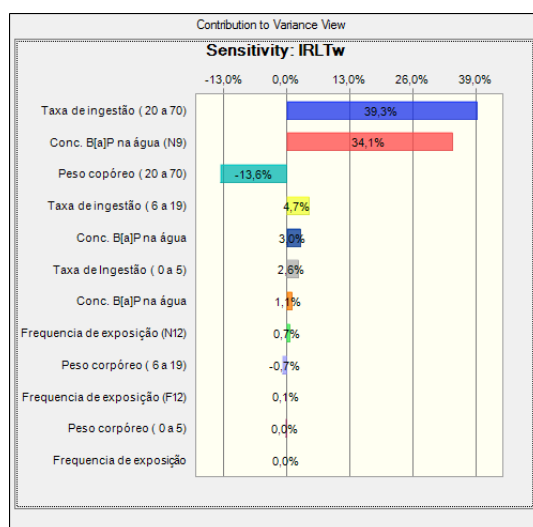


Figura 11: Resultado da análise de sensibilidade para o  $IRLT_w$ .

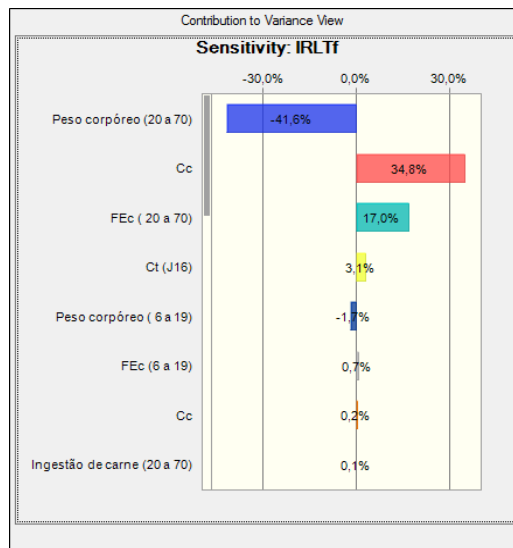


Figura 12: Resultado da análise de sensibilidade para o  $IRLT_f$ .

### *Parâmetros de entrada do modelo*

Não existem dados quantitativos da ingestão diária de alimentos no Brasil, mas, segundo o Guia Alimentar para a População Brasileira do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), a participação das frutas e vegetais de alimentos no valor energético da alimentação das famílias brasileiras variou de 3 a 4% da VET (valor energético total), entre 1974 a 2003, merecendo esforços para que seja significativamente aumentado. O consumo médio de frutas e hortaliças no Brasil e ainda no Estado de São Paulo está abaixo dos valores recomendados pela Organização Mundial da Saúde (400g diárias per capita) e também são inferiores aos observados em países desenvolvidos.

JAIME et al (2009) avaliou os indicadores de consumo de frutas e hortaliças nas capitais brasileiras e Distrito Federal em indivíduos maiores de 18 anos e verificou que menos da metade (43,8%) dos indivíduos consumiu hortaliças em cinco ou mais dias por semana. O consumo adequado, ou seja, em cinco ou mais dias por semana foi referido por apenas 7,3% dos entrevistados. O estudo também constatou que o consumo de hortaliças varia bastante entre as regiões do país sendo maior na Região Sul (36,5%) e menor na Região Norte (11,9%) e ainda, por sexo, sendo maior entre as mulheres, com a idade (maior para indivíduos com 65 anos ou mais) e ainda, com a escolaridade.

Para o Estado de São Paulo, 26,8% dos entrevistados relatou consumo regular de frutas e hortaliças e 9,4% o consumo adequado. Isto é, cerca de  $\frac{1}{4}$  da população consome frutas e hortaliças menos de 5 dias por semana (máximo de 250 dias/ano) e cerca de  $\frac{1}{10}$  da população consome 5 dias ou mais (máximo de 350 dias/ano). Desta forma, os dados da frequência de

consumo de alface e tomate utilizados neste trabalho para a população da cidade de São Paulo não estão superestimados.

No entanto, em relação às taxas de ingestão de alimentos e água não existem dados nacionais detalhados que permitam avaliar de forma adequada as funções de distribuição específicas para diferentes grupos etários, a exemplo dos que existem em outros países, como os Estados Unidos da América e alguns países europeus. Alguns estudos e inquéritos efetuados utilizam-se, em geral, de índices de qualidade da dieta que agrupam os alimentos em relação ao seu valor nutritivo e utilizando o método recordatório de 24 horas (TOMITA e CARDOSO, 2002, MORIMOTO et al, 2008, MONTEIRO et al, 2008). A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) realizada pelo IBGE em 5 capitais das regiões do País, fornecem dados de per capita, mas são calculados com base na aquisição domiciliar e não propriamente no consumo.

Embora os dados destes estudos tenham sido considerados adequados para avaliar a qualidade da dieta da população, eles não permitem estimar as quantidades ingeridas de cada alimento e podem não ser representativos da ingestão de alimentos a longo prazo. De modo geral estes estudos apontam que o padrão de ingestão de frutas e vegetais e de leite e produtos lácteos estão abaixo do desejável e são inferiores ao observado nos países mais desenvolvidos, enquanto que a ingestão de gorduras está acima do recomendado (MORIMOTO et al, 2008).

Observa-se que, enquanto em outros países muitos investimentos foram realizados nos últimos 30 anos para a obtenção de dados adequados para a avaliação quantitativa da exposição e dos riscos à saúde humana da exposição aos agentes ambientais perigosos, no Brasil, neste período, avançou-se pouco ou quase nada e certamente, este aspecto é um dos maiores entraves para ampliação do uso da avaliação de risco no processo decisório na área de saúde e ambiente. A falta de dados característicos da população brasileira, como dados biométricos, hábitos alimentares e de consumo de água entre outros e ou a má qualidade ou representatividade dos dados quando existentes ou mesmo ainda, a dificuldade de acesso às informações são problemas freqüentemente enfrentados neste campo.

O uso de informações características de outros países, em especial, da USEPA, que são os mais completos disponíveis, não inviabiliza os estudos, mas, introduzem incertezas adicionais e requerem maior cuidado na interpretação e uso dos seus resultados para a nossa realidade. Ao mesmo tempo, se espera que este trabalho também contribua para sensibilizar as nossas agências reguladoras para a importância destas informações.

### *Concentração de HPAs nos meios ambientais de exposição*

No Brasil, a maioria dos estudos sobre as concentrações ambientais de HPAs realizados ficaram restritos a alguns grupos de pesquisa de São Paulo e Rio de Janeiro, como o Laboratório de Poluentes Tóxicos da Faculdade de Saúde Pública, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Departamento de Ciência de Alimentos da UNICAMP, Departamento de Química Analítica da Universidade Federal Fluminense, Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos da UFRGS. Isto se deve principalmente à necessidade de recursos analíticos mais sofisticados e caros não facilmente acessíveis.

A concentração de HPAs no ar utilizada neste estudo obtido por ASSUNÇÃO *et al* (2006) em medições realizadas em três pontos da cidade: Congonhas, Lapa e Vila Mariana. Em cada ponto foram realizadas 4 amostras nos meses de maio, junho, julho e agosto, período em que a dispersão de poluentes é dificultada pelas condições meteorológicas. Na região de Congonhas, as concentrações totais variaram de 67,4 a 111 ng/m<sup>3</sup> e na Lapa de 51,3 a 99,36 ng/m<sup>3</sup>, enquanto que na região central, os valores variaram de 40 a 121,9 ng/m<sup>3</sup>, onde DE MARTINIS *et al* (2002), também encontrou concentrações elevadas.

Por outro lado, considerando que as fontes móveis veiculares são a principal fonte de HPAs em São Paulo e a complexidade do uso e ocupação do solo, como a malha viária e do tráfego da cidade, estes dados podem não ser representativos da exposição de toda população, podendo alcançar níveis mais elevados em regiões com maior densidade de vias e volume de tráfego, como por exemplo, a região central da cidade. Assim, mais estudos são necessários para melhorar a representatividade espacial e temporal das concentrações de HPAs no ar.

Outro aspecto relevante é a investigação das concentrações em ambientes internos para que um modelo mais realista da exposição via inalação possa ser construído, considerando o tempo médio de cada grupo da população *indoor*, *outdoor* e mesmo, durante o tempo de permanência no trânsito, onde podem estar expostos a níveis mais elevados. A investigação de HPAs em poeiras e solo são de grande importância para crianças de 0 a 5 anos, e a ingestão de solo e absorção dérmica são caminhos de exposição que devem ser avaliados.

A investigação sobre as concentrações de HPAs em alimentos também necessitam ser ampliadas não apenas para aqueles alimentos que podem ser contaminados durante a fase de processamento como também os vegetais e frutas que são cultivados em áreas do entorno das regiões metropolitanas e ou de rodovias de alto tráfego, os quais podem conter valores mais elevados destes contaminantes. Considerando a popularidade do “churrasco” em especial, nas

regiões sudeste e sul do Brasil, as concentrações de HPAs nestes alimentos devem merecer mais atenção.

Da mesma forma, é imprescindível a investigação dos valores de HPAs em água de abastecimento, especialmente em mananciais mais atingidos pela emissão de esgoto e efluentes industriais, uma vez que não foram encontrados estudos a respeito deste tema na região metropolitana de São Paulo, e a ingestão de água, ainda que dentro dos padrões atuais de potabilidade, implica em um incremento de risco de câncer não tolerável.

Os dados para avaliação dose resposta para os HPAs também é uma questão complexa. Os HPAs são um número muito alto de compostos presentes em misturas que podem produzir efeitos sinérgicos ou antagônicos que dependem da via de exposição e não considerados nesta abordagem. Há divergências na literatura sobre os valores dos PEFs (MALCOM e DOBSON, 1994, NISBET e LAGOY, 1992). Assim, o uso destes fatores, ao mesmo tempo em que viabiliza a inclusão de um número maior de compostos, pode superestimar ou subestimar os riscos envolvidos.



## CONCLUSÃO

A mediana dos valores de incremento de risco de câncer no tempo de vida decorrente da exposição aos HPAs presentes no ar, água e alimentos para a população de São Paulo foi de  $1 \times 10^{-4}$ , 100 vezes acima do valor internacionalmente reconhecido como mínimo tolerável de  $1 \times 10^{-6}$ . Estes resultados demonstram a importância da adoção de medidas de controle e redução das concentrações de HPAs no ar, na água e alimentos, a exemplo do que acontece em outros países.

No que se relaciona à poluição do ar, apesar dos avanços observados nas últimas décadas em termos de redução da poluição do ar na cidade de São Paulo, a falta de dados sobre a emissão e concentrações dos chamados poluentes tóxicos, entre os quais estão incluídos os HPAs, tem dificultado a estimativa dos impactos destas exposições sobre a saúde da população.

Estudo realizado por BAI et al (2009) avaliaram o incremento de risco de câncer no tempo de vida por inalação de HPAs na cidade de Tianjin mostrou que as exposições *indoor* são mais relevantes, especialmente para crianças de 0 a 5 anos. Assim, estudos complementares das concentrações HPAs *indoor*, no solo e em poeiras e a estimativa dos riscos de ingestão do solo e absorção dérmica, em especial para o grupo de 0 a 5 anos são necessários para definição de um modelo de exposição mais realista para a população da cidade de São Paulo.

No que se relaciona à ingestão da água além da falta de estudos sobre a presença destas substâncias na água de consumo humano, em especial na região metropolitana de São Paulo, tendo em vista a discussão atual sobre a revisão dos padrões da Portaria 518 do Ministério da Saúde, deve ser enfatizada a necessidade de que a concentração máxima de B[a]P e de outros HPAs, sejam significativamente reduzidas a fim de que o incremento de risco de câncer associado a estas exposições seja mantido em níveis toleráveis.

Apesar de vários estudos sobre as concentrações de HPAs em alimentos desenvolvidos no Brasil nos últimos anos apontarem para a necessidade de controle da presença destes contaminantes, o Brasil ainda não dispõe de legislação específica para esta finalidade. Os resultados deste trabalho demonstram que estas exposições são relevantes em termos de risco de câncer e que merecem atenção das agências de vigilância e controle. Deve ser enfatizado neste caso, além dos processos que podem contaminar os alimentos, como a defumação, o cultivo de vegetais e frutas no entorno de áreas poluídas, como é o caso das regiões metropolitanas do País, também pode resultar em altas concentrações de HPAs nos alimentos.

Câncer é uma das principais doenças associadas à exposição as substâncias químicas presentes no ambiente e tem aumentado significativamente nos últimos anos. Segundo a

*American Cancer Society*, somente 5-10% de todos os tipos de câncer podem ser atribuídos a fatores endógenos, sendo o restante causado por fatores ambientais.

Segundo STEINEMANN (2004), nos EUA, o câncer em crianças aumentou 26%, entre 1975-1999, destacando-se a leucemia linfótica aguda (62%) e câncer no sistema nervoso central e cérebro (50%). O câncer testicular em homens jovens aumentou 85% (1973-1999) e se destacando como o tipo mais comum em homens com idade entre 15-35 anos.

No Brasil, já representa a segunda maior causa de óbito. Segundo estimativas do INCA para o ano de 2010, são esperados 355 casos novos de câncer a cada 100.000 homens e 380 casos novos estimado para o Brasil como um todo (303 e 336 casos novos a cada 100.000, homens e mulheres respectivamente) (INCA, 2010).

Segundo GUERRA et al (2005) no Brasil, se observa um aumento dos tipos de câncer normalmente associados a alto status sócio-econômico ao mesmo tempo em que são observadas ainda, taxas elevadas de tipos associados ao baixo nível sócio-econômico, ambos resultantes da exposição aos mais variados fatores ambientais como agentes químicos, físicos, biológicos e sociais.

Por outro lado, o controle das exposições ambientais às substâncias químicas carcinogênicas ainda é incipiente. Os padrões ambientais de referência para ar e água têm sido “importados” sem uma avaliação do impacto desses valores em termos de incidência de câncer no Brasil. Prática esta que, como demonstram os resultados deste trabalho, precisa ser reavaliada.

As concentrações ambientais dos agentes, os fatores de exposição fisiológicos e comportamentais podem variar significativamente de um país para outro, e da mesma forma, os valores de referência devem ser adequados a cada realidade. Além disto, a definição de padrões ambientais toleráveis deve considerar os múltiplos caminhos de exposição, não podendo ser discutida isoladamente para cada compartimento ambiental.

A elaboração de estudos populacionais para a definição de parâmetros de exposição adequados à população brasileira e da cidade de São Paulo, em particular, são imprescindíveis para caracterização da incerteza e variabilidade dos valores de riscos na população. Fatores fisiológicos, peso corpóreo e taxa de inalação e a taxa de ingestão diária de água são fatores que precisam ser mais bem caracterizados.

Assim, apesar das limitações inerentes aos dados utilizados este trabalho demonstra que a exposição da população da cidade de São Paulo aos HPAs é uma questão relevante e deve ser priorizada em termos de investigação e controle e a avaliação probabilística de risco pode contribuir para o melhor equacionamento das questões técnicas e econômicas envolvidas. A

avaliação probabilística do risco fornece uma visão ampliada do contexto no qual se insere a estimativa dos riscos de câncer induzidos pela exposição aos HPAs, o qual envolve questões complexas e divergentes, com implicações sociais e políticas distintas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrantes R, Assunção JV, Pesquero CR. Emission of polycyclic aromatic hydrocarbons from light-duty diesel vehicles exhaust. *Atmospheric Environment*. 2004; 38:1631-1640.
- Abrantes R, Assunção JV, Pesquero CR, Bruns RE, Nóbrega RP. Emission of polycyclic aromatic hydrocarbons from gasohol and ethanol vehicles. *Atmospheric Environment*. 2009; 43:648-654.
- Andrade, SJ; Cristale, J; Silva, FS; Zocolo, GJ; Marchi, MRR. Contribution of sugar-cane harvesting season to atmospheric contamination by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Araraquara City, Southeast Brazil. *Atmospheric Environment in press*, 2010.
- Assunção JV, Rothschild L, Nóbrega RP, Abrantes R, Pesquero CR. Caracterização de Dioxinas, furanos, e Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em emissões veiculares e em atmosfera urbana. Projeto FAPESP:Relatório Científico Final. São Paulo, 2006.
- Allan M e Richardson M. Probability density functions describing 24-hour inhalation rates for use in human health risk assessments. *Human and Ecological Risk Assessment*. 1998; 4(2): 379-408.
- [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1995.
- Azeredo, A.; Toledo, MCF; Camargo, MCR. Determinação de benzo[a]pireno em pescados. *Cienc. Technol. Aliment*; 2006; 26(1):89-93.
- Azevedo DA, Moreira LM, Siqueira DS. Composition of extractable organic matter in aerosols from urban áreas of Rio de Janeiro, Brazil. *Atmospheric Environment*. 1999; 33:4987-5001.
- Azevedo DA, Gerchon E, Reis EO. Monitoring of pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons in water from Paraíba do Sul river, Brazil. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 2004; 15 (2): 292-299.
- Bai Z, Hu Y, Yu H, Wu N, You Y. Quantitative health risk assessment of Inhalation Exposure to Polycyclic Aromatic hydrocarbons on citizens in Tianjin, China. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2009; 83:151-154.
- Beals JA, Funk LM, Fountain R, Sedman R. Quantifying the distribution of inhalation exposure in human populations: distribution of minute volumes in adults and children. *Environmental Health Perspectives*. 1996; 104(9): 974-979.
- Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes and Control*. 1997; 444-72.

Boström CE, Gerde P, Hanberg A, Jernström B, Johansson C, Kyklund T et al. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110(S3):451-488.

Brasil. Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA. Resolução CONAMA nº 20 de 18 de junho de 1986. Estabelece a classificação das águas, doces, salobras e salinas do Território Nacional. Brasília: DOU, 30/07/86.

Brasil. Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA. Resolução CONAMA nº 03 de 28 de junho de 1990. Dispõe sobre os padrões de qualidade do ar, previstos no PRONAR. Brasília: DOU, seção 1, de 22 de agosto de 1990:15937-15939.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 518 de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativas ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. Brasília: DOU nº59, seção 1, de 26 de março de 2004; 266-270.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. Brasília (DF); 2006. [Série A. Normas e Manuais Técnicos]

Burmester DE, Anderson PD. Principles of good practice for the use of Monte Carlo Techniques in human health and ecological risk assessments. *Risk Analysis*. Vol. 14 (4); 1994.

Burmester DE. A lognormal distributions for time spent showering. *Risk Analysis*. 1998a; 18(1): 33-35.

Burmester DE. Lognormal distributions for skin area as a function of body weight. *Risk Analysis*. 1998b; 18(1):27-32.

Camargo, MSFO; Toledo, MCF. Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos em margarina, creme vegetal e maionese. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. 2000; 20(1):51-55.

Camargo MCR, Toledo MCF. Chá-mate e café como fontes de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) na dieta da população de Campinas. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. 2002; 22 (1): 49-53.

Camargo MCR, Toledo MCF. Polycyclic aromatic hydrocarbons in Brazilian vegetables and fruits. *Food Control*. 2003; 14:49-53.

Camargo MCR; Tfouni SAV; Vitorino SHP; Menegário TF; Toledo, MCF. Determinação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) em Guaraná em pó (*Paullinia cupana*). *Ciênc. Tecnol. Aliment*. 2006; 26(1):230-234.

Cavalcante RM, Sousa FW, Nascimento RF, Silveira ER, Freire GSS. The impact of urbanization on tropical mangroves (Fortaleza, Brazil): evidence from PAH distribution in sediments. *Journal of Environmental Management*. 2009; 91: 328-325.

[CETESB] Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. Manual de Gerenciamento de Áreas Contaminadas. São Paulo: CETESB, 2001.

Chen S-C, Liao C-M. Health risk assessment on human exposed to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution sources. *Science of the Total Environment*. 2006, 366:112-123.

Collins JF, Brown JP, Alexeeff GV, Salmon AG. Potency equivalency factors for some polycyclic aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons derivatives. *Regul Toxicol Pharm*. 1998; 28:45-54.

Cullen, AC, Frey, HC. Probabilistic techniques in exposure assessment. New York: Plenum Press, 1999.

De Martinis B, Okamoto RAB, Kado NY, Gundel L, Carvalho LRF. Polycyclic aromatic hydrocarbons in a bioassay-fractionated extract of PM<sub>10</sub> collected in São Paulo, Brazil. *Atmospheric Environment*. 2002; 36:307-314.

Dubé M, Munkittrick K. Integration of Effects-Based and Stressor-Based Approaches into a Holistic Framework for Cumulative Effects Assessment in Aquatic Ecosystems. *Human and Ecological Risk Assessment*. 2001; 7(2):247-258.

Eisenberg JNS & McKone TE. Decision tree method for the classification of chemical pollutants: Incorporation of across-chemical variability and within-chemical uncertainty. *Environmental Science Technology*. 1998; 32(21): 3396-3404.

European Commission. Commission Regulation EC No 1881/2006 of 19 December 2006.

European Commission. Institute for Health and Consumer Centre. ExpoFacts: European Exposure Factors.[online] Disponível em: <http://expofacts.jrc.ec.europa.eu> 08/08/2010.

Fang GC, Wu YS, Chen MH, Ho TT, Huang SH, Rau JY. Polycyclic aromatic hydrocarbons study in Taichung, Taiwan, during 2002-2003. *Atmospheric Environment*. 2004a; 38:3385-3391.

Fang GC, Chang KF, Lu C, Bai H. Estimation of PAHs dry deposition and BaP toxic equivalent factors (TEFs) study at Urban, Industrial Park and rural sampling sites in central Taiwan, Taichung. *Chemosphere*. 2004b; 55:787-96.

Fang GC, Wu YS, Fu PC, Yang IL, Chen MH. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air of suburban and industrial regions of central Taiwan. *Chemosphere*. 2004c; 54:443-52.

Fernandes MB, Brickus LSP, Moreira JC, Cardoso JN. Atmospheric carcinogens in Rio de Janeiro during the Summer of 1998/1999: BaP e benzene. *Review Environmental Health*. 1999; 14:145-157.

Finley BL, Proctor D, Scott P, Harrington N, Paustenbach D e Price P. Recommended distributions for exposure factors frequently used in health risk assessment. *Risk Analysis*. 1994a; 14(4):533-553.

Finley BL, Scott PK e Mayall DA. Development of a standard soil-to-skin adherence probability density function for use in Monte Carlo analysis of dermal exposure. *Risk Analysis*. 1994b; 14(4):555-565.

Franco SS, Nardocci AC, Günther WMR. PAH biomarkers for human risk assessment: a review of the state-of-the-art. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(S4):a569-s580.

Gheorghe, A.V. and Nicolet-Monnier, M. *Integrated Regional Risk Assessment, volume 1: Continuous and Non-Point Source Emissions: Air, Water, Soil*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1995.

Gilsenan MB, Lambe J, Gibney MJ. Assessment of food intake input distributions for use in probabilistic exposure assessments of food additives. *Food Additives & Contaminants*. 2003; 20(11):1023-1033.

Godoi AFL, Ravindra K, Godoi RHM, Andrade, SJ, Santiago-Silva, M, Vaeck, LV, Grieken, RV. Fast chromatographic determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in aerosol samples from sugar cane burning. *Journal of Chromatography A*. 2004; 1027:49-53.

Godschalk RW, Van Schooten FJ, Bartsch H. A critical evaluation of DNA adducts as biological markers for human exposure to polycyclic aromatic compounds. *J Biochem Mol Biol*. 2003; 36:1-11.

Haas, CN, Rose, JB, Regli, S. Risk assessment of virus in drinking water. *Risk Analysis*. 1993; 13(5):545-552.

Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2005; 51(3):227-234.

Haas, CN, Importance of distributional form in characterizing inputs for Monte Carlo risk assessments. *Risk Analysis*. 1997; 17 (1):107-113.

Haas, C.N., Rose, J.B., Gerba, C.P. *Quantitative Microbial Risk Assessment*. 1.ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1999.

Hafner WD, Carlson DL, Hites RA. Influence of local human population on atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons concentration. *Environmental Science and Technology*, 2005; 39:7374-7379.

Hammersley JM, Handscomb DC. *Monte Carlo Methods*. New York: John Wiley, 1964.

Hammonds, JS, Hoffman, FO e Bartell, SM. *An introductory guide to uncertainty analysis environmental and health risk assessment*. Oak Ridge U.S. Department of Energy, 1994. [ES/ER/TM-35/R1]

Howard JW, Fazio T. Review of polycyclic aromatic hydrocarbons in foods. *Journal of Association of Official Analytical Chemists*. 1980; 63(5):1077-1104.

Husain A, Naeemi E, Dashti B, Al-Omirath H, Al-Zenki S. Polycyclic aromatic hydrocarbons in food products originating from locally reared animals in Kuwait. *Food Additives & Contaminants*. 1997; 14(3):295-299.

Hull DA. Using lognormal distributions and lognormal probability plots in probabilistic risk assessments. *Human and Ecological Risk Assessment*. 1997; 3(2):235-255.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC monographs, volume 1-100. [Disponível on-line em <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> acessado em 07.08.2010]

[INCA] Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde do Brasil. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2010.[online]. Disponível em: <HTTP://www.inca.gov.br/estimativa/2010>. Acessado em 11/08/2010.

Jacob J e Seidel A. Biomonitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine. *Journal of Chromatography B*. 2002; 778:31-47.

Jaime PC, Figueiredo ICR, Moura EC, Malta DC. Fatores associados ao consumo de frutas e hortaliças no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2006; 43 (s2):57-64.

Kammen, DM e Hassenzahl, DM. *Should we risk it? Exploring environmental, Health and Technological Problem Solving*. Princeton University Press, 1999.

Magalhães, D; Bruns, RE; Vasconcelos, P. Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos como traçadores da queima de cana de açúcar: uma abordagem estatística. *Química Nova*. 2007; 30 (3): 577-581.

Malcolm HM, Dobson S. The calculation of an environmental assessment level (EAL) for atmospheric PAHs using relative potencies. Department of the Environment, London, UK, 1994;34-46.



- Marszal EM. Tolerable risk guidelines. *ISA Transactions*. 2001; 40:391-399.
- Metzger JN, Fjeld RA, Hammonds JS, Hoffman, FO. Evaluation of software for propagating uncertainty through risk assessment models. *Human and Ecological Risk Assessment*. 1998; 4(2):263-290.
- Molak V. [editor]. *Fundamentals of risk analysis and risk management*. Cincinnati: Lewis Publishers; 1996.
- Monteiro CA, Moura EC, Jaime PC, Claro RM; Validade de indicadores do consumo de alimentos e bebidas obtidos por inquérito telefônico. *Revista de Saúde Pública*. 2008; 42(4):582-9.
- Mons MN, van der Wielen JML, Blokker EJM, Sinclair MI, Hulshof KFAM, Dangendorf F, Hunter PR e Medema GJ. Estimation of the consumption of cold tap water for microbiological risk assessment: an overview of studies and statistical analysis of data. *Journal of Water and Health*. 2007; 05(s1):151-170.
- Moore MN, Depledge MH, Readman JW, Paul Leonard DR. An integrated biomarker-based strategy for ecotoxicological evaluation of risk in environmental management. *Mutation Research*. 2004; 552:247–268.
- Morimoto JM, Latorre MRDO, César CLG, Carandina L, Barros MBA, Goldbaun M, Fisberg RM. Fatores associados à qualidade da dieta de adultos residentes na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil,2002. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(1):168-178.
- Nardocci, AC. Estudo da distribuição dos riscos de acidentes ampliados na região de Campinas, Estado de São Paulo. Relatório Final do Projeto de Pesquisa; FAPESP: 2004/00366-6;2007.
- [NRC] National Research Council. *Risk assessment in the federal government: managing the process*. Washington (DC): National Academy Press; 1983.
- [NRC] National Research Council. *Human exposure assessment for airborne pollutants: Advances and applications*. Committee on Advances in Assessing Human Exposure to Airborne Pollutants, Committee on Geosciences, Environment, and Resources, NRC. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
- [NRC] National Research Council. *Science and judgment in risk assessment*. Washington,DC: National Academy Press, 1994.
- Nisbet IC, Lagoy PK. Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic-hydrocarbons (PAHs). *Regul Toxicol Pharm* 1992; 16: 290-300.

Noll IB, Figueiredo MC. Determinacion de benzo(a)pireno en asados tipo churrasco en Brasil. *Información Tecnológica*. 1997; 8(2):177-181.

Noll IB, Toledo MCF. Benzo(a)pireno em carnes defumadas pelos processos caseiro e industrial. *Revista Brasileira de Toxicologia*. 1997; 10(1):19-23.

[NRC] Nuclear Regulatory Commission. Reactor Safety Study: an assessment of accident risks in the U.S. Commercial Nuclear Power Plants. Washington (DC), NUREG-75/014 (WASH-1400); 1975.

[OEHHA] Office of Environmental Health Hazard Assessment. OEHHA Cancer Potency Values updated December 17, 2008. 2008; Disponível [online] em: [oehha.ca.gov/risk/121708cpfalpha.pdf](http://oehha.ca.gov/risk/121708cpfalpha.pdf) em 10/08/2010.

Pereira Netto AD, Cunha IF, Muniz FC, Rego ECP. Polycyclic aromatic hydrocarbons in street dust of Niterói City, RJ, Brazil. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2004; 72:829-35.

Pereira Netto AD, Barreto RP, Moreira JC, Arbilla G. PAHs in diurnal and nocturnal samples of total suspended particulate in a highly trafficked area of Rio de Janeiro City, Brazil. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2005; 75:1004-11.

Pereira Netto AD, Krauss TM, Cunha IF, Rego ECP. Polycyclic aromatic hydrocarbons levels in street dust in the central area of Niterói City, RJ, Brazil. *Water Air Soil Pollution*. 2006; 176:57-67.

Rai SN, Krewski D e Bartlett S. A general framework for the analysis of uncertainty and variability in risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*. 1996; 2 (4):972-989

Ré-Poppi N; Santiago-Silva, M. Polycyclic aromatic hydrocarbons and other selected organic compounds in ambient air of Campo Grande City, Brazil. *Atmospheric Environment*. 2005; 39: 2839–2850.

Ribeiro H, Lopes FS, Assunção JV, Nardocci AC, Pesquero CR, Faccini LG et al. Avaliação dos impactos da poluição atmosférica decorrente da queima de resíduos agrícolas na saúde da população exposta. Relatório final de pesquisa, Ministério da Saúde. 2010.

Rodricks JV. Calculated risks. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.

Ruffle B; Burmaster DE, Anderson PD e Gordon HD. Lognormal distributions for fish consumption by the general U.S. population. *Risk Analysis*. 1994; 14(4):395-404.

Santos CYM; Azevedo DA, Aquino Neto FR. Atmospheric distribution of organic compounds from urban areas near a coal-fired power station. *Atmospheric Environment*. 2004; 38:1247-1257.

Sassi G, Magnetti Vernai, A, Ruggeri, B. Quantitative estimation of uncertainty in human risk analysis. *Journal of Hazardous Materials*. 2007; 145 (1-2): 296-304.

Schuhmacher M, Meneses M, Xifró A, Domingo JL. The use of Monte Carlo Simulation techniques for risk assessment: study of a municipal waste incinerator. *Chemosphere*. Vol.43 (4-7), 2001: 787-799.

Steinemann, A. Human exposure, hazards, and environmental regulations. *Envir. Imp. Assess. Rev.* 2004; 24:695-710.

Smid, JH, Verloo, D, Barker, GC, Havelaar, A.H., Strengths and Bayesian belief networks in microbial risk assessment. *International Journal of Food Microbiology*. Vol.139, supplement 1, 2010: S57-S63.

Smith, R.L. Use of Monte Carlo Simulation for human exposure assessment at a Superfund Site. *Risk Analysis*. Vol. 14 (4), 1994.

Srogi K. Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. *Environ. Chem. Letters*. 2007; 5:169-175.

Stanek EJ, Calabrese EJ. Daily estimates of soil ingestion in children. *Environmental Health Perspectives*. 1995; 103(3):276-285.

Suter G.W. *Ecological Risk Assessment*. Lewis Publishers, Boca Raton, FL, USA, 1993.

Tfouni SAV; Vitorino S H.; Toledo MCF. Polycyclic aromatic hydrocarbons in sugar cane juice produced with burnt and not-burnt sugar cane. *Toxicology Letters*. 2006;164 (s1): S269-S270.

Tfouni SAV; Toledo MCF. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in cane sugar. *Food Control*.2007; 49: 249-255.

Toledo MCF e Camargo MSFO. Benzo[a]pireno em óleos de milho produzidos e comercializados no Brasil. *Cienc.Tecnol.Aliment*. 1998; 18(1):73-76.

Tomita LY, Cardoso MA. Avaliação da lista de alimentos e porções alimentares de Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar em população adulta. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002; 18(6):1747-1756.

Umbuzeiro GA; Franco A; Magalhães D; Viana FC; Kummorow F, Rech CM; Carvalho LRF; Vasconcelos PCA. Preliminary characterization of the mutagenicity of atmospheric particulate matter collected during sugar-cane harvesting using the Salmonella/microsome microsuspension assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008;49:249-255.

[USEPA] U S Environmental Protection Agency. Guidelines for Superfund: Human health evaluation manual. Washington, DC. 1989. EPA/540/1-89/002.

[USEPA] U S Environmental Protection Agency. Guidelines for Exposure Assessment. Washington, DC. 1992. EPA/600/Z-92/001

[USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Dermal exposure assessment: Principles and applications. Washington, DC.1992a. EPA/600/8-91/011F.

[USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. When and how can you specify a probability distribution when you don't know much? Risk Analysis, 1994; 14 (5):661-75. Washington, DC.1994. EPA/600/8-91/011F.

[USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Washington, DC.1996. EPA/600/P-92/003C.

[USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Guiding Principles for Monte Carlo Analysis. Washington, DC. 1997a. EPA/630/R-97/001.

[USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Exposure Factors Handbook. Washington, DC. 1997b.

USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Estimated per capita water ingestion and body weight in the United States – An Update. Washington, DC. 2004. EPA/822/R-00/001.

USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Guiding on selecting age groups for monitoring and assessing childhood exposures to environmental contaminants. Washington, DC. 2005. EPA/630/P-03/003F.

[USEPA] U. S. Environmental Protection Agency. Integrated risk information system- IRIS. Washington (DC). [online]. [Disponível em: <http://www.epa.gov/iris>; 08/08/2010].

[USEPA] U.S. Environmental Protection Agency. Exposure Factors Handbook 2009 UPDATE. Washington, DC. 2010b.[EPA/600/R-09/052A]

Vasconcelos PC, Zacarias D, Pires MAF, Pool, CS, Carvalho, LRF. Measurements of polycyclic aromatic hydrocarbons in airborne particles from the metropolitan area of São Paulo City, Brazil. Atmospheric Environment. 2003; 37:3009-3018.

Venkataraman C, Friedlander SK. Size distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and elemental carbon. Ambient measurements and effects of atmospheric processes. Environmental Science and Technology. 1994; 28:563-572.

Westrell T, Andersson Y, Stenström TA. Drinking water consumption patterns in Sweden. *Journal of Water and Health*, 2006; 4(4):511-522.

Wilcke W, Amelung W, Krauss M, Martius C, Bandeira A, Garcia M. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) patterns in climatically different ecological zones of Brazil. *Organic Geochemistry*. 2003; 34:1405-1417.

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. Geneva; 1993. [Environmental Health Criteria, 155].

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Assessing human health risks of chemicals: The derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, 1994. [Environmental health criteria 170]

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. Geneva; 1998. [Environmental Health Criteria, 202].

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Geneva; 1999. [Environmental Health Criteria, 210].

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Human exposure assessment. Geneva; 2000. [Environmental Health Criteria, 214].

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Biomarkers and risk assessment: validity and validation. Geneva; 2001. [Environmental Health Criteria, 222].

[WHO] World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. Geneva; 2006. [Environmental Health Criteria, 237].

Zamperlini GCM; Silva MRS; Vilegas W. Identification of polycyclic aromatic hydrocarbons in sugar cane soot by gas chromatography–mass spectrometry. *Chromatographia*, 1997; 46: 655–663.