



Avaliação de Risco

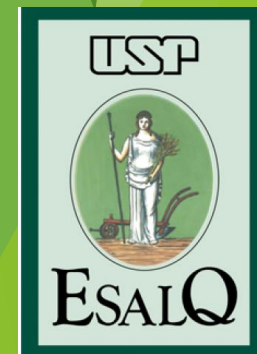
CEN 0413

Prof. Dr. Ernani Pinto - ernani@usp.br

Dra. Jessica Moretto – jessica.moretto@usp.br

Universidade de São Paulo

CENA - USP





a
x



Baseado em material Profas. Elizabeth Nascimento e Isarita Martins

1. Introdução

Definições:

Perigo: Capacidade da substância para causar um efeito adverso

Risco: Probabilidade de ocorrência de efeito sob condições específicas de exposição

Avaliação do Risco: Processo pelo qual o perigo, a exposição e o risco são determinados

1. Introdução

Definições:

Manejo do Risco: Processo através do qual são avaliadas as opções políticas e selecionada a medida regulatória mais apropriada com base nos resultados da avaliação do risco e nos interesses sociais, econômicos e políticos

1. Introdução

AVALIAÇÃO DE RISCO

Visa identificar, caracterizar e quantificar o risco envolvido na utilização dos agentes químicos



1. Introdução

AVALIAÇÃO DE RISCO

Pode ser entendida como:

Processo científico que define os componentes do risco com precisão, geralmente em termos quantitativos, calculando a probabilidade de ocorrência de um determinado evento



1. Introdução

FATORES A SEREM CONSIDERADOS AO SE ESTABELECEM NÍVEIS ACEITÁVEIS DE RISCO

Benefícios: crescimento econômico maior
disponibilidade de empregos melhora na
qualidade de vida

Malefícios: deterioração da qualidade de vida
danos à saúde custos com cuidados médicos
perda de recursos ambientais



1. Introdução

FASES DA AVALIAÇÃO DO RISCO

1ª Fase - Identificação do Perigo

(Avaliação da toxicidade)

2ª Fase - Estabelecimento da Relação Dose-Resposta

(1ª e 2ª Fase são conjuntas)

3ª Fase - Avaliação da Exposição

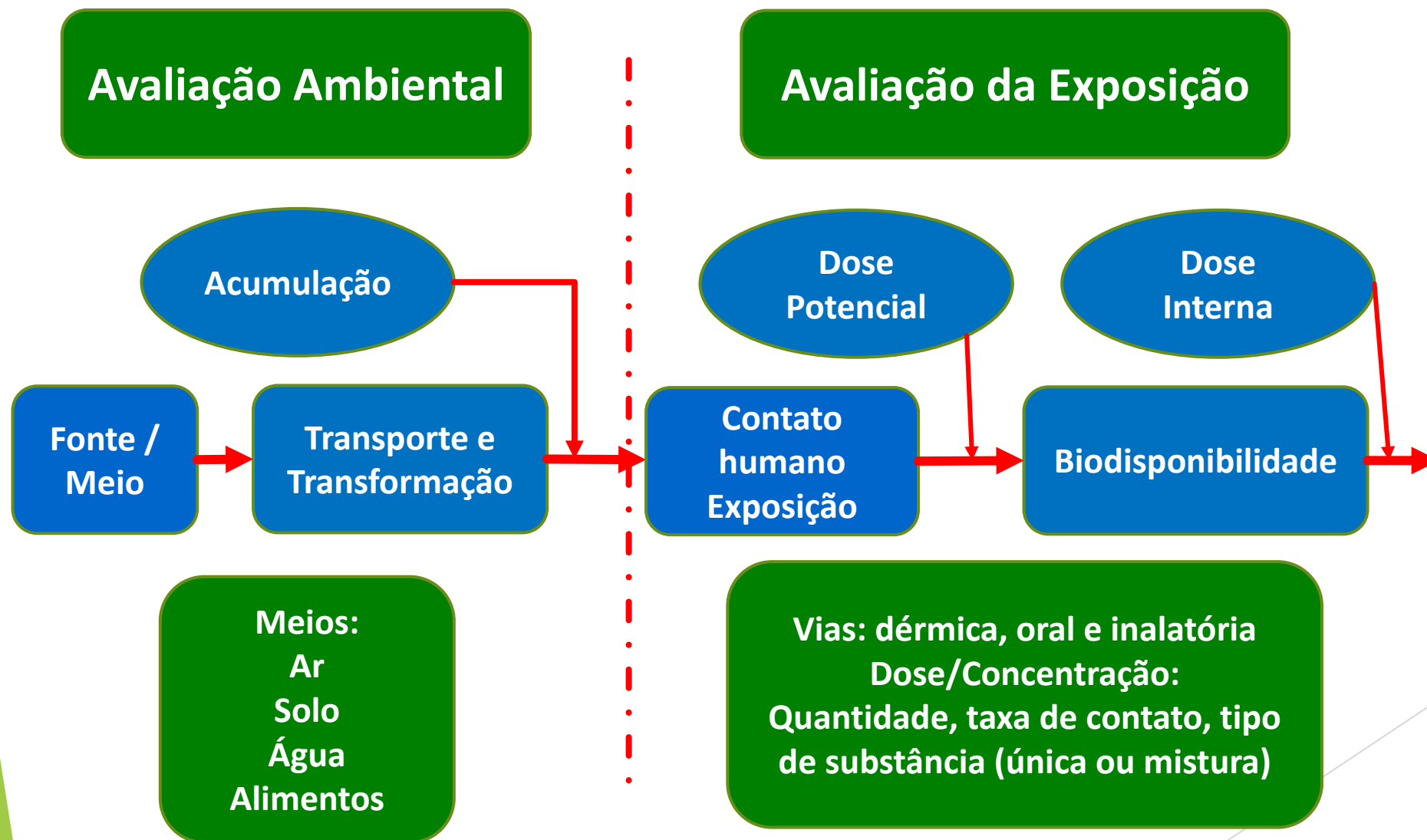
4ª Fase - Caracterização do Risco

1. Introdução

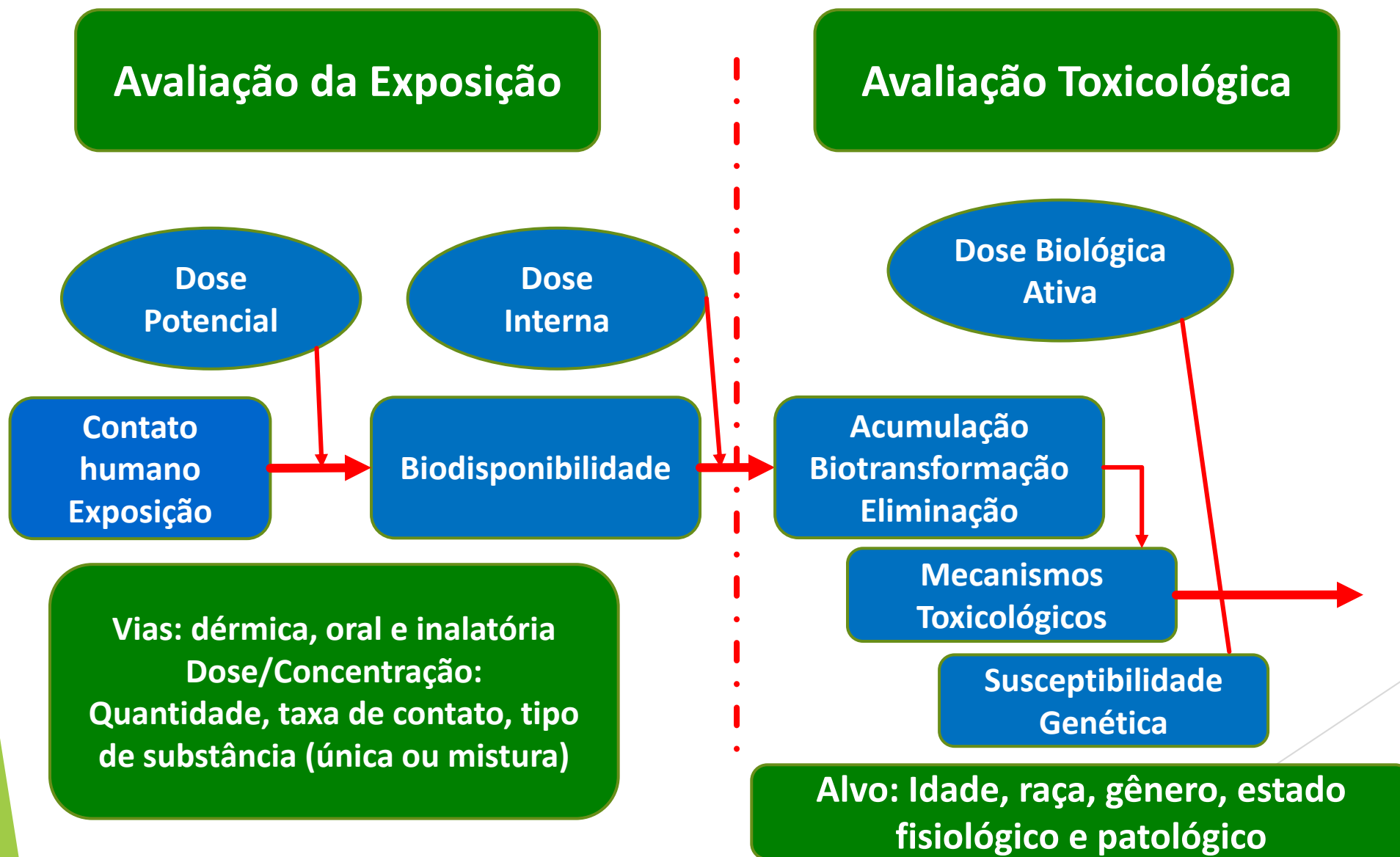
Interpretação Simplificada do Processo de Caracterização do Risco

Identificação do Perigo	Caracterização dos efeitos adversos inerentes a determinado agente químico
Avaliação Dose- Resposta	Caracterização da relação entre a dose e a incidência de efeitos adversos em populações expostas
Avaliação da Exposição	Medição ou estimativa da intensidade, da frequência e da duração da exposição humana ao agente químico
Caracterização do Risco	Estimativa da incidência de efeitos adversos para a saúde sob várias condições de exposição humana

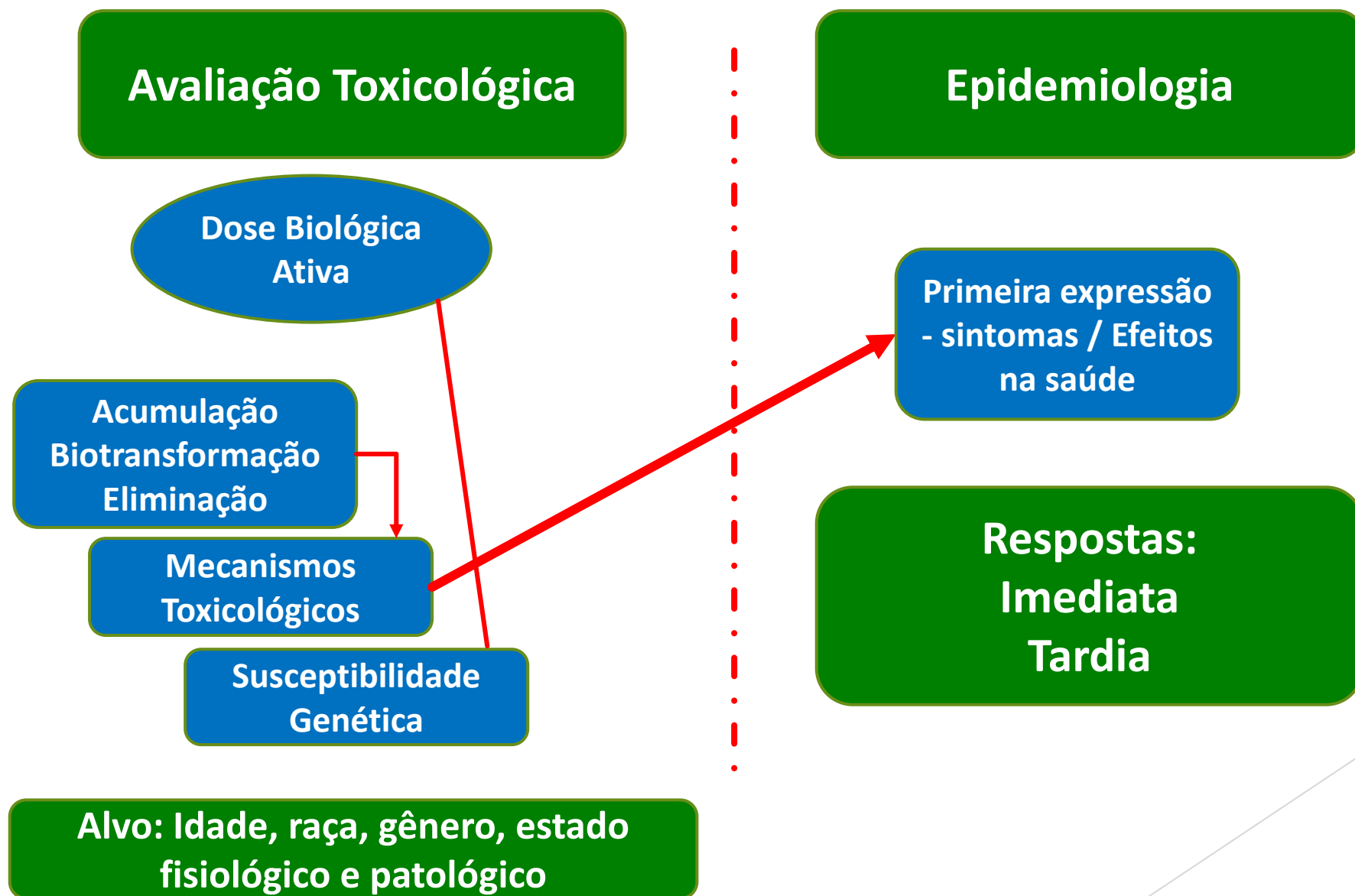
Fluxograma dos principais elementos constituintes do processo de avaliação do risco



Fluxograma dos principais elementos constituintes do processo de avaliação do risco



Fluxograma dos principais elementos constituintes do processo de avaliação do risco

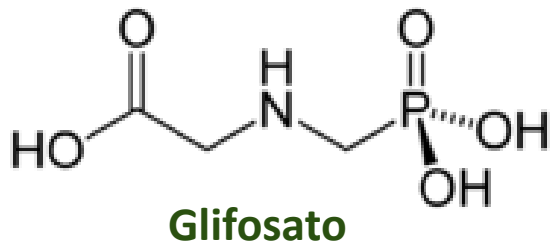


1a FASE. RELAÇÃO DOSE/EFEITO E DOSE/ RESPOSTA

Relação dose/efeito e dose/ resposta - suposições:

- a. Características Físico-químicas do composto
- b. interação do agente com um sítio molecular ou receptor
- c. grau do efeito tem relação com a concentração do agente no sítio
- d. a concentração no sítio está relacionada com a dose administrada

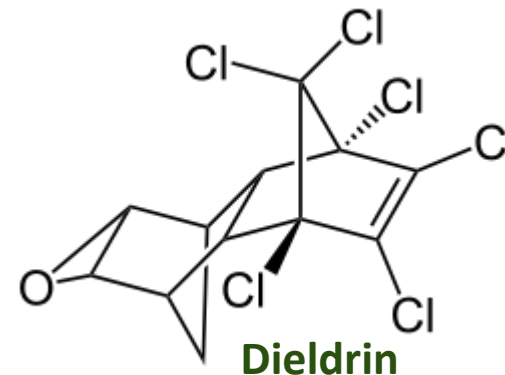
Importância das características físico-químicas



Solubilidade:

12000 mg/L em água (25 °C) ↑
WORTHING,CR & WALKER,SB (1987)

Log Kow = -3.40 ↓
Sangster J; LOGKOW Database. A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (Log P). Available from database query at <http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/search.html> as of DATE.



Solubilidade:

0.195 mg/L em água (25 deg °C) ↓
Biggar JW, Riggs RI; Hilgardia 42: 383-91 DAYLIGHT (1999)

Log Kow = 5.40 ↑
Debruijn J et al; J Environ Toxicol Chem 8: 499-512 (1989)

1

Definição

Persistência e Biodistribuição

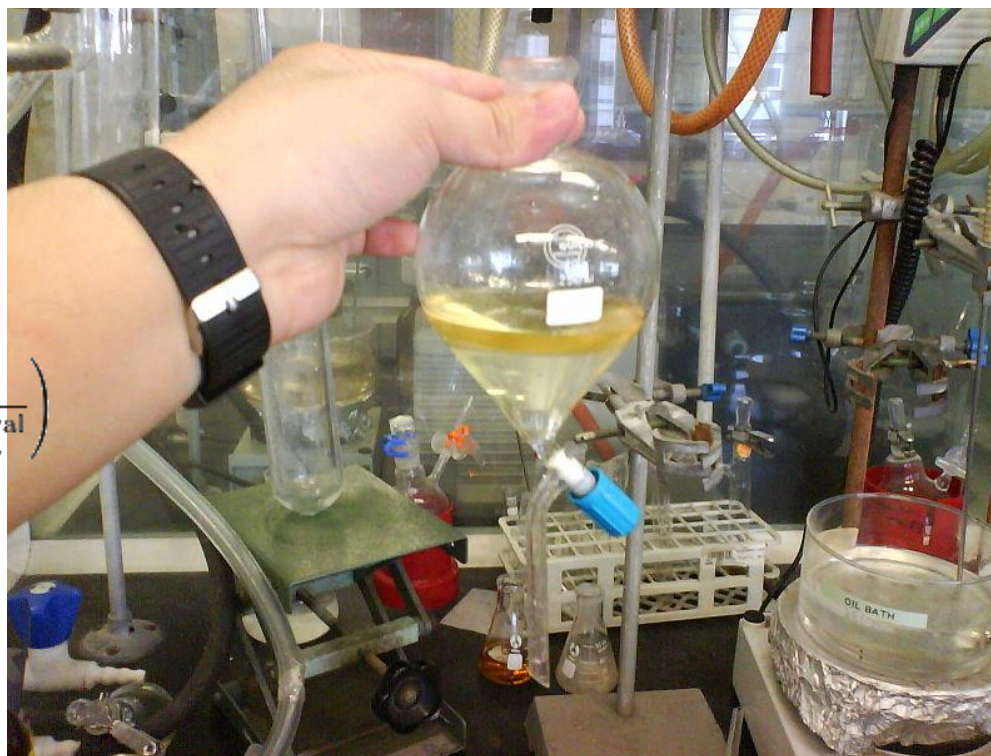
pKa; Log P; Log D

$$\log P_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{un-ionized}}} \right)$$

$$\log D_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{ionized}} + [\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{neutral}}} \right)$$

$$\text{pKa} = -\log K_a$$

$$K_a = [\text{A}^-] \cdot [\text{H}^+] / [\text{HA}]$$



RELAÇÃO DOSE/EFEITO E DOSE/ RESPOSTA

Considerar:

- os níveis de dose e os efeitos associados à essas doses em ensaios com animais de experimentação, e*
- utilizar essas doses para o cálculo de uma dose equivalente em humanos*

RELAÇÃO DOSE/EFEITO E DOSE/ RESPOSTA

Considera-se que:

Aumentando-se a dose aumenta-se o efeito observado.

Doses de não efeito (NOAEL)

Doses de menor efeito (LOAEL)

Doses de efeitos (FEL)

RELAÇÃO DOSE/EFEITO E DOSE/ RESPOSTA

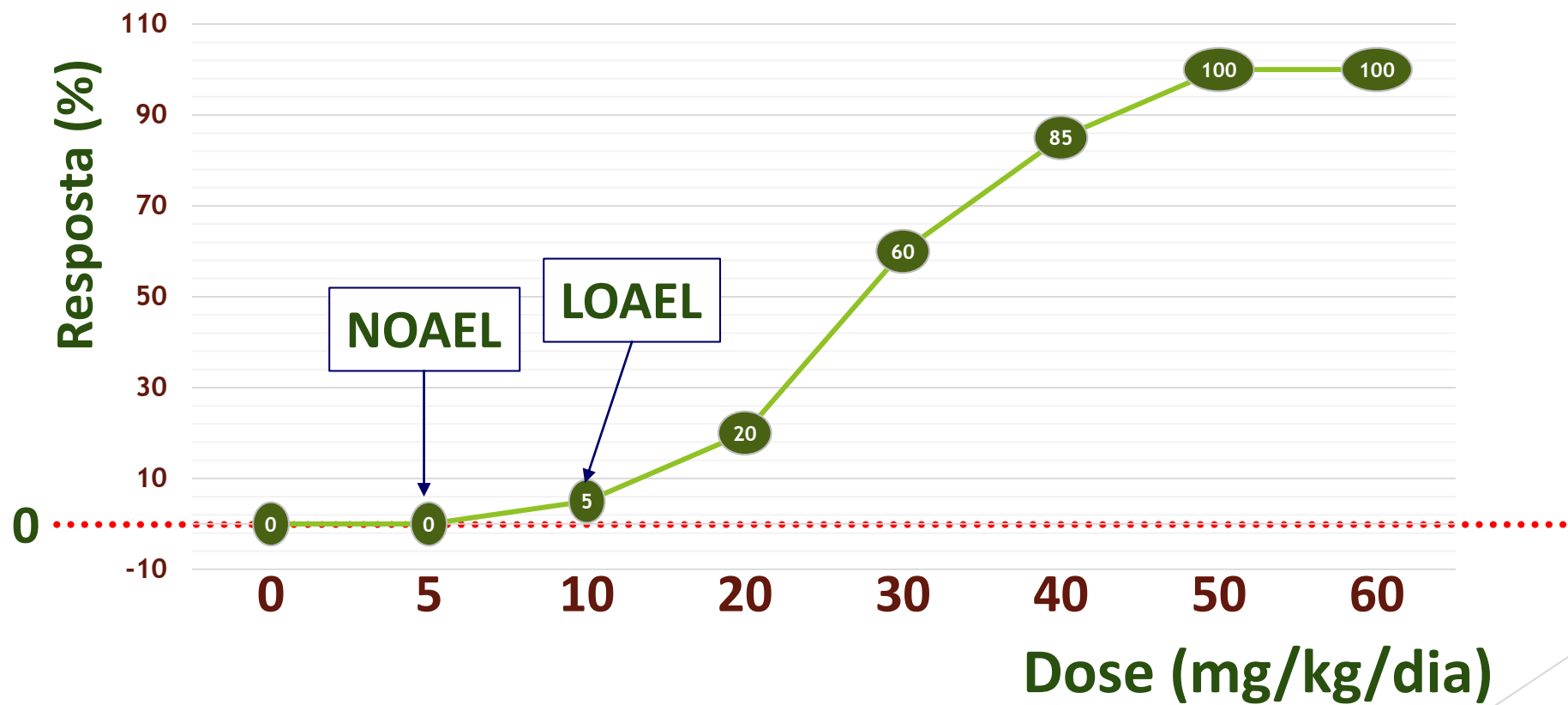
NOAEL: Dose onde não se observa efeito adverso

Maior dose administrada num estudo de toxicidade na qual não se observa nenhum efeito adverso

LOAEL: Menor dose onde se observa um efeito adverso

Menor dose administrada num estudo de toxicidade na qual se observa um efeito adverso

Curva DOSE / RESPOSTA



Fatores de Incerteza ou de Segurança utilizados no cálculo de *RfD* e *IDA*

Dose de referência (RfD) = dose que a população pode estar exposta durante toda a vida sem que haja risco de aparecimento de efeito nocivo.

Ingestão diária aceitável (IDA) = quantidade diária que se pode ingerir sem que haja risco de aparecimento de efeito nocivo.

Fatores	Incertezas
10	Variabilidade humana
10	Extrapolação dos animais para os humanos
10	Utilização de estudos subcrônicos
10	Utilização do LOAEL
0,1 a 10	Fatores adicionais

Figura 1 - Relação dose/freqüência de resposta para uma substância hipotética em uma população homogênea

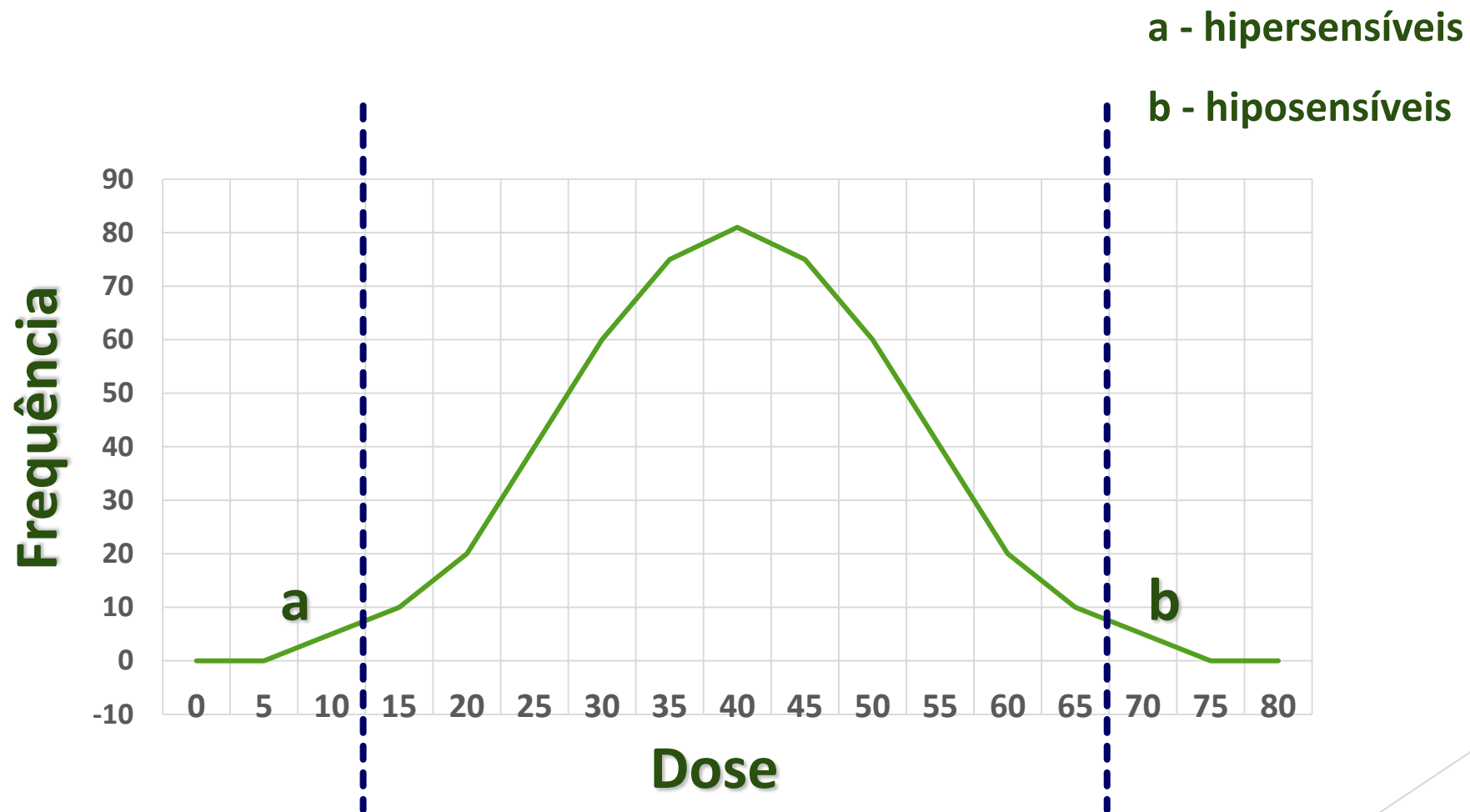


Figura 2 - Relação dose/resposta para uma substância hipotética em uma população homogênea (efeito medido: letalidade).

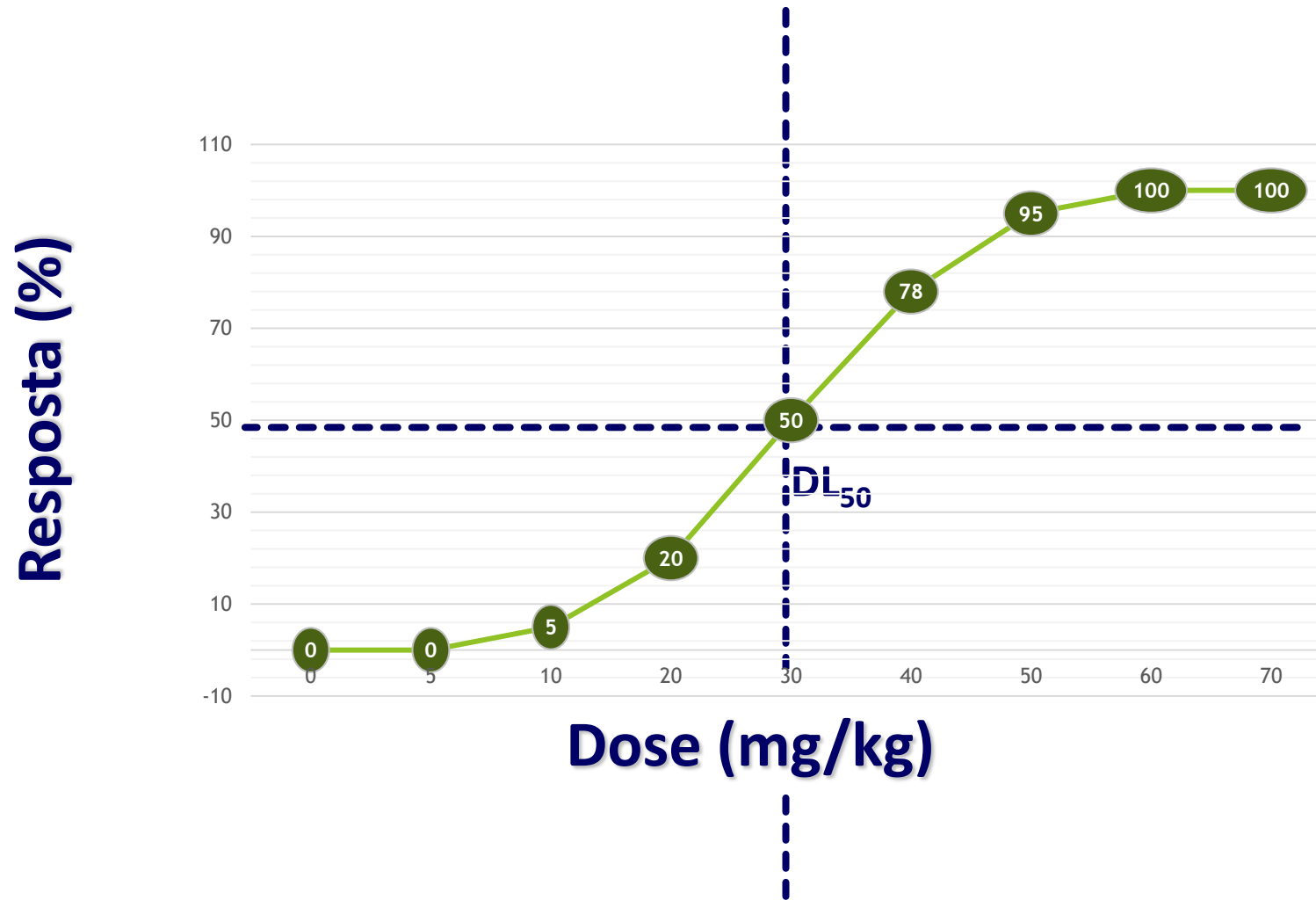


Figura 3 - Relação dose/resposta para três compostos diferentes

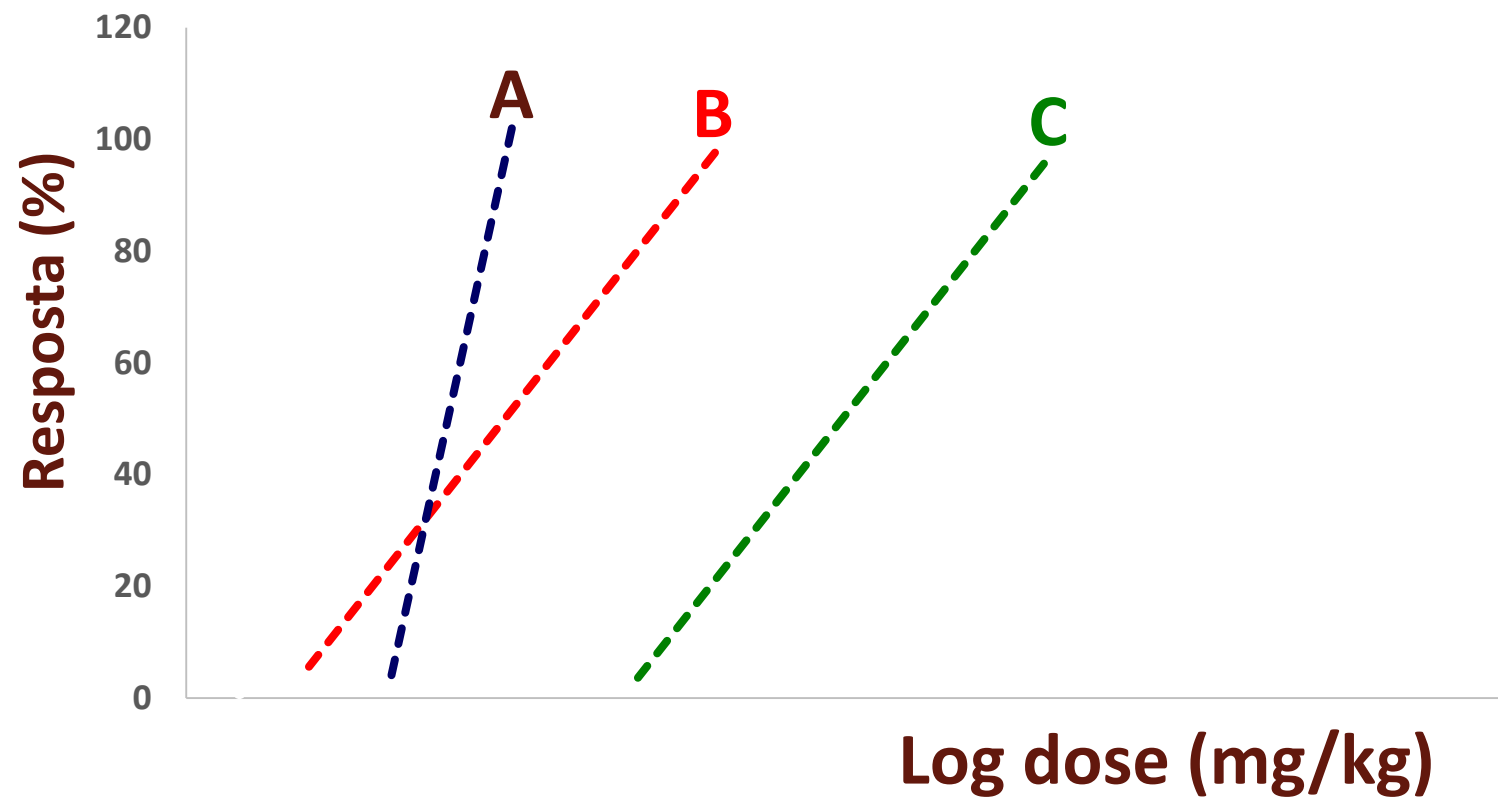
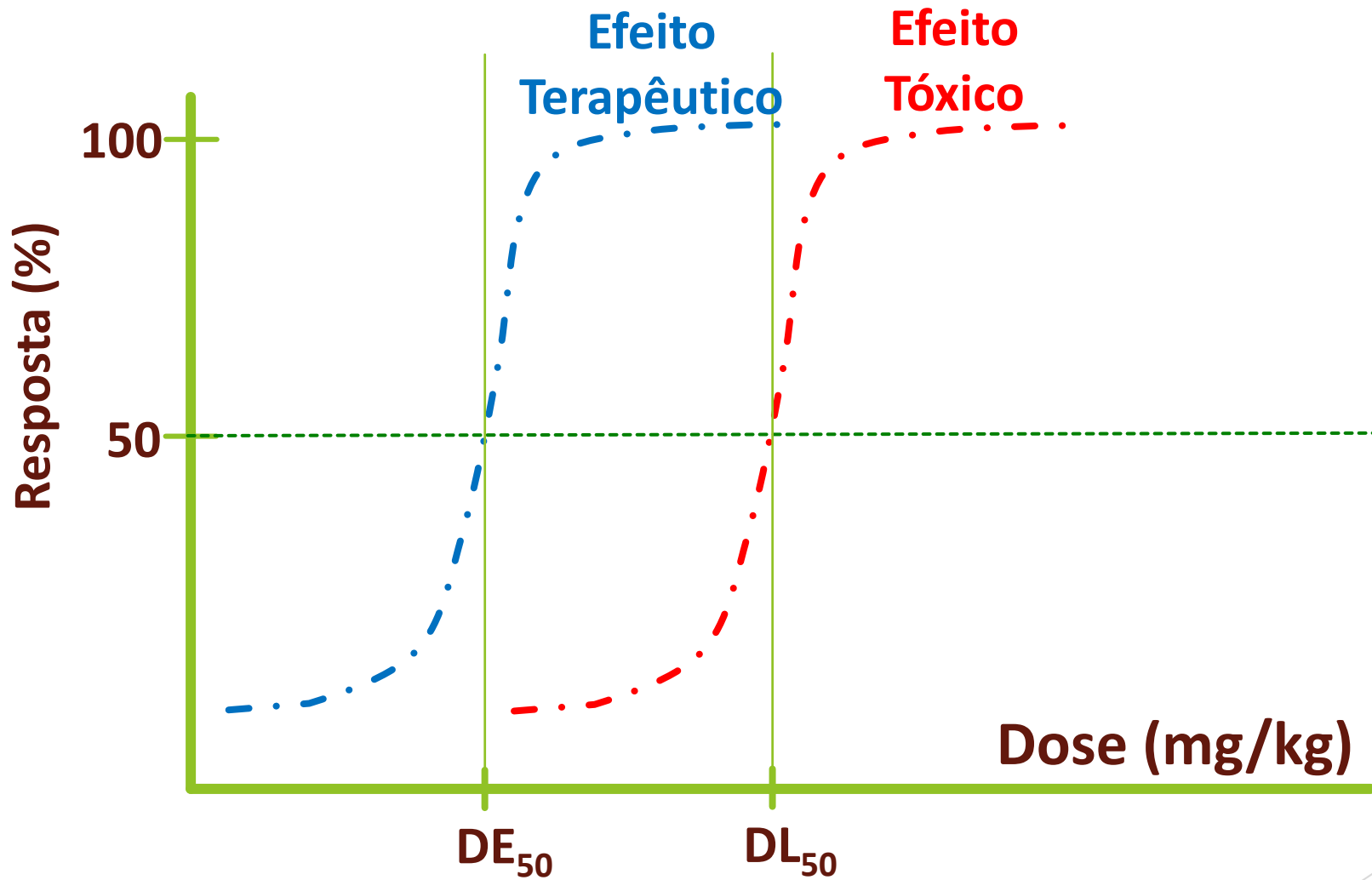


Figura 4 - Relação dose/resposta para efeito terapêutico e para o efeito tóxico de uma substância hipotética



TESTES DE DOSE FIXA

- Baseiam-se nos estudos retrospectivos referentes à DL_{50} :

- 80% dos compostos que produziam sinais de toxicidade, sem morte, em doses orais de 5, 50 e 500 mg/kg de peso apresentavam, respectivamente, valores de DL_{50} iguais a $>25\text{mg/kg}$, (substâncias classificadas pela Comunidade Européia na categoria Muito Tóxica); de 25 a 200 mg/kg de peso (categoria Tóxica) e de 200 a 2000 mg/kg de peso (categoria Nociva).

TESTES DE DOSE FIXA

Um grupo de 10 animais (5 fêmeas e 5 machos) é tratado com 500 mg/kg de peso; após 14 dias de observação, se nenhum sinal de toxicidade = SQ não será classificada em qualquer uma das categorias de Toxicidade (Comunidade Européia); se efeitos tóxicos (não morte) = SQ classificada como Nociva; se Morte = um novo teste deverá ser realizado empregando-se, agora, uma dose de 50 mg/kg de peso; se efeitos tóxicos (não morte) = SQ classificada como Tóxica. Se morte = teste na dose de 5 mg/kg de peso. Nesse ensaio, aparecendo efeitos tóxicos ou letal, a substância será classificada como Muito Tóxica.

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

Conceito: a avaliação de toxicidade compreende a análise de dados toxicológicos de uma substância ou um composto químico com o objetivo de classificá-lo toxicologicamente e, ao mesmo tempo, fornecer informação a respeito da forma concreta de seu emprego, bem com medidas preventivas e curativas quando do uso inadequado.

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

Parâmetros determinados na avaliação da toxicidade:

- curva dose/resposta
- estudos de toxicidade aguda / subcrônica e crônica
- estudos de mutagênese e carcinogênese / estudos de reprodução e teratogênese
- estudos de toxicocinética
- estudos epidemiológicos
- extrapolação para o homem (fatores de segurança)

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Fatores que influenciam a toxicidade:

- a. relacionados ao agente tóxico
- b. relacionados à exposição
- c. inerentes ao organismo
- d. ambientais

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.1 Informações preliminares

- caracterização química da substância
- grau de impurezas
- determinação das propriedades físico-químicas da substância
- estimar possíveis níveis de exposição pela população

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.2 Estudos de toxicidade aguda

Toxicidade aguda: efeitos que ocorrem dentro de um período curto, após a administração de uma dose única ou doses múltiplas, dentro de 24 horas

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.2 Estudos de toxicidade aguda

- caracterização da relação dose/resposta que conduz ao cálculo da DL_{50} ou CL_{50} , no caso de inalação
- órgãos-alvo, reversibilidade do efeito e mecanismo de ação - avaliações clínicas e testes macroscópicos e microscópicos em várias espécies e linhagens, em ambos sexos

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. CLASSIFICAÇÃO DA TOXICIDADE (segundo KLASSEN & DOULL, 2016)

Classificação	DL ₅₀ provável para humanos
praticamente atóxico	> 15 g/Kg
ligeiramente tóxico	5-15 g/Kg
moderadamente tóxico	0,5-5 g/Kg
muito tóxico	0,05-0,5 g/Kg
extremamente tóxico	0,005-0,05 g/Kg
supertóxico	< 0,005 g/Kg

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. CLASSIFICAÇÃO DA TOXICIDADE Exemplo DL50

Substance	LD50	Hazard Class
Aldrin	38–54	X ^a
Chlordane	457–590	II ^b
DDT	113–118	II ^b
Dieldrin	37–87	X ^b
Endosulfan	80	II ^b
Endrin	7	X ^a
Heptachlor	100	X ^a
Mirex	365–740	X ^a
Toxaphene	80	X ^a
2,4-D	375	II ^b
Carbofuran	8	IB
Chlorpyrifos	135	II ^b
Mancozeb	> 8000	U ^c
Methamidophos	30	IB ^d
Monocrotophos	14	IB ^d
Paraquat	150	II ^b
Methyl parathion	14	IA ^e

Source: WHO/IPCS53

^aObsolete, not classified.

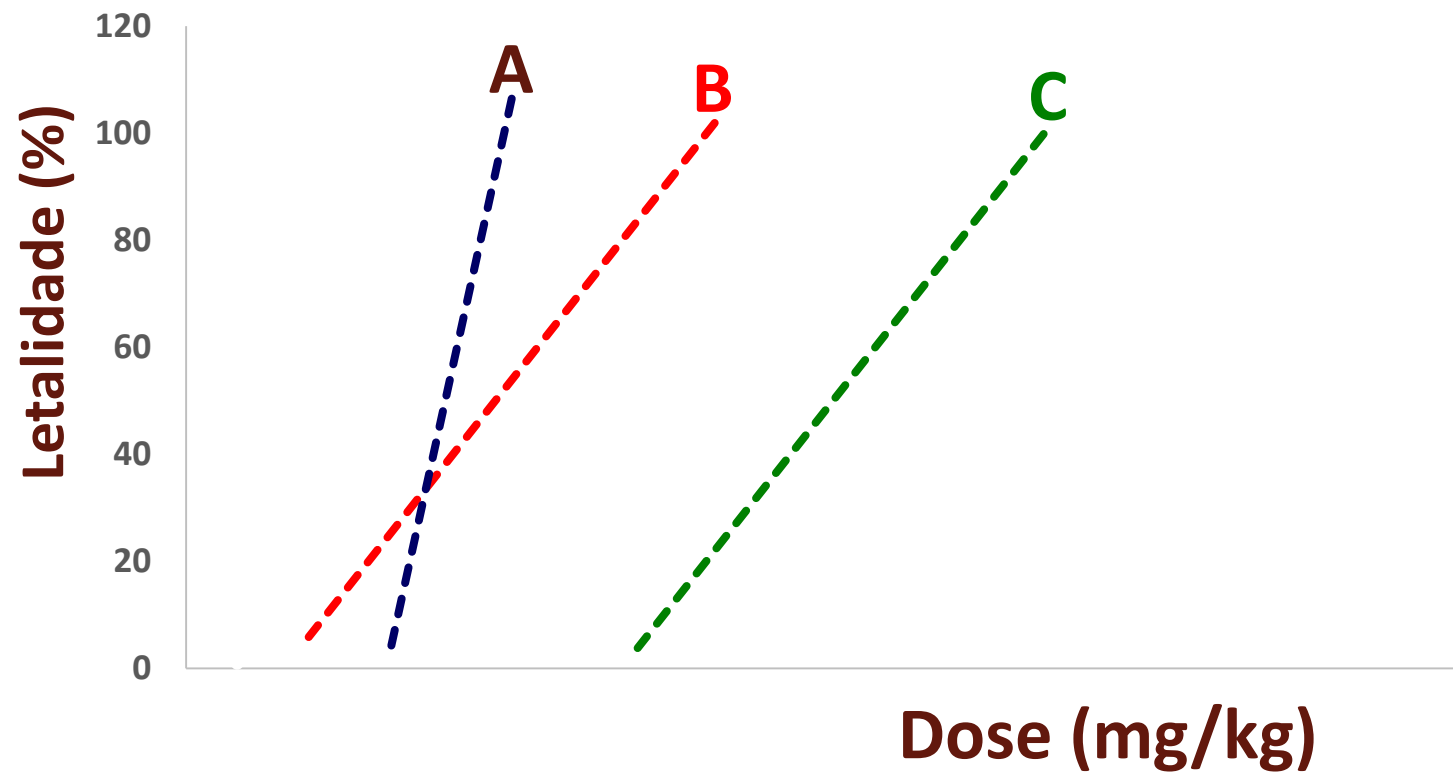
^bModerately toxic.

^cUnlikely to present acute toxicity under normal conditions of use.

^dHighly toxic.

^eExtremely toxic.

Qual dos compostos A, B e C é o mais letal?



Resposta: A

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.3 Estudos de toxicidade sub-crônica

- exposições repetidas, de 21 a 90 dias
- dose de não efeito observável
- identificação e caracterização dos órgãos afetados após exposições repetidas
- reversibilidade do efeito

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.3 Estudos de toxicidade sub-crônica

- observação dos animais quanto às modificações comportamentais e fisiológicas
- avaliações bioquímicas e hematológicas
- avaliações anátomo-patológicas

* grupo controle

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.4 Estudos de toxicidade crônica

- período de vida normal do animal
- carcinogênese (dose)
- 2 espécies-50 animais por dose e sexo
- avaliações rigorosas dos animais

* testes longos que sofrem a influência de variáveis críticas: escolha da espécie animal e da dose

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.5 Estudos de mutagênese

Mutagênese: modificação no material genético da célula, podendo levar ao desenvolvimento de anormalidades e à morte

- identificar agentes com potencial mutagênico
- dose que induz ao dano genético
- Testes de Ames, micronúcleo, aberrações cromossômicas

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.6 Estudos de reprodução e teratogênese

- exposição durante a espermogênese e maturação; acasalamento
- observação de ocorrências peri e pós natal
- avaliação da capacidade de atravessar a barreira placentária

* cuidados: tendência ao canibalismo

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.7 Estudos de toxicocinética

- absorção, distribuição e eliminação da substância
- produtos de biotransformação
- sistemas enzimáticos e sua quantidade
- * diferenças e similaridades na extrapolação para o homem

2ª FASE. Avaliação da Toxicidade

3. Tipos de Testes Toxicidade

3.8 Estudos de ecotoxicidade

- interação entre os agentes
- condições climáticas
- monitorização ambiental e biológica (em várias espécies)

3.9 Outros estudos

- efeitos locais sobre a pele e os olhos
- testes de sensibilização cutânea

3ª FASE - Exposição

3ª FASE. Estimativa da Exposição

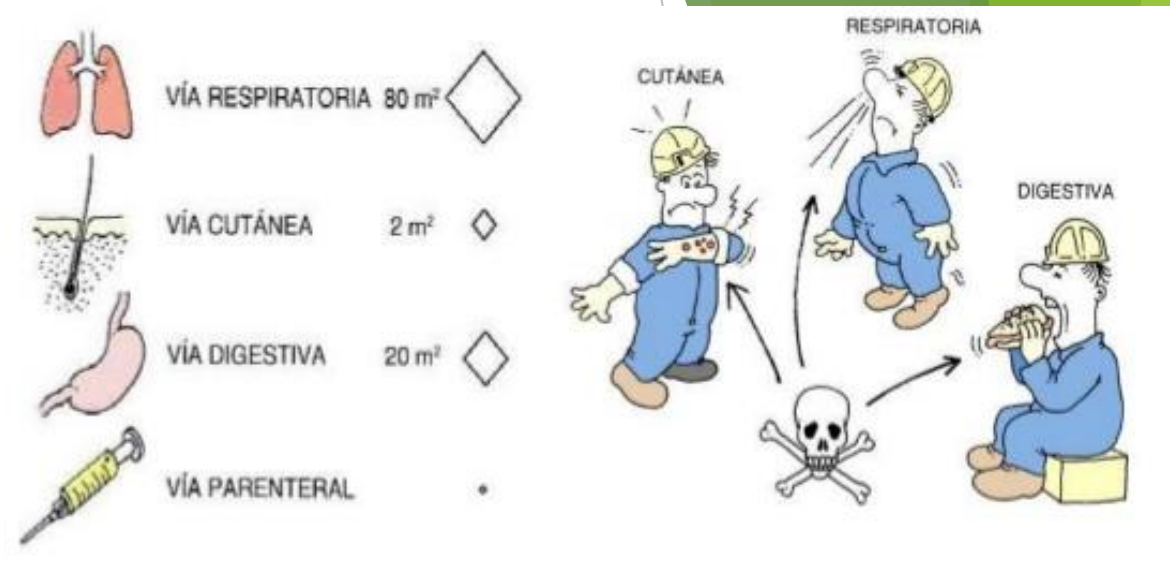
Qual a possibilidade de ocorrência de exposição em diferentes condições?

3ª FASE. Estimativa da Exposição

ESTIMATIVA DA EXPOSIÇÃO

Potenciais populações em risco de exposição efetiva:

- Deve-se considerar as diversas vias de exposição: inalatória, oral, dérmica.
- Exposição ocupacional, doméstica,
- Por alimentos, água potável, ar.



PRESENÇA DE PRAGUICIDAS EM ÁGUA

Environ Sci Eur. 2016; 28(1): 13.

Published online 2016 Apr 22. doi: 10.1186/s12302-016-0083-8*

Table 1

Regulatory acceptable concentrations of pesticides with exceedances of monitoring data in Switzerland. Exceedances (n) of regulatory acceptable concentrations (RACs) of pesticides in surface waters (FLOZ) presented as percentage of total measurements and measurements in FLOZ 1–3 surface water bodies and calculated risk quotients [MEC_{max} (maximum measured concentration) in comparison to RACs (regulatory acceptable concentrations)]

Substance		RAC exceedance							
Pesticide	H I F	RAC ($\mu\text{g/L}$)	n	Exceedance N (%) (FLOZ 1-3)	N-total (n -FLOZ 1-3) ($n > \text{LOQ}$)	Events Details: Event (number of exceedances in 1 month)	Events (%)	MEC ($\mu\text{g/L}$)	RQ = MEC_{max}/RAC
Aclonifen	H	0.5	1	0.62 (0.96)	161 (104) (19)	1	0.62	2.3	4.6
Chlortoluron	H	2.4	1	0.02 (0.04)	4841 (2518) (408)	1	0.02	81.1	34
Isoproturon	H	5.8	6	0.10 (0.20)	6247 (2933) (1539)	2 Details: 1 (5) 1	0.03	6.2– 11.6 8.4	2.0

3ª FASE. Estimativa da Exposição

Considerar outros fatores que possam influenciar na resposta à exposição:

- fontes adicionais de contaminantes
- concentração desses eventuais contaminantes
- formas de exposição
- nível real do agente químico que *efetivamente* atinge a população

3ª FASE. Estimativa da Exposição

Níveis reais de contaminação:

Medições no solo, alimentos, água, ar.

Obtenção de dados que determinem estilos de vida e se relacionem de fato com a exposição.

Considerar idade, sexo, período de residência no local, hábitos pessoais (fumo, bebidas alcoólicas, drogas), atividade ocupacional, patologias.

3ª FASE. Estimativa da Exposição

Nessa fase estabelece-se:

A estimativa da exposição ambiental é significativamente menor do que a menor dose que produz uma resposta numa população estudada, a probabilidade de dano aos indivíduos expostos é pequena.

O contrário também é verdadeiro (acidentes e/ou crimes ambientais)

Frequência de Exposição

Número de Vezes

Tempo entre as doses

4 cervejas em uma hora →



4 cervejas em 4 dias →



4ª FASE – Caracterização do Risco

4ª FASE. Caracterização do Risco

Qual a porcentagem da população que poderá ser afetada e qual será o grau de nocividade observado?

4ª FASE. Caracterização do Risco

RISCO = TOXICIDADE X EXPOSIÇÃO

Extrapolação de dados de animais para humano utilizando fatores de incerteza na avaliação de risco que fornecem uma margem de segurança adicional para a proteção da população

Índices: IDA, RfD

4ª FASE. Caracterização do Risco

Parâmetros de segurança

Ingesta diária aceitável (IDA)

$$IDA = NOAEL / FS$$

NOAEL: maior dose onde não se observa efeito tóxico nos animais de experimentação

FS: fator de segurança

4ª FASE. Caracterização do Risco

Parâmetros de segurança

Métodos de extrapolação de efeitos observados em doses elevada sem animais para doses baixas em humanos.

Fatores de incerteza/segurança

10X Extrapolação interespécie

10X Variação Intraespécies

3-10X Uso do LOAEL (falta de NOAEL)

3-10X Uso de estudos de toxicidade a curto prazo pelo de longo prazo

3-10X dados incompletos

4ª FASE. Caracterização do Risco

Fundamental:

Laboratórios - sistemas de qualidade

Métodos validados - entendimento dos parâmetros de detecção e quantificação

Estudos que incluam grupos controle

Relatos confiáveis dos dados observados, calcados em literatura pertinente e de forma científica

4ª FASE. Caracterização do Risco

GERENCIAMENTO DO RISCO

Estabelecimento de normas e leis como medidas de prevenção ou remediação

Avaliação das consequências econômicas, sociais, políticas e a saúde pública

Comunicação do risco

4ª FASE. Caracterização do Risco

GERENCIAMENTO DO RISCO

A qualidade da avaliação de risco depende das informações em que se baseia e na eficácia da comunicação do risco.

4ª FASE. Caracterização do Risco

A percepção do risco, relacionada à comunicação de risco, se inadequada pode acarretar:

- Inquietudes e temores na população,
- Estabelecimento incorreto de prioridades,
- Alocações indevidas de recursos que terão menor efeito na manutenção da saúde e segurança da população,
- Além de contribuir para a total falta de confiança nos órgãos científicos e regulamentadoras

4ª FASE. Caracterização do Risco

A percepção do risco, relacionada à comunicação de risco, se inadequada pode acarretar:

- Inquietudes e temores na população,
- Estabelecimento incorreto de prioridades,
- Alocações indevidas de recursos que terão menor efeito na manutenção da saúde e segurança da população,
- Além de contribuir para a total falta de confiança nos órgãos científicos e regulamentadoras

4ª FASE. Caracterização do Risco

A percepção do risco, relacionada à comunicação de risco, se inadequada pode acarretar:

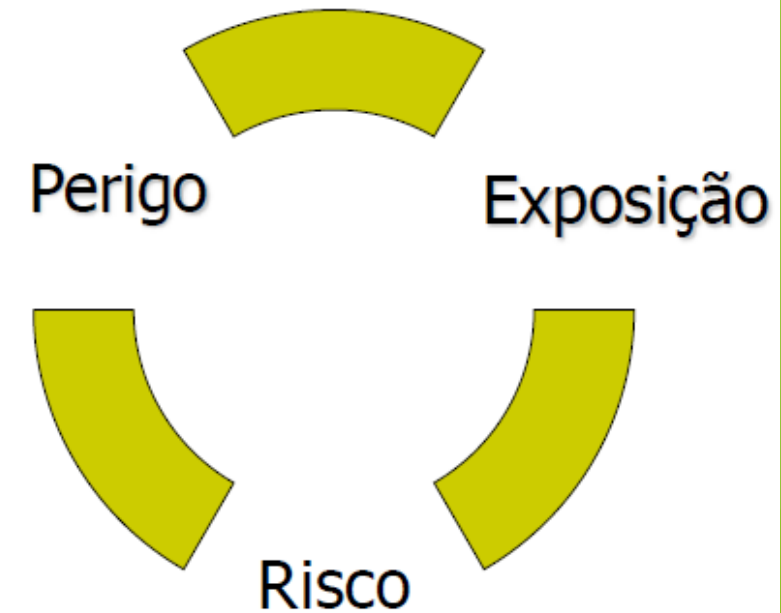
O nível da exposição é suficiente para acarretar um dano?

Se for, qual o efeito nocivo observado nesse nível de exposição?

4ª FASE. Caracterização do Risco



Risco = Perigo x Exposição



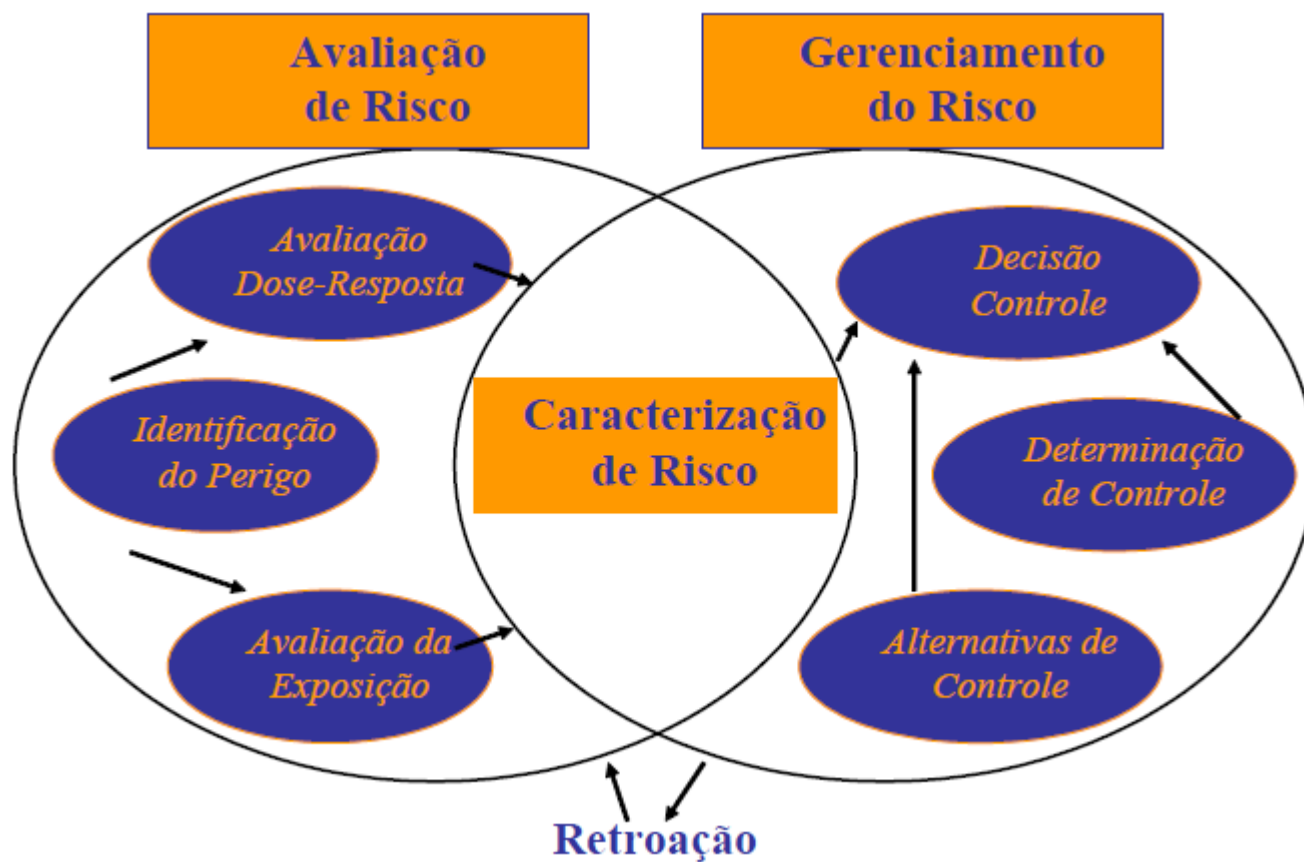
4a FASE. Caracterização do Risco

Interpretação Simplificada do Processo de Caracterização do Risco

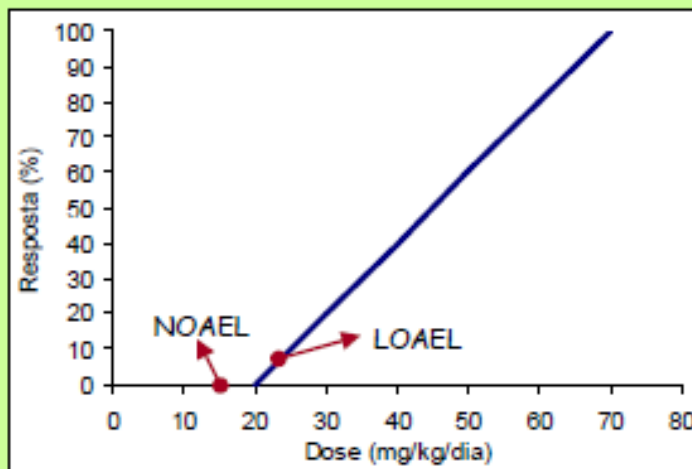
Toxicidade da Substância	Exposição	Risco
Alta	Alta	Muito Alto
Alta	Média	Alto
Alta	Baixa	Alto / Médio
Alta	Média	Médio / Baixo
Média	Alta	Alto / Médio
Média	Média	Médio
Média	Baixa	Baixo / Médio
Baixa	Alta	Baixo / Médio
Baixa	Média	Baixo
Baixa	Baixa	Sem importância

4ª FASE. Caracterização do Risco

Integração dos Dados e Manejo do Risco



b) Avaliação dose-resposta



Fatores	Justificativa
10	Variabilidade humana
10	Extrapolação animal/homem
10	Utilização de estudos subcrônicos
10	Utilização do LOAEL
10	Fatores adicionais

Ex: Substância A, LOAEL = 50 mg/kg/dia

$$F = 10 \times 10 \times 10 \times 10$$

$\downarrow$ *Estudo subcrônico*
 $\downarrow$ *Variabilidade humana*
 $\downarrow$ *Estudo com animais*
 $\downarrow$ *LOAEL*

$$RfD = \frac{50}{10 \times 10 \times 10 \times 10} = 0,005 \text{ mg/kg/dia}$$

Exercícios

Nome do composto:

CAS:

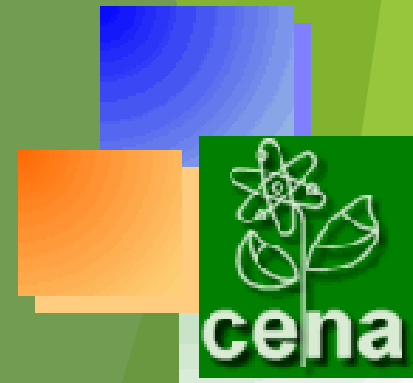
Parâmetros Físico-químicos:

1. Identificação de Riscos (Toxicidade) – Descrever parâmetros toxicológicos (DL50). Identifique os potenciais efeitos adversos e níveis nos quais os efeitos podem ocorrer, determinando se um determinado produto químico está ou não ligado a efeitos específicos à saúde (por exemplo, pode aumentar casos de câncer, defeitos congênitos etc);

2. Avaliação da Resposta à Dose - Determinação da relação entre a magnitude da exposição e a probabilidade de ocorrência da toxicidade / efeitos de risco de preocupação, também conhecida como Caracterização de Perigo.

Níveis de Efeito Adverso Não Observável (NOAELs) e Níveis de Menor Efeito Adverso Observável (LOAELs) são determinados

3. Avaliação da Exposição - Estimar quanto do produto/substância está “disponível” a humanos ou do meio ambiente, determinando a extensão (magnitude, frequência e duração) da exposição antes ou depois da aplicação dos controles reguladores



Exercícios

4. Caracterização de Risco - Compare Perigo (Toxicidade) à Exposição e determine o potencial e a magnitude do risco para um indivíduo exposto ou para a natureza da população, incluindo a incerteza associada.

5. Caracterização da relação entre a dose e a incidência de efeitos adversos em populações expostas

Medição ou estimativa da intensidade, da frequência e da duração da exposição humana ao agente químico

Estimativa da incidência de efeitos adversos para a saúde sob várias condições de exposição humana

6. Calcular IDA (ingestão diária aceitável) ou RfD (dose de referência).