

27º. Encontro Técnico AESABESP

EXPOSIÇÃO COMBINADA A MÚLTIPLOS CONTAMINANTES AMBIENTAIS: CONCEITOS E ANÁLISE EXPLORATÓRIA.

Ana Lúcia Silva⁽¹⁾

Gerente da Divisão de Controle Sanitário do Médio Tietê - RMOC em Sistema de Saneamento da Divisão de Controle Sanitário Centro – RMOC da SABESP - Cia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo.

Endereço⁽¹⁾: Rua Adolfo Pardini, 555, Jd. Paraíso, Botucatu – São Paulo – SP - CEP: 18610-250 - Brasil -
Tel: +55 (14) 3811-8295 - e-mail: anasilva@sabesp.com.br

RESUMO

Este artigo apresenta uma ampla revisão bibliográfica a partir da qual foi gerada uma base de dados da atual situação de poluição e contaminação no Brasil. Foram então criados dois cenários hipotéticos, de exposição combinada a múltiplos contaminantes químicos, considerando efeito aditivo: o estudo de caso (1) avaliou o risco toxicológico, para o qual foi obtido um Índice de Perigo (IP) \pm 1, ou seja, a mistura estaria bem próxima de apresentar um risco significativo; o estudo de caso (2) estimou a potência estrogênica para alguns desreguladores endócrinos e os resultados foram comparados à estimativas de exposição diária através de dietas ricas em fitoestrógenos. Conclui-se que, o risco de exposição combinada a múltiplos contaminantes pode ser uma realidade, principalmente em algumas regiões do Brasil, com maior poluição. Por precaução esta possibilidade deveria ser considerada em estudos epidemiológicos assim como para a definição de limites residuais ambientais, em alimentos, remédios, entre outros.

PALAVRAS-CHAVE: análise de risco, contaminação ambiental, saúde pública

INTRODUÇÃO

No se que se refere às diretrizes de qualidade da água potável, a World Health Organization (WHO) não considera as exposições combinadas ou as possíveis interações entre as substâncias presentes, embora reconheça que estas possam ocorrer. Pressupõe-se que o potencial sinergismo entre essas substâncias é seletivo e limitado e a incerteza e margem de segurança esteja abrangida pela concentração máxima permitida, suficiente para garantir segurança à saúde pública. Entretanto a literatura científica tem trazido a tona uma série de evidências quanto aos efeitos sinérgicos, aditivos e antagonicos em misturas, mesmo em concentrações bem abaixo dos limites padrões (WHO, 2011). Considerações vêm sendo feitas em relação ao coquetel de substâncias exógenas presentes simultaneamente na água, ar, solo, alimentos, entre outros, e os riscos potenciais de exposição combinada (ARCARO et al, 1998; RAJAPKSE et al, 2011; XIE et al, 2005; KORTENKAMP et al, 2007; KORTENKAMP, 2011; RAPPAPORT e SMITH, 2011; NARDOCCI, 2010). Admite-se que diferentes contaminantes químicos que possuam o mesmo modo de ação e possam “atacar” a mesma célula-alvo, tecido ou órgão geralmente podem apresentar características de “dose aditiva” quando sua ocorrência se dá em misturas, embora outras interações são possíveis de acontecer (sinérgica e a antagonica) (MEEK et al, 2011). Além dos efeitos similares (diferentes contaminantes que causem danos a um mesmo órgão alvo), efeitos complementares podem ser importantes, como por exemplo, um risco de câncer do fígado combinado a uma infecção por hepatite B (ALEXANDER et al, 2008). Para um estudo desse tipo, as principais informações necessárias são: mecanismo de ação, potência de cada substância e características quanto ao tipo de exposição. Entretanto, estas informações na maioria das vezes não existem.

OBJETIVO

O presente artigo apresenta dois estudos de caso hipotéticos para a exposição combinada quanto ao (1) risco toxicológico e (2) uma potencial ação estrogênica, a partir do levantamento do panorama ambiental brasileiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados dados pontuais de pesquisas exploratórias realizadas nos últimos 10 anos no Brasil, para várias classes de contaminantes, cujo levantamento foi realizado nas bases de dados brasileiras e internacionais - PubMed, Scielo e o Portal de periódicos da Capes, além das bibliotecas das universidades brasileiras. Foram considerados principalmente os contaminantes emergentes, além da constatação de contaminação através de resultados obtidos por bioindicadores ou biomarcadores. Para o estudo de caso (1) foi utilizada a metodologia para análise de risco no nível Tier 0, conforme Meek et al.9, (2011) e o índice de perigo (IP) a partir do cálculo da dose de referência versus exposição. Para o estudo de caso (2) estimou-se a estrogenicidade individual de vários desreguladores endócrinos e a somatória delas (efeito aditivo) conforme sugerido por Kroes et al. 11 (2000). O resultado foi comparado com o potencial estrogênico de dois tipos de dietas: uma dieta rica em fitoestrógenos e uma dieta vegetariana. Todos os cálculos foram feitos dentro de uma abordagem extremamente conservadora e semiquantitativa, considerando como grupo de exposição crianças de 3 a 5 anos.

Levantamento de dados: contaminantes ambientais detectados no Brasil

1. Grupo dos ftalatos, alquilfenóis e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA)

Os ftalatos são substâncias derivadas do ácido ftálico e em geral são utilizadas como aditivos na fabricação de plásticos, em vários tipos de embalagens para acondicionar alimentos e bebidas. O dietilftalato (DEP) foi banido dos produtos da empresa Natura S.A. em 2008, como ação de precaução tomada pela empresa em relação aos vários indícios de toxicidade dessa substância¹.

Já os alquilfenóis são bastante utilizados industrialmente na fabricação de perfumes, resinas, vernizes, tintas, adesivos, cosméticos, corantes e explosivos. Possuem ação bactericida devido à capacidade de coagular proteínas de microorganismos como as bactérias e fungos. Um projeto de lei tramita na câmara municipal de Piracicaba, SP, onde a presença dessa substância em produtos comercializados fica proibida². Uma ação aberta pelo Ministério Público Federal de São Paulo requer que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) obrigue fabricantes a informar a presença do bisfenol A (BPA) nos rótulos dos produtos³.

Os HPAs, bem como seus derivados nitrados e oxigenados, podem ser encontrados como constituintes de misturas complexas em todos os compartimentos ambientais. Suas fontes são tanto naturais quanto antropogênicas, dentre as quais os processos de combustão de material orgânico (exaustão de motores a diesel ou a gasolina), a queima espontânea de florestas, fotocopiadoras, exaustão de plantas de incineração de rejeitos, fumaça de cigarro, além de processos industriais como a produção de alumínio e a gaseificação do coque (CAMARGO e TOLEDO, 2011; TORRES et al, 2002). A Tabela 1 a seguir apresenta os principais resultados obtidos em pesquisas exploratórias para essas substâncias.

Tabela 1. Grupo dos Ftalatos e alquilfenóis

Substância	Ocorrência	Referência
	Água e esgoto (µg/L)	
DEP	Água bruta: 0,22-3,2 Água potável: 0,13-0,23 Água mineral: 15-23	GHISELLI, 2006 SILVA et al, 2011
Dibutilftalato (DBP)	Esgoto: 12,4 Efluente da ETE: 1,43 Água bruta: 1,2 Água potável: 0,33-1,75 Água bruta: <0,03-33,1	GHISELLI, 2006 RAIMUNDO, 2011
Dimetilftalato (DMP)	Água mineral: 16	SILVA et al, 2011
Di isobutil ftalato (DIBP)	Esgoto hospitalar: presente Efluente ETE: aumento da concentração	PAIVA et al, 2011
ftalato de di-(2-etil-hexila) (DEHP)	Água potável: 0,00294-0,00967 Água bruta: 0,0018-0,0158	LOUREIRO, 2002
DEP	Baía: <0,0001-0,0168	

¹ <http://www2.natura.net/Web/Br/Inst/politicas/posicionamentos-natura/src/ftalatos.asp>

² <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/937199-piracicaba-e-primeira-cidade-do-brasil-a-proibir-o-bisfenol-a.shtml>

³ http://www.latini.com.br/master/index.php?option=com_content&view=article&id=301:acao-pede-a-anvisa-regulamentacao-de-bisfenol-a-em-embalagens&catid=38:ultimas-noticias&Itemid=50&lang=pt

DIBP	Baía: 0,00155-0,0172	
DBP	Baía: 0,00166-0,0379	
Sedimento (ng/g)		
DMP	37,09	
DBP	<1-59,37	
Di hexil ftalato (DHP)	23,39	
DEHP	26,24-68,33	
Biomarcadores		
DEHP	Local contaminado: 380-1.292,6	
	Local não contaminado: 205,5-886,3	
Alimentos (mg/kg)		
Adipato de DEH (DEHA)	37,83-659,52	BARROS, 2010
DEHP	79,30-2.668,13	
Poeira doméstica (µg/g) – mediana		
DEHP	4.379	SCAPIN, 2009
Dinbutil ftalato (DnBP)	1.200	
DMP	18	
DEP	97	
Butil benzil ftalato (BBP)	27	
DEHA	83	
Alquilfenóis		
Água e esgoto (ng/L)		
4-octilfenol	Água bruta: 1.029	RAIMUNDO, 2011
Bisfenol A (BPA)	Água bruta: 11,7-16,8	LEANDRO, 2009
	Água potável: 6,2-73	
	Esgoto: 8.700	GHISELLI, 2006
	Efluente da ETE: 8.000	
	Água bruta: 2.200-64.200	
Água potável: 2000-3.600		
	Água bruta: 139-13.016	RAIMUNDO, 2007
	Água potável: 58 (média); 151 (mediana)	SODRÉ et al, 2007
Nonilfenol	Esgoto: 1.900	GHISELLI, 2006
	Efluente da ETE: 1.400	
	Água bruta: nd	
	Água potável: nd	
	Água bruta: 3,65-228	GEROLIN, 2008
	Água potável: 1,35-15,2	
	Água bruta: 218	GHISELLI, 2006
	Água bruta: 44-1.918	MOREIRA et al, 2009
Pentaclorofenol	Esgoto: 8.200	GHISELLI, 2006
	Efluente da ETE: nd	
	Água bruta: nd	
	Água potável: nd	
Biomarcadores		
	Sangue: 0,008 – 0,05 mg/L	PEREIRA et al, 2011
HPAs		
HPA total	Ar	
	Urbano: 0,005 pg/m ³ a 7,716 ng/m ³	SOUZA, 2006
	Terminal de ônibus: média de 845 ng/m ³	TAVARES, 2003
	Residencial: 5,8 a 62,8 ng/m ³	CRISTALE, 2011
	Resíduos sólidos	
	Lodo de ETE: 300 µg/kg	SOUZA, 2010
	Lixo urbano: 105 µg/kg	
	Solo	

	Urbano: 818 µg/kg; Rural: 180 µg/kg	BOUROTTE et al, 2009
	Rico em matéria orgânica: 1,96 a 29 µg/g Pobre em matéria orgânica: 12 a 13 µg/g	FUJICA, 2011
	Alimentos (µg/kg)	
	Amostras para todos os grupos (verduras, frutas, carnes, bebidas, óleos, etc.): 0,21 – 51,90	CAMARGO, 2000
	Café coado: 3,06 – HPA carcinogênico: 0,26 Chá mate: 0,70 – HPA carcinogênico: 0,39	TORRES, 2002
	Sedimentos (ng/g)	
	7,098-18,08	TORRES, 2002
Benzo[a]pireno	Água e Esgoto (µg/L)	
	Esgoto: 1,1 Efluente da ETE, água bruta e potável: nd	GHISELLI, 2006
	Água bruta: 0,255	AZEREDO, 2001
1-Hidroxipireno	Biomarcadores	
	Urina de fumantes: 0,104 – 0,289 µg/g Não fumantes: 0,002 – 0,020 µg/g	COSTA, 2011

Grupo das bifenilas policloradas (PCB)

Trata-se de compostos organoclorados utilizados em componentes de capacitores e transformadores elétricos, bombas de vácuo, turbinas de transmissão de gás, fluidos hidráulicos, resinas plastificantes, lubrificantes, óleos de imersão, misturas de agrotóxicos e papel carbono (RAJAPKSE et al, 2011; COSTA, 2011) A importação, fabricação e uso de PCB foi proibido no Brasil em 1981, mas devido a suas características de persistência e a existência de equipamentos que ainda se utilizam dessas substâncias, é possível encontra-las no meio ambiente, em alimentos e até mesmo em seres humanos (TORRES, 2002; BRAGA, 2003; KOWALSKI et al, 2010; Miranda, 2006).

Grupo das dioxinas e furanos

As dioxinas e os furanos são duas classes de compostos aromáticos tricíclicos, da função éter, com características físico-químicas similares. São originadas da incineração de resíduos, nas indústrias de papel e como subprodutos industriais em processos que envolvem a presença de cloro ou compostos clorados, branqueamento de papel e celulose, incineração de resíduos, incêndios, incineração de resíduos de serviços de saúde, lixo urbano, resíduos industriais e veículos automotores, entre outros. A presença dessas substâncias é possível de ser constatada mesmo em ambientes não antropizados, embora em baixas concentrações (BRAGA, 2011; ASSUNÇÃO et al, 2002; NOBREGA, 2007).

Grupo dos agrotóxicos

Um estudo conduzido pela CESTE/ENSP/FIOCRUZ determinou uma ingestão diária de 1500 µg/dia de pesticidas para alguns residentes em áreas agrícolas no Estado do Rio de Janeiro (GHISELLI, 2006). O monitoramento de resíduos de agrotóxicos em alimentos no Brasil passou a ser centralizado a partir de meados de 2000, quando a ANVISA cria o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos (PARA). Entre 2001 e 2004 foram analisadas 4 mil amostras, das quais 28% apresentaram resultados como o uso de agrotóxico não autorizado ou concentrações em níveis inapropriados para consumo humano.

Tabela 2. Grupo dos Agrotóxicos

Ocorrência	Referência
Água (µg/L)	
Água superficial: HCH (0,35-0,41); Dieldrin (0,16-0,23); Endosulfan (0,15-0,81); Aldrin (0,36-0,44); Heptacloro (0,03-0,18); DDT (0,06-0,13) Água potável: HCH (0,013-0,03); Dieldrin (0,01-0,033); Endosulfan (0,011-0,026); Aldrin (0,008-0,032); Heptacloro (0,012-0,028); DDT (0,018-0,027)	RISSATO et al, 2011
Água superficial: Atrazina: 0,231 (concentração média)	AZEVEDO et al, 2011
Água superficial: Atrazina (<0,02-0,22); Aldicarbe (<0,17-2,15); Simazina (<0,01-0,03); Carbofurano (<0,12-0,62); Trifluralina (<0,1-1,73)	MARQUES, 2005

Água potável: Atrazina (<0,02-0,06); Simazina (<0,01-0,26); Carbofurano (<0,12-2,24); Trifluralina (<0,1-2,06)	
Água escoamento: Carbofurano (2,17-17,7); Diuron (0,42-23,23); Acetamiprido (nd-2,17); Carbendazim (nd-1,38); Metomil (20,75-45,94); Teflubenzurom (nd-0,61); Azoxistrobina (1,71-86,06) Água superficial: Carbofurano (0,52-8,73); Diuron (0,78-6,1); Carbendazim (1,6-1,61) Água chuva: Diuron (nd-1,12); Imidacloprido (nd-4,62); Acetamiprido (nd-0,79); Carbendazim (>LD<LQ-4,2); Tiametoxam (nd-2)	SOUZA, 2011
Água superficial: Clordano (0,018-0,3); DDT (0,16); Dieldrin (0,24)	PALHANO, 2002
Solo	
HCH (0,63-0,74)b; Dieldrin (0,7-0,98)a; Endosulfan (0,71-1,124)c; Aldrin (0,88-1,38)b; Heptacloro (0,35-0,57)c; DDT (0,34-0,45)a	RISSATO et al, 2011
Residência: DDT (2,0-55,4 ng/g); Florestas: DDT (1,6-13,3 ng/g)	SALDANHA et al, 2010
Alimentos	
3.130 amostras: 2,8% - presença de agrotóxicos acima do LMR; 23,8% - uso de agrotóxico não autorizado; 2,4% - ambos os casos.	ANVISA, 2011
Banana: 0,001-0,013 na casca; e 0,005-0,052 na polpa	CASTRO et al, 2005
Pescados (tilápia) (mg/Kg): Aldrin (1,34-2,47); β -HCH (0,84-1,2); δ -HCH (0,06-0,38); Endossulfan (0,6-3,18); Heptacloro (0,24); Heptacloro-epóxi (1,34-2,47)	GOMES et al, 2010
Pescados: compostos orgânicos/agrotóxicos (45,2- 2504 ng/g)	MIRANDA, 2011
Pescados: DDT (0,3-a 71,4 ng/g - abaixo do limite recomendável)	SALDANHA et al, 2010
Alimentos prontos: fungicidas ditiocarbamatos CS2 (0,05-0,24 mg/Kg); agrotóxicos organofosforados (0,003-0,17 mg/Kg)	Souza, 2011
Morangos (mg/Kg): Acefato na <0,1-0,21; Azoxistrobina <0,07-0,46; Captana na <0,05-0,13; Clorfenapir na <0,01-0,03; Dimetoatona <0,05-0,31; Fentopatrina <0,02-0,27; Iprodiona <0,2-1,4; Parationametilicana 0,02; Promicidona <0,04-0,55	FARIA et al, 2009
Biomarcadores e bioindicadores	
Estimativa de exposição ao DDT por bebês lactantes: preocupante para aqueles cujas mães consomem mais de 550g/dia de peixes das regiões de Itaituba e Boa Vista, AM.	D'AMATO et al, 2007
Leite materno: microresíduos de vários agrotóxicos, e em 1% das amostras a concentração era acima do limite recomendado.	MESQUITA, 2011
Sangue: DDE (máximo: 8,4 μ g/L e 3.452 μ g/g lipídios)	DELGADO et al, 2011
Pólen: Detecção de vários agrotóxicos	SANTOS, 2005

nd: não detectado

na. Uso não autorizado.

ac. Acima do limite máximo residual.

Grupo dos produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP) e dos hormônios

Uma parte significativa de fármacos e produtos veterinários é excretada e liberada para o meio ambiente. No processo terapêutico veterinário onde fármacos são administrados, uma parte de resíduos pode persistir nos alimentos e chegar até o consumidor final. Ocorrências de resíduos de antibióticos no leite bovino vêm sendo registradas em vários trabalhos de pesquisa, conforme pode ser constatado na Tabela 7, e o controle da concentração dessas substâncias de forma que não cheguem ao consumidor em doses que possam causar impacto à saúde são em geral pouco controladas. Já a ação biológica dos hormônios, tais como a progesterona, os estrógenos, os andrógenos, as tiroxinas e alguns neuroesteróides, ocorre através de uma afinidade entre essas substâncias e os receptores das proteínas de células específicas do organismo vivo. Os hormônios são responsáveis por controlar o crescimento e o desenvolvimento, a reprodução e as características sexuais. Influenciam ainda no armazenamento de energia, no desenvolvimento neurológico, e estão presentes desde o momento de concepção (GHISELLI, 2006. RAIMUNDO, 2007, GEROLIN, 2008).

Tabela 3. Grupo dos PFHPs e hormônios

Grupo dos PFHPs		
Substância	Ocorrência	Referência
17 α -etinilestradiol (EE2)	Água e esgoto (ng/L)	
	Água superficial: nd-805 Água tratada: nd-472	GEROLIN, 2008
	Água superficial: 106-4.390	RAIMUNDO, 2007
	Água superficial: nd-30,1	REIS FILHO, 2005
	Água superficial: 191 Água tratada: 197-305	TORRES, 2011
	Água superficial: 2-54	MOREIRA et al, 2009
Acetaminofen (Paracetamol)	Água superficial: nd-13.440	RAIMUNDO, 2007
	Esgoto: 18.100 Efluente da ETE: 5.900 Água bruta: nd Água potável: nd	GHISELLI, 2006
	Água superficial: 0,3-10,3	ALMEIDA et al, 2011
	Água superficial: 0,9-16,4	
Água superficial: 1,2-3,7		
Buformin	Água superficial: 1,2-3,7	ALMEIDA et al, 2011
Atenolol	Água superficial: 0,9-16,4	
Caféina	Água superficial: 0,35-28,3	RAIMUNDO, 2007
	Água superficial: 73.900 (máxima)	GHISELLI, 2006
	Esgoto: 294.000 Efluente da ETE: 1.300 Água bruta: 1.100-106.000 Água potável: 400-3.800	
	Esgoto hospitalar: presença	PAIVA et al, 2011
	Esgoto e efluente de ETE: presença	VARGAS, 2008
Diazepam	Água superficial: 0,2-4,8	ALMEIDA et al, 2011
Diclofenaco	Água superficial: 8,1-394,5	
	Esgoto: 2.900 Efluente da ETE: 1.800 Água bruta: 2.000-6.000	GHISELLI, 2006
	Galaxolida	Água bruta: 0,102
Ibuprofren	Água superficial: 10,0-78,2	ALMEIDA et al, 2011
Testosterona	Tanques de criação de peixes: Água de saída: 99.500 Sedimento: 273.000	FALONE, 2007
Alimentos		
Penicilina	Leite bovino: 0,013 a 0,94 UI/mL	NASCIMENTO et al, 2011
Antibióticos	Queijo minas frescal	LOPES et al, 2011
Hormônios		
Água e esgoto (ng/L)		
Estrona (E1)	Esgoto: 5.000 Efluente da ETE: <3,3 Água bruta: 4.800 Água potável: 4.130	GHISELLI, 2006
	Água bruta: 0,14-2,95	GEROLIN, 2008
	Nascente: < 600 Água bruta: 600 Água potável: nd	LOPES et al, 2011
17 β -estradiol (E2)	Esgoto: 1.900-3.000 Efluente da ETE: 1.600	GHISELLI, 2006

	Água bruta: 6.690 Água potável: 5.560	
	Água bruta: 2,35-9,14	GEROLIN, 2008
	Água bruta: 106-6.806	RAIMUNDO, 2007
	Nascente: 16-30,6 Água bruta: 8,6-25,8 Água potável: 6,8	LOPES, 2011
	Água bruta: 27,5	REIS FILHO, 2005
Estriol (E3)	Água bruta: 1,02-6,97 Água potável: 0,42-2,23	GEROLIN, 2008
	Água bruta: 114-314 Água potável: 116-146	TORRES, 2011
Colestanol	Esgoto: 32.700 Efluente da ETE: 25.800 Água bruta: 2.200-46.000 Água potável: nd	GHISELLI, 2006
Colesterol	Esgoto: 513.000 Efluente da ETE: 76.400 Água bruta: 8.800-301.000 Água potável: 1.900-2.900	
Coprostanol	Esgoto: 212.000 Efluente da ETE: 66.500 Água bruta: 5.200-40.900 Água potável: nd	
Estigmasterol	Esgoto: 309.000 Efluente da ETE: 1.958.000 Água bruta: 5.700-85.500 Água potável: nd	
Progesterona	Esgoto: 3.600 Efluente da ETE: 2.900 Água bruta: 1.400-4.200 Água potável: 1.100-1.500	
	Água bruta: 87-195	
Levonorgestrel	Água bruta: 641-663	RAIMUNDO, 2007
Sedimento (µg/g)		
Esteróides totais	<0,010-8,077	JOAQUIM, 2009

Grupo dos parabenos

A legislação brasileira permite o uso de alguns tipos de conservantes químicos em alimentos, fármacos, produtos de beleza, dentro de uma dosagem máxima. O contato de crianças com essas substâncias é temerário devido aos potenciais efeitos nocivos. Entretanto, a presença de parabenos em formulações farmacêuticas mais consumidas no Brasil, principalmente as de uso pediátrico e de venda livre, é muito comum (BALBANI et al, 2006; SILVA et al, 2008). Algumas empresas fabricantes de cosméticos têm eliminado gradualmente os parabenos na composição de seus produtos⁴. A concentração de metilparabeno em adoçantes dietéticos comerciais varia entre 458,63-467,21 mg/Kg (PETRUCI, 2009).

Aplicação do Tier 0

A aplicação de medidas de ação corretivas a partir de uma análise de risco pode ser estruturada conforme a metodologia americana RBCA (Risk Based Corrective Action), incorporando etapas sucessivas de avaliação de risco e tomadas de decisão. As análises são divididas em vários níveis denominados Tier, de 0 a 4. A

⁴ http://www2.natura.net/Web/Br/relatorios_anuais/src/perfil_metas.asp

aplicação do Tier 0 baseou-se na análise de risco de exposição combinada para múltiplas substâncias químicas, desenvolvido por MEEK et. al (2011). O problema foi formulado a partir das questões 1 a 4.

1. Qual é a natureza da exposição?

Foi considerada a exposição por diversos meios e através da inalação e ingestão oral, principalmente devido à falta de dados (por exemplo, para contato dermal).

2. A exposição é provável levando em conta o contexto?

Sim, pois conforme o levantamento bibliográfico realizado os contaminantes vêm sendo detectados no meio ambiente. Entretanto, trata-se de dados pontuais.

3. Existe a probabilidade de co-exposição dentro de um período relevante?

Sim, considerando que os contaminantes químicos vêm sendo detectados em diferentes matrizes ambientais, oriundos de fontes de contaminação existentes há algum tempo.

4. Qual a fundamentação para considerar esses compostos dentro de uma exposição combinada?

Embora se trate de um cenário hipotético, algumas das substâncias consideradas foram detectadas em diversos compartimentos ambientais, nos alimentos e/ou na água potável. Tudo isso indica que a exposição combinada pode estar acontecendo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo de caso (1): risco para a saúde humana, efeitos tóxicos

Para o cálculo da dose potencial e para estimativa de risco foi utilizada como referência a metodologia da EPA (1992) e os conceitos propostos por MEEK et al. (2011). Foram selecionadas algumas substâncias químicas das Tabelas 1 a 9, considerando-se as maiores concentrações detectadas nas matrizes ambientais, e o estudo de caso voltou-se para exposição em crianças, situação de maior consumo. Foi considerado consumo de pescado (Aldrin), 7,1 g/dia e de peito de frango (DEHP), 7,1 g/dia, com periodicidade de exposição de 75 dias/ano alternadamente, segundo o consumo máximo em NARDOCCI (2011). Para o consumo de chá com a presença de fluoranteno foram usados os dados de CAMARGO & TOLEDO (2002), para consumo médio/ pessoa.dia. Assumiu-se peso de massa corporal de 18 kg (idade 3-6 anos), tempo de exposição (TE) de 9 anos (FREITAS, 2000). O cálculo da exposição foi feito através da equação (1):

$$\text{Exposição} = C \times TC \times TE / PC \times TA$$

Equação (1)

Onde:

C: concentração da substância no meio ambiente

TC: Taxa de contato (exemplo, litros por dia)

TE: Tempo de duração e frequência de exposição (dias por ano)

PC: peso corporal

TA: período sob o qual a exposição ocorre (dias)

Os resultados dos cálculos são apresentados na Tabela 4. A seleção das substâncias seguiu as seguintes premissas: (a) existência de dados de concentração no meio ambiente e/ou em alimentos e água potável; (b) dados de dose de referência; e, (c) substâncias para as quais existem evidências de que o efeito tóxico ocorre para um mesmo órgão, no caso, o fígado. A partir da obtenção da dose de exposição foi calculado o Índice de Perigo (IP), conforme a equação (2). É importante frisar que a presente abordagem é conservativa e semiquantitativa, pois a base de dados não permite maior precisão. Assumiu-se que os efeitos são aditivos. As doses de referência de exposição foram obtidos no site da Agency for Toxic Substances e Disease Registry (ATSDR)⁵ e da EPA⁶.

$$IP = \text{Exposição}_1/DR_1 + \text{Exposição}_2/DR_2 + \text{Exposição}_3/DR_3$$

Equação (2)

Tabela 4. Resultados: risco toxicológico

⁵ <http://www.atsdr.cdc.gov>

⁶ <http://www.epa.gov/iris/>

Substância	Via de exposição	Concentração	Exposição	DR	IP
1. Aldrin	oral	2,47 mg/kg	1,48E ⁻⁸	3E ⁻⁵	0,00049
2. DEHP	oral	331,53 mg/kg	1,99E ⁻²	2E ⁻²	0,99521
3. Fluoranteno	oral	0,00031 mg/kg	2E ⁻⁵	4E ⁻²	0,00050
IP da mistura					0,99620

O Índice de Perigo para a exposição combinada possível de ser encontrada em uma dieta típica brasileira é igual a 0,99620.

Estudo de caso (2): potencial de estrogenicidade.

A análise da representatividade quanto a presença dessas substâncias no meio ambiente e a exposição devem passar obrigatoriamente por três questões, conforme KROES et al. (2000):

1. Qual o tipo de exposição?
2. A estrogenicidade (potencia biológica de ação estrogênica) dessas substâncias é comparável à de hormônios naturais?
3. Tendo em vista a exposição cumulativa ambiental a estrógenos naturais e fitoestrógenos, e levando em consideração a estrogenicidade dessas substâncias, o risco à saúde humana é significante?

A estrogenicidade é a capacidade que uma substância tem de acoplar-se ao receptor celular de estrogênio de um determinado órgão alvo, desencadeando uma resposta biológica equivalente a de um hormônio natural. Esta medida é equivalente a quantidade de estradiol que seria necessário para a mesma resposta (FERREIRA, 2008). Por exemplo, a concentração de estrona é equivalente a 0,5 equivalentes de E2, o que quer dizer que uma mesma concentração de Estrona tem metade da potência estrogênica em comparação ao estradiol.

Para o cálculo de exposição a IE foi utilizada a Equação (1), e considerados os maiores valores de concentração das Tabelas 1 a 9, para as substâncias com potencial interferência endócrina. A estrogenicidade foi calculada a partir de dados da literatura (KROES et 2000; SODRÉ et al, 2007). Não é possível calcular o risco para a ingestão de desreguladores endócrinos e sua ação estrogênica em seres humanos. Por isso, o consumo de fitoestrógenos em duas dietas foi incluído para efeito de comparação, obtidos a partir do trabalho realizado por FORTES et al.71 (2007). O caso (1) trata-se de uma dieta rica em fitoestrógenos (consumo de aproximadamente 40 mg/dia) por uma criança de 4,75 anos, com indícios de telarca precoce. O caso (2) refere-se ao consumo médio de 3 mg/pessoa.dia, dieta atribuída a alimentação essencialmente vegetariana. Os resultados encontram-se disponíveis na Tabela 4.

A exposição total para as substâncias 1 a 8 nas concentrações consideradas foi estimada em 0,4 µg/dia equivalentes de E2. Observando-se as ingestões para fitoestrógenos é possível verificar que mesmo na dieta mais moderada (caso 2) a exposição à estrogenicidade é maior do que para as demais exposições de origem antrópica.

Tabela 4. Resultados: potencial de estrogenicidade

Substância	Via de exposição	Concentração	DR	PE
1. EE2	Água potável	472 ng/L	5E ⁻⁵	8E ⁻⁵
2. Nonilfenol	Água potável	15,2 ng/L	2E ⁻⁶	2E ⁻¹⁰
3. HCH	Água potável	0,03 ng/L	3E ⁻⁹	3E ⁻²¹
4. Dieldrin	Água potável	0,033 ng/L	4E ⁻⁹	4E ⁻²¹
5. Endosulfan	Água potável	0,026 ng/L	3E ⁻⁹	3E ⁻²¹
6. Aldrin	Água potável	0,032 ng/L	4E ⁻⁹	4E ⁻²¹
7. Heptacloro	Água potável	0,028 ng/L	3E ⁻⁹	3E ⁻²¹
8. DDT	Água potável	0,027 ng/L	2E ⁻⁹	3E ⁻²¹
Fitoestrógenos (caso 1)	Alimentação	-	44E ⁻⁸	4,5E ⁻³
Fitoestrógenos (caso 2)	Alimentação	-	3	3E ⁻⁴
Potencial estrogenicidade total – apenas substâncias 1 a 8 (mg/pessoa.dia)				4E ⁻⁴

Em um estudo realizado por STANFORD et al (2010) a atividade estrogênica medida na água para consumo humano se apresentou entre 4 a 21.000 menor que a detectada em alimentos típicos da dieta americana. A exposição aos desreguladores endócrinos presente no ar pode ser ainda maior.

É importante salientar que os dados de estrogenicidade equivalente possuem uma incerteza associada ao método analítico, tais como técnicas *in vivo* e *in vitro*, e das condições em que foram realizados os testes.

CONCLUSÕES

O presente artigo apresentou dois cenários hipotéticos de exposição combinada a múltiplos contaminantes, a ocorrência de doses aditivas e os riscos à saúde considerando um grupo mais sensível, ou seja, crianças. O objetivo foi obter resultados conservadores que abarcassem as incertezas dos dados e dos métodos. Foram utilizadas ferramentas simples e semiquantitativas de análise de risco, que permitiram relacionar o nível de contaminação ambiental com os potenciais efeitos à saúde pública de forma numérica, a partir de indicadores relativamente simples.

A partir do levantamento dos dados quanto ao panorama da qualidade ambiental no Brasil é possível inferir que a co-exposição a múltiplos contaminantes pode estar ocorrendo para algumas situações, o qual pode ser um fator de risco importante, e deve ser considerada quando da definição de limites reguladores para a saúde pública e meio ambiente. Atualmente a maioria das concentrações limites para a definição de padrões ambientais e de saúde pública é originária de leis internacionais, sendo que as características de exposição regional, estilo de vida, dieta e padrão de consumo não são considerados ou ao menos estimados (NARDOCCI, 2010).

Além disso, os limites de concentração consideram tão somente o efeito individual dos contaminantes, e não necessariamente as várias possibilidades de exposição (ingestão, inalação e contato dermal, por exemplo) (WHO, 2011).

Para exemplificar, citamos o cenário de exposições por diversas fontes e/ou rotas diferentes para os ftalatos: BARROS (2010) estimou a exposição oral em relação a cinco tipos de alimentos mais consumidos e passíveis de acondicionamento em filmes de poli-(cloro de vinila) em 37 vezes maior para o adipato de di-(2-etil-hexila) (DEHA) e 1.779 vezes maior para o ftalato de di-(2-etil-hexila) (DEHP) para o pior caso - em relação ao limite de migração específica (LME). A poeira doméstica é outra importante fonte de exposição. SCAPIN (2010) detectou concentrações de até 11.663 µg/g para o DEHP em amostras coletadas em regiões da capital paulista. Esta concentração é 693 vezes maior que o valor orientador da Companhia de Saneamento Ambiental (CETESB) para solo. Entretanto, no Brasil não existe limite para ftalatos em água potável ou corpos d'água. Em um estudo realizado por BAI et al. (2009 apud NARDOCCI, 2010) na China, os autores revelam que 70% da contribuição a exposição diária ao composto benzo[a]pireno ocorre no interior das residências.

O reconhecimento da ocorrência de exposição combinada e a necessidade de análise quanto à representatividade de cada uma das potenciais rotas permite uma hierarquização de ações em saúde pública e meio ambiente, de forma integrada, conforme sua importância e prioridade. Recomenda-se, portanto, uma reflexão quanto à fragilidade conceitual em se considerar tão simplesmente o efeito isolado e a exposição individual, perante as evidências que vêm sendo apresentadas quanto ao complexo cenário de exposição e contaminação ambiental.

Referências bibliográficas

1. WHO -World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Report. Geneva; 2011.
2. Arcaro KF, Vakharia DD, Yang Y, Gierthy JF. Lack of synergy by mixtures of weakly estrogenic hydroxylated polychlorinated biphenyls and pesticides. *Environ Health Perspect.* 1998 Supl 4;106:1041-6.
3. Rajapakse N, Ong D, Kortenkamp A. Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroids estrogens. *Toxicol Sci.* 2011;60:296-304.
4. Xie L, Thripleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, et al. Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicol Sci.* 2005;87(2):391-8.
5. Kortenkamp A, Faust M, Schoize M, Backhaus T. Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environ Health Perspect.* 2007 Supl 1 115:106-14.
6. Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* 2007 Supl 1 115:98-105.
7. Rappaport SM, Smith MT. Environment and disease risks. *Science.* 2011;330:460-1. [acesso em 16 jun 2011]. Disponível em: www.sciencemag.org

8. Nardocci AC. Avaliação probabilística de riscos da exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) para a população da cidade de São Paulo. [Tese de livre-docência na internet] Faculdade de Saúde Pública da USP; 2010 [acesso em 13 jul 2011]. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/.../6/...//TeseLDProfaAdelaideCassiaNardocci.pdf
9. Meek ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;60:S1-S14.
10. Alexander J, Hetland RB, Vikse R, Dybing E, Eriksen GS, Farstad W et al. Combined toxic effects of multiple chemical exposures – opinion of the scientific steering committee of the norwegian.[Relatório na internet]. Oslo; 2008. [acesso em 26 jul 2011]. Disponível em www.vkm.no/dav/15ec300082.pdf
11. Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran LA, Walker R et al. Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food hem Toxicol.* 2000;38:255-312.
12. Ghiselli, G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento publico na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP). [Tese de doutorado na internet]. Campinas: Instituto de Química da UNICAMP; 2006 [acesso em 25 set 2007]. Disponível em: www.biq.igq.unicamp.br/arquivos/teses/ficha71345.htm
13. Silva RC, Meurer EC, Eberlin MN, Augusto F. Determination of phthalates in water using fiber introduction mass spectrometry. *Analyst* [periódico na internet] 2005 [acesso em 13 Jul 2011];130:188-192. Disponível em: <http://pubs.rsc.org>
14. Raimundo CCM. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia. [Dissertação de mestrado na internet]. Campinas: Instituto de Química da UNICAMP; 2007 [acesso em 28 jun 2011]. Disponível em: www.biq.igq.unicamp.br/arquivos/teses/vtIs000419516.pdf
15. Paiva FV, Souza NC, Van Haandel AC. Identificação de compostos orgânicos e farmacêuticos em esgoto hospitalar utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa. *Eng Sanit Amb* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 3 jul 2011];16:37-44. Disponível em: www.scielo.br/pdf/esa/v16n1/a07v16n1.pdf
16. Loureiro RI. A importância e ocorrência de ftalatos em água potável e no ecossistema da baía de Guanabara. [Tese de doutorado na internet]. Rio de Janeiro: Departamento de química da PUC-RJ; 2002 [acesso em 14 jul 2011]. Disponível em: http://www2.dbd.puc-rio.br/pergamum/tesesabertas/5000116951_02_pretexto.pdf
17. Barros HD. Estudo da exposição do consumidor aos plastificantes ftalato e adipato de Di-(2-Etil-Hexila) adicionados a filmes de PVC, utilizados para acondicionamento de alimentos gordurosos. [Tese de doutorado na internet]. Rio de Janeiro: Instituto nacional de controle da qualidade em saúde da FIOCRUZ, 2010 [acesso em 14 jul 2011]. Disponível em: www.teses.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=307
18. Scapin VO. Avaliação da contaminação por elementos inorgânicos e ésteres ftálicos em poeira doméstica da região metropolitana de São Paulo. [Tese de doutorado na internet]. São Paulo: Instituto de pesquisas energéticas e nucleares da USP; 2009 [acesso em 14 jul 2011]. Disponível em: www.pelicano.ipen.br/PosG30/.../Valdirene%20de%20Oliveira%20Scapin_D.pdf
19. Leandro FZ. Bisfenol A: validação de método e ocorrência em água superficial e tratada da cidade de Araraquara. [Dissertação de mestrado na internet]. Araraquara: Instituto de Química da UNESP; 2006 [acesso em 5 jul 2011]. Disponível em: www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp053061.pdf
20. Sodr e FF, Locatelli MAF, Jardim WF. Identificação e quantificação de interferentes endócrinos em água potável na cidade de Campinas-SP. In: Anais da 30ª Reunião anual da sociedade brasileira de química [evento na internet]; 2007. Águas de Lindóia, BR. [acesso em 13 mai 2008]. Disponível em: www.sec.sbg.org.br/cdrom/30ra/resumos/T1334-1.pdf
21. Gerolin ERR. Ocorrência e remoção de disruptores endócrinos em águas utilizadas para abastecimento público de Campinas e Sumaré – São Paulo. [Tese de doutorado na internet]. Campinas: Faculdade de engenharia civil, arquitetura e urbanismo; 2008 [acesso em 20 jun 2011]. Disponível em: www.libdigi.unicamp.br/document/?down=000436059
22. Moreira DS, Aquino SF, Afonso RJ, Santos EP, de Pádua VL. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. *Environ Technol.* 2009;30(10):1041-9.
23. Pereira LA, Petersen GO, Leite CE, Teixeira AC, Vargas VMF, Thiesen FV. Avaliação da exposição ao pentaclorofenol na população do município de Triunfo-RS. In: Anais do X salão de iniciação científica da PUCRS [artigo na internet]. 2009; Porto Alegre, BR. Porto Alegre: PUCRS; 2009 [acesso em 4 jul 2011]. Disponível em: www.pucrs.br/edipucrs/...da.../70930-LIDIANE_ARNDT_PEREIRA.pdf

24. Souza DZ. A variação sazonal na concentração de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e material particulado MP₁₀ na atmosfera de São Paulo. [Dissertação de mestrado na internet]. São Paulo: Instituto de pesquisas energéticas e nucleares da USP; 2006 [acesso em 20 jun 2011]. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/.../DavidZacariasSouza.pdf
25. Tavares Júnior M. Determinação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em ar ambiente de terminal de ônibus em Londrina-Paraná. [Dissertação de mestrado na internet]. Londrina: Instituto de química da UEL; 2003 [acesso em 23 jul 2011]. Disponível em: www.uel.br/pos/quimica/arquivos/moacir_junior.pdf
26. Cristale J. Influência da queima de cana-de-açúcar na presença de HPAs em ambiente residencial. [Dissertação de mestrado na internet]. Araraquara: Instituto de química da UNESP; 2008 [acesso em 23 jul 2011]. Disponível em: www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/biq/.../cristale_j_me_araiq.pdf
27. Souza RAS. Metais pesados e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos em solos após dois anos da aplicação de composto de lixo e lodo de esgoto. [Tese de doutorado na internet]. Porto Alegre: Faculdade de agronomia da UFRGS, 2010 [acesso em 24 jul 2011]. Disponível em: www.lume.ufrgs.br/handle/10183/17872
28. Bourotte C, Forti MC, Lucas Y, Melfi AJ. Comparison of polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs) concentrations in urban and natural forest soils in the atlantic forest (São Paulo State). *An Acad Bras Cienc* [periódico na internet] 2009 [acesso em 25 jun 2011];81(1):127-136. Disponível em: www.scielo.br/pdf/aabc/v81n1/a13v81n1.pdf
29. Fujita CK. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) em solo: validação de método e avaliação da influência da queima de cana-de-açúcar na região de Araraquara. [Dissertação de mestrado na internet]. Araraquara: Instituto de química da UNESP; 2009 [acesso em 9 jul 2011]. Disponível em: www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/biq/.../fujita_ck_me_araiq.pdf
30. Camargo MCR. Avaliação da ingestão de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos através da dieta. [Tese de doutorado]. Campinas: Faculdade de engenharia de alimentos da UNICAMP, 2000.
31. Camargo MCR, Toledo MCF. Chá-mate e café como fontes de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) na dieta da população de Campinas. *Ciênc Tecnol Aliment* [periódico na internet]. 2002 [acesso em 20 jun 2011];22(1): 49-53. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-20612002000100009&script=sci_arttext
32. Torres JPM, Malm O, Vieira EDR, Japenga J, Koopmans GF. Organic micropollutants on river sediments from Rio de Janeiro State, Southeast Brazil. *Cad Saúde Pública* [periódico na internet]. 2002 [acesso em 10 jul 2011];18(2):477-488. Disponível em: www.scielosp.org/pdf/csp/v18n2/8276.pdf
33. Azeredo A. Determinação de benzo[a]pireno em pescados comercializados em Campinas-SP. [Dissertação de mestrado na internet]. Campinas: Faculdade de engenharia de alimentos da UNICAMP; 2001 [acesso em 15 jul 2011]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612006000100015
34. Costa AF. Avaliação da contaminação humana por hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs): 1-Hidroxipireno urinário. [Dissertação de mestrado na internet]. Rio de Janeiro: Centro de estudos de saúde do trabalhador e ecologia humana da FIOCRUZ; 2001 [acesso em 20 jul 2011]. Disponível em: www.portaldeseres.iciet.fiocruz.br/pdf/FIOCRUZ/2001/costaafm/capa.pdf
35. Braga AMCB. Dioxinas, furanos e PCBs em leite humano no Brasil. [Tese de doutorado na internet]. Campinas: Faculdade de ciências médicas da UNICAMP, 2003 [acesso em 9 jul 2011]. Disponível em: www.cutter.unicamp.br/document/?down=vtls000376714
36. Kowalski CH, Costa JGC, Godoy HT, Augusto F. Determination of polychlorinated biphenyls in brazilian breast milk samples using solid-phase microextraction and gas chromatography-electron capture detection. *J Braz Chem Soc* [periódico na internet]. 2010;21(3):502-509. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532010000300016&script=sci_abstract
37. Miranda ALC. Bioacumulação de poluentes organopersistentes (POPs) em traíra (*Hoplias malabaricus*) e seus efeitos *in vitro* em células do sistema imune de carpa (*Cyprinus carpio*). [Dissertação de mestrado na internet]. Curitiba: Departamento de biologia celular da UFP; 2006 [acesso em 20 jul 2011]. Disponível em: <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/7833/ANNA%20L%20C%20ACIA%20COSTA%20DE%20MIRANDA%201.pdf>
38. Assunção JV, Pesquero CR, Carvalho LRF. Níveis de dioxinas e furanos na atmosfera da cidade de São Paulo merecem atenção. In: Anais de Global conference: building a sustainable world IUAPPA/ABEPPOLAR [artigo na internet]; 2002; São Paulo, BR [acesso em 15 jun 2011]. Disponível em: www.upan.org.br/dioxinas/dioxinas_sp.pdf
39. Nóbrega RP. Investigação de dioxinas, furanos e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos no material particulado e gases emitidos por motores diesel. 2007. 117 p. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Faculdade de saúde pública da Universidade de São Paulo, São Paulo.

40. Rissato SR, Libânio M, Giafferis GP, Gerenutti M. Determinação de pesticidas organoclorados em água de manancial, água potável e solo na região de Bauru (SP) [periódico na internet]. *Quim Nova* [acesso em 23 jul 2011]. 2004;27(5):739-743. Disponível em: www.scielo.br/pdf/qn/v27n5/a12v27n5.pdf
41. Azevedo DA, Gerchon E, Reis EO. Monitoring of pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons in water from Paraíba do Sul river, Brazil. *J Braz Chem Soc* [periódico na internet]. 2004 [acesso em 10 jun 2011];15(2):292-299. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532004000200021&script=sci_arttext
42. Marques MN. Avaliação do impacto de agrotóxicos em áreas de proteção ambiental, pertencentes à bacia hidrográfica do rio Ribeira de Iguape, São Paulo. Uma contribuição à análise crítica da legislação sobre o padrão de potabilidade. [Tese de doutorado na internet]. São Paulo: Instituto de pesquisas energéticas e nucleares da USP; 2005 [acesso em 5 jul 2011]. Disponível em: www.teses.usp.br
43. Souza V. Avaliação da contaminação de águas por resíduos de pesticidas em áreas de cultura de algodão: região de Primavera do Leste – MT. [Tese de doutorado na internet]. Campinas: Instituto de química da UNICAMP; 2006 [acesso em 9 jul 2011]. Disponível em: http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/biq/33004030072P8/2009/carbo_1_dr_araiq.pdf
44. Palhano FMMS. Resíduos de pesticidas e trihalometanos em águas de abastecimento do Rio Dourados/Dourados-MS. [Dissertação de mestrado na internet]. Campo Grande: Centro de ciências exatas e tecnologia da UFMS; 2002 [acesso em 14 jun 2011]. Disponível em: <https://sistemas.ufms.br/sigpos/portal/trabalhos/download/37/cursoid:33>
45. Saldanha GC, Bastos WR, Torres JPM, Malm Olaf. DDT in fishes and soils of lakes from Brazilian Amazon: case study of Puruzinho lake (Amazon, Brazil). *J Braz Chem Soc* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 23 mai 2011];21:306-311. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532010000200016&script=sci_abstract
46. ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análises de resíduos agrotóxicos em alimentos (PARA). Relatório técnico na internet. Brasília; 2009 [acesso em 4 jul 2011]. Disponível em: www.anvisa.gov.br
47. Castro IM, Rodrigues MG, Godoy RLO, Quintero LMC, Carvalho LMJ. Efeitos de tratamentos diferenciados no plantio de banana var. prata-anã através da quantificação de resíduos de carbofuran. *Rev Bras Frutic* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 1 ago 2011];27(1):40-42. Disponível em www.scielo.br/pdf/rbf/v27n1/24561.pdf
48. Gomes APD, Oliveira WRM, Tanure EL, Fiorini JE, Oliveira NMS. Análise de carga contaminante de agrotóxicos e bactérias em peixes da represa de Furnas. *Rev Bras Medic* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 14 jun 2011];67(11):400-404. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4471
49. Faria VHF, Dias BM, Costa MCM, Silva VR, Drummond AL, Franco VP *et al.* Avaliação de resíduos de agrotóxicos em polpas de morango industrializadas. *Rev Ecotoxicol Meio Amb* [periódico na internet]. 2009 [acesso em 11 jul 2011];10:49-56. Disponível em: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3182256>
50. D'Amato C, Torres JPM, Malm O. Determinação de Σ DDT encontradas em peixes cosméticos de diferentes áreas da Amazônia brasileira. *Oecologia* [periódico na internet]. 2007 [acesso em 7 jun 2011];11(2):202-212. Disponível em: <http://www.oecologiaaustralis.org/ojs/index.php/oa/article/viewArticle/179>
51. Mesquita SA. Avaliação da contaminação do leite materno por pesticidas organoclorados persistentes em mulheres doadoras do banco de leite do Instituto Fernandes Figueira, RJ. [Dissertação de mestrado na internet]. Rio de Janeiro: Escola nacional de saúde pública da FIOCRUZ; 2001 [acesso em 20 set 2008]. Disponível em: <http://teses.iciet.fiocruz.br/pdf/mesquitasam.pdf>
52. Delgado IF, Barretto HHC, Kussumi TA, Alleluia IB, Baggio CA, Paumgarten FJR. Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of greater metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública* [periódico na internet]. 2002 [acesso em 4 jul 2011];18(2):519-524. Disponível em: www.scielo.br/pdf/csp/v18n2/8281.pdf
53. Santos MLA. Pólen coletado por *Apis mellifera* no diagnóstico da poluição ambiental causada por praguicidas e metais no Brasil. [Tese de doutorado na internet]. Botucatu: Faculdade de medicina veterinária e zootecnia da UNESP; 2005 [acesso em 5 mai 2011]. Disponível em: <http://acervodigital.unesp.br/handle/123456789/29392>
54. Reis Filho RW. Hormônios estrógenos no rio do Monjolinho, São Carlos – SP: uma avaliação da problemática dos desreguladores endócrinos ambientais. [Tese de doutorado na internet]. São Carlos: Escola de engenharia de São Carlos, USP; 2005 [acesso em 13 ago 2008]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/18/18139/tde-17112008-135622/es.php>
55. Torres NH. Monitoração de resíduos dos hormônios 17 α -etinilestradiol, 17 β -estradiol e estriol em águas de abastecimento urbano da cidade de Piracicaba, SP. [Dissertação de mestrado na internet]. Piracicaba:

- Centro de energia nuclear na agricultura da USP; 2009 [acesso em 6 jul 2011]. Disponível em: <http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/vtIs000419516.pdf>
56. Almeida GA, Weber RR. Fármacos na represa Billings. *Rev Saúde Amb* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 27 jul 2011];6(2):7-13. Disponível em: <http://rdigital.univille.rct-sc.br/index.php/RSA/article/viewFile/72/115>
57. Paiva FV, Souza NC, Van Haandel AC. Identificação de compostos orgânicos e farmacêuticos em esgoto hospitalar utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa. *Eng Sanit Ambient* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 20 jul 2011];16(1): 37-44. Disponível em: www.scielo.br/pdf/esa/v16n1/a07v16n1.pdf
58. Vargas GDLP. Tratamento terciário de esgoto sanitário através de processos oxidativos avançados para a obtenção de águas de reuso. [Tese de doutorado na internet]. Florianópolis: Departamento de engenharia química e engenharia de alimentos da UFSC; 2008[acesso em 14 jul 2011]. Disponível em: <http://www2.eng.ufsc.br/teses/d051.pdf>
59. Froehner S, Rosa EC, Botelho D, Machado KS, Monich Carla. Ocorrência de cafeína e galaxolida no rio Barigui-Curitiba: indicação de poluição por esgotos domésticos. In: Anais da 32ª reunião anual da sociedade brasileira de química [evento na internet]; 2009. Fortaleza, BR [acesso em 7 jul 2011]. Disponível em: <http://sec.s bq.org.br/cdrom/32ra/resumos/T0023-1.pdf>
60. Falone SZ. Desenvolvimento de métodos para determinação do hormônio 17 α -metiltestosterona em amostras de água e de sedimentos de piscicultura: ensaios ecotoxicológicos com cladóceros. [Tese de doutorado na internet]. São Carlos: Escola de engenharia de São Carlos da USP; 2007 [acesso em 5 jun 2011]. Disponível em: <http://www. teses.usp.br/teses/disponiveis/18/18139/tde-09042008-133314/publico/TeseSandraZagoFalone.pdf>
61. Nascimento GGF, Maestro V, Campos MSP. Ocorrência de resíduos de antibióticos no leite comercializado em Piracicaba, SP. *Cienc Tecnol Aliment* [periódico na internet]; 2007 [acesso em 20 jun 2011];27(2):391-393. Disponível em: www.scielo.br/pdf/cta/v27n2/30.pdf
62. Lopes C, Sathler J, Souza AO, Pereira FR, Póvoa HCC, Arêdes E. [Análise microbiológica e detecção de resíduos de antibióticos em queijo minas frescal comercializado no município de Muriaé - MG e região]. Anais da 58ª reunião anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência [evento na internet]; 2006. Florianópolis, BR [acesso em 13 jun 2011]. [Resumo 1018]. Disponível em: http://www.s bpcnet.org.br/livro/58ra/SENIOR/RESUMOS/resumo_1018.html
63. Lopes GL, Marchi MRR, Souza JBG, Moura JA. Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal – São Paulo. *Quim Nova* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 4 jun 2011];33(3):639-643. Disponível em: www.scielo.br/pdf/qn/v33n3/29.pdf
64. Joaquim LFJ. Estudo da qualidade do sedimento através de teste de toxicidade e marcadores de esgoto na enseada de Ubatuba – SP, Brasil. Influência do aumento da população de veraneio. [Dissertação de mestrado na internet]. São Paulo: Instituto oceanográfico da USP; 2009 [acesso em 3 jun 2011]. Disponível em: <http://www. teses.usp.br/teses/disponiveis/21/21131/tde-13052010-093024/en.php>
65. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev Bras Otorrinolaringologia* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 3 jun 2011];72(3):400-6. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rboto/v72n3/a18v72n3.pdf
66. Silva AVA, Fonseca SGC, Arrais PSD, Francelino EV. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol. 44, nº 3, jul/set, 2008.
67. Petrucci JFS. Determinação de conservantes e contaminantes em alimentos e bebidas por eletroforese capilar. [Dissertação de mestrado na internet]. Araraquara: Instituto de química da UNESP; 2009 [acesso em 20 jul 2011]. Disponível em: http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/biq/33004030072P8/2009/petrucci_jfs_me_araiq.pdf
68. EPA-Environmental Protection Agency. Guidelines for exposure assessment. Report. Washington DC; 1992 [acesso em 23 jun 2011]. (EPA/600/Z-92/001, May 1992). Disponível em: www.epa.gov.br
69. Freitas CM. Exercício prático de avaliação e gerenciamento de riscos: o caso dos trabalhadores expostos ao benzeno no Brasil. Report. Brasília; 2000 [acesso em 20 jul 2011]. Disponível em: <http://www.bvsde.paho.org/>
70. Ferreira MGM. Remoção da atividade estrogênica de 17 β -estradiol e de 17 α -etinilestradiol pelos processos de ozonização e O₃/H₂O₂. [Tese de doutorado na internet]. Rio de Janeiro: Instituto Alberto Luiz Coimbra de pós-graduação e pesquisa em engenharia da UFRJ; 2008 [acesso em 2 jul 2011]. Disponível em: http://teses.ufrj.br/COPPE_D/MilenaGuedesManieroFerreira.pdf
71. Fortes EM, Malerba MI, Luchin PD, Sugawara EK, Sumodjo L, Ribeiro Neto LM et al. Ingestão excessiva de fitoestrógenos e telarca precoce: relato de caso com possível correlação. *Arq Bras Endocrinol*

Metab [periódico na internet]. 2007 [acesso em 5 mai 2008];51(3):500-503. Disponível em: www.scielo.br/pdf/abem/v51n3/a21v51n3.pdf

72. Stanford BD, Snyder SA, Trenholm RA, Holady JC, Wanderford BJ. Estrogenic activity of US drinking waters: a relative exposure comparison. *J Am Water Works Assoc.* 2010;102(11):55-65.