

# Avaliação do risco

Profa. Ana Paula Loureiro  
apmlou@usp.br



- Definições/Conceitos
- Objetivos da avaliação do risco
- Etapas da avaliação do risco
- Gerenciamento do risco
- Exercício

# Definições/Conceitos

Dicionário (UNESP do Português Contemporâneo):

Risco – possibilidade de perigo, dano ou doença.

*Ex.: O manejo de fertilizantes apresenta risco ao camponês.*

# Definições/Conceitos

**Perigo (*Hazard*) = Toxicidade:** propriedade tóxica intrínseca da substância. Capacidade de a substância causar um efeito adverso. Ex.: CO → carboxihemoglobina → asfixia

**Risco:** probabilidade de ocorrência de um efeito adverso. Depende da exposição à substância e da sua toxicidade.

**Avaliação do risco:** avaliação científica sistemática de potenciais efeitos adversos à saúde em decorrência da exposição humana a agentes ou situações perigosos. Processo pelo qual a toxicidade (ou perigo - *hazard*), a exposição e o risco são determinados.

# Definições/Conceitos

**Caracterização do risco:** um resumo dos componentes da avaliação do risco (combinação das análises qualitativas e quantitativas). Serve para delinear os achados principais e informar o gerenciador de risco que tomará decisões relacionadas à saúde pública.

**Gerenciamento do risco:** processo pelo qual são avaliadas as opções políticas de controle e selecionada a medida regulatória mais apropriada com base nos resultados da avaliação do risco e nos interesses sociais, econômicos e políticos. Ex.: Metas intermediárias de concentrações de poluentes no ar do Estado de São Paulo (Decreto Estadual nº 59113/2013).

# Objetivos da avaliação do risco

- Balancear riscos e benefícios
  - Ex., medicamentos, praguicidas
- Estabelecer níveis de risco
  - Ex., contaminantes em alimentos, poluentes no ambiente
- Estabelecer bases científicas para as ações de agências regulatórias, indústrias, organizações ambientais e de consumidores

# Objetivos da avaliação do risco

- Balancear riscos e benefícios
  - Ex., medicamentos, praguicidas
- Estabelecer níveis de risco
  - Ex., contaminantes em alimentos, poluentes no ambiente
- Estabelecer bases científicas para as ações de agências regulatórias, indústrias, organizações ambientais e de consumidores

# Etapas da avaliação do risco

## Pesquisa

Avaliação de populações expostas e observação de efeitos adversos

Necessidade de pesquisa

Conhecimento de novos mecanismos de toxicidade

Pesquisa

Novos dados

## Avaliação do risco

### Identificação do perigo (toxicidade)

A substância causa efeitos adversos à saúde?  
Análise Estrutura – Atividade  
Testes in vitro  
Ensaio em animais  
Epidemiologia

### Avaliação dose-resposta (caracterização da toxicidade)

Qual a relação entre dose e resposta?  
Susceptibilidade (idade, interação gene-ambiente)

### Avaliação da exposição

Tipos, níveis e duração da exposição

### Caracterização do risco

- Qual a natureza e estimativa de efeitos adversos em uma população?
- Quão robusta é a evidência?
- Quão certa é a avaliação?
- Populações susceptíveis foram caracterizadas?
- Há um modo de ação relevante?

## Gerenciamento do risco

### Desenvolvimento de opções regulatórias

- Controlar
- Substituir
- Informar

Avaliação da saúde pública, do contexto econômico, social, político frente a opções de gerenciamento do risco

Decisões e ações políticas

# Avaliação do risco

## Avaliação do risco

### Informação qualitativa

- Substância provoca efeito adverso? Qual?

### Informação quantitativa

- Qual a dose/ concentração que provoca efeito?
- Qual a magnitude da exposição?

### Incertezas e variabilidades das estimativas

- Tipos de efeitos e mecanismos entre espécies



# Avaliação do risco

## Avaliação do risco

### Informação qualitativa

- Substância provoca efeito adverso? Qual?

### Informação quantitativa

- Qual a dose/ concentração que provoca efeito?
- Qual a magnitude da exposição?

### Incertezas e variabilidades das estimativas

- Tipos de efeitos e mecanismos entre espécies

# Avaliação do risco

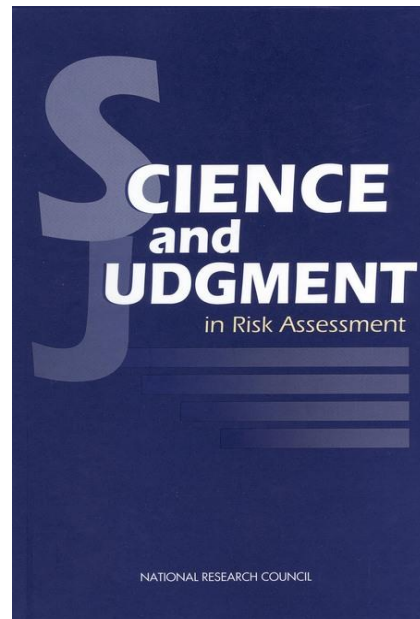
O processo de avaliação do risco se desenvolveu durante a década de 1970 em virtude da necessidade de as agências regulatórias estabelecerem níveis de tolerância e níveis de risco aceitável para exposição humana a substâncias. A preocupação inicial era com risco de câncer. Subsequentemente o processo passou a ser aplicado a outros efeitos.

# Guidelines de avaliação do risco

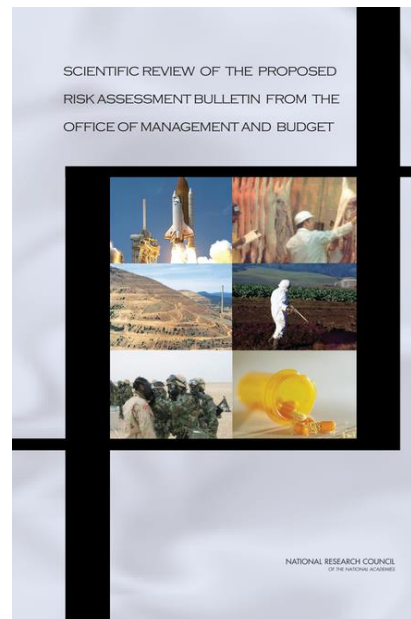
National Research Council. 1983. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington, DC: The National Academies Press.



Risk  
Assessment  
in the Federal  
Government:  
Managing  
the Progress



National Research Council. 1994. *Science and Judgment in Risk Assessment*. Washington, DC: The National Academies Press.



National Research Council. 2007. *Scientific Review of the Proposed Risk Assessment Bulletin from the Office of Management and Budget*. Washington, DC: The National Academies Press.

# Etapas da avaliação do risco

## Pesquisa

Avaliação de populações expostas e observação de efeitos adversos

Necessidade de pesquisa

Conhecimento de novos mecanismos de toxicidade

Pesquisa

Novos dados

## Avaliação do risco

### Identificação do perigo (toxicidade)

A substância causa efeitos adversos à saúde?  
Análise Estrutura – Atividade  
Testes in vitro  
Ensaio em animais  
Epidemiologia

### Avaliação dose-resposta (caracterização da toxicidade)

Qual a relação entre dose e resposta?  
Susceptibilidade (idade, interação gene-ambiente)

### Avaliação da exposição

Tipos, níveis e duração da exposição

### Caracterização do risco

- Qual a natureza e estimativa de efeitos adversos em uma população?
- Quão robusta é a evidência?
- Quão certa é a avaliação?
- Populações susceptíveis foram caracterizadas?
- Há um modo de ação relevante?

## Gerenciamento do risco

### Desenvolvimento de opções regulatórias

- Controlar
- Substituir
- Informar

Avaliação da saúde pública, do contexto econômico, social, político frente a opções de gerenciamento do risco

Decisões e ações políticas

# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

## Substância provoca efeito adverso? Qual?

### ➤ Estudos de relação estrutura-atividade (SAR)

Estrutura, solubilidade, estabilidade, sensibilidade ao pH, eletrofilicidade, volatilidade, reatividade → importantes para identificação do perigo. Alertas estruturais permitem a seleção de substâncias para testes de carcinogenicidade.

### ➤ Estudos *in vitro*

Mutações em bactérias (teste de Ames), mutações em células de mamífero (mutações nos genes HPRT, TK), aberrações cromossômicas (troca de cromátides irmãs, micronúcleo), etc... Compreensão de mecanismos.

# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

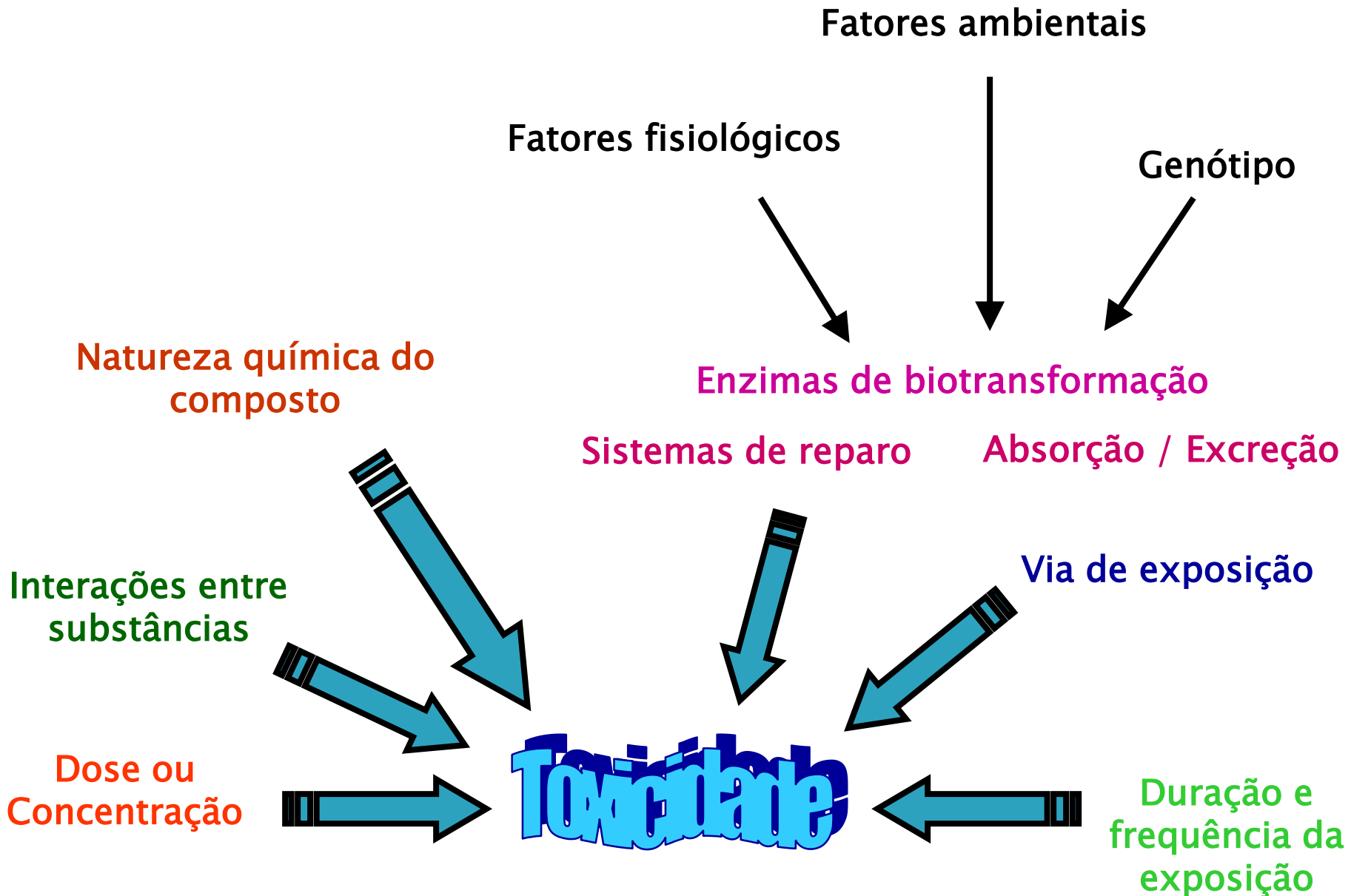
## ➤ Estudos em animais

Toxicidade aguda, subaguda, subcrônica, crônica, carcinogenicidade, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento, neurotoxicidade, imunotoxicidade, etc... Compreensão de mecanismos.

## ➤ Estudos epidemiológicos (coorte, caso-controle, transversais)

Exposição ↔ Efeitos

Força da associação, consistência das observações, especificidade, avaliação da exposição, relação dose-resposta, plausibilidade biológica e coerência, uso de biomarcadores, fatores de confusão



Dose: quantidade da substância administrada por unidade de peso do indivíduo (mg/kg de peso corpóreo)  
Concentração: quantidade da substância por unidade de volume ou massa (mg/m<sup>3</sup> ar, mg/L água, mg/kg alimento ou solo)

# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

- qualidade dos dados
- tipo de estudo
- via e duração da exposição
- doses utilizadas
- reprodutibilidade do estudo

Boas Práticas  
Laboratoriais (BPL)

## *Guidelines:*

- *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) ~ 150 protocolos* (<http://www.oecd.org/chemicalsafety/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>)
- *US Environmental Protection Agency (EPA)* (<https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/master-list-test-guidelines-pesticides-and-toxic>)



&gt; Testing of chemicals

&gt; Assessment of chemicals

&gt; Risk management of chemicals

&gt; Chemical accident prevention, preparedness and response

&gt; Pollutant release and transfer register

&gt; Safety of manufactured nanomaterials

&gt; Agricultural pesticides and biocides

&gt; Biosafety - BioTrack

## OECD Test Guidelines for the Chemicals

### What's new

On 18 June, OECD adopted a set of new and updated Test Guidelines for chemicals safety testing to keep pace with scientific progress for OECD members and [Mutual Acceptance of Data \(MAD\) adhering countries](#).

Those include three new Test Guidelines:



> [TG 494](#) describes a new in vitro method for eye irritation hazard, by identifying chemicals not requiring classification for this hazard



> [TG 495](#) measures the phototoxicity of a chemical in vitro, through a reactive oxygen species assay



> [TG 248](#) measures the capacity of a chemical to activate or inhibit thyroid function in a frog eleutheroembryo.

Also, the following Test Guidelines have been updated:



[Environmental Topics](#)

[Laws & Regulations](#)

[About EPA](#)

Search EPA.gov



**Related Topics:** [Test Guidelines for Pesticides and Toxic Substances](#)

[CONTACT US](#)

[SHARE](#)



# Master List of Test Guidelines for Pesticides and Toxic Substances

The following document provides a comprehensive list of final and draft test guidelines for pesticides and toxic substances as of February 2018.

You may need a PDF reader to view some of the files on this page. See EPA's [About PDF page](#) to learn more.

- [OCSP Test Guidelines Master List \(PDF\)](#) (20 pp, 504 K)

## OCSPP Harmonized Test Guidelines - Master List

Last Updated February 2018

The OCSPP harmonized guidelines are organized in the following series:

Series No.	Series Name	Docket ID No.	Last Changed
810	Product Performance Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0150</a>	February 2018
830	Product Properties Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0151</a>	November 2008
835	Fate, Transport and Transformation Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0152</a>	November 2008
840	Spray Drift Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0153</a>	March 1998
850	Ecological Effects Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0154</a>	December 2016
860	Residue Chemistry Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0155</a>	November 2008
870	Health Effects Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0156</a>	March 2003
875	Occupational and Residential Exposure Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0157</a>	February 1996
880	Biochemicals Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0158</a>	February 1996
885	Microbial Pesticide Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0159</a>	April 2012
890	Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines	<a href="#">EPA-HQ-OPPT-2009-0576</a>	August 2015

### FINAL Guidelines

Final guidelines can be accessed through <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances>, and/or via <https://www.regulations.gov/> searching on the Docket ID Number provided in the table.

### DRAFT Guidelines

Guidelines labeled as "Public Draft" are listed because they were issued in draft for public review and comment, but are not yet available in final form. Although you may consult these guidelines, please check with the appropriate office before you use a draft guideline to generate data for submission to EPA under FIFRA, FFDCa or TSCA.

### What does "[Reserved]" mean?

"[Reserved]" is used in the title column as a placeholder whenever the number has been assigned, but the FINAL Guideline has not yet been issued.

**Note:** Guidelines issued before April 22, 2010, refer to "OPPTS" because the office name changed from "Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances" and "OPPTS" to "Office of Chemical Safety and Pollution Prevention" and "OCSPP." This name change does not otherwise affect the Guidelines.

20 páginas de listas de testes

# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

Coleções de métodos internacionalmente aceitos utilizados por governos, indústrias, laboratórios para identificar e caracterizar a toxicidade de substâncias

- São gerados dados necessários para o registro, avaliação e autorização de uso de substâncias
- Os dados necessários variam dependendo do tipo de substância e da legislação aplicada

# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

## Tendência

- 3R – *Reduce, refine, replace* o uso de animais em testes de toxicidade
- Desenvolvimento, validação de métodos alternativos *in vitro* e de ensaios de curta duração em animais para uso na avaliação do risco
  - Validação: determinação da sensibilidade, especificidade, do valor preditivo para o *endpoint* tóxico sob avaliação. Importante para diminuir as chances de resultados falso-negativos e falso-positivos.

ICCVAM – *Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods* (USA)

ECVAM – *European Centre on the Validation of Alternative Methods* (<https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/>)

# Test Method Evaluations

— DESCRIPTIONS —



## Acute Systemic Toxicity

Acute systemic toxicity tests assess the likelihood of chemical or medical products to cause illness following a single exposure. Read about evaluations of approaches that reduce animal use for these tests. [Go »](#)



## Biologics

Biologics are medical products derived from biological sources. Learn more about methods that use fewer or no animals to evaluate the safety of biologics. [Go »](#)



## Computational Toxicology

Computational toxicology studies use computer models to better understand and predict toxic effects. Read about NICEATM computational toxicology projects and resources. [Go »](#)



## Developmental Toxicity

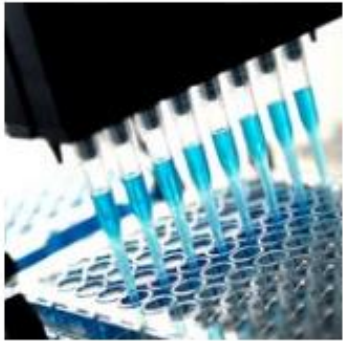
Developmental toxicity tests assess how substances interfere with normal development and impact offspring. Learn more about alternatives to traditional animal studies for developmental toxicity. [Go »](#)

# ICCVAM

<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/test-method-evaluations/index.html>

▾ **Related Links**

- [Alternative Methods Accepted by U.S. Agencies](#)
- [Publications About NICEATM and ICCVAM Activities in Scientific Journals](#)
- [Integrated Approaches to Testing and Assessment](#)
- [NICEATM Support of the Tox21 Program](#)



## Endocrine Disruptors

Endocrine disruptors are substances that mimic or inhibit the function of hormones. Read about non-animal approaches to identify endocrine disruptors. [Go](#) »



## Immunotoxicity

Immunotoxicity tests include tests to identify potential skin sensitizers. Read about how NICEATM and ICCVAM have developed approaches to identify these substances without using animals. [Go](#) »



## Ocular & Dermal Irritation

Ocular and dermal irritation tests identify substances that may injure eyes or skin. Learn more about evaluations of non-animal testing approaches. [Go](#) »



## Pyrogens

Pyrogens are substances that can produce a fever. Learn more about ICCVAM evaluation of test methods proposed as replacements for the rabbit pyrogen test. [Go](#) »

O conhecimento de mecanismos de toxicidade permite que novos *endpoints* sejam incluídos nos testes de toxicidade. Benefícios: sensibilidade, rapidez, menor custo, redução do uso de animais...

# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

## Avaliação qualitativa

- Consistência e concordância dos achados entre espécies, órgãos-alvo, entre condições experimentais repetidas
- Experimentos adequados para detectar os *endpoints* de interesse
- Descrição de modo(s) de ação (eventos chave e processos levando a efeitos moleculares e funcionais que explicariam o desenvolvimento da doença)
- Peso da evidência: qualidade e quantidade de dados de todos os testes de toxicidade (SAR, estudos *in vitro*, estudos *in vivo*, estudos epidemiológicos)

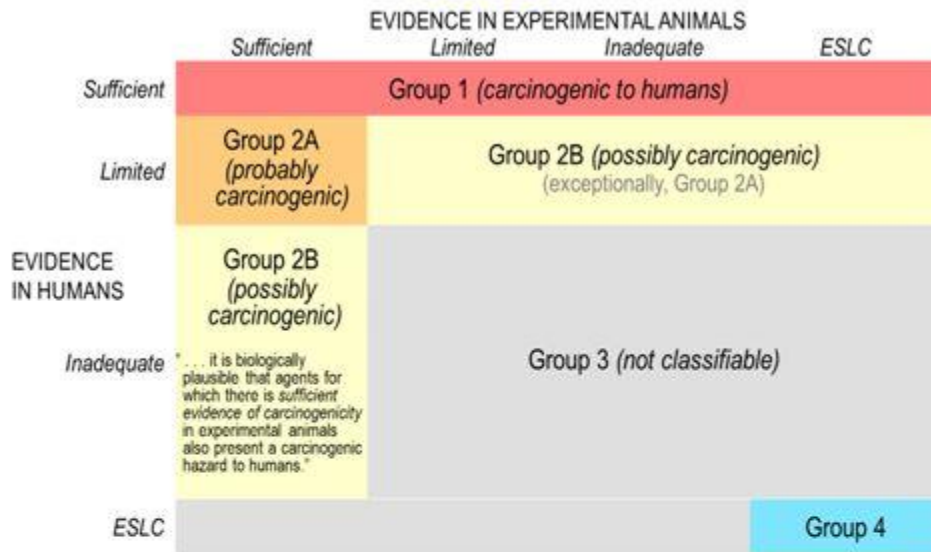


# Passo 1 – Identificação do perigo (toxicidade)

## IARC Carcinogen Classification

GROUP	MEANING	AGENTS
<b>1</b>	Carcinogenic to humans	118 Includes tobacco, alcohol, and processed meat
<b>2A</b>	Probably carcinogenic to humans	75 Includes anabolic steroids, UV radiation, and red meat
<b>2B</b>	Possibly carcinogenic to humans	288 Includes coffee (urinary bladder) gasoline, and nickel
<b>3</b>	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	503 Includes caffeine, tea, and acrylic fibers,
<b>4</b>	Probably not carcinogenic to humans	1 Caprolactam: common synthetic polymer

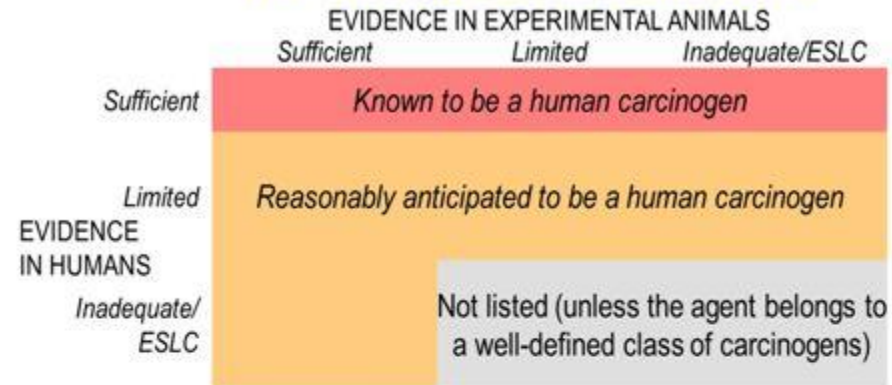
# IARC



# US EPA (Cancer classification)

1986 Guidelines	1999 Interim Guidelines	2005 Guidelines
A: Human carcinogen	Carcinogenic to humans	Carcinogenic to humans
B1: Probable human carcinogen (limited human data)	Likely to be carcinogenic to humans	Likely to be carcinogenic to humans
B2: Probable human carcinogen (inadequate or no human data)	Suggestive evidence of carcinogenicity, but not sufficient to assess human carcinogenic potential	Suggestive evidence of carcinogenic potential
C: Possible human carcinogen	Data inadequate for assessment of human carcinogenic potential	Inadequate information to assess carcinogenic potential
D: Not classifiable	Not likely to be carcinogenic to humans	Not likely to be carcinogenic to humans

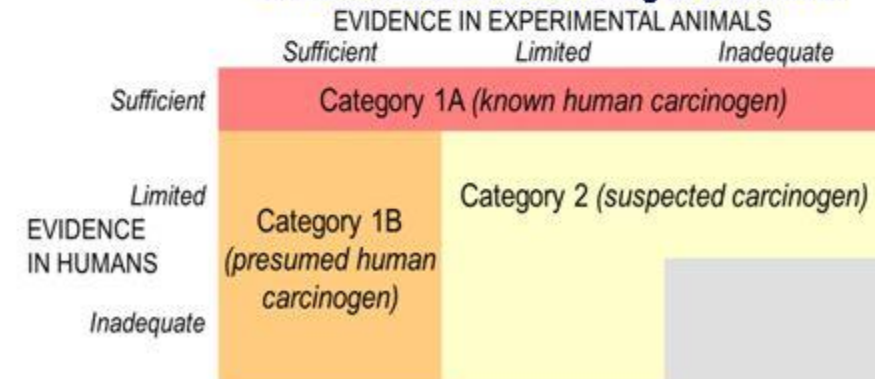
# NTP (Report on Carcinogens)



# California EPA



# Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals



# Etapas da avaliação do risco

## Pesquisa

Avaliação de populações expostas e observação de efeitos adversos

Necessidade de pesquisa

Conhecimento de novos mecanismos de toxicidade

Pesquisa

Novos dados

## Avaliação do risco

Identificação do perigo (toxicidade)

A substância causa efeitos adversos à saúde?  
Análise Estrutura – Atividade  
Testes in vitro  
Ensaio em animais  
Epidemiologia

Avaliação dose-resposta (caracterização da toxicidade)

Qual a relação entre dose e resposta?  
Susceptibilidade (idade, interação gene-ambiente)

Avaliação da exposição

Tipos, níveis e duração da exposição

Caracterização do risco

- Qual a natureza e estimativa de efeitos adversos em uma população?
- Quão robusta é a evidência?
- Quão certa é a avaliação?
- Populações susceptíveis foram caracterizadas?
- Há um modo de ação relevante?

## Gerenciamento do risco

Desenvolvimento de opções regulatórias

- Controlar
- Substituir
- Informar

Avaliação da saúde pública, do contexto econômico, social, político frente a opções de gerenciamento do risco

Decisões e ações políticas

# Passo 2 – Avaliação dose - resposta

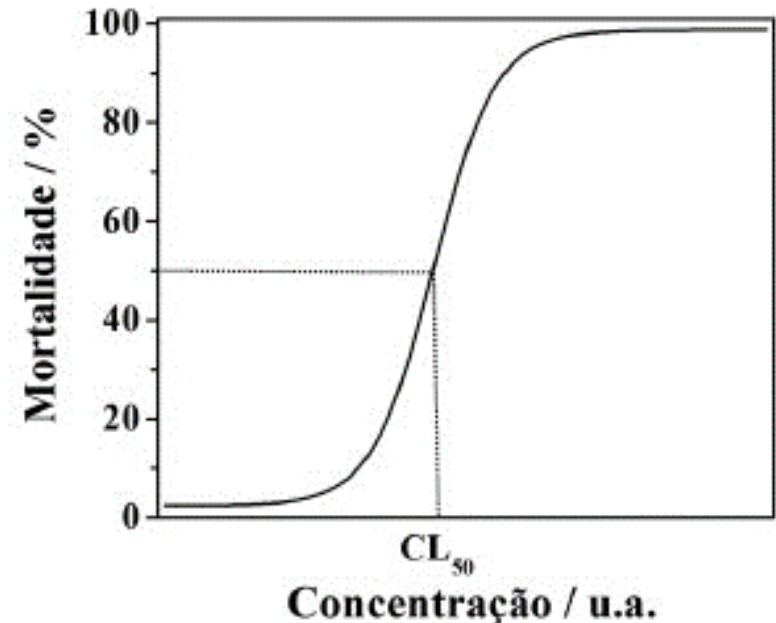
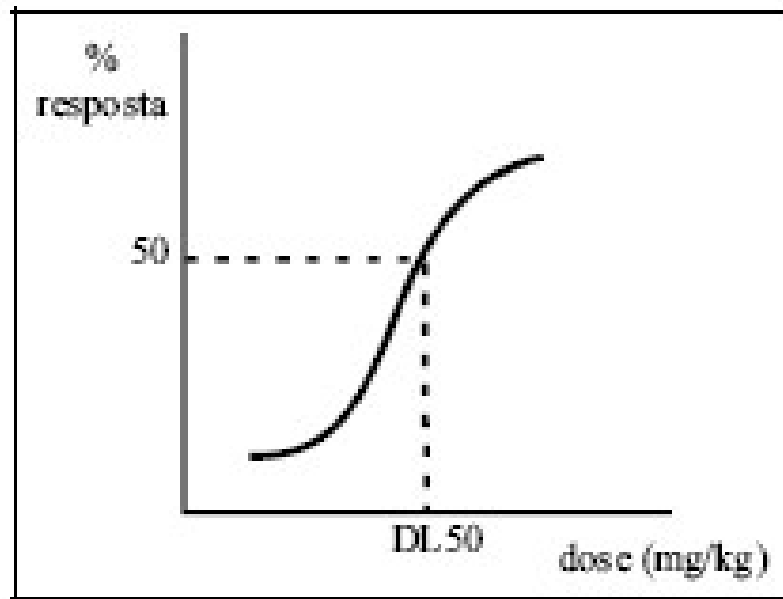
## Caracterização do perigo (toxicidade)

- Relação dose (concentração) - resposta
- Qual a dose (concentração) na qual se observa efeito?
- Dose (concentração) segura para humanos

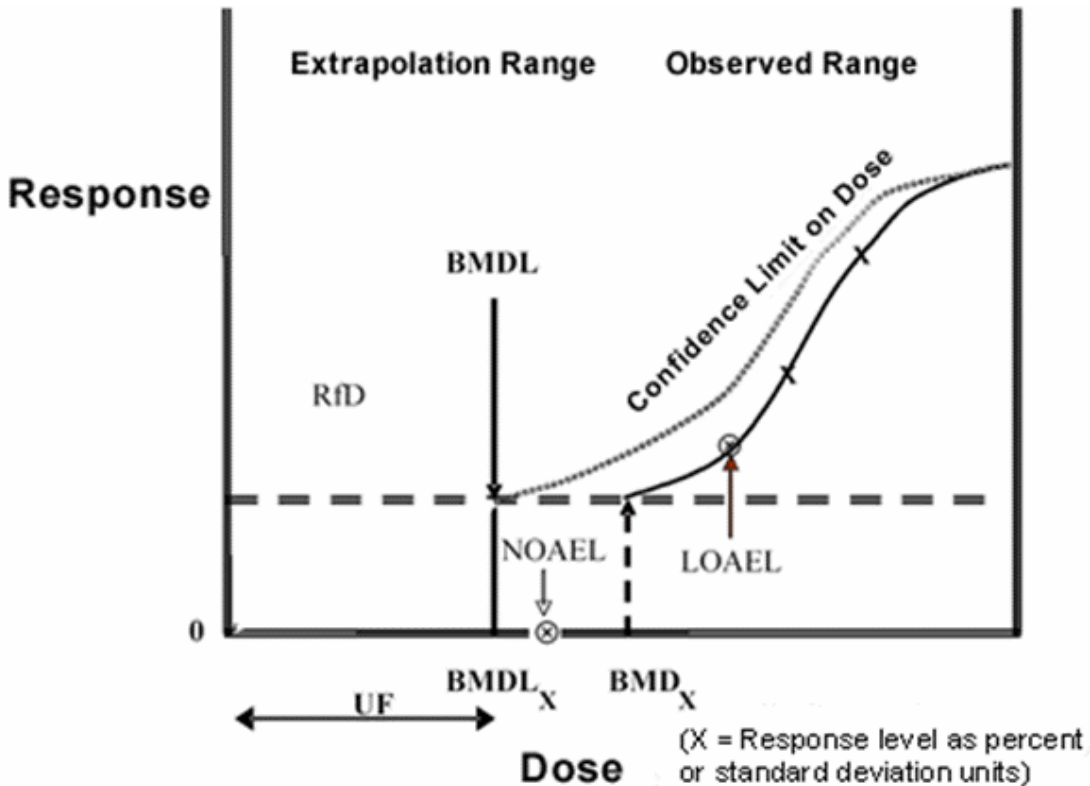
Avaliação quantitativa

# Passo 2 – Avaliação dose - resposta

Qual a porcentagem de indivíduos que apresentam efeitos nocivos após exposição a doses (concentrações) específicas da substância?



# Passo 2 – Avaliação dose - resposta



*Endpoints:* câncer, genotoxicidade, toxicidade sobre a reprodução, desenvolvimento do feto, sistema endócrino, neurotoxicidade, imunotoxicidade, etc...

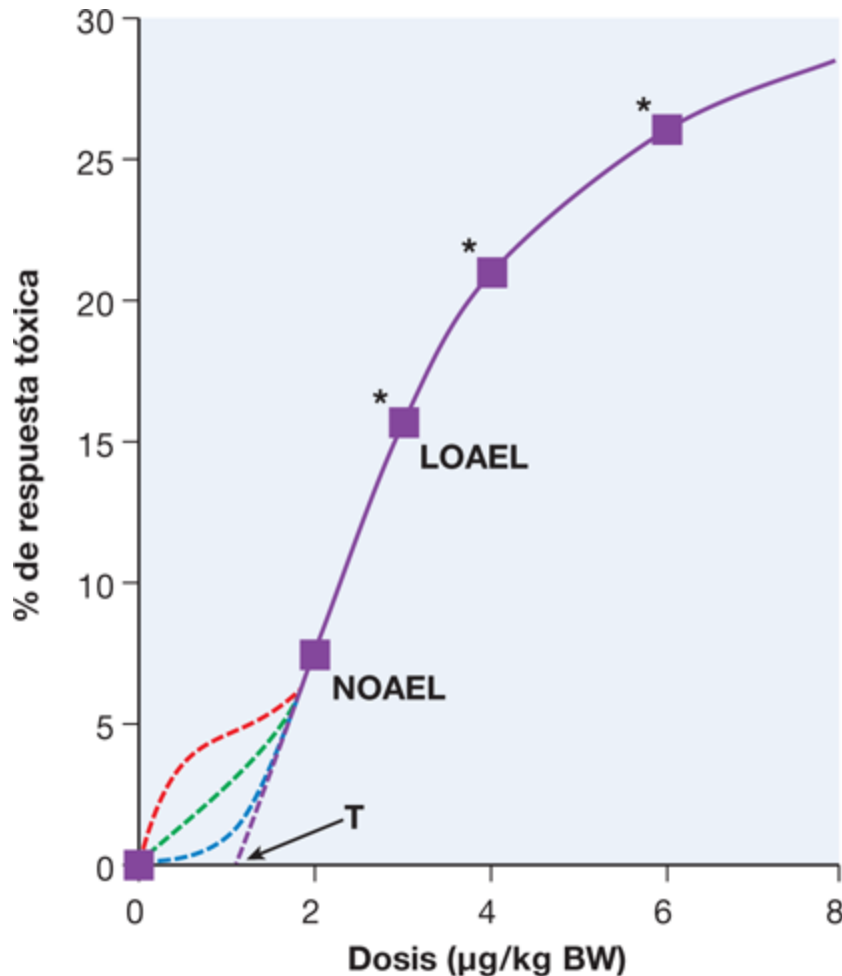
## Definição de LOAEL, NOAEL

# Passo 2 – Avaliação dose - resposta

Definição dos *endpoints* críticos a serem avaliados quantitativamente é feita com base nos dados coletados no Passo 1 (Identificação do perigo)

- Peso da evidência:
  - Resultados similares replicados por diferentes estudos
  - Efeitos similares entre espécies, linhagens, sexo, vias de exposição
  - Evidência de relação dose – resposta
  - Relação plausível entre dados de metabolismo, mecanismos de ação e efeitos
  - Efeitos similares obtidos para substâncias estruturalmente relacionadas
  - Associação entre a exposição e efeitos relevantes em seres humanos

# Passo 2 – Avaliação dose - resposta



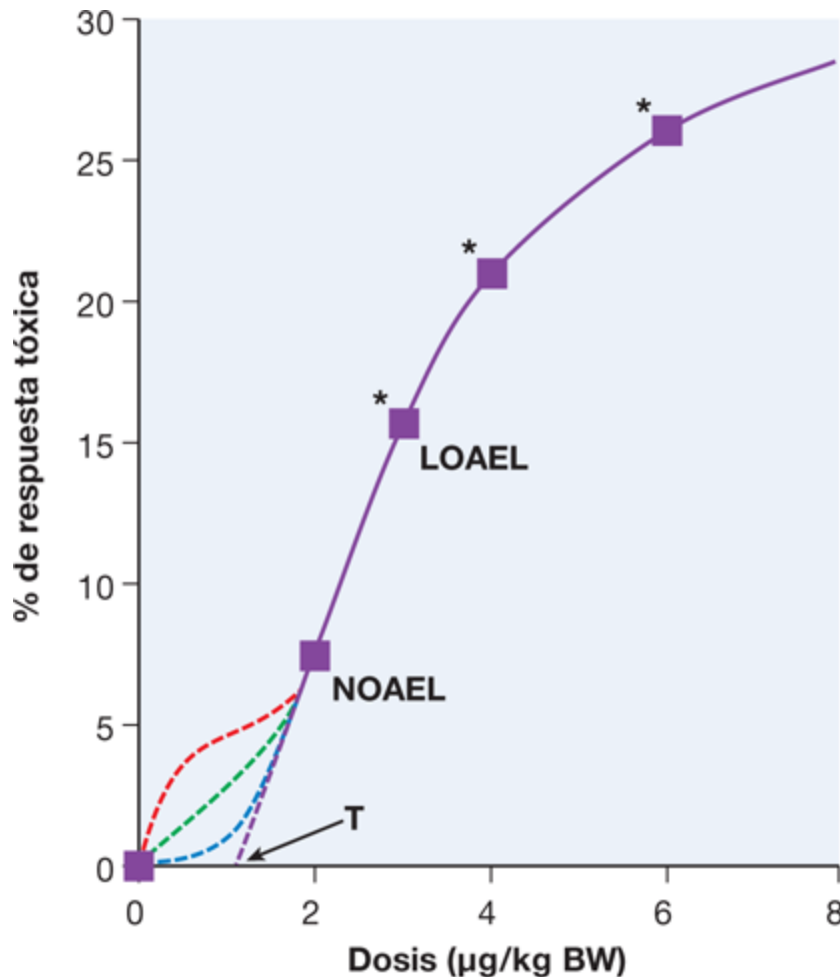
LOAEL – Menor dose na qual se observa o efeito adverso

NOAEL – Maior dose na qual não se observa o efeito adverso

T – *threshold dose* (dose limiar)



# Passo 2 – Avaliação dose - resposta



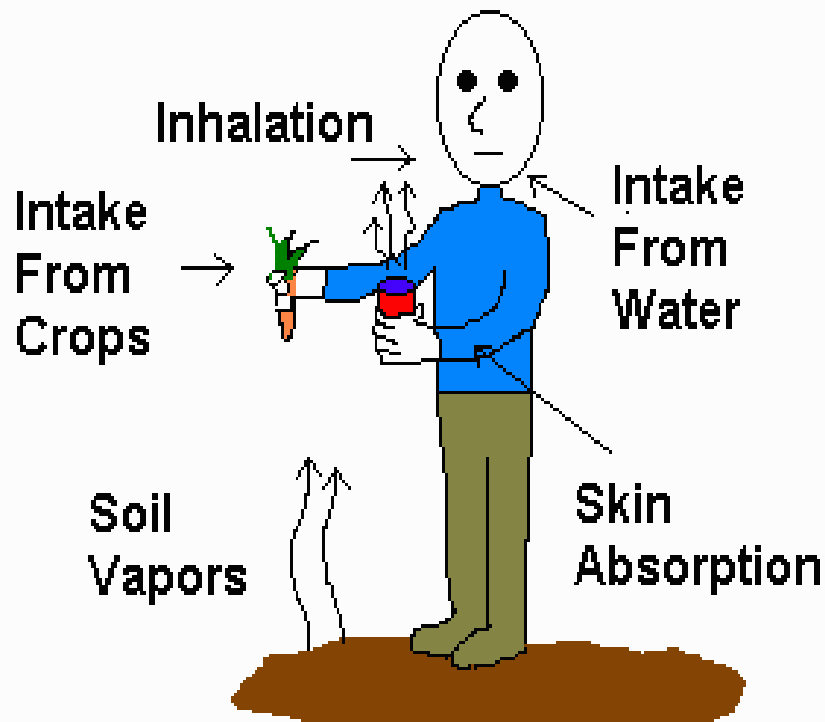
- **Threshold dose (dose limiar):** dose abaixo da qual não se espera que ocorra efeito adverso
- Baseado no modo de ação da substância considera-se que exista um limiar (não há limiar para substâncias carcinogênicas genotóxicas)

## Passo 2 – Avaliação dose - resposta

A intensidade da resposta a partir de uma dose administrada depende da quantidade da substância quimicamente ativa presente no tecido alvo

# Passo 2 – Avaliação dose - resposta

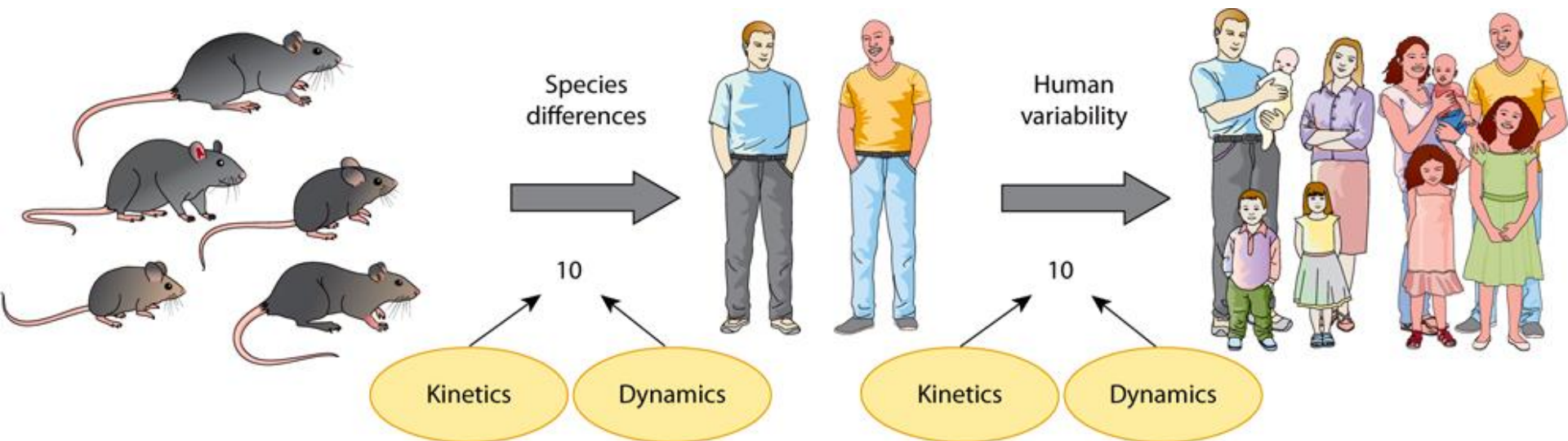
## Routes of Pollutant Intake



Grau e duração do dano ao tecido alvo dependem do resultado dos processos toxicocinéticos e toxicodinâmicos (absorção sistêmica, deposição nos tecidos, metabolismo, interação com componentes celulares, eliminação, reparo do tecido)

# Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

Fatores de incerteza (ou segurança) para extrapolação de doses quando há *threshold*



# Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

## Fatores de incerteza (ou segurança) para extrapolação de doses

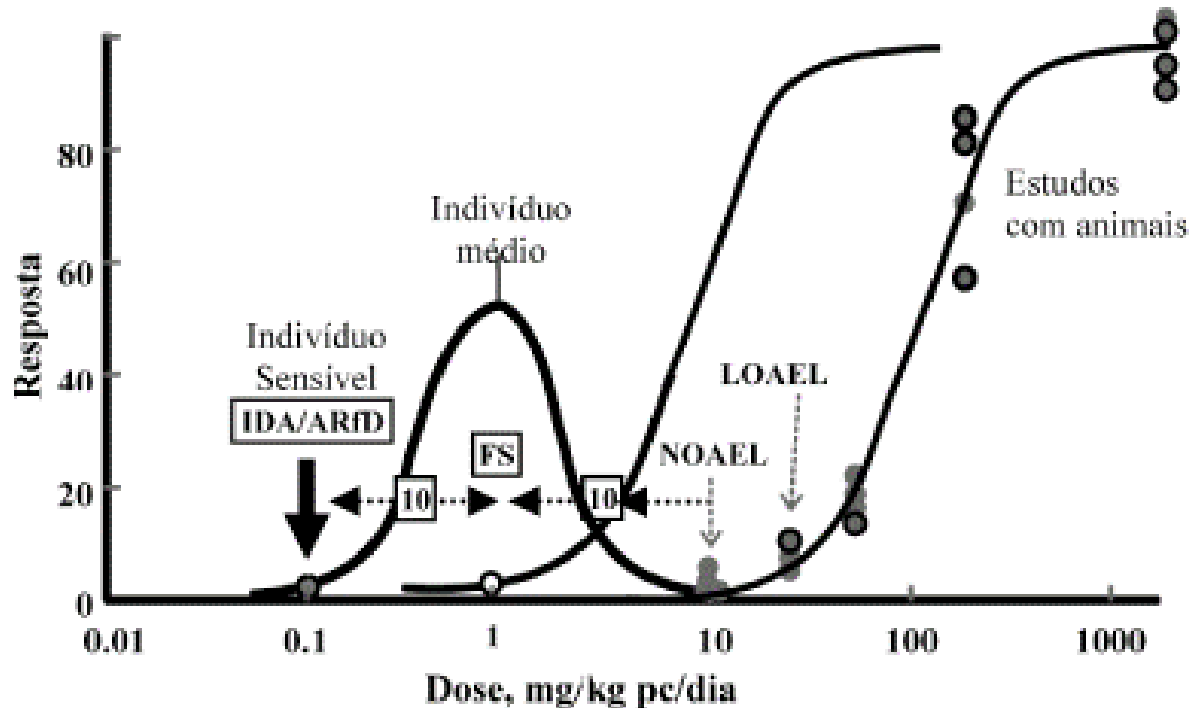
US EPA Uncertainty Factor (UF) for Risk Assessment		Value
UF1	Account for the variation in sensitivity among the members of the human population	10
UF2	Account for the uncertainty when extrapolating from animal data to humans	10
UF3	Account for the uncertainty when extrapolating from sub-chronic NOAELs to chronic NOAELs	10 (default is 1)
UF4	Account for the uncertainty when using LOAEL instead of NOAEL/BMD as POD	10 (default is 1)
MF	Account for additional uncertainty factors such as data quality, confidence in data set.	$0 < MF \leq 10$ (default is 1)

## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

Fator de incerteza	IPCS	ATSDR	EPA
Interespécie	10 ou (2,4 x 4,0)	10	10
Intraespécie	10 ou (3,16 x 3,16)	10	10
LOAEL para NOAEL		10	≤ 10
Subcrônico para crônico			≤ 10
Banco de dados incompleto	1 - 100		≤ 10

*IPCS – International Program on Chemical Safety; ATSDR – Agency for Toxic Substance and Disease Registry, USA; EPA – Environmental Protection Agency, USA*

# Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)



IDA – Ingestão Diária Aceitável

RfD – Dose de Referência

$$\text{IDA ou RfD} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{Fatores Incerteza}}$$

Figura 2. Estimativa de IDA ou ARfD a partir de experimentos com animais de laboratório

## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

IDA (Ingestão Diária Aceitável) - Quantidade da substância presente no alimento que pode ser ingerida diariamente, durante toda a vida de um indivíduo, sem provocar efeitos adversos

RfD (Dose de Referência) – Dose à qual a população pode estar exposta diariamente sem risco de efeitos nocivos à saúde, durante toda a vida



## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

- 10 µg/kg/dia: LOAEL (ratos, estudo subcrônico)
- 1.0 µg /kg/dia: LOAEL para NOAEL
- 0.1 µg/kg/dia: Subcrônico para Crônico
- 0.01 µg/kg/dia: Animais para Humanos
- 0.001 µg/kg/day: População susceptível

**IDA = LOAEL/Fatores**

$$\frac{10 \mu\text{g/kg/dia}}{(10)(10)(10)(10)}$$


$$\text{IDA} = 0.001 \mu\text{g/kg/dia}$$

# Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

## EFEITO

## NOAEL (mg/Kg/dia)

HEPATOTOXICIDADE

RATOS

12

CÃES

23

CAMUNDONGOS

29,3

TERATOGENICIDADE

COELHOS

62,3

RATOS

45,0

**IDA = NOAEL/FS????????**

## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

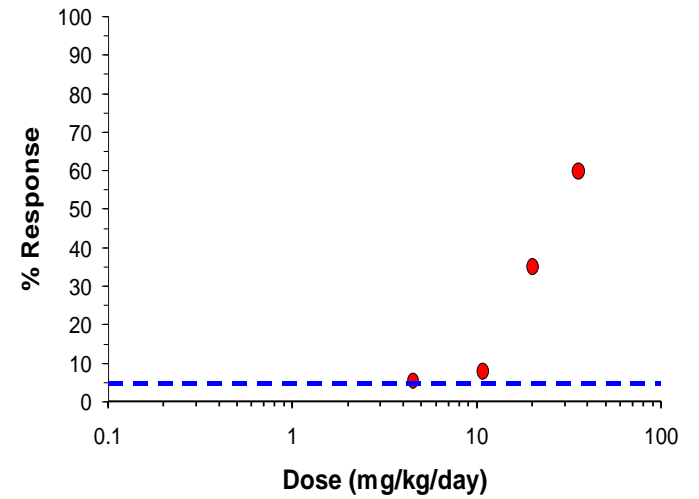
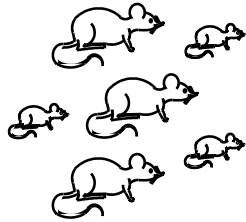
$$\text{IDA} = \underline{12} \text{ (menor dose)}$$

(fator de incerteza)\*

**\* 100 (10x10)**

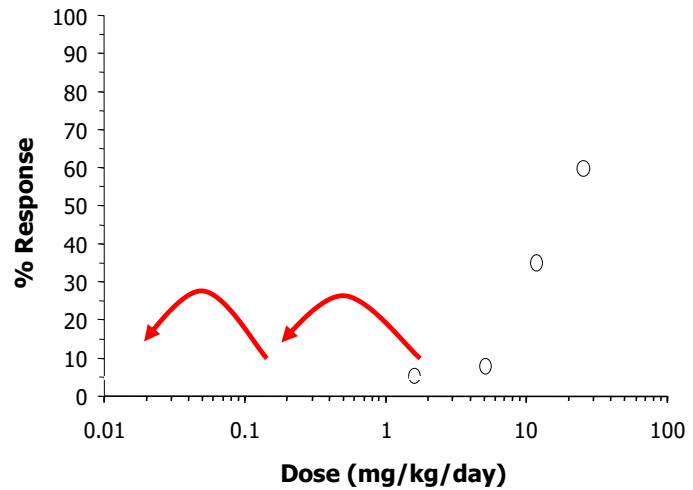
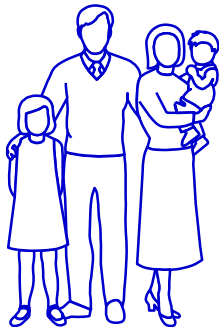
$$\text{IDA} = 0,12 \text{ mg/kg peso corpóreo/dia}$$

# Dose/resposta em animais



$$IDA = \frac{NOAEL}{FI}$$

# Ingesta segura para humanos



## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

Níveis permissíveis de exposição estabelecidos de modo semelhante a IDA e RfD:

MRL – Minimum Risk Level (ATSDR, ver artigo Cidade dos Meninos)

TLVs – Threshold Limit Values (ACGIH, ocupacional)

PELs – Permissible Exposure Levels (NIOSH, ocupacional)

## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva com *threshold*)

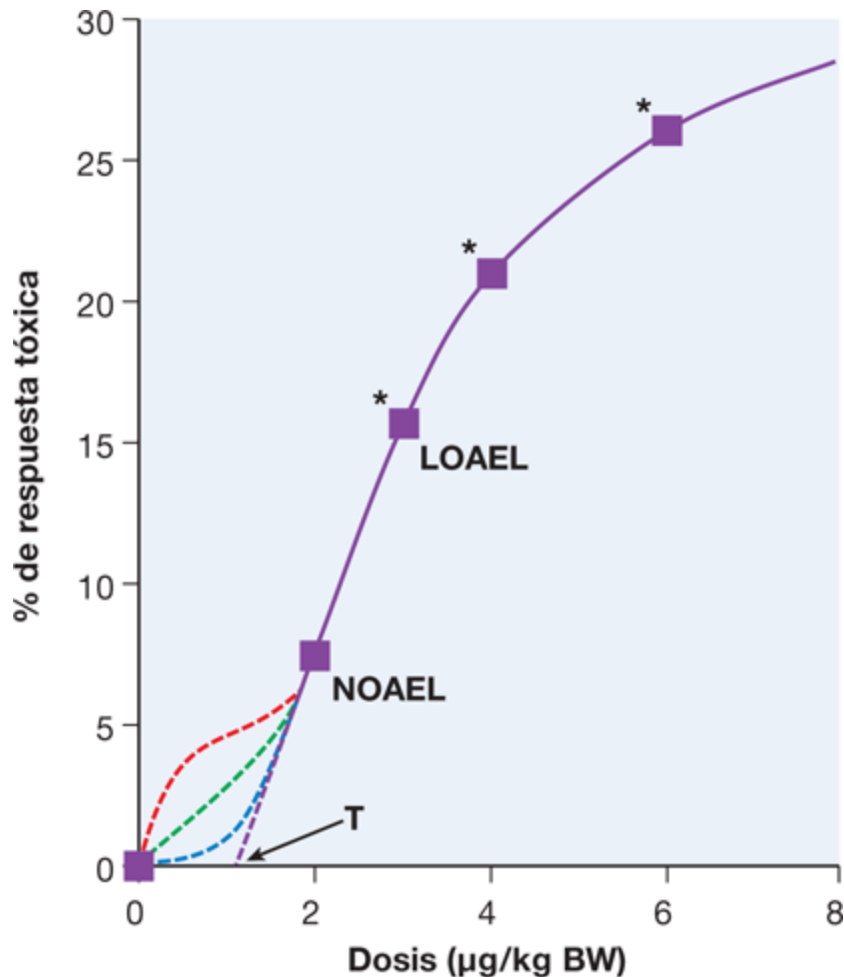
Margem de exposição (MOE, *Margin of Exposure*)

$$\text{MOE} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{exposição estimada}}$$

Quanto maior o MOE, mais distante a exposição está do NOAEL. Maior é a segurança.

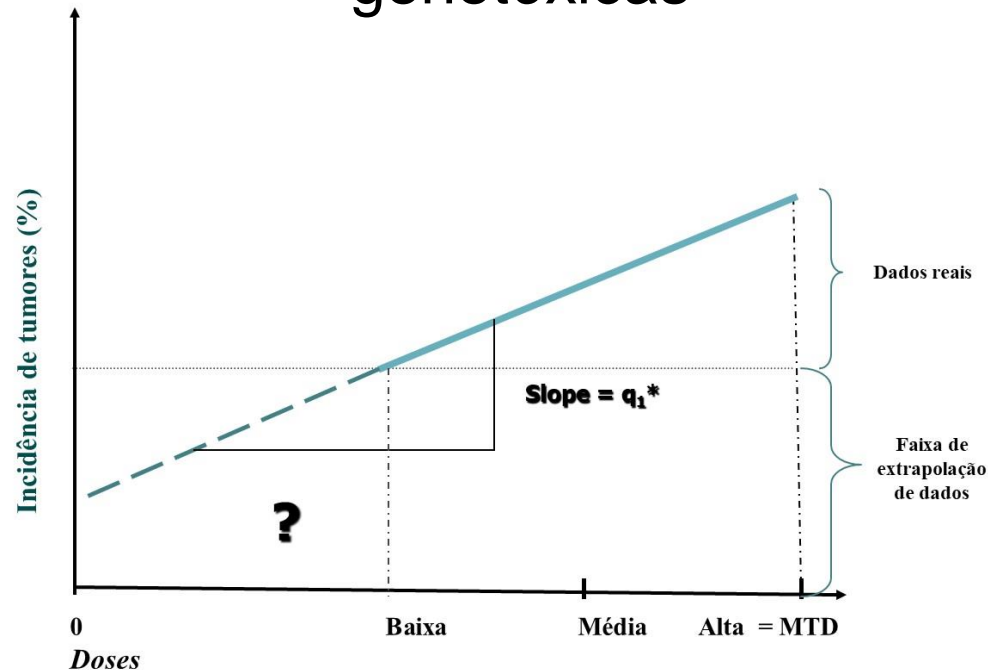
Valores de MOE abaixo de 100 sinalizam para as agências regulatórias a necessidade de novas avaliações

# Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva sem *threshold*)



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

## Substâncias carcinogênicas genotóxicas



$$\text{Slope } (q_1^*) = \frac{\Delta y}{\Delta x}$$

$\Delta x$  (mg/kg/dia)

## Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva sem *threshold*)

$$\text{Risco} = q_1^* \times \text{exposição}$$

$$\text{Slope } (q_1^*) = \Delta y / \Delta x$$

$\Delta x$  (mg/kg/dia)

exposição (mg/kg/dia)

A relação dose – resposta permite estabelecer um fator (*slope fator*) que é a probabilidade de ocorrência do efeito (câncer) por unidade de dose do agente químico.

Não estabelece limite, mas admite nível aceitável de risco ( $1 \times 10^{-6}$ )



# Passo 2 – Avaliação dose – resposta (curva sem *threshold*)

Table 6

Calculated excess cancer risk based on estimated exposure doses for adults and children in  $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-day}$ . Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro State, Brazil, 2002.

Compound	Slope factor	Estimated total daily dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-day}$ )		Lifetime exposure dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-day}$ )	Lifetime excess risk
		Children	Adults		
Alpha-HCH	6.3	0.541195	0.12197	0.187848	0.001183
Beta-HCH	1.8	16.41422	6.814324	8.322878	0.014981
Sum					0.016165
DDT	0.34	11.4828	5.14328	6.139491	0.002087
DDD	0.24	3.133931	1.625079	1.862184	0.000447
DDE	0.34	25.72909	10.90746	13.23657	0.0045
Sum					0.007035
Trichlorophenols	0.011	0.246773	0.02651	0.061123	6.72E-07
Dioxins + furans	6200	0.118303	0.044345	0.055967	0.000347
Total excess risk					0.023547

Taking alpha-HCH as an example, assuming an estimated dose of  $0.541\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  up to 11 years and  $0.12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  from 12 to 70 years (taking 70 years as the mean lifespan) yields an estimated lifetime exposure of  $0.188\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  (total daily childhood dose x 12 years plus total daily adult dose x 58 years, divided by 70 to obtain the weighted mean). The resulting dose is converted to  $\text{mg}/\text{kg}$  and multiplied by the corresponding slope factor.

# Etapas da avaliação do risco

## Pesquisa

Avaliação de populações expostas e observação de efeitos adversos

Necessidade de pesquisa

Conhecimento de novos mecanismos de toxicidade

Pesquisa

Novos dados

## Avaliação do risco

### Identificação do perigo (toxicidade)

A substância causa efeitos adversos à saúde?  
Análise Estrutura – Atividade  
Testes in vitro  
Ensaio em animais  
Epidemiologia

### Avaliação dose-resposta (caracterização da toxicidade)

Qual a relação entre dose e resposta?  
Susceptibilidade (idade, interação gene-ambiente)

### Avaliação da exposição

Tipos, níveis e duração da exposição

### Caracterização do risco

- Qual a natureza e estimativa de efeitos adversos em uma população?
- Quão robusta é a evidência?
- Quão certa é a avaliação?
- Populações susceptíveis foram caracterizadas?
- Há um modo de ação relevante?

## Gerenciamento do risco

### Desenvolvimento de opções regulatórias

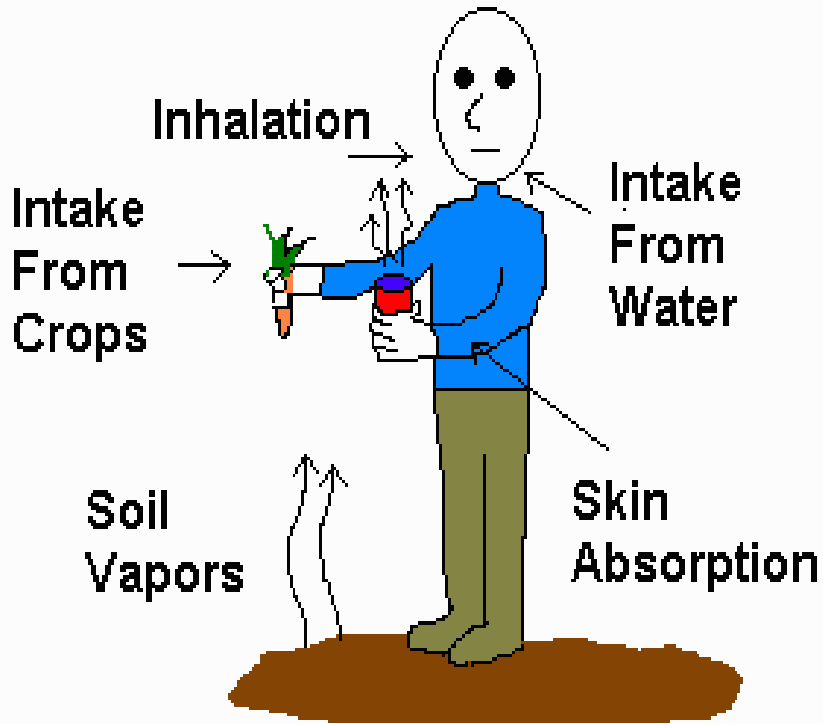
- Controlar
- Substituir
- Informar

Avaliação da saúde pública, do contexto econômico, social, político frente a opções de gerenciamento do risco

Decisões e ações políticas

# Passo 3 – Avaliação da exposição

## Routes of Pollutant Intake

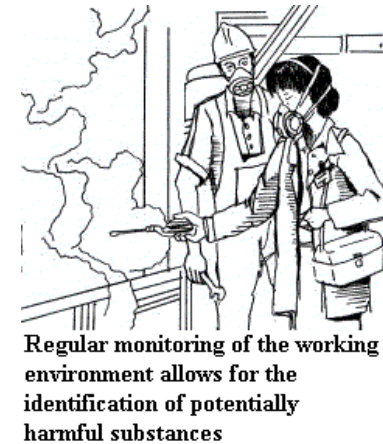
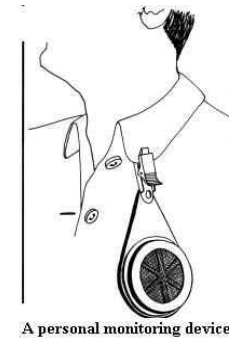


Determinar a intensidade, frequência, duração e vias de exposição, assim como o tamanho e natureza da população exposta, e as incertezas do processo

Fonte importante de incerteza no processo de avaliação do risco

# Passo 3 – Avaliação da exposição

- Caracterização da fonte de exposição
- Identificação dos meios de exposição (água, solo, ar, contato direto, alimentos)
- Quantificação da exposição



# Passo 3 – Avaliação da exposição

Dose diária média ao longo da vida  
(lifetime average daily dose – LADD)

$$\text{LADD} = \frac{\text{Concentração do toxicante no meio} \times \text{Taxa de contato} \times \text{Duração da exposição}}{\text{Peso corpóreo} \times \text{Tempo de vida}}$$

# Passo 3 – Avaliação da exposição

Table 4

Estimated exposure dose from ingestion of eggs contaminated with organochlorines. Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro State, Brazil, 2002.

Compounds	Concentration *	IR (children) **	IR (adults) ***	EF (children)	EF (adults)	BW (children) #	BW (adults) ##	ED (children) ###	ED (adults) §
Alpha-HCH	66.69	0.055	0.055	1	1	30	70	0.1223	0.0524
Beta-HCH	8557.4	0.055	0.055	1	1	30	70	15.6886	6.7237
p,p-DDE	13689	0.055	0.055	1	1	30	70	25.0968	10.7558
o,p-DDD	16.76	0.055	0.055	1	1	30	70	0.0307	0.0132
p,p-DDD	1096.9	0.055	0.055	1	1	30	70	2.0111	0.8619
o,p-DDT	572806	0.055	0.055	1	1	30	70	10.5025	4.5011
1,2,4-trichlorobenzene	1356	0.055	0.055	1	1	30	70	2.4860	1.0654
Total dioxins + furans	36.2849 §§	0.055	0.055	1	1	30	70	0.0665	0.0285

IR: ingestion; EF: exposure factor; BW: body weight; ED: exposure dose.

\* Pesticide concentration in ppb ( $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ) in topsoil samples <sup>5</sup>;

\*\* Egg ingestion rate for children = 0.055kg/day (estimated ingestion of 1 egg per day);

\*\*\* Egg ingestion rate for adults = 0.055 kg/day (estimated ingestion of 1 egg per day);

# Standard body weight (50th percentile) for children up to 11 years <sup>3</sup>;

## Standard adult body weight (50th percentile) <sup>3</sup>;

### Exposure dose from ingestion of contaminated food (eggs), assuming a child with 30kg body weight ( $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-day}$ );

§ Exposure dose from ingestion of contaminated food (eggs), assuming an adult weighing 70kg and living in Cidade dos Meninos ( $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-day}$ );

§§ TEQ, sample collected, 5 eggs.

$$\text{Edf} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i \times R_i \times \text{EF}}{\text{BW}}$$

where, C = concentration of contaminant in food group i (mg/g); R<sub>i</sub> = intake rate for food group i (g/day); EF = exposure factor; BW = body weight.

# Passo 3 – Avaliação da exposição



EPA/800/R-000/062F | September 2011 | www.epa.gov

## Exposure Factors Handbook: 2011 Edition



<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252>

“Some of the steps for performing an exposure assessment are (1) identifying the source of the environmental contamination and the media that transports the contaminant; (2) determining the contaminant concentration; (3) determining the exposure scenarios, and pathways and routes of exposure; (4) **determining the exposure factors related to human behaviors that define time, frequency, and duration of exposure;** and (5) identifying the exposed population. **Exposure factors are factors related to human behavior and characteristics that help determine an individual's exposure to an agent.**”

# Passo 3 – Avaliação da exposição

Quanto da substância atinge o tecido alvo?

Grau e duração do dano ao tecido alvo dependem do resultado dos processos toxicocinéticos e toxicodinâmicos (absorção sistêmica, deposição nos tecidos, metabolismo, interação com componentes celulares, eliminação, reparo do tecido)

Physiologically based toxicokinetics (PBTK) models



# Etapas da avaliação do risco

## Pesquisa

Avaliação de populações expostas e observação de efeitos adversos

Necessidade de pesquisa

Conhecimento de novos mecanismos de toxicidade

Pesquisa

Novos dados

## Avaliação do risco

Identificação do perigo (toxicidade)

A substância causa efeitos adversos à saúde?  
Análise Estrutura – Atividade  
Testes in vitro  
Ensaio em animais  
Epidemiologia

Avaliação dose-resposta (caracterização da toxicidade)

Qual a relação entre dose e resposta?  
Susceptibilidade (idade, interação gene-ambiente)

Avaliação da exposição

Tipos, níveis e duração da exposição

Caracterização do risco

- Qual a natureza e estimativa de efeitos adversos em uma população?
- Quão robusta é a evidência?
- Quão certa é a avaliação?
- Populações susceptíveis foram caracterizadas?
- Há um modo de ação relevante?

## Gerenciamento do risco

Desenvolvimento de opções regulatórias

- Controlar
- Substituir
- Informar

Avaliação da saúde pública, do contexto econômico, social, político frente a opções de gerenciamento do risco

Decisões e ações políticas

# Passo 4 – Caracterização do risco

- Resumo dos componentes da avaliação do risco
- Serve para delinear os achados principais e informar o gerenciador do risco para decisões em saúde pública
- Análise e integração das conclusões do processo de avaliação do risco

# Passo 4 – Caracterização do risco

## Interpretação simplificada

Toxicidade	Exposição	Risco
Alta	Alta	Muito alto
Alta	Média	Alto
Alta	Baixa	Alto/Médio
Alta	Muito baixa	Médio/Baixo
Média	Alta	Alto/Médio
Média	Média	Médio
Média	Baixa	Baixo/Médio
Baixa	Alta	Baixo/Médio
Baixa	Média	Baixo
Baixa	Baixa	Sem importância

# Etapas da avaliação do risco

## Pesquisa

Avaliação de populações expostas e observação de efeitos adversos

Necessidade de pesquisa

Conhecimento de novos mecanismos de toxicidade

Pesquisa

Novos dados

## Avaliação do risco

### Identificação do perigo (toxicidade)

A substância causa efeitos adversos à saúde?  
Análise Estrutura – Atividade  
Testes in vitro  
Ensaio em animais  
Epidemiologia

### Avaliação dose-resposta (caracterização da toxicidade)

Qual a relação entre dose e resposta?  
Susceptibilidade (idade, interação gene-ambiente)

### Avaliação da exposição

Tipos, níveis e duração da exposição

### Caracterização do risco

- Qual a natureza e estimativa de efeitos adversos em uma população?
- Quão robusta é a evidência?
- Quão certa é a avaliação?
- Populações susceptíveis foram caracterizadas?
- Há um modo de ação relevante?

## Gerenciamento do risco

### Desenvolvimento de opções regulatórias

- Controlar
- Substituir
- Informar

Avaliação da saúde pública, do contexto econômico, social, político frente a opções de gerenciamento do risco

Decisões e ações políticas

# Gerenciamento do risco

- Corresponde ao processo de redução do risco aos níveis considerados toleráveis pela sociedade e o seu controle, monitorização e comunicação ao público
- Visa prevenir potenciais danos aos indivíduos e ecossistemas

# Controle da emissão de poluentes

Decreto Estadual nº 59113/2013 (São Paulo)

Poluente	Tempo de Amostragem	MI1 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	MI2 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	MI3 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	PF ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
partículas inaláveis (MP <sub>10</sub> )	24 horas MAA <sup>1</sup>	120 40	100 35	75 30	50 20
partículas inaláveis finas (MP <sub>2,5</sub> )	24 horas MAA <sup>1</sup>	60 20	50 17	37 15	25 10
dióxido de enxofre (SO <sub>2</sub> )	24 horas MAA <sup>1</sup>	60 40	40 30	30 20	20 -
dióxido de nitrogênio (NO <sub>2</sub> )	1 hora MAA <sup>1</sup>	260 60	240 50	220 45	200 40
Ozônio (O <sub>3</sub> )	8 horas	140	130	120	100
monóxido de carbono (CO)	8 horas	-	-	-	9 ppm
fumaça* (FMC)	24 horas MAA <sup>1</sup>	120 40	100 35	75 30	50 20
partículas totais em suspensão* (PTS)	24 horas MGA <sup>2</sup>	- -	- -	- -	240 80
Chumbo** (Pb)	MAA <sup>1</sup>	-	-	-	0,5

# Qualidade do ar e efeitos à saúde

Qualidade	Índice	Significado
N1 - Boa	0 - 40	
N2 - Moderada	41 - 80	Pessoas de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas) podem apresentar sintomas como tosse seca e cansaço. A população, em geral, não é afetada.
N3- Ruim	81 - 120	Toda a população pode apresentar sintomas como tosse seca, cansaço, ardor nos olhos, nariz e garganta. Pessoas de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas) podem apresentar efeitos mais sérios na saúde.
N4 - Muito Ruim	121 - 200	Toda a população pode apresentar agravamento dos sintomas como tosse seca, cansaço, ardor nos olhos, nariz e garganta e ainda falta de ar e respiração ofegante. Efeitos ainda mais graves à saúde de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas).
N5 - Péssima	>200	Toda a população pode apresentar sérios riscos de manifestações de doenças respiratórias e cardiovasculares. Aumento de mortes prematuras em pessoas de grupos sensíveis.

www.cetesb.sp.gov.br

**Qualidade do Ar**  
 CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo

Dados horários | Resumo da última hora | Boletim diário | Boletim diário por poluente | Configuração da Rede Automática | Índice de Qualidade | Tutorial

## Região Metropolitana de São Paulo

A qualidade do ar refere-se a estação com o índice mais alto na RMSP, atualmente: Mogi das Cruzes (Poluente:O3)

**Índice** **22** **Qualidade do Ar** **N1 - BOA**

Poluente: O3 Segunda-Feira, 27 de Agosto de 2018 12h

Como proteger sua saúde | Saúde e Saúde

Previsão meteorológica diária

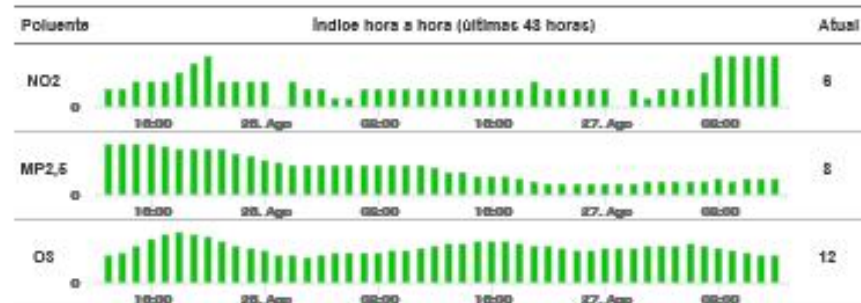
FAVORÁVEL à dispersão dos poluentes: Débito de brisa, Inversão Inútil, Inversão Inútil Fria, Débito de Nitrogênio, Monóxido de Carbono e FAVORÁVEL para Océano.

Esri, HERE, Garmin, FAO, USGS, NSA

Estrutura do índice de qualidade do ar

Qualidade	N1 - Boa	N2 - Moderada	N3 - Ruim	N4 - Muito Ruim	N5 - Péssima
Índice	0 - 40	41 - 80	81 - 120	121 - 200	>200

### Cid.Universitária-USP-Ipen





# Bibliografia

- Casarett e Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, 7<sup>a</sup> edição, 2008, Cap. 4.
- Fundamentos de Toxicologia, Seizi Oga e col., 4<sup>a</sup> edição, 2014, Cap. 1.5.