

Grupo Zanini • Oga  
USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Seizi Oga  
Márcia Maria de A. Camargo  
José Antonio de O. Batistuzzo

FUNDAMENTOS DE  
**TOXICOLOGIA**  
4<sup>a</sup> edição

 **Atheneu**  
Editora São Paulo



# 1.5.

## AVALIAÇÃO DO RISCO

*Cristiana Leslie Corrêa*  
*Herling Gregório Aguilar Alonzo*  
*Rosa Maria de Sá Trevisan*

### CONTEÚDO DESTE CAPÍTULO

---

1. Introdução
  2. Identificação do perigo
  3. Caracterização do perigo
  4. Avaliação da exposição
  5. Caracterização e manejo do risco
  6. Aplicabilidade da avaliação do risco no Brasil
  7. Bibliografia
- 

#### 1. INTRODUÇÃO

---

Na Toxicologia, conceituam-se como perigo a capacidade de uma substância causar um efeito adverso e como risco a probabilidade de um evento nocivo ocorrer, devido à exposição a um agente químico e/ou biológico.

A avaliação do risco é um processo sistemático pelo qual o perigo, a exposição e o risco são identificados e quantificados (Figura 1). Também é definida como a caracterização sistemática e científica dos efeitos adversos resultantes da exposição humana aos agentes químicos. Baseado nos resultados dessa avaliação e levando em consideração outros fatores, tais como os benefícios para a sociedade, um processo de tomada de decisão deve ser estabelecido no sentido de reduzir ao mínimo o risco que determinada substância química possa exercer para a

saúde do homem. Avaliação de risco não é uma fórmula ou número, mas sim um delineamento analítico, que define o tipo de dados e a metodologia que são empregados para se avaliar o risco, onde também devem ser detalhadas as incertezas e os problemas associados com determinada avaliação.

Dessa maneira, a avaliação do risco depende tanto do potencial do agente químico para causar danos (toxicidade), quanto das condições e intensidade da exposição.

Dentre os primeiros esforços em promover limites de exposições seguras, por volta de 1940-1950, a American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) estabeleceu alguns níveis de exposição toleráveis para trabalhadores no ambiente ocupacional. Em seguida, Lehman e Fitzhugh (1954), toxicologistas da Agência Americana que regulamenta os ali-



mentos e os medicamentos Food and Drug Administration (FDA) publicaram um artigo que definia as bases do que hoje é conhecido como “Ingestão Diária Aceitável” (IDA), ou seja, a quantidade de um agente químico (aditivo e/ou praguicida) presente no alimento que pode ser ingerido pela dieta, diariamente, durante toda a vida do indivíduo, sem provocar risco de intoxicação ou aparecimento de efeitos nocivos. Em 1958, uma cláusula denominada *Delaney Clause* foi incluída na Lei Norte Americana, proibindo a adição de qualquer substância aos alimentos que possa causar câncer em animais e/ou no homem.

Somente na década de 1970, com a evolução do conceito de *avaliação do risco* é que esta surgiu como uma atividade organizada e desenvolvida pelas Agências Governamentais Federais Norte-Americanas.

Durante muitos anos, os termos e os métodos utilizados na avaliação do risco para o homem não eram uniformes. Em 1983, a Academia Nacional de Ciências (NAS, do inglês National Academy of Sciences) dos EUA publicou um manual intitulado *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, que passou a ser a base para todo processo de avaliação do risco, no qual se destacam algumas definições:

**Perigo** capacidade de a substância causar um efeito adverso.

**Risco** probabilidade de ocorrência de perigo sob condições específicas de exposição.

**Avaliação do risco** processo pelo qual o perigo, a exposição e o risco são determinados.

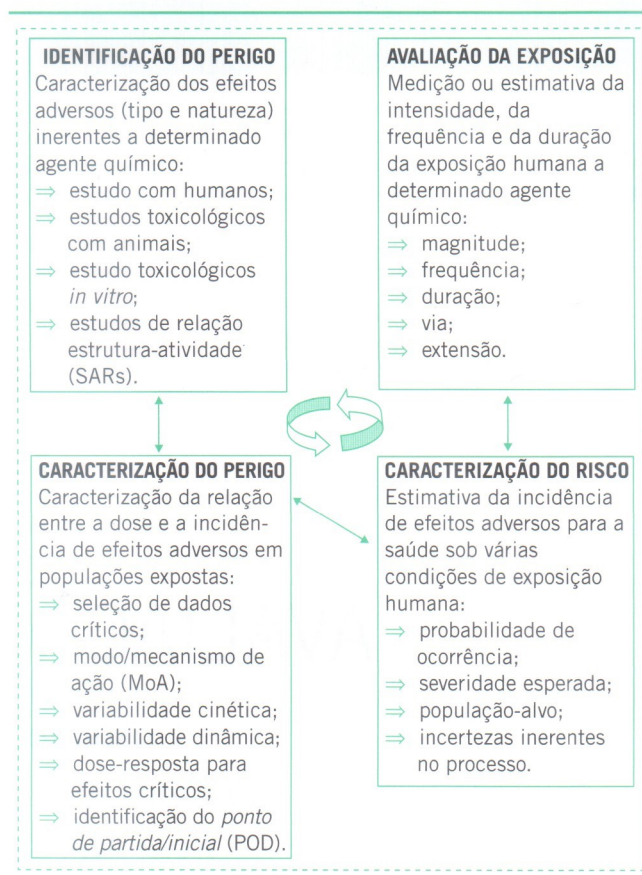
**Manejo do risco** processo pelo qual são avaliadas as opções políticas e selecionada a medida regulatória mais apropriada com base nos resultados da avaliação do risco e nos interesses sociais, econômicos e políticos.

Dessa forma, os principais objetivos da avaliação do risco incluem: a análise da relação entre o risco e o benefício; o estabelecimento de alvos e de níveis de segurança; e o subsídio das ações de vigilância em saúde, incluídas as agências regulatórias, e de controle empreendidos por indústrias, organizações ambientais e de consumidores.

**Tabela 1.** Descrição de vantagens e desvantagens da utilização de estudos epidemiológicos, clínicos e toxicológicos em animais de experimentação e *in vitro* para a identificação do perigo.

Típos de estudo	Vantagens	Desvantagens
Epidemiológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições reais de exposição.</li> <li>• Ocorrência de efeitos pela associação com diversas outras substâncias químicas.</li> <li>• Efeitos mensurados na espécie de interesse.</li> <li>• Ampla abrangência da suscetibilidade humana frequentemente expressada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo e investimento.</li> <li>• <i>Post facto</i>, ou seja, não promove proteção à saúde pública.</li> <li>• Dificuldade em definir a exposição, problemas com confluência de exposição.</li> <li>• O risco deve ser aumentado para poder ser detectado.</li> <li>• Efeitos mensurados não fornecem detalhamento (morbidade, mortalidade).</li> <li>• Viés de seleção, de informação e variável de confundimento.</li> </ul>
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bem definidos, condições de exposição controladas.</li> <li>• Respostas medidas em seres humanos.</li> <li>• Capacidade de estudar subpopulações (p. ex., asmáticos).</li> <li>• Capacidade de mensurar efeitos relativamente raros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Custosos.</li> <li>• Exposições em curto prazo e em concentrações relativamente baixas.</li> <li>• Limitados a grupos relativamente pequenos (geralmente &lt; 50 indivíduos).</li> <li>• Limitados a efeitos reversíveis, leves e em curto tempo.</li> <li>• Usualmente grupos mais suscetíveis não são apropriados para o estudo.</li> </ul>

continua



**Figura 1.** Descrição das quatro etapas principais no processo de avaliação do risco (adaptado de World Health Organization (WHO), 2004).

## 2. IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO

Na fase da identificação do perigo, investiga-se se o agente químico pesquisado apresenta capacidade de causar um efeito adverso e estabelece-se a natureza dos efeitos presentes numa população ou num ecossistema.



continuação

Animais de experimentação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições de exposição facilmente manipuladas.</li> <li>• Capacidade de mensurar muitos tipos de resposta.</li> <li>• Capacidade de avaliar inúmeras características do hospedeiro (p. ex., gênero, idade, genética) e outros modificadores (p. ex., dieta) da resposta.</li> <li>• Capacidade de avaliar mecanismos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incertezas na relevância da resposta animal para exposição humana.</li> <li>• Controle de alojamento, dieta etc., de relevância questionável para seres humanos.</li> <li>• Concentrações e tempo de exposição são frequentemente diferentes dos animais para os seres humanos.</li> </ul>
<i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Custo reduzido.</li> <li>• Rapidez nos resultados.</li> <li>• Capacidade de avaliar mecanismos.</li> <li>• Grande diversidade de testes, com capacidade de avaliar diversos parâmetros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condições irreais de exposição.</li> <li>• Incertezas na extrapolação dos dados <i>in vitro</i> para a exposição humana.</li> <li>• Ausência de protocolos de estudo (em alguns casos).</li> </ul>

Nessa etapa, são utilizados principalmente os dados provenientes de estudos em animais de experimentação e, se disponíveis, de estudos conduzidos em humanos (estudos clínicos ou estudos epidemiológicos em populações expostas), estudos toxicológicos *in vitro*, *ex vivo* e estudos de relação estrutura-atividade.

Nas experimentações realizadas com animais (toxicidade aguda, subaguda, crônica, carcinogenicidade, toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento intrauterino e neurotoxicidade, entre outros), a abordagem tradicional determina o limiar de toxicidade (*threshold*) pelo estabelecimento do nível de dose, no qual não são observados efeitos adversos (NOAEL, do inglês *No Observable Adverse Effect Level*), e da menor dose, na qual são observados efeitos adversos (LOAEL, do inglês *Lowest Observed Adverse Effect Level*). A determinação dessa dose limiar é ditada pela seleção de doses do estudo de toxicidade. Uma alternativa a essa abordagem se chama *Benchmark Dose* (BMD), que envolve a aplicação de um modelo matemático nos dados de dose-resposta para um determinado *endpoint* (efeito crítico), permitindo ao modelo estimar um limiar de dose correspondente à resposta *Benchmark* (BMR) e posteriormente estabelecer uma dose efetiva (ED – *Effective Dose*). Exceção a essas determinações ocorre nos estudos de toxicidade aguda onde se objetiva identificar a DL50, ou seja, dose letal em 50% dos animais. A descrição completa da importância e da forma de realização dos experimentos com animais está presente no Capítulo 1.4. Avaliação da Toxicidade, deste livro.

Outros fatores são levados em consideração na avaliação da relevância dos dados de toxicidade de um agente químico, são eles: a qualidade dos dados, o tipo de estudo, a via e a duração da exposição, as doses utilizadas e a reprodutibilidade do estudo. Para atender a esses requisitos, os estudos devem seguir protocolos (*guidelines*) publicados por entidades internacionalmente reconhecidas, tais como a Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OECD, do inglês *Organization for Economic Co-operation and Development*) e/ou a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA, do inglês *United States Environmental Protection Agency*). Ressalta-se que, necessariamente, esses estudos devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais (BPL).

A toxicidade também pode ser predita, baseando-se na similaridade da estrutura química de uma substância com outra,

cuja toxicidade já é conhecida. A relação estrutura-atividade é uma abordagem que visa encontrar relações entre a estrutura química (ou propriedades estruturais relacionadas) e a atividade biológica dos compostos analisados, incluindo a toxicidade. O estudo das relações quantitativas de estrutura atividade (QSAR, do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationships*) estabelece uma relação matemática, sob a forma de uma equação, entre a atividade biológica e os parâmetros (ou propriedades) físico-químicos mensuráveis que possuam influência sobre a atividade terapêutica e/ou toxicológica de uma classe de compostos. Dessa forma, como resultado dessas similaridades, é possível prever certas propriedades ou atividades de compostos não testados especificamente dentro de um mesmo grupo de substâncias químicas (ou categoria).

As vantagens da utilização de modelos de relação estrutura-atividade incluem o baixo custo e tempo para identificar os efeitos toxicológicos relevantes, redução no uso de animais nos estudos de toxicidade, além da aquisição de informações que podem auxiliar na elucidação dos mecanismos de ação de diferentes classes de compostos químicos. Paralelamente às vantagens apresentadas, é necessário cautela ao utilizar esses modelos para prever toxicidade. A experiência e um entendimento completo dos modelos são necessários quando da avaliação, no sentido de verificar se as previsões são confiáveis e adequadas para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação do risco, se a substância se enquadra no domínio de aplicabilidade do modelo QSAR e, por conseguinte, se podem ser utilizadas em substituição aos ensaios com animais.

### 3. CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO

A base fundamental da relação quantitativa entre a exposição a um agente e a taxa de incidência de uma resposta adversa é chamada de caracterização do perigo ou avaliação dose-resposta. Seu objetivo é *quantificar* o perigo, descrito na etapa anterior como *Identificação do Perigo* e embasar a seleção dos *endpoints* (efeitos críticos) de relevância e dos níveis de dose, onde não são observados efeitos adversos (NOAEL) que, por sua vez, deverão ser utilizados no processo de caracterização do risco à saúde humana da população-alvo.

Os diversos *endpoints* de toxicidade podem incluir efeitos cancerígenos, genotóxicos, toxicidade sobre a reprodução, so-



bre o desenvolvimento intrauterino, desregulação endócrina, neurotoxicidade, imunotoxicidade, entre outros. Nesse contexto, destaca-se também a importância da avaliação do conjunto das informações disponíveis sobre o modo de ação (MoA) pelo qual um determinado agente químico provoca efeitos de interesse toxicológico. Deve ainda ser levada em consideração a relevância para o homem do MoA proposto, incluindo aspectos como a plausibilidade biológica e a probabilidade de ocorrência dos efeitos nas condições recomendadas de uso da substância química em avaliação.

Na seleção dos *endpoints*, a abordagem pelo peso da evidência envolve a avaliação e a consideração de todos os dados e informações biológicas e estatisticamente relevantes, disponíveis para uma determinada substância química, auxiliando no fornecimento de um cenário geral dos efeitos da substância química e da sua relação dose-resposta. Por essa razão, estudos individuais são vistos no contexto de outras informações sobre o agente químico, e não isoladamente. Novamente, o julgamento científico baseado na ciência e na razão deve ser usado na implementação da abordagem pelo peso da evidência, para selecionar corretamente os *endpoints* de toxicidade.

Assim, destacam-se alguns fatores que contribuem para a avaliação, levando-se em consideração o peso da evidência para se determinar se a substância química apresenta perigo para o homem:

- resultados similares nos estudos conduzidos com animais de experimentação replicados por diferentes investigadores;
- efeitos similares entre as espécies, linhagens, sexo e vias de exposição;
- evidência clara de relação dose-resposta;
- relação plausível entre os dados de metabolismo, mecanismo de ação proposto e efeitos de relevância;
- toxicidade similar exibida por compostos estruturalmente relacionados; e
- algum tipo de ligação entre a substância química e a evidência de efeitos de relevância para o homem.

Como os dados da exposição do homem a um agente tóxico não são geralmente suficientes para prever uma resposta, utilizam-se os dados obtidos em ensaios com animais para estabelecer a relação dose-resposta, conforme discussão descrita. Dessa forma, dois tipos de extrapolação podem ser necessários: quantitativo, que envolve a extrapolação das altas doses utilizadas nos experimentos para aquelas presentes na exposição ambiental (geralmente, baixas doses), e qualitativo, que envolve a extrapolação dos resultados em animais para o homem.

Assim, propõe-se utilizar fatores de incerteza e/ou de variabilidade, quando se necessita: realizar extrapolação interespecie; considerar a variação intraespecie; empregar valor de Loael, em vez de Noael; utilizar dados de estudo subcrônico, em vez de crônico, quando se considera exposição a longo prazo; e considerar se o banco de dados está incompleto. A Tabela 2 apresenta uma breve descrição dos fatores de incerteza típicos utilizados por algumas agências governamentais ou institutos.

**Tabela 2.** Descrição dos principais fatores de incerteza e/ou variabilidade aplicados para a obtenção de doses seguras.

Fator de incerteza	IPCS <sup>1</sup>	Agência	
		ATSDR <sup>2</sup>	EPA <sup>3</sup>
Interespecie	10 (2,4 <sup>4</sup> x 4,0 <sup>5</sup> )	10	10
Intraespecie	10 (3,16 <sup>4</sup> x 3,16 <sup>5</sup> )	10	10
LOAEL para NOAEL	-	10	≤ 10
Subcrônico para crônico	-	NA <sup>6</sup>	≤ 10
Banco de dados incompleto	1-100	NA <sup>6</sup>	≤ 10

<sup>1</sup> International Programme on Chemical Safety (IPCS); <sup>2</sup> Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR), Estados Unidos; <sup>3</sup> United States Environmental Protection Agency (EPA), Estados Unidos; <sup>4</sup> Variabilidade dinâmica; <sup>5</sup> Variabilidade cinética; <sup>6</sup> Não aplicado.

O aumento no conhecimento da sensibilidade interespecie e intraespecie, dos mecanismos e modos de ação, e da avaliação crítica e detalhada do banco de dados favorece o uso de dados de toxicidade em animais, resultando numa avaliação do risco de maior confiabilidade. A escolha dos fatores de incerteza requer julgamento científico, que deve ser feito numa abordagem caso a caso.

A caracterização do perigo para substâncias que apresentam limiar de resposta envolve o cálculo de Doses de Referência (RfD – *Reference Dose*), que são conhecidas como doses às quais a população pode estar exposta diariamente sem apresentar risco de aparecimento de efeitos nocivos à saúde durante toda a vida. Um conceito semelhante é utilizado para calcular os níveis de exposição crônica permissíveis para o homem a resíduos de praguicidas e aditivos alimentares, sendo conhecido como Ingestão Diária Aceitável (IDA).

Para se determinarem os valores das doses de referência ou da IDA, entre outros, divide-se o nível no qual não são observados efeitos adversos (NOAEL) por fatores de segurança ou incerteza para fornecer uma margem de segurança permissível para a exposição humana.

Além da IDA e da Dose de Referência, outros níveis permissíveis de exposição utilizados são estabelecidos de maneira semelhante, tais como: o nível de risco mínimo (MRL, do inglês *Minimal Risk Level*), adotado pela Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR, do inglês *Agency for Toxic Substances and Disease*); os valores-limite (TLVs, do inglês *Threshold Limit Values*); os limites permissíveis de exposição (PELs, do inglês *Permissible Exposure Levels*), utilizados pelo Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH, do inglês *National Institute for Occupational Safety and Health*), dos EUA, para representar a dose que não produzirá efeitos adversos à saúde do trabalhador após exposições diárias e repetidas no local de trabalho; e a margem de exposição (MOE, do inglês *Margin of Exposure*) e/ou nível de exposição aceitável do trabalhador (AOEL, do inglês *Acceptable Operator Exposure Levels*), que é a medida do risco a que os trabalhadores estão expostos, pela determinação da proximidade desta exposição ocupacional (dérmica ou inalatória) ao NOAEL.



Ressalta-se que a caracterização do perigo deve ser considerada juntamente com os potenciais cenários de exposição para um determinado agente químico.

#### 4. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

O objetivo da avaliação da exposição é a mensuração da intensidade, da frequência e da duração da exposição humana a um agente presente no meio ambiente, ou a estimativa de exposições hipotéticas que podem surgir pelo uso de determinadas substâncias químicas. Na sua forma mais complexa, ela descreve: a magnitude, a duração e a via de exposição, o tamanho, a natureza e a classe da população exposta, e as incertezas deste processo.

O conceito de exposição a uma substância química pode ser abordado sob dois aspectos: o primeiro, como contato de uma substância química com as barreiras externas do indivíduo, representadas pela pele, pelo trato digestivo e pelo trato respiratório; e o segundo, como a estimativa qualitativa e quantitativa desse contato. Além disso, são estimadas as proporções da substância química que atravessam essas barreiras externas, predizendo assim a dose interna (Figura 2).

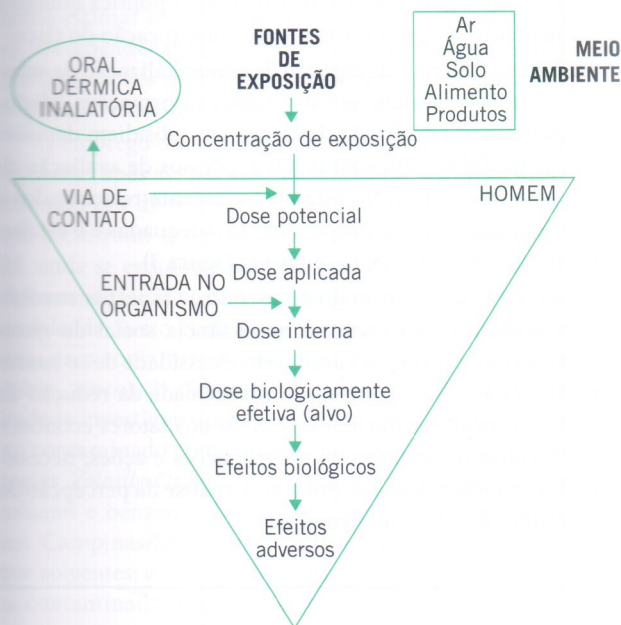


Figura 2. Conceitos importantes aplicados no processo de avaliação da exposição (adaptado de WHO, 1999).

Na maioria das vezes, a substância química está no ar, na água, no solo ou em um produto ou outro meio carreador. A concentração de substância química no ponto de contato corresponde à concentração de exposição. A exposição que ocorre durante um período de tempo pode ser representada por uma relação na qual a concentração de exposição é tempo-dependente.

A etapa da avaliação da exposição inclui três fases: 1) caracterização da fonte de exposição; 2) identificação dos meios de exposição

(água, solo, ar, contato direto ou por alimentos) e das vias de exposição (dérmica, inalatória ou oral); e 3) quantificação da exposição.

As principais variáveis estudadas na avaliação da exposição são: populações expostas (público em geral ou grupos selecionados); tipos de substâncias (produtos farmacêuticos, substâncias químicas industriais ou poluentes ambientais); substâncias únicas ou misturas; duração da exposição (curta, longa ou esporádica); meios de exposição e vias de exposição.

O avaliador da exposição deverá primeiramente identificar o meio de contato e as populações potencialmente expostas. Alguns grupos populacionais podem estar sob maior risco, devido a níveis mais altos de exposição ou por possuírem maior suscetibilidade (crianças, idosos, gestantes, portadores de doenças crônicas, entre outros).

A concentração ou a dose potencial de contato pode ser quantificada por meio de medidas diretas ou indiretas. As mais importantes são:

- ▶ Medição direta da dose potencial de contato (barreira externa do organismo), realizada enquanto ocorre a exposição, mensurando e, posteriormente, integrando esta dose com o tempo de exposição. Pode ser realizada por técnicas de monitoramento individual. Exemplo: Dosimetria passiva para avaliar a exposição ocupacional aos praguicidas.
- ▶ Medição da concentração do agente químico no meio, onde ocorre o contato (exposição), realizada por mensurações ambientais em função do tempo de exposição. Essas mensurações se dão nos cenários de exposição e são conhecidas como medidas indiretas da exposição. Exemplo: Monitoramento ambiental do ambiente de trabalho.
- ▶ Estimativa de dose potencial, determinada pelos indicadores internos (biomarcadores de efeito e dose interna) após a exposição ter ocorrido. Essa medida indireta pode ser obtida por estudos de biomonitoramento. Exemplo: Monitorização biológica da exposição ocupacional (indicadores de dose interna e de efeito).

Essas três formas de quantificação da exposição ou da dose potencial são independentes, uma vez que são baseadas em dados ou estudos distintos. É importante ressaltar que todas essas formas têm limitações, todavia a credibilidade da avaliação de exposição e do risco pode ser melhorada pela utilização concomitante de uma delas.

Dados qualitativos obtidos por meio de questionários e de modelos de dispersão também são frequentemente utilizados. A avaliação da exposição pode requerer a determinação das emissões, dos meios, das vias de movimentação e da biodegradação da substância, de forma a estimar a concentração à qual pode estar exposta a população humana e/ou os compartimentos ambientais, como água, solo e ar.

Dependendo do propósito da avaliação, a estimativa da exposição pode resultar em uma frequência ou, então, em dados numéricos, que representem a intensidade, a taxa e a duração da exposição. A dose de contato obtida ou calculada é expressa geralmente em mg/kg de peso corpóreo/dia, para facilitar a comparação com os dados obtidos na caracterização do perigo.

A avaliação da exposição é uma etapa fundamental do processo de avaliação do risco, uma vez que, se não houver exposição, até mesmo uma substância altamente tóxica não representa uma ameaça.



## 5. CARACTERIZAÇÃO E MANEJO DO RISCO

A caracterização do risco é a etapa final desta avaliação e envolve a predição da frequência e da severidade dos efeitos adversos numa população exposta. A caracterização do risco integra os dados obtidos com identificação do perigo, caracterização do perigo e da exposição, gerando evidências sobre o risco da exposição a um agente químico, sob determinadas condições, para a tomada de decisões futuras.

De forma geral, na caracterização do risco compara-se o nível de dose selecionado dos estudos de toxicidade com a dose média diária de exposição calculada, levando em consideração os fatores de incerteza adotados. Por exemplo, a caracterização do risco da população exposta aos resíduos de praguicidas por meio da dieta pode ser obtida comparando-se a exposição diária estimada a este produto (dieta), com a IDA. Esta é calculada pela divisão do valor de Noael escolhido, conforme descrição na seleção de *endpoints*, pelos fatores de incerteza. Para demonstrar segurança, a exposição por meio da dieta nunca deve exceder a IDA. No caso da caracterização do risco ocupacional, pode-se calcular a margem de exposição (MoE) por meio da divisão do valor do Noael de escolha pelo valor estimado de Exposição Diária Total (calculado na etapa de avaliação da exposição). Para ser considerada como aceitável, a margem de exposição deve ser no mínimo igual ou maior que o valor considerado na adoção dos fatores de incerteza. Geralmente, considera-se o valor mínimo de 100 ( $MoE \geq 100$ ), já que a maioria dos *endpoints* de toxicidade deriva de estudos com animais ( $10x$  – variabilidade interespecie e  $10x$  – variabilidade intraespecie).

A Tabela 3 apresenta um esquema simplificado de interpretação do processo de caracterização do risco. Ela revela que o risco elevado está diretamente associado com uma probabilidade maior de ocorrência de efeitos adversos.

**Tabela 3.** Interpretação simplificada do processo de caracterização do risco.

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

Fonte: Adaptado de Tordoir, Maroni, 1994.

De acordo com a severidade dos efeitos adversos e de sua probabilidade de ocorrência, verifica-se se o risco estimado é

desprezível, tolerável ou intolerável. Além da avaliação com base científica, a interpretação do risco também é vinculada à percepção pessoal. Alguns exemplos das diferentes percepções em relação ao risco estão descritos na Tabela 4.

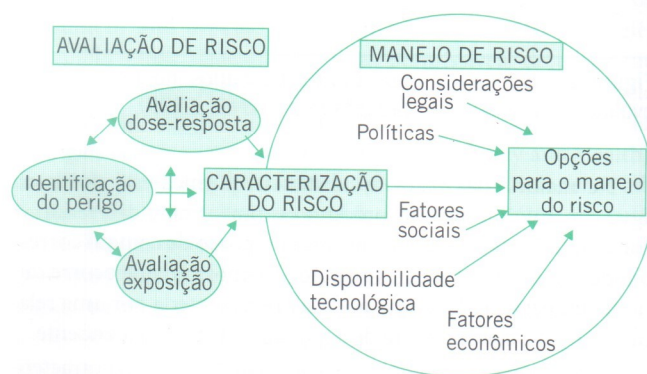
**Tabela 4.** Fatores que podem influenciar a percepção ao risco.

Riscos tolerados	Riscos não tolerados
Voluntariamente assumido	Imposto por outros
Alto benefício pessoal percebido	Não percebido nenhum
Concordância dos cientistas	benefício pessoal
Não catastrófico	Discordância dos cientistas
Origem natural	Catastrófico
Perigo não perceptível	Origem industrial
Evento comum	Perigo altamente perceptível
Distribuído igualmente (equidade)	Evento raro
	Distribuição desigual

Portanto, a caracterização do risco representa um importante elo entre os dados científicos obtidos nos diferentes estudos e as decisões governamentais e de ordem política quanto à regulamentação, ao gerenciamento e à comunicação do risco.

Durante o processo de registro de comercialização de substâncias químicas, podem ser solicitadas informações adicionais para refinar a avaliação do risco, que subsidiem decisões quanto às medidas mitigadoras. Os processos de avaliação de risco e do manejo do risco estão intimamente relacionados e visam o emprego de técnicas de controle adequadas e o estabelecimento de níveis de risco aceitáveis (Figura 3).

No processo de manejo do risco, outros aspectos envolvidos são avaliados, tais como: a importância social do risco; qual será o risco mínimo ou aceitável; necessidade de se buscar alternativas para redução do risco; austeridade da redução do risco e das medidas mitigadoras; estudo dos fatores econômicos envolvidos; prioridades de preocupações e ações; necessidade de ferramentas legais e, por fim, a análise da percepção do risco (avaliar, decidir e implementar).



**Figura 3.** Integração dos dados da caracterização e manejo do risco.



## 6. APLICABILIDADE DA AVALIAÇÃO DO RISCO NO BRASIL

No Brasil, o registro para o direito a comercialização de alguns produtos químicos, de diferentes finalidades, como os cosméticos, os produtos saneantes, os fitoterápicos e os agrotóxicos, segue resoluções e normas que contemplam o emprego da avaliação do risco para o conhecimento da segurança destes, quer seja para a saúde humana, como para o meio ambiente. Dentro do processo de registro desses produtos, conhecer o risco e o benefício do uso é essencial para a tomada de decisão quanto a sua registrabilidade.

Também, a Vigilância em Saúde Ambiental vem desenvolvendo estudos de avaliação do risco na busca de conhecer a magnitude do problema de saúde pública decorrente da exposição humana a áreas contaminadas por substâncias químicas diversas. Nesse contexto, a metodologia que vem sendo utilizada é a desenvolvida na década de 80 pela Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). A avaliação é baseada em informação tanto quantitativa (dados ambientais e efeitos na saúde), como qualitativa (metodologias para avaliar as preocupações da comunidade). O propósito é identificar se a população foi ou está exposta a substâncias perigosas, bem como estimar se a exposição é nociva ou potencialmente nociva, recomendar medidas para diminuir e/ou interromper a exposição e ações para a atenção integral e vigilância à saúde da população exposta.

O emprego dessa metodologia foi definido pelo Ministério da Saúde, após avaliar sua aplicabilidade em cinco áreas contaminadas por diversas atividades industriais entre 2001 e 2007, que incluíram: 1) Cidade dos Meninos, em Duque de Caxias/RJ, onde se estudou uma área contaminada com hexaclorociclobexano (HCH) e diclorodifeniltricloroetano (DDT); 2) Município de Santo Amaro da Purificação/BA, onde se avaliou uma área contaminada por metais pesados (chumbo, cádmio, cobre, zinco); 3) Condomínio Barão de Mauá, em Mauá/SP, onde se investigou uma área residencial construída sobre terreno contaminado com compostos orgânicos voláteis (VOCs, do inglês *Volatile Organic Compounds*), incluindo clorobenzeno, tolueno e benzeno; 4) Condomínio Mansões Santo Antônio, em Campinas/SP, onde se avaliou um terreno contaminado por solventes; e 5) Baixada Santista/SP, onde se estudaram áreas contaminadas por organoclorados.

Dessa forma, verifica-se que o processo de avaliação do risco apresenta-se como uma importante ferramenta para a prevenção dos danos à saúde e ao meio ambiente, pelo uso e/ou pelo manuseio de substâncias químicas. Vale ressaltar que esse é um processo dinâmico, que deve levar em consideração a evolução da produção científica e os diferentes paradigmas utilizados, para acompanhar as necessidades vigentes da sociedade.

## 7. BIBLIOGRAFIA

ASMUS, C.I.R.F.; ALONZO, H.G.A.; PALÁCIOS, M.; SILVA, A.P.; FILHOTE, M.I.F.; BUOSI, D.; CÂMARA, V.M. Assessment of Human Health Risk from Organochlorine Pesticide Residues in Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, v.24, n.4, p.755-766, 2008.

ASMUS, C.I.R.F.; SILVA, A.P.; FILHOTE, M.I.F.; ALONZO, H.G.A.; BUOSI, D.; CÂMARA, V.M. Estudos de Avaliação de Risco à Saúde Humana: Uma Contribuição para a Vigilância em Saúde. *Cad. Saúde Colet.*, v.13, n.1, p.97-112, 2005.

ATSDR. *Public Health Assessment Guidance Manual*. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, Georgia, 1992.

BARNES, D.M. Reference Dose (RfD): Description and Use in Health Risk Assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, v.8, p.471-486, 1988.

BENFORT, D. *Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health*. Brussels, Belgium: International Life Sciences Institute, 2001.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Coordenação-Geral de Agrotóxicos e Afins. *Manual de Procedimentos para Registro de Agrotóxicos 2012*. Brasília-DF. 69p. Disponível em: <www.agricultura.gov.br>.

CÂMARA, V.M.; ALONZO, H.G.A.; BARRIGA, F.D.; ASMUS, C.I.R.F. A Geração e Acumulação de Contaminantes e suas Ameaças para a Saúde a Curto e Longo Prazo. In: GALVÃO, L.A.C.; FINKELMAN, J.; HENAO, S. (Org.). *Determinantes Ambientais e Sociais da Saúde*. 1 ed. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, 2011, p.457-473.

DAUGHERTY, J.E. *Assessment of Chemical Exposures: Calculation Methods for Environmental Professionals*. Boca Raton: Lewis, 1998. 439p.

EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS. *Framework for the Integration of Human and Animal Data in Chemical Risk Assessment*. Technical report n. 104. Brussels, Belgium, 2009. Disponível em: <http://www.ecetoc.org/publications>. Acesso em: 1º ago. 2009.

EUROPEAN COMMISSION. Technical Guidance Document on Risk Assessment: Part I. European Communities [S.I.], 2003.

FAUSTMAN, E.H.; OMENN, G.S. Risk Assessment. In: KLAASSEN, C.D. ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6.ed. New York: Int. Ed. McGraw-Hill. cap.4, p.67-81, 2001.

FENSKE, R.A.; DAY JR, E.W. Assessment of Exposure for Pesticide Handlers in Agricultural, Residential and Institutional Environments. In: FRANKLIN, C.A.; WORGAN, J.P. *Occupational and Residential Exposure Assessment for Pesticides*. 1st ed. West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

FRANKLIN, C.A.; WORGAN, J.P. *Occupational and Residential Exposure Assessment for Pesticides*. 1st ed. West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

GRAHAM, J.D. Historical Perspective on Risk Assessment in the Federal Government. *Toxicology*, v.102, p.29-52, 1995.

HAYES, A.W. ed. *Principles and Methods of Toxicology*. 4.ed. Philadelphia: Taylor and Francis, p.47-49, 2001.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Clinical Chemistry Division. Commission on Toxicology. *Glossary for Chemists of Terms used in Toxicology (IUPAC Recommendations 1993)* [Online]. Disponível em: <http://sis.nlm.nih.gov/main.htm>.

LEWIS, R.W. et al. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies. *Toxicologic Pathology*, v.30, n.1, p.66-74, 2002.

LIOY, P.J. Exposure Analysis: Reflections on its Growth and Aspirations for its Future. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, v.9, n.4, p.273-281, 1999.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE (NAS): *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, National Academy Press, Washington, DC, 1983. apud: NORTH, B.E. Human Health Risk Assessment Infotext®: Regulations, Standards and