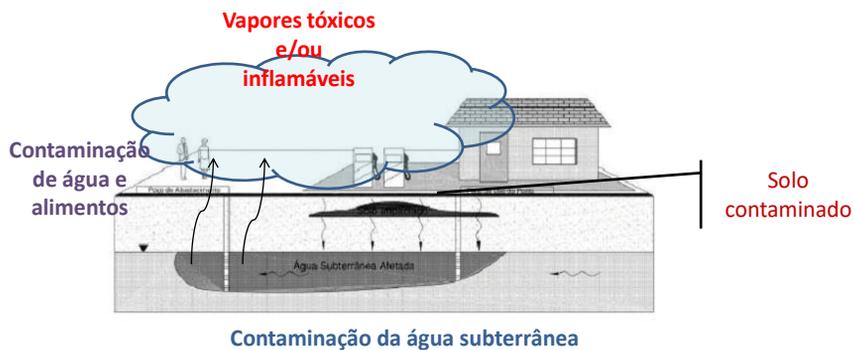


AVALIAÇÃO DE RISCO DA EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS PERIGOSAS

Profa. Dra. Adelaide Cassia Nardocci
 Faculdade de Saúde Pública da USP

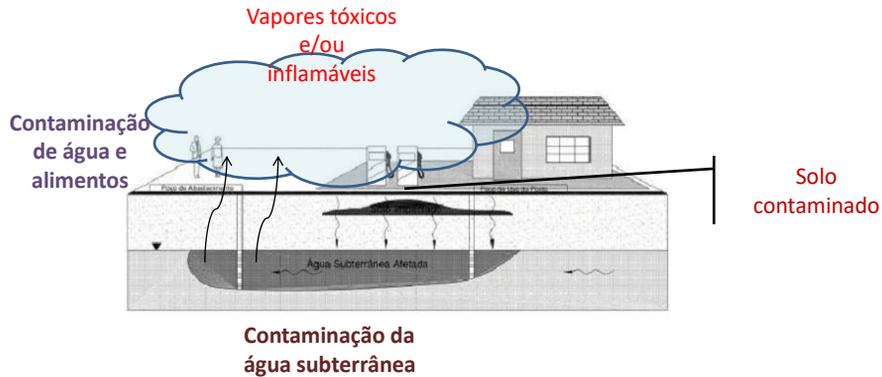
ÁREAS CONTAMINADAS:



local ou terreno onde há comprovadamente poluição ou contaminação causada pela introdução de quaisquer substâncias ou resíduos que nela tenham sido depositados, acumulados, armazenados, enterrados ou infiltrados de forma planejada, acidental ou até mesmo natural.

RISCOS À SAÚDE HUMANA:

Efeitos imediatos - incêndios, explosões, intoxicações agudas – mortes e lesões graves



Efeitos de longo prazo - exposições crônicas – efeitos de longo prazo

EFEITOS IMEDIATOS



EFEITOS DE LONGO PRAZO

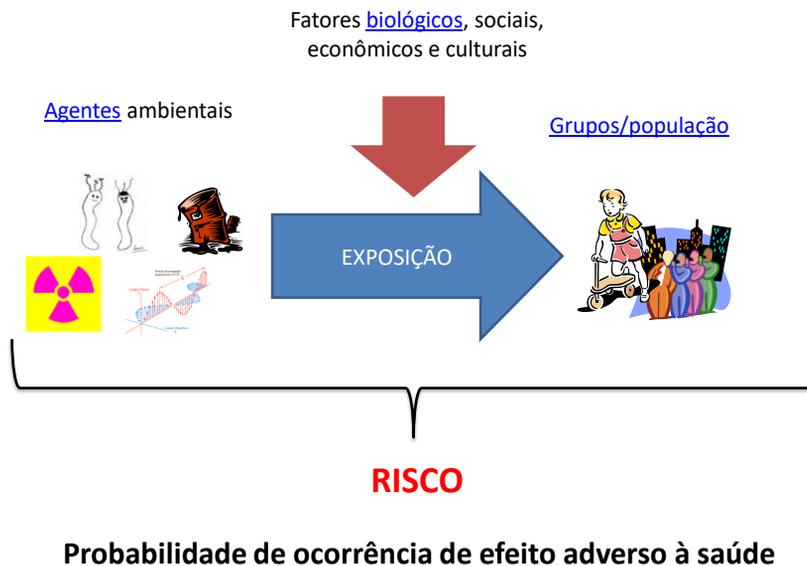
EXPOSIÇÕES CRÔNICAS À BAIXAS TAXA DE DOSE

Pequenas concentrações de substâncias químicas presentes no ar, no solo, alimentos e água de consumo humano - exposição das pessoas (adultos e crianças) durante **longo período** ou **todo o tempo de vida**.

EFEITOS SISTÊMICOS
 (neurológicos, reprodutivos, endócrinos, desenvolvimento, etc..)

EFEITOS CARCINOGÊNICOS

PEQUENOS INCREMENTOS DE RISCO

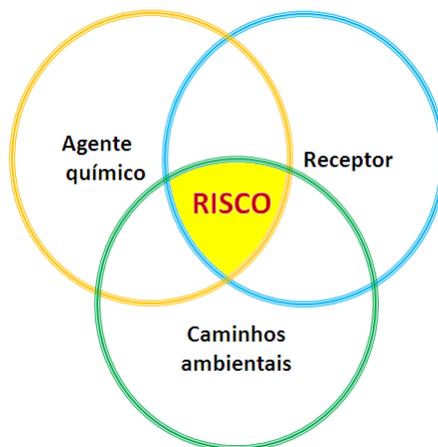


RISCO ≠ PERIGO

Perigo – QUALITATIVO

Risco: **QUANTITATIVO**
 PROBABILÍSTICO
 ADMENSIONAL

COMPONENTES DO RISCO

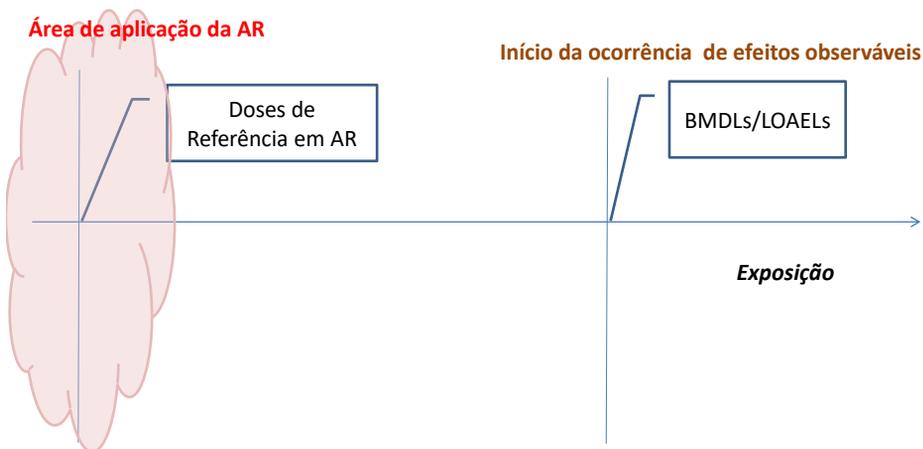


MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE RISCOS

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS	AValiaÇÃO DE RISCOS	BIOMARCADORES
Estudo da distribuição e determinantes de estados ou eventos relacionados à saúde em populações específicas e a aplicação deste estudo no controle dos problemas de saúde (Last, 1983)	Estudo das características dos agentes, do ambiente e das suas inter-relações e a previsão dos possíveis efeitos sobre a saúde humana. (Nardocci, 2009)	Evento biológico (substância, estrutura ou processo) que influenciam ou predigam a informação sobre a ocorrência de efeito adverso. (WHO, 2001)
“observação das ocorrências (agravos à saúde)”	RISCO - “probabilidade de ocorrência”	exposição, efeito ou suscetibilidade
Possibilitam a medida direta do risco	Utilizam modelos - medida indireta do risco	Medida direta na população exposta
Necessitam da observação do agravo – adequados para valores de risco elevados ($\sim 10^{-3}$)	<u>Não necessitam da observação do agravo</u> – adequados para valores de risco $< 10^{-4}$	Necessitam da exposição; Envolvem e medidas diretas na população – limitações éticas e técnicas .



EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS



O que é uma avaliação de riscos?

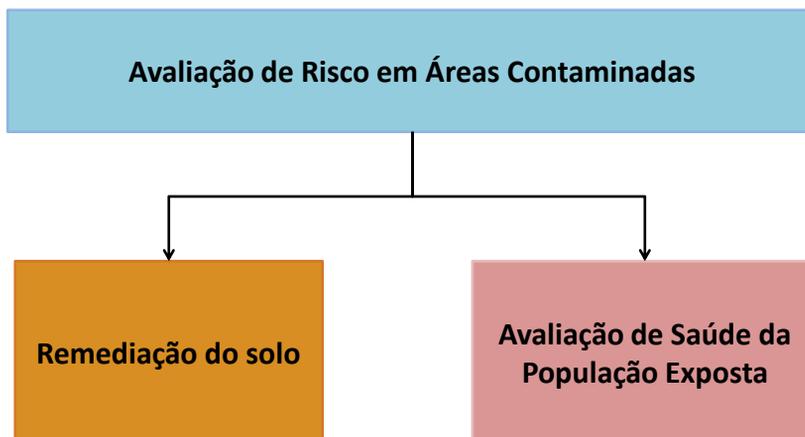
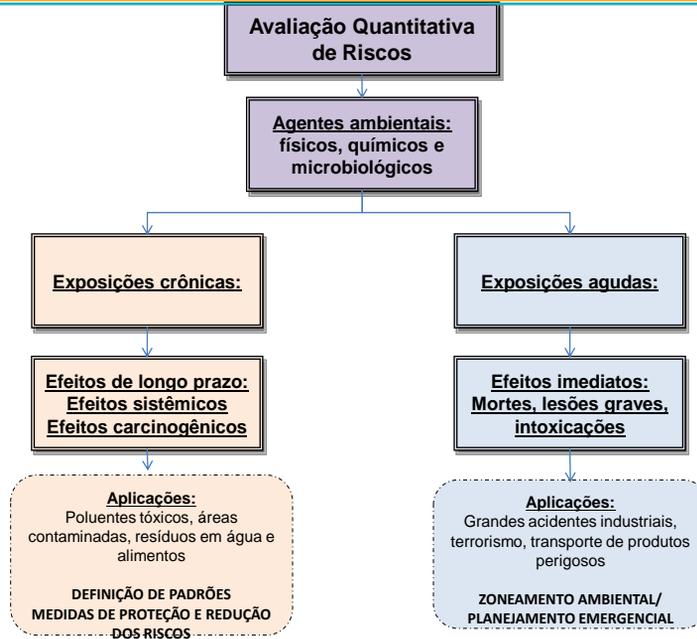
“Procedimento utilizado para sintetizar o conjunto de informações disponíveis e os juízos científicos sobre as mesmas (informações) com o objetivo de determinar a probabilidade de efeitos adversos em humanos, outras espécies e ecossistemas a partir da exposição à um determinado agente.

Deve proporcionar a mais completa informação possível aos responsáveis por controlar e prevenir os riscos, e àqueles que estabelecem políticas e normas.”

O PAPEL DA AVALIAÇÃO DE RISCOS



AUXILIAR A TOMADA DE DECISÃO



ETAPAS DA AVALIAÇÃO DE RISCOS (NRC, 1983)

Identificação de perigos

Avaliação da exposição

Avaliação dose-resposta

Quantificação do risco

1ª ETAPA: IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS

Objetivos:

- (1) Selecionar os contaminantes de interesse;
- (2) Decidir se os contaminantes são perigosos para a saúde humana ou não.

1ª ETAPA: IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS

Caso não tenha informações prévias sobre os contaminantes presentes:

- (a) Histórico de atividades da área/ caracterização das atividades;
- (b) Registros /Arquivos de Saúde do Trabalhador de empresas antigas ou existentes na área;
- (c) Amostragem e análise na área.

1ª ETAPA: IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS

(2) Decidir se os contaminantes são perigosos para a saúde humana ou não.

Levantar informações sobre:

- ✓ Levantamento de informações sobre a toxicidade,
- ✓ Propriedades físico-químicas,
- ✓ Comportamento ambiental,
- ✓ Estudos sobre efeitos à saúde humana desenvolvidos,
- ✓ Outros casos de exposição envolvendo as substâncias que estão sendo estudadas.

Onde procurá-las?



1ª ETAPA: IDENTIFICAÇÃO DE PERIGOS

(2) Decidir se os contaminantes são perigosos para a saúde humana ou não.

O que é importante levantar:

1. Revisão sobre os efeitos à saúde (câncer e não câncer) associados com a exposição ao contaminante;
2. No caso de efeitos carcinogênicos, resumir o **“peso das evidências”** sobre o potencial de carcinogenicidade do contaminante;
3. Apresentar um quadro com valores limites (ou de referência) de diferentes instituições científicas e ou regulatórias;
4. Se possível, discutir as bases dos limites /valores de referências utilizados por cada instituição ou agência;
5. Resumo das informações sobre as fontes dos contaminantes para o ambiente.



Cuidado com vieses!!!

Informações toxicológicas para AQR

Fontes principais:

IRIS – *Integrated Risk Information System* www.epa.gov/iris

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>

OEHHA: Office of Environmental Health Hazards Assessment (California State)

<http://oehha.ca.gov/tcdb/index.asp>

TOXNET: Toxicology Data Network: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>

ESIS : European chemical Substances Information System <http://ecb.jrc.ec.europa.eu>

Organização Mundial da Saúde: “*Environmental Health Criteria*”

http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/index.html

Cuidados!!

1. Não utilizar informações de fontes não confiáveis e ou não identificadas;
2. Não tirar conclusões equivocadas !!!
3. Não fazer extrapolações erradas!!!



Três decisões importantes podem ser tomadas nesta etapa:

- (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 concluir a respeito e mais estudos serão necessários.**

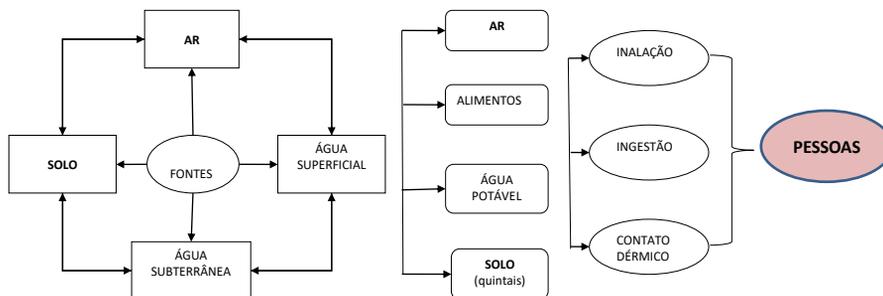
Estas decisões poderão resultar em dois tipos de erros:

- (1) as substâncias foram consideradas seguras e não eram e;
- (2) as substâncias foram consideradas perigosas e não eram.

ATIVIDADE 1

Explorar as principais bases de dados acima citadas

2ª ETAPA: AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO



2ª ETAPA: AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

Avaliação da Exposição: é processo de estimar ou medir a magnitude, a frequência e duração da exposição a um agente e o número e as características da população exposta. Deve descrever as fontes, os caminhos de exposição, vias e incertezas envolvidos na avaliação.” (IPCS,2004)

Modelo de Exposição: “representação conceitual e matemática do processo da Exposição.” (IPCS,2004).

ABORDAGENS PARA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

- ✓ **Avaliação no ponto de contato (monitoramento pessoal):** utilização de medidores específicos (tipos dosímetros)
- ✓ **Estudos de biomarcadores:** indicadores internos (sangue,urina, cabelos, tecido adiposo, entre outros) que forneçam informações sobre a exposição às substâncias químicas.
- ✓ **Estimativa a partir da avaliação de cenários** – com o uso de modelos teóricos e empíricos que simulam o transporte ambiental e a exposição da população.

2ª ETAPA: AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

1. Avaliação no ponto de contato (monitoramento pessoal)

“Mede a concentração no ponto de contato e faz a integração em um determinado tempo”

1. Dosímetros de radiação ionizante;
2. Solventes, CO, NO₂, etc.

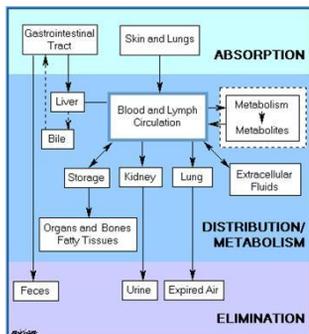
Vantagem: fornece uma medida direta da dose, e em geral, com boa exatidão;

Desvantagem: equipamentos são caros e não há equipamentos disponíveis para a maioria dos agentes ambientais;

2ª ETAPA: AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

2. Estimativa da exposição pela reconstrução da dose interna

1. São obtidos dados de bioensaios - análise de fluidos e tecidos corpóreos ou de biomarcadores;



1. Concentração do agente em fluidos e tecidos corpóreos (sangue, urina, cabelos, etc.)
2. Concentração de metabólitos gerados, como por exemplo, enzimas;
3. Quantidade do agente ou metabólitos no órgão alvo;

NÃO FORNECEM UMA MEDIDA DIRETA DA DOSE INTERNA

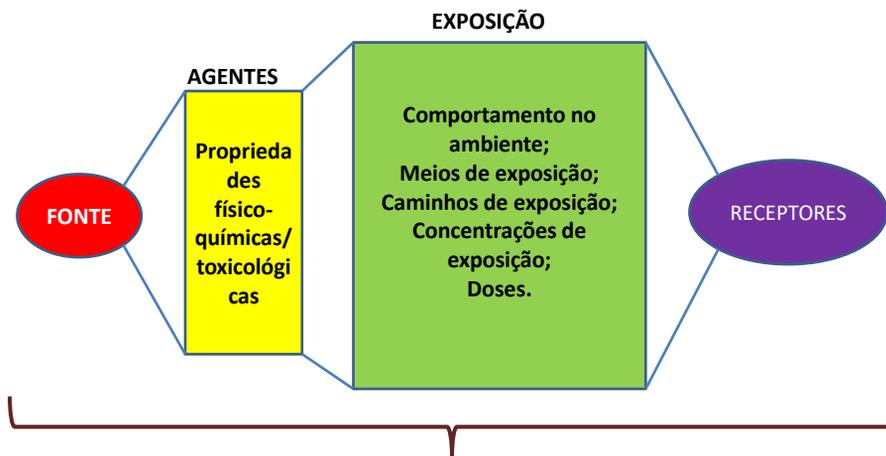
SÓ PODE SER REALIZADA APÓS A EXPOSIÇÃO

2ª ETAPA: AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

3. Estimativa de exposição a partir da avaliação do cenário



MODELO CONCEITUAL DE EXPOSIÇÃO



"DEVE REFLETIR AS CONDIÇÕES DA ÁREA E AS INCERTEZAS ENVOLVIDAS"

Exposição

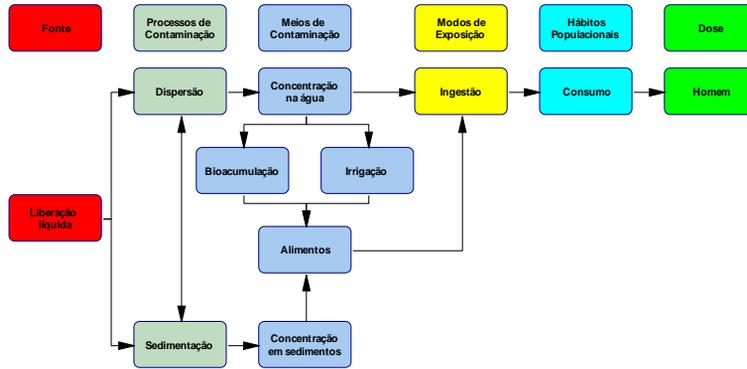
É o contato, em um determinado tempo e local, entre as pessoas e um ou mais agentes: físicos, químicos ou biológicos.

Meios de exposição

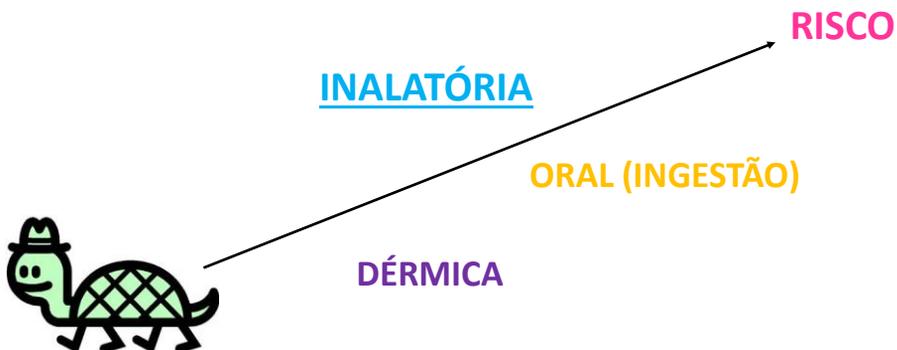
São os meios ambientais que colocam os agentes em contato com as pessoas: água, ar, solo, poeiras, alimentos, produtos.

Caminhos (rotas) de exposição

É o percurso físico do agente no ambiente, da fonte até o receptor.



Vias de exposição



Concentração de Exposição

É concentração do agente no meio de exposição

Pode ser dada por:

mg/kg (alimentos);

mg/litro (água e líquidos);

mg/m³ ou µg/m³ (ar); mg/cm² ou

µg/cm² (superfícies contaminadas);

% (peso); fibras/m³ (ar).

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Transporte refere-se ao movimento e as transformações dos contaminantes nos meios ambientais.

É importante avaliar:

1. **Processos de transporte e o “destino”** da substância no ambiente;
2. **Fatores biológicos, físicos e químicos** que influenciam a persistência e o movimento dos agentes entre os meios ambientais;
3. **Condições ambientais específicas do local** tais como clima, topografia, geologia entre outros, que determinam como os contaminantes movem-se naquele local;

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Destino (“fate”) e o transporte de contaminantes do ambiente:

- 1. Transporte** envolve o movimento de gases, líquidos e partículas sólidas em um dado meio e na interface com água, solo, sedimentos, ar, plantas e animais.
- 1. Destino (“fate”)** refere-se ao que acontece com os contaminantes após sua liberação para o ambiente. Alguns contaminantes podem simplesmente mover-se de um local para outro; outros podem ser transformados fisicamente, biologicamente ou quimicamente; outros podem ainda acumular-se mais em um meio do que em outro.

Na avaliação de uma área contaminada é necessário abordar de forma geral:

1. processos de liberação dos contaminantes, transporte e destino;
2. mecanismos de transferência entre os meios ambientais;
3. fatores que podem influenciar estes processos.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores físicos e químicos que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes no ambiente:

- 1. Solubilidade em água:** a máxima concentração da substância que dissolve em uma dada quantidade de água pura, em uma determinada temperatura. No ambiente, temperatura e pH pode influenciar a solubilidade. Fornece uma indicação da habilidade que o contaminante tem de migrar no ambiente. Compostos altamente solúveis tem maior tendência de mover-se para a água subterrânea enquanto que um insolúvel não.
- 2. Densidade do líquido:** massa de líquido por volume. Para líquidos insolúveis em água, a densidade tem um papel importante. Na água subterrânea, líquidos com densidade maior do que a da água (também chamados de líquidos densos de fase não aquosa ou DNAPL) podem penetrar e preferencialmente se acomodar na base do aquífero enquanto líquidos menos densos (também chamados de líquidos leves de fase não aquosa ou LNAPL) irão flutuar.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores físicos e químicos que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes no ambiente:

3. **Pressão de vapor:** é a pressão exercida pelo vapor da substância em equilíbrio com sólido ou líquido em uma dada temperatura. É usada para calcular a taxa de volatilização de uma substância pura de uma superfície ou estimar a constante de Henry para substância de baixa solubilidade. Maior a pressão de vapor, maior a volatilização. Contaminantes com alta pressão de vapor irão volatilizar mais facilmente.
4. **Constante de Lei de Henry:** é a medida do valor do particionamento da substância entre o ar e água em equilíbrio. Mede a tendência de um químico de passar de uma solução aquosa para a fase vapor. Uma alta constante de Lei de Henry indica maior tendência do químico volatilizar para o ar.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores físicos e químicos que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes no ambiente:

5. **Coefficiente de do carbono orgânico (K_{oc}):** é também referido como coeficiente de adsorção e descreve a afinidade de sorção que um químico tem para o carbono orgânico e conseqüentemente a tendência que a substância tem de ser absorvida em solo e sedimentos (baseado no conteúdo de carbono orgânico presente no solo e sedimento). Maior K_{oc} mais provável que a substância prefira se ligar ao solo e sedimentos e esteja menos disponível para mover-se para corpos d'água superficiais ou subterrâneos.
6. **Coefficiente de partição octanol/água (K_{ow})** é uma medida do valor de particionamento da substância entre a água e octanol em equilíbrio. Indica o potencial de acumular-se na gordura animal. Maior K_{ow} maior a probabilidade de que o químico prefira o octanol do que permanecer na água. Químicos com alta K_{ow} são mais prováveis de se bioacumular.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores físicos e químicos que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes no ambiente:

7. **Taxas de degradação e transformação:** levam em conta as mudanças físicas, químicas ou biológicas que o contaminantes pode sofrer no ambiente em um dado período.

(a) Transformação química: é influenciada pela hidrólise, fotólise, oxidação e biodegradação. Para poluentes orgânicos em a fotólise aquosa (alteração devido a absorção da luz), frequentemente na forma de reações fotoquímicas. As taxas de transformação são expressas em diferentes taxas como a constante de taxa de reação e a meia-vida.

(b) Biodegradação: é a quebra dos compostos orgânico por microrganismos. É muito importante no solo. Estimativas precisas das taxas de biodegradação e transformação são difíceis de calcular e aplicar porque são influenciadas por variáveis físicas e biológicas específicas do local.

(c) Tempo de meia-vida específico do meio: é uma medida relativa da persistência do químico em um meio ambiental em particular.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores específicos do local que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes :

1. **Fatores climáticos:** são importantes para entender o movimento dos contaminantes em um dado local.

(a) Taxas anuais de precipitação e evaporação: são úteis para avaliar a *runoff* superfície-água, taxas de recarga do aquífero, entre outros. A topografia do local e a drenagem também são afetadas. A precipitação também remove vapores solúveis e partículas da atmosfera.

(b) Temperatura: afeta a taxa de volatilização dos contaminantes: Químicos voláteis evaporam mais em ambientes mais quentes. Temperatura do solo pode afetar o movimento dos contaminantes.

(c) Direção e velocidade do vento: influencia a dispersão e volatilização assim como a formação de poeiras.

(d) Condições sazonais: variações sazonais muito acentuadas vão influenciar os demais fatores climáticos e, portanto, afetar a migração nos contaminantes no ambiente.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores específicos do local que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes :

1. **Condições geológicas e hidrogeológicas:** podem influenciar a velocidade e a direção dos contaminantes no solo e água subterrânea e como podem alcançar as pessoas.

(a) Composição geológica e a hidrologia da água subterrânea: afeta a direção e a extensão do transporte dos contaminantes na água subterrânea.

(b) Características físicas do aquífero: especialmente a porosidade e a permeabilidade dos seus materiais geológicos podem influenciar o movimento vertical e lateral da água e dos contaminantes;

(c) Profundidade do aquífero: é importante por exemplo, para avaliar a migração/volatilização de compostos voláteis da água subterrânea para o ar indoor.

(d) Poços instalados no aquífero: podem afetar o fluxo e a direção da água. Taxas de bombeamento elevadas podem afetar o padrão de fluxo e afetar o transporte dos contaminantes na área dos poços (zonas de captura).

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Fatores específicos do local que influenciam o transporte e o destino dos contaminantes :

(e) Características do solo: configuração, composição, porosidade, permeabilidade e capacidade de troca iônica podem influenciar as taxas de percolação, recarga do aquífero, liberação dos contaminantes e transporte;

(f) Características da vegetação e cobertura do solo: podem influenciar as taxas de erosão, percolação e evaporação. Liberações em superfícies pavimentadas podem alcançar longas distâncias pelo escoamento superficial;

(g) Topografia: as declividades e elevações no local podem afetar a direção e a taxa de escoamento superficial da água, erosão do solo e o potencial de inundações;

(h) Construções/objetos construídos: rede de esgoto, valas, drenagem, canaletas, entre outros podem afetar a circulação dos contaminantes.

Transporte Ambiental dos Contaminantes

Considerações importantes para o transporte e destino dos contaminantes:

- Quais são os principais mecanismos de troca ou remoção da substância em cada meio?
- Como a substância alcança o ar, a água, o solo, meios bióticos? Ela bioacumula ou biodegrada? É absorvida pelas plantas?
- Quais são as taxas de transferência entre os meios ou os mecanismos de reação?
- Quanto tempo a substância pode permanecer em cada meio? Como sua concentração pode mudar com o tempo?
- Quais os produtos ou agentes que podem se degradar?
- É possível prever a distribuição da concentração em estado estacionário?

Transporte Ambiental dos Contaminantes

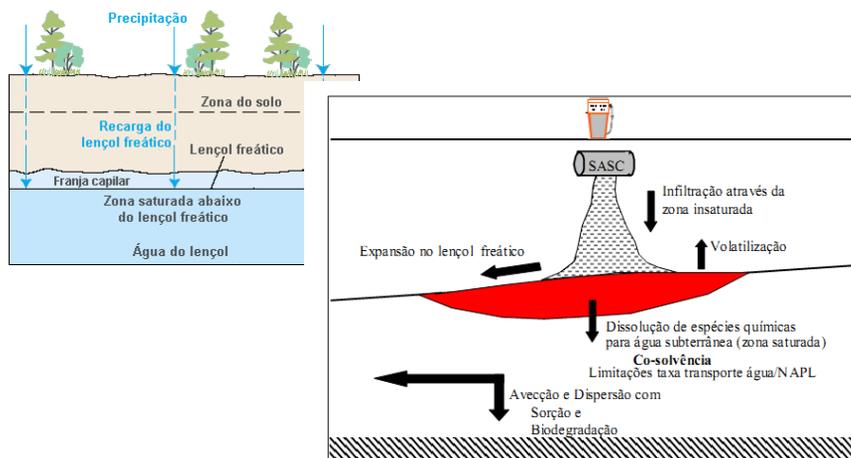


Figura 2.1: Processos de Transporte do NAPL na Subsuperfície

Fonte: POWERS et al., 2001 apud KAIPPER

População Exposta ou Potencialmente Exposta

A presença de população na vizinhança de uma área NÃO NECESSARIAMENTE significa que a mesma está ou foi exposta.

A população exposta pode estar distante da área

População Exposta ou Potencialmente Exposta

1. Caracterização da população real ou potencialmente exposta

- i. uso e ocupação do solo: agrícola, residencial, industrial, comercial, recreacional → tempo de exposição e frequência de exposição.
- ii. Localização das pessoas em relação à contaminação – distância, densidade populacional.
- iii. Atividades desenvolvidas pelas população, hábitos: alimentação, lazer, trabalho, etc.
- iv. Presença de grupos sensíveis: crianças, mulheres grávidas, idosos; creches, escolas, hospitais, etc.
- v. Outros: serviços públicos existentes: abastecimento de água, rede de esgotos, etc.

População Exposta ou Potencialmente Exposta

Identificar a População:

1. **População residente:** casas, prédios, parques residenciais móveis – pessoas mais prováveis de estar expostos ao longo do tempo;
2. **População recreacional:** campos, parques, playgrounds, lagos e praias. Crianças frequentemente brincam em outros lugares como córregos, vales, várzeas e também podem ser importantes;
3. **Trabalhadores:** trabalhadores on-site e off-site devem ser considerados. Caracterizar as atividades que exercem na área pois estas podem resultar em aumento da exposição;
4. **População transiente:** população que pode visitar a área. Locais como praias, atrações turísticas, hotéis, e outros devem ser considerados. Trabalhadores que migraram do local.
5. **População de alto-risco:** crianças, mulheres grávidas, idosos; creches, escolas, hospitais, com condições de saúde pré-existentes.
6. **População unicamente vulnerável:** população sensível ou vulnerável a dietas específicas, atividades ou práticas culturais.

População Exposta ou Potencialmente Exposta

Identificar padrões de uso:

1. **Uso da água subterrânea:** qual o uso e a extensão que é utilizada ou foi utilizada (no passado);
2. **Uso da água superficial:** determinar se são utilizados: abastecimento público, irrigação, recreação, etc.;
3. **Consumo de alimentos locais:** taxas de consumo de alimentos (peixes, frutos do mar) podem diferir consideravelmente da população em geral;
4. **Consumo de alimentos cultivados no local:** taxas de consumo de alimentos (vegetais e animais) podem diferir consideravelmente da população em geral.

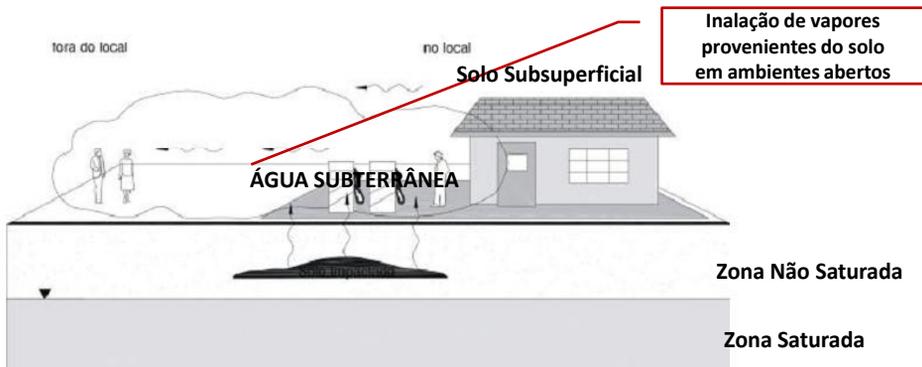
População Exposta ou Potencialmente Exposta

Estimar o número de pessoas:

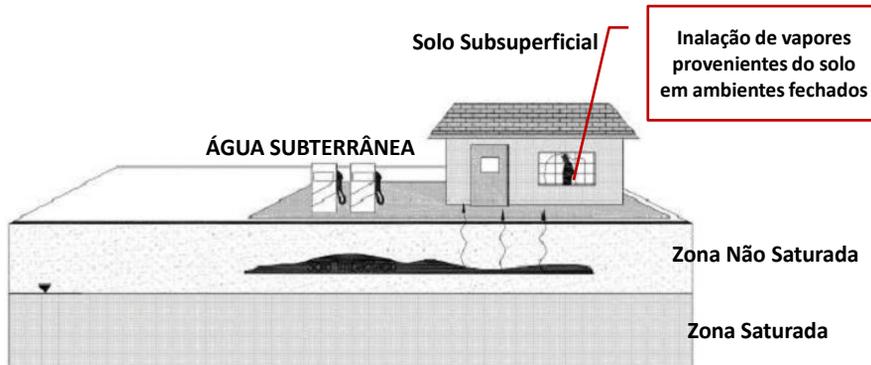
Contagem direta da população na área ou estimativas do número de residentes e ou frequentadores:

1. Fontes de dados:
 - (a) Dados de Censo com ajuda de ferramentas de análise espacial;
 - (b) Dados de associação de moradores e com os residentes locais;
 - (c) órgão municipais;
 - (d) Inquéritos.

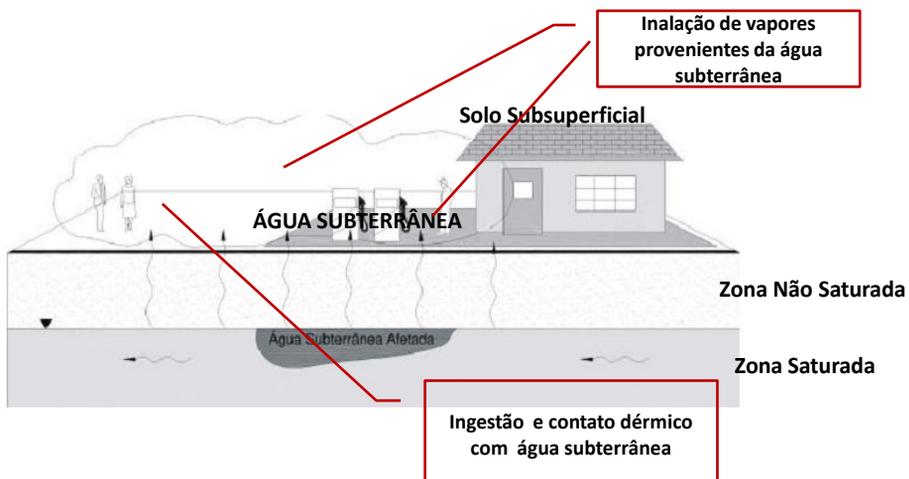
CENÁRIOS DE EXPOSIÇÃO - ÁREAS CONTAMINADAS – Posto de Combustível



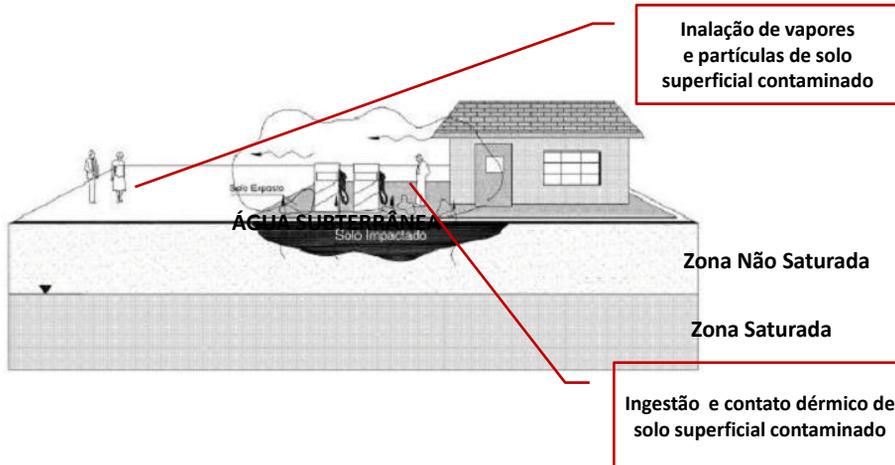
CENÁRIOS DE EXPOSIÇÃO - ÁREAS CONTAMINADAS – Posto de Combustível



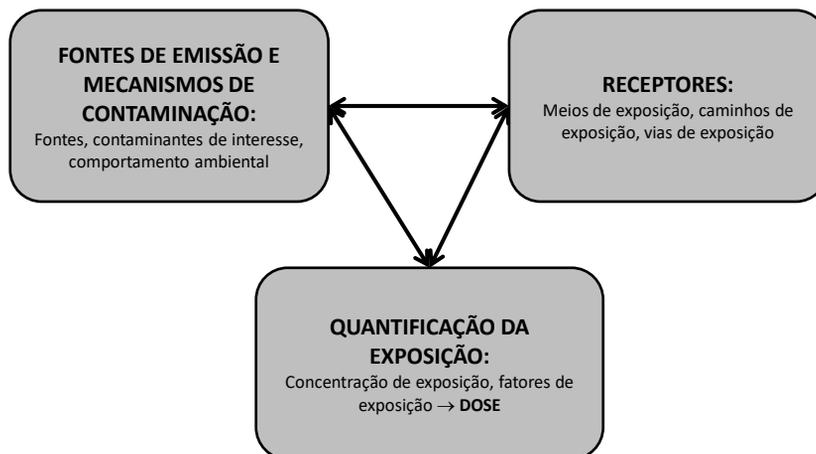
CENÁRIOS DE EXPOSIÇÃO - ÁREAS CONTAMINADAS – Posto de Combustível



CENÁRIOS DE EXPOSIÇÃO - ÁREAS CONTAMINADAS – Posto de Combustível



QUANTIFICAÇÃO DA EXPOSIÇÃO



ESTIMATIVA DA CONCENTRAÇÃO DE EXPOSIÇÃO

Calcular as concentrações dos contaminantes nos diferentes meios de exposição (ar, água, solo, alimentos):

- a. Diretamente: amostragem/dados de monitoramento ambiental;



ANÁLISE ESTATÍSTICA

- b. Indiretamente: por meio de modelos matemáticos do transporte ambiental.



VALIDAÇÃO DOS MODELOS PARA NOSSAS CONDIÇÕES AMBIENTAIS TÍPICAS

EXPOSIÇÃO

“é o contato entre o agente e o receptor”

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):

$$E = \int_{t_1}^{t_2} C(t) \cdot dt$$

Onde:

E = Magnitude da exposição,

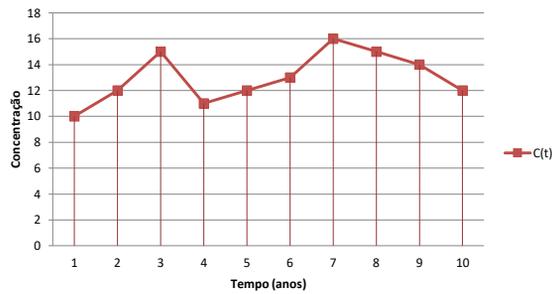
C(t) = Concentração de exposição como função do tempo,

t = tempo; t_2-t_1 é a duração da exposição (ED).

EXPOSIÇÃO

“é o contato entre o agente e o receptor”

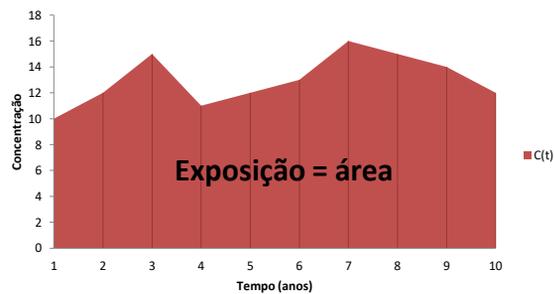
$$E = \int_{t_1}^{t_2} C(t).dt$$



EXPOSIÇÃO

“é o contato entre o agente e o receptor”

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



EXPOSURE ≠ INTAKE ≠ UPTAKE ≠ DOSE

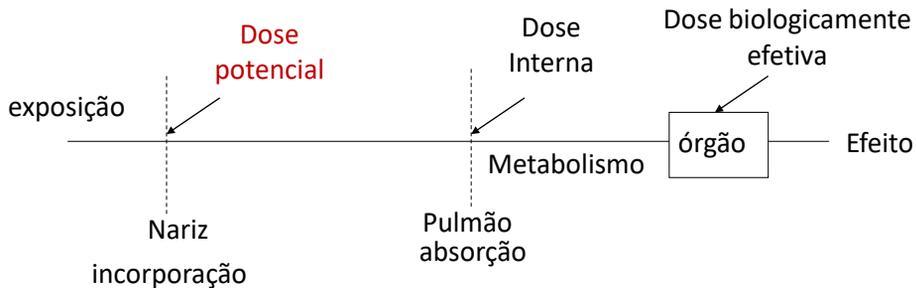
EXPOSIÇÃO (EXPOSURE): a condição na qual uma substância pode entrar em contato com o corpo humano. A substância pode estar em algum meio: ar, água, solo, produto. A concentração no ponto de contato é a concentração de exposição.

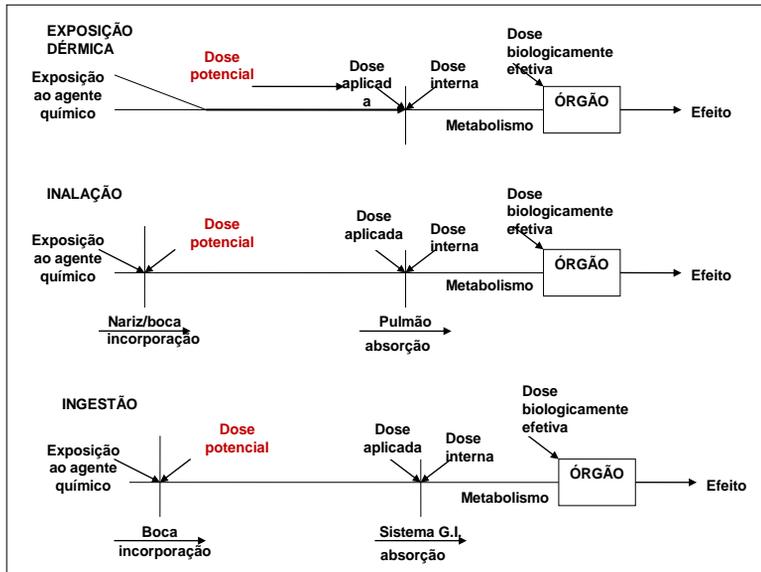
INCORPORAÇÃO (INTAKE): é a quantidade de substância que entra no organismo através da boca ou nariz: inalação ou ingestão de água e alimentos. Taxa de incorporação é a quantidade de substância que entra no organismo por unidade de tempo.

ABSORÇÃO (UPTAKE): absorção da substância através da pele ou outros tecidos como olhos. O produto está contido no meio mais o meio não é absorvido, assim a entrada não pode ser prevista como na incorporação.

Dose potencial = dose administrada = dose aplicada = é a quantidade de substância ingerida, inalada ou aplicada na pele por unidade de peso corpóreo.

Dose Interna = é a quantidade de substância que pode ser absorvida e está disponível para interação com os receptores biologicamente significativos.





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

DOSE

“quantidade do agente inalado ou ingerido. Para exposição dérmica, é a quantidade do agente aplicada na superfície da pele”

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

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

$IR(t)$ é a taxa de ingestão ou inalação

t_2-t_1 a duração da exposição (ED).

Cálculo de Dose por ingestão ou inalação

Efeitos não carcinogênicos

$$ADD = C \cdot \frac{IR.FE.ED}{BW.AT}$$

Efeitos carcinogênicos

$$LADD = C \cdot \frac{IR.FE.ED}{BW.LT}$$

Onde:

D = dose potencial (mg/kg.dia)

C = concentração da substância no meio (ar, água ou alimentos)

IR = taxa de ingestão ou inalação (l/dia ou m³/dia)

FE = frequência de exposição (dias/ano)

ED = tempo da exposição (anos)

BW = peso corpóreo (kg)

AT = tempo médio de exposição (30 anos x 365 dias)

LTc = tempo de vida médio (70 anos x 365 dias)

Dose por absorção dérmica

Efeitos não carcinogênicos

$$ADD = C \cdot \frac{SA.PC.ET.FE.ED}{BW.AT}$$

Efeitos carcinogênicos

$$LADD = C \cdot \frac{SA.PC.ET.FE.ED}{BW.LT}$$

Onde:

D = dose potencial (mg/kg.dia)

C = concentração no meio de contato (mg/l ou mk/kg)

SA = superfície da pele exposta (cm²)

PC = constante de permeabilidade dérmica (cm/h)

ET = tempo de exposição diária (h/dia)

FE = frequência de exposição (dias/ano)

ED = duração da exposição (ano)

BW = peso corpóreo (kg)

AT = tempo médio de exposição (ED anos x 365 dias)

LTc = tempo de vida médio (70 anos x 365 dias)

PARÂMETROS DE EXPOSIÇÃO

Parâmetros importantes para o cálculo de dose

(i) Tempo de exposição

Trabalhador: 8 horas por dia;

Residente: integral;

Residente que trabalha fora: 2/3 dia.

(ii) Período de exposição

- 30 anos

24 anos como adulto e 6 como criança

18 como adulto e 12 como criança

(iii) **Frequência de exposição** – quanto dias por ano a pessoa está exposta.

- População – 365 dias/ano (EPA = 350 dias /ano)

- Trabalhadores – 250 dias/ano

(iv) Peso Corpóreo

Homem Referência (USA) = 70 kg

Segundo Prof. Wolney Conde* - no Brasil 2002/2003 - peso médio de uma mulher com 35 anos é 61.8 kg; o de um homem na mesma idade é 71.7 kg.

CETESB (2004) – adota 60 kg para adulto;

(v) Taxa de inalação

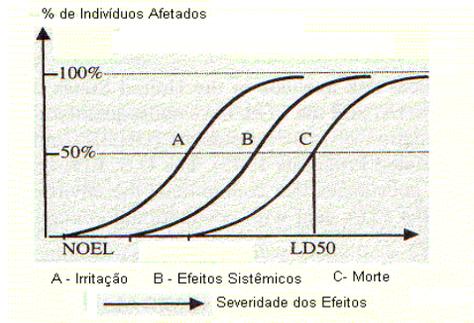
Adulto = 20 m³

Criança = 15kg

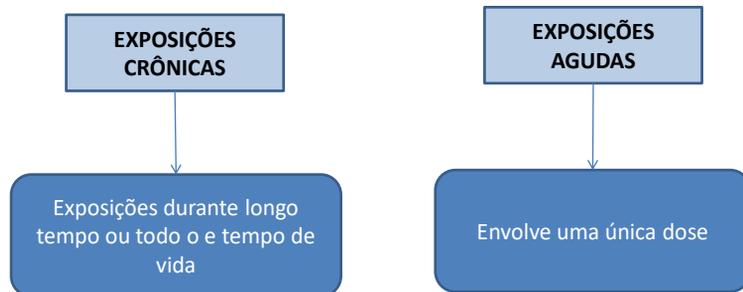
(vi) Ingestão de água e alimentos

DADOS DETALHADOS - *Handbook of exposure factors (USEPA)*

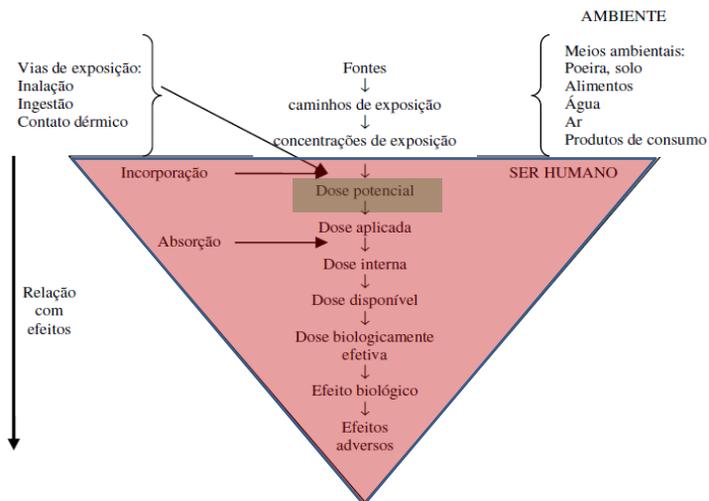
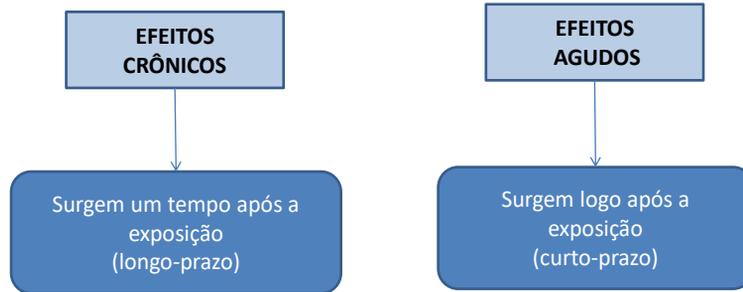
AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA



EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS

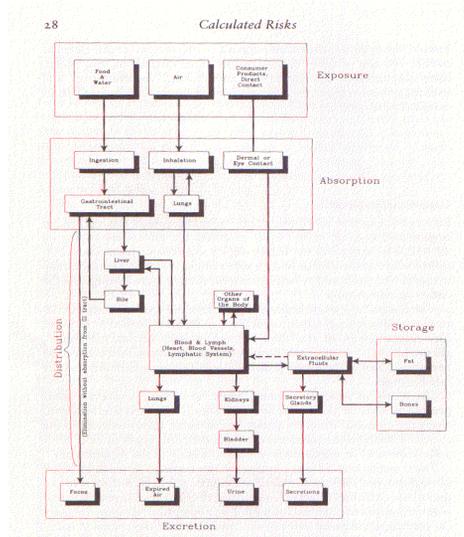


EFEITOS À SAÚDE



Fonte: WHO,1993.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO (ADME)



ABSORÇÃO:

MOVIMENTO DA SUBSTÂNCIA ATRAVÉS DAS MEMBRANAS ATÉ ALCANÇAR A CORRENTE SANGÜÍNEA.

Existem vários mecanismos de absorção e eles dependem:

- ✓ das propriedades físicas e químicas da substância,
- ✓ do tipo de meio (tipo de alimento ou água);
- ✓ fatores relativos as características fisiológicas;
- ✓ idade, sexo, condições de saúde e hábitos alimentares (pessoas que consomem mais fibras absorvem menos cálcio e ferro);

Crianças menores de 2 anos (GI ainda não desenvolvido) → absorvem metais e alguns químicos orgânicos mais facilmente que adultos.

ABSORÇÃO:

Onde ocorre?:

VIA INGESTÃO: absorção ocorre no trato gastrointestinal – em exposições ambientais tipicamente a absorção ocorre nas paredes do estômago ou intestino.

VIA INALAÇÃO: a absorção ocorre no trato respiratório – passagem de ar pelo nariz, boca conectando-o aos brônquios que leva aos pulmões.

- ✓ Alguns poluentes como CO, NO_x, SO₂, O₃, alguns vapores de líquidos voláteis como gasolina e solventes pode facilmente percorrer o sistema respiratório e alcançar o pulmão. Alguns podem causar toxicidade local como irritação ou até danos irreversíveis no pulmão.
- ✓ Alguns passam pelo pulmão (alvéolos) e alcançam a corrente sanguínea.
- ✓ No caso de poeiras a dimensão da partícula também é importante para cálculo das taxas de absorção. (<1 micron conseguem alcançar o pulmão). As maiores são retidas.
- ✓ Algumas substâncias também podem entrar pelo nariz e boca e serem engolidas →GI

ABSORÇÃO:

PELE: a pele é uma importante barreira para a entrada de substâncias químicas no organismo humano.

A absorção geralmente é por difusão. Uma vez passada pelas várias camadas elas vão para a corrente sanguínea.

Depende da região do corpo, idade, sexo, tamanho da molécula; solubilidade em água, entre outros.

Substâncias solúveis e ou lipossolúveis tendem a ser mais absorvidas pela pele. Substâncias insolúveis em água ou outros solventes não penetram em quantidades significativas.

DISTRIBUIÇÃO:

Uma vez alcançado a corrente sanguínea, a substância vai mover-se por todo o corpo.

1. A distribuição não é homogênea entre os órgãos e sistemas. O padrão de distribuição varia significativamente entre as substâncias, dependendo das suas estrutura e propriedades físicas.

2. Felizmente, alguns órgãos possuem barreiras biológicas naturais para prevenir ou impedir a distribuição de algumas substâncias (ex. membranas do cérebro, placenta). Mas, estas barreiras não são perfeitas e não são efetivas para toda substância.

Ex. Metil mercúrio (pode se dissolver em tecidos gordurosos) pode passar pela placenta enquanto outras formas do mercúrio não o fazem.

3. Algumas substâncias podem ser estocadas no organismo (ossos, gorduras). O principal depósito são os ossos → metais e químicos inorgânicos não metálicos (fluoretos) → podem retornar a corrente sanguínea. Outro depósito são as gorduras → estocam substâncias principalmente as chamadas lipossolúveis (DDT, PCBs). Substâncias ficam em equilíbrio entre o sangue, os ossos e gordura.

METABOLISMO

As células do corpo, particularmente do fígado, tem a capacidade de agir sobre os químicos , naturais e sintéticos. Estas **mudanças químicas produzem os metabólitos e este processo é chamado de metabolismo ou mudanças bioquímicas.**

Frequentemente, os metabólitos são mais facilmente excretados do que a substância original. Enzimas agem sobre as substâncias não essenciais a vida, buscando reduzir a sua toxicidade.

Ex.: tolueno, químico volátil derivado do petróleo é facilmente absorvido no pulmão → ácido benzoico.

Entretanto, em outros casos, o **metabólito é mais tóxico que a substância original.**

EXCREÇÃO:

a maioria dos químicos e seus metabólitos são eliminados do organismo.

1. A velocidade com que isto ocorre varia muito entre as substâncias e pode ser de poucos minutos até muitos anos.
2. O fato de uma substância ser apenas lentamente eliminada, não necessariamente significa que ela seja altamente tóxica. Embora, quanto maior o tempo de residência, maior a chance de efeitos adversos.
3. Vias de excreção:
 - URINA** → principais caminhos de excreção. Gases e compostos altamente voláteis podem também ser exalados do pulmão.
 - Bílis, GI** → também são importantes.
 - Outros: leite materno (acaba se tornando um caminho de exposição para crianças), sêmem, saliva, suor.

DADOS DE ADME:

1. Por razões éticas, não é possível coletar dados diretamente em seres humanos;
2. Amostragem de fluidos, tecidos → não garante a conhecimento da dose;
3. Dados de ADME são limitados para a maioria das substâncias envolvida em exposições ambientais;
4. Estudos e experimentos com animais → limitações importantes.

TESTES DE TOXICIDADE CRÔNICA

1. Estudos toxicológicos experimentais com animais:

Usualmente envolve altas doses e os resultados devem ser extrapolados para baixas doses e para seres humanos

2. Estudos epidemiológicos:

Usualmente envolvem altas doses, estão sujeitos a vieses e fatores de confusão, necessitam ser cuidadosamente avaliados.

RESUMO IMPORTANTE:

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, e suas conclusões necessitam ser cuidadosamente analisadas por especialistas, seja do ponto 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 envolvem baixas taxas de dose e longo período de exposição e portanto, estão na região onde a influência de “fatores de confusão” é ainda mais crítica.
4. Muito cuidado com conclusões simplistas do tipo:
“Dioxina causa câncer → câncer mata → Dioxina mata!”

AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA

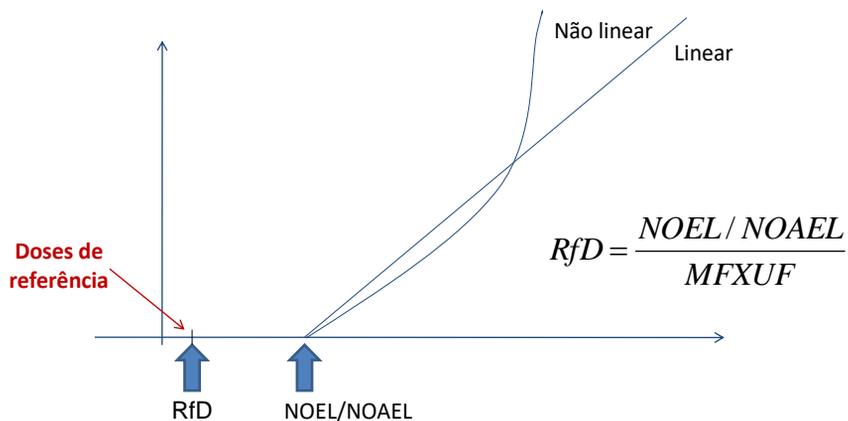
“avaliação dose-resposta é a caracterização quantitativa da relação entre os níveis de exposição (DOSES) e as respectivas RESPOSTAS na população”

EFEITOS COM LIMIAR DE DOSE

EFEITOS SEM LIMIAR DE DOSE

Efeitos com limiar de dose

Efeitos **sistêmicos** ou **não carcinogênicos**: neurológicos/comportamentais, imunológicos, reprodutivos e de desenvolvimento.



Efeitos com limiar de dose

DOSE DE REFERÊNCIA:

A RfD é definida como a **dose diária** de uma substância química, em miligramas por quilograma do peso corpóreo que, provavelmente, não causará efeito adverso à saúde, ainda que o indivíduo esteja exposto ao longo de todo o seu tempo de vida.

VALORES REFERÊNCIA MAIS IMPORTANTES:

RfD: Dose de referência (EPA/IRIS)

MRL: Minimal Risk Level (USA/ ATSDR)

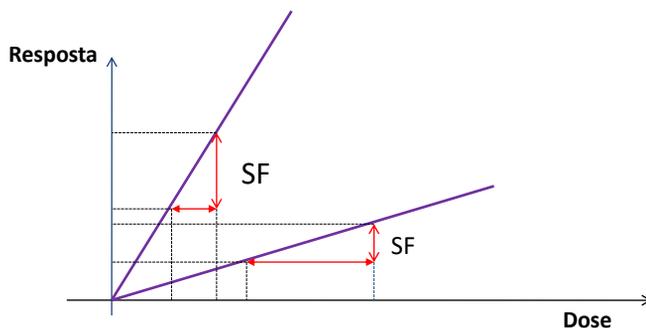
ADI ou IDA: Incorporação Diária Aceitável (OMS)

PNEL: Predicted No Effect Level (REACH/EU)

Efeitos sem limiar de dose

Considera-se relação dose-resposta linear - há sempre um incremento de risco associado a uma dose.

CÂNCER É O EFEITO SEM LIMIMAR MAIS IMPORTANTE!



Classificação das substâncias químicas quanto a carcinogenicidade para humanos

IARC: International Agency of Research on Cancer

Group 1	Carcinogenic to humans	107 agents
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	59 agents
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	267 agents
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	508 agents
Group 4	Probably not carcinogenic to humans	1 agents

USEPA: United States of Environmental Protection Agency

Group A	Human Carcinogen
Group B1	Probable Human Carcinogen - existe evidências limitadas mas não conclusivas
Group B2	Probable Human Carcinogen - existe poucas evidências e não conclusivas
Group C	Possible Human Carcinogen
Group D	Not classifiable as to human carcinogenicity
Group E	Evidence of non carcinogenicity for humans

Questões atuais sobre modelos dose resposta propostas pela USEPA:

1. RfD são considerados para exposições crônicas – 7 anos ou mais;
2. Proposição de **RfDs** (Dose de Referência subcrônica) para exposições de 2 semanas a 7 anos;
3. RfD e SF são estimados para dose potencial. No caso de absorção dérmica estes devem ser corrigidos de acordo com fator específico ;
4. Para risco de câncer: a proposição de um fator de ajuste “ADAF -Age Dependent Adjustment Factor (ADAF) ” para correção do SF para crianças até 16 anos, para exposição a agentes com “modo mutagênico de ação”;

Idade	ADAF
0<2	10
2<6	3
6<16	3
16 e +	1

QUANTIFICAÇÃO DE RISCOS

A consolidação de todas as etapas anteriores.

EFEITOS COM LIMIAR DE DOSE

Para toxicidade sistêmica – efeitos não carcinogênicos - o risco em termos de probabilidade, mas por meio da comparação das doses calculadas com valores referência, chamados de Dose de Referência (RfD).

Usualmente é expresso em termos da razão entre a dose estimada e da dose de referência (RfD). É comumente denominado de Índice de Risco – *IR* ou *quociente de perigo* - *HQ* (USEPA, 1986b):

$$HQ = \frac{ADD}{RfD}$$

EFEITOS COM LIMIAR DE DOSE

Para mistura de substâncias químicas, considerando-se a possibilidade de adição das doses, o "Índice de Risco" - IR é dado por:

$$IR = \frac{ADD_1}{RfD_1} + \frac{ADD_2}{RfD_2} + \frac{ADD_3}{RfD_3} + \dots + \frac{ADD_n}{RfD_n}$$

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.

No caso de diversas vias de exposição, o Índice de Risco total será a somatória do IR de cada uma das vias de exposição.

EFEITOS SEM LIMIAR DE DOSE

Cálculo do risco de efeitos carcinogênicos

$$Risco = LADD \times SF$$

Onde:

LADD é a dose diária de carcinogênico recebida ao longo de toda a vida do indivíduo (70 anos), em mg/kg peso corpóreo/dia;

SF - é o fator potencial para o carcinogênico, em risco por mg/kg peso corpóreo/dia.

Fator potencial ou "Slope Factor" dá o incremento de risco de câncer de uma dose de 1 mg de substância por quilograma de peso corpóreo por dia, durante o seu tempo de vida.

EFEITOS SEM LIMIAR DE DOSE

Em caso de exposição simultânea a várias substâncias carcinogênicas:

$$Risco_T = \sum_i Risco_i$$

Onde:

Risco_T é o risco total de câncer;

Risco_i é o risco de câncer para i-ésima substância

Fatores Unitários de Risco:

Risco por $\mu\text{g} \cdot \text{m}^3$ de ar (exposição por inalação)

$$\frac{Risco}{\frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3}} = \frac{\text{slope factor} \times 20 \frac{\text{m}^3}{\text{day}} \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g}}{70 \text{ kg}}$$

Risco por $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (para ingestão)

$$\frac{Risco}{\frac{\mu\text{g}}{\text{L}}} = \frac{\text{slope factor} \times 2 \frac{\text{L}}{\text{day}} \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g}}{70 \text{ kg}}$$

Risk is expressed numerically as a probability. Numerically the range of probabilities span from 0 to 1. Zero means there is absolutely no theoretical risk of a “future loss”, and 1 means the theoretical risk of “future loss” is certain, 100%. For example, based on the entire population and the rates of cancer in the U.S., a person in the U.S. has a 0.4 (1 in 2.5) chance of developing some kind of cancer in his or her lifetime [81]. The same person has a 0.0002 (1 in 5,000) chance of being struck by lightning [82].

EPA outlined their CERCLA (Superfund) risk management decision policy related to acceptable risk from carcinogens in the environment in a 1991 memo [83]. The memo states:

EPA uses the general 10^{-4} (1 in 10,000) to 10^{-6} (1 in 1,000,000) risk range as a “target range” within which the Agency strives to manage risks as part of a Superfund cleanup.... A specific risk estimate around 10^{-4} may be considered acceptable if justified based on site-specific conditions, including any remaining uncertainties on the nature and extent of contamination and associated risks. Therefore, in certain cases EPA may consider risk estimates slightly greater than 1×10^{-4} to be protective.

To put this into context, if the additional theoretical cancer risk resulting from exposure to a contaminant is 1 in 10,000, that means that out of 10,000 people being exposed to that contaminant for a specified length of time, usually a lifetime, one additional cancer might develop from the exposure, above the normally expected 4,000 cancers (using the general U.S. rate of cancer (0.4) explained above).

Fonte: ATSDR (2011)

REFERÊNCIAS:

- [USEPA] U S Environmental Protection Agency. **Integrated risk information system- IRIS**. Washington (DC).[online]. [available to <http://www.epa.gov/iris>; 2003].
- [CETESB]. **Manual de gerenciamento de áreas contaminadas**. Projeto CETESB-GTZ. 2a ed. São Paulo: CETESB, 2001.
- Rodricks JV. **Calculated risks**. Cambridge:Cambridge University Press; 1992.
- [USEPA] U S Environmental Protection Agency. **Guidelines for Exposure Assessment**. Washington, DC. 1992. EPA/600/Z-92/001.
- [USEPA] U S Environmental Protection Agency. **Guidelines for Carcinogen Risk Assessment**. Washington, DC. 1986. EPA/630/R-00/004
- [USEPA] U S Environmental Protection Agency. **Guidelines for Health Risk Assessment of Chemical Mixtures**. Washington, DC. 1986. EPA/630/R-98/002
- [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Public Health Assessment Guidance Manual**. 2005
- [USEPA] U S Environmental Protection Agency. **Guidelines for Health Risk Assessment of Chemical Mixtures**. Washington, DC. 1986. EPA/630/R-98/002

Análise Estatística em Avaliação Quantitativa de Riscos

CALCULAR A CONCENTRAÇÃO DE EXPOSIÇÃO

1º Passo: Avaliar os dados existentes

Usualmente temos um conjunto limitado de dados da concentração dos contaminantes nos meios de exposição.

1. Este conjunto de dados é representativo da área?
2. Os limites de detecção são adequados para o intervalo de valores observados?
3. Alguns valores podem ser considerados “outliers”?



CALCULAR A CONCENTRAÇÃO DE EXPOSIÇÃO

2º Passo: Definir os valores ou intervalo de valores

A. Abordagem do “piores cenário” – escolher os valores máximos das concentrações detectadas na área.

Cuidado: É conservativa mas nem sempre a mais adequada!

B. Cenário médio – utilizar valores médios das concentrações das concentrações detectadas na área.

1º - A média aritmética só é adequada quando temos um conjunto de dados normalmente distribuídos;

2º - A média geométrica é mais adequada para valores não normalmente distribuídos, para poucos dados (exemplo. Contaminação de solo onde há hotspots);

Cuidado: Não considera os riscos para grupos mais expostos!

C. Valor médio e 95%UCL : Calcular a média e o limite superior do intervalo de 95% de confiança. Vantagem: considera também o risco para os grupos mais expostos;

Cuidado: Utilizar métodos estatísticos adequados a estimativa dos UCL.



Abordagem dos dados abaixo do Limite de Detecção:

Em estudos de risco onde usualmente trabalha-se com concentrações ambientais muito baixas, estes dados **jamais devem ser descartados**. É recomendável:

1. Analisar o conjunto de dados, incluindo os valores de LD;
2. Analisar o conjunto de dados considerando os valores de LD/2;
3. Analisar o conjunto de dados sem os valores.

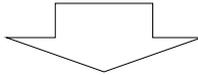
Statistical Software ProUCL 4.1.00 for Environmental Applications for Data Sets

<http://www.epa.gov/osp/hstl/tsc/software.htm>

INCERTEZA X VARIABILIDADE

Variabilidade é determinada pelo conhecimento que temos sobre os processos:

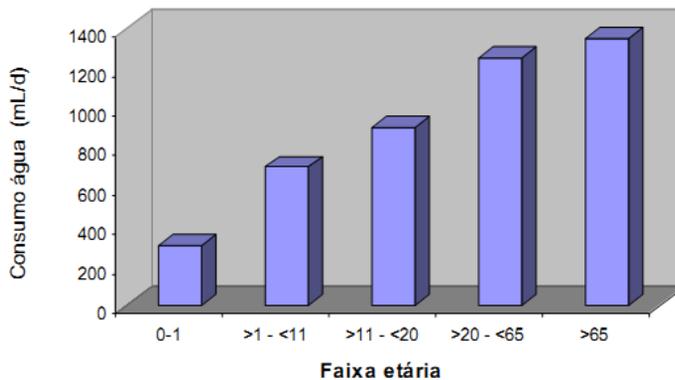
- Diferenças nas concentrações de exposição;
- Diferenças nos padrões alimentares;
- Diferenças comportamentais;
- Diferenças nas características fisiológicas: peso corpóreo;
- Diferenças no tempo de exposição, etc.



Os riscos não são homogêneos sobre a população

Burmester DE, Anderson PD. Principles of good practice for the use of Monte Carlo techniques in human health and ecological risk assessment. Risk analysis, 14(4):477-481, 1994.

Consumo de água por faixa etária

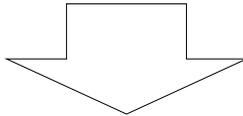


Fonte: Roseberry and Burmaster (1992)

INCERTEZA X VARIABILIDADE

Incerteza é determinada pela extensão da nossa “ignorância”:

- Limitações dos dados empíricos;
- Limitações dos instrumentos de medidas;
- Limitações dos modelos ou técnicas usadas para representar a complexidade dos processos químicos, físicos e biológicos; etc..



Os riscos podem estar subestimados ou superestimados

Burmester DE, Anderson PD. Principles of good practice for the use of Monte Carlo techniques in human health and ecological risk assessment. Risk analysis, 14(4):477-481, 1994.

QUANDO A ANÁLISE PROBABILÍSTICA NÃO AJUDA:

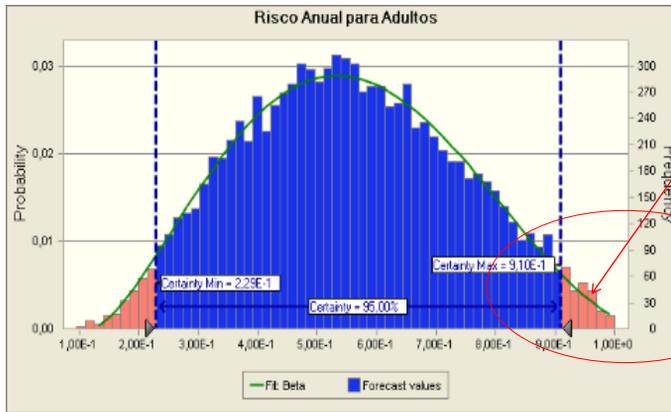
1. Quando as estimativas deterministas indicam que a exposição é desprezível;
2. Quando o custo da redução da exposição é menor do que o da análise probabilística;
3. Quando a segurança é necessária e urgente;
4. Quando as estimativas de probabilidade são tão incertas e indeterminadas que torna a análise probabilística detalhada impossível;
5. Quando a variabilidade e incertezas são muito pequenas.

RESULTADO DA ANÁLISE DE INCERTEZA

Summary:

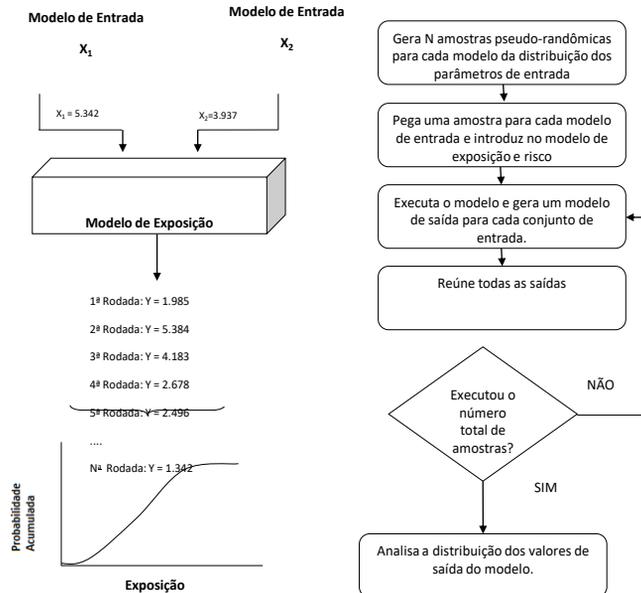
Certainty level is 95,00%

Certainty range is from 8,40E-3 to 7,72E-1



Risco no grupo mais exposto

MÉTODO DE MONTE CARLO



EXEMPLO:**Incremento de Risco da Inalação de Poluentes Tóxicos**

$$IRLT_{ai} = \frac{C_a \cdot SF_i \cdot FE_a \cdot cf}{LT} \sum_{j=1}^3 \frac{IR_j \cdot ED_j}{BW_j}$$

C_a = Concentration of each PCDD/Fs in the air;

LT = lifetime (days);

FE = frequency of exposure ;

SF_i = slope factor (mg/kg.day)⁻¹;

cf = factor for conversion of unity

IR_j = Inhalation rate for j age group (m³.dia⁻¹);

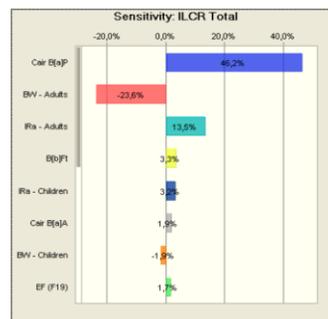
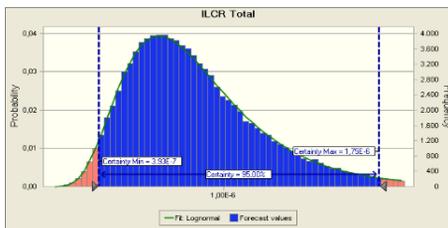
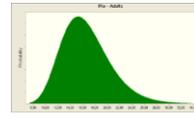
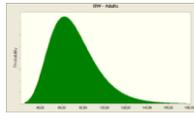
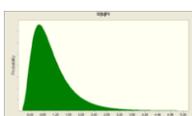
ED_j = Duration of exposure for j age group (years);

BW_j = body weight for j age group (kg)

The Total Incremental Lifetime Cancer Risk (ILTR) :

$$IRLT = \sum_{i=1}^n IRLT_{ai}$$

$$IRLT_{ai} = \frac{C_a \cdot SF_i \cdot FE_a \cdot cf}{LT} \sum_{j=1}^3 \frac{IR_j \cdot ED_j}{BW_j}$$





ATIVIDADES!