

Agrotóxicos: Avaliação do Risco Químico Ocupacional

Dr. Caio Augusto de Almeida

Gerência de Avaliação da Segurança Toxicológica
Gerência Geral de Toxicologia

Brasília
07 de dezembro de 2016



Arcabouço Legal

- Lei 7.802, de 11 de julho de 1989
- Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002

*Os agrotóxicos, seus componentes e afins ... só poderão ser produzidos, exportados, importados, comercializados e utilizados, se previamente registrados em órgão federal, de acordo com as diretrizes e exigências dos órgãos federais responsáveis pelos setores da **saúde, do meio ambiente e da agricultura.****

*De acordo com art. 3º da Lei 7.802/1989

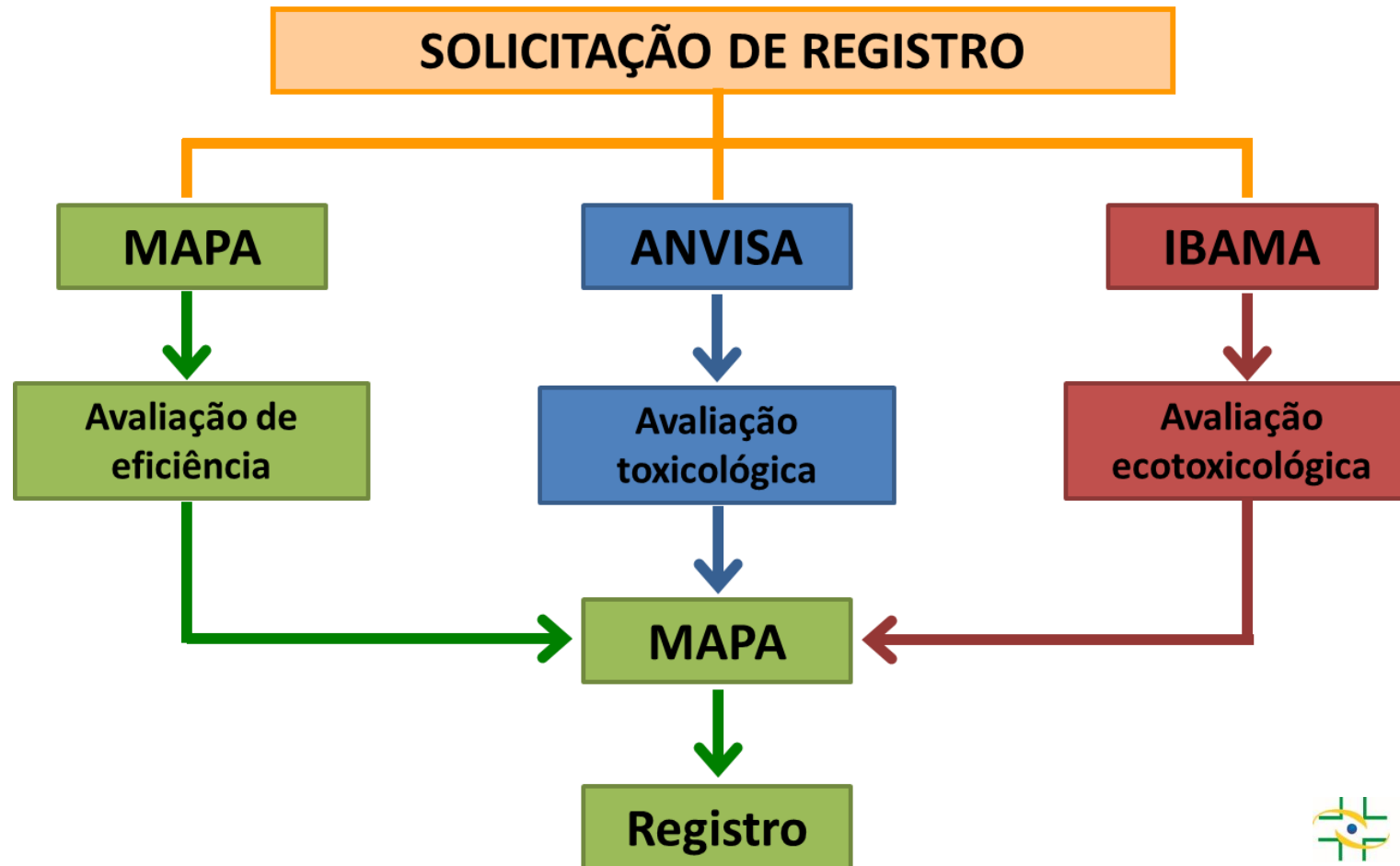


ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Visão Geral do Registro de Agrotóxicos





Avaliação de Risco, o contexto da Anvisa

A avaliação de Risco, no contexto da saúde humana, é de responsabilidade da Anvisa e somente é aplicada para os agrotóxicos que não se enquadrem dentro dos critérios de proibição de registro, em conformidade com a Lei 7.802/1989



Critérios de proibição de registro*

- a) para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;
- c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;
- f) cujas características causem danos ao meio ambiente.

Identificação do Perigo!

*De acordo com o §6º do art. 3º da Lei 7.802/1989



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Macrofluxo de Análise Técnica





Identificação do Perigo em Produtos Técnicos

Requerimentos para a Avaliação Toxicológica de um Produto Técnico

- ✓ **Peticionamento do Registrante**
- ✓ **Identificação do Produto**
- ✓ **Caracterização Física e Química**
- ✓ **Estudos Toxicológicos**



Estudos Toxicológicos e de Toxicocinética

Toxicidade Aguda

Toxicidade oral Aguda (DL₅₀ oral) ;

Toxicidade cutânea Aguda (DL₅₀ cutânea) ;

Toxicidade Inalatória Aguda (CL₅₀ inalatória) ;

Corrosão / Irritação agudas cutânea e ocular;

Sensibilização cutânea;

Estudos sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e metabolismo *in vitro*

Estudos de Mutagenicidade

Estudo de mutação em células bacterianas;

Estudos de mutação em células de mamíferos *in vitro*;

Estudos de dano cromossômico em células de mamífero *in vitro*; e

Estudos de dano cromossômico em células somáticas de mamíferos *in vivo*.



Estudos Toxicológicos e de Toxicocinética

Toxicidade Oral com doses repetidas

Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;

Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;

Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em coelhos;

Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em cães;

Outros estudos de toxicidade oral com doses repetidas.

Estudos de Toxicocinética

Estudos de toxicocinética em ratos;

Estudos de toxicocinética em camundongos;

Estudos de toxicocinética em coelhos;

Estudos de toxicidade do Desenvolvimento pre-natal em camundongos;

Estudos de toxicidade do Desenvolvimento pré-natal em coelhos;

Estudos de Neurotoxicidade;

Estudos de modo e/ou mecanismo de ação;

Estudos de metabolismo em plantas; e

Determinação dos valores toxicológicos de referência, por exemplo, a Ingestão Diária Aceitável (IDA)

(estendida);

Estudos Adicionais.



Classificação e Rotulagem de Produtos Formulados

A classificação dos produtos formulados é feita, atualmente, de acordo com o resultado mais restritivo obtido a partir dos estudos de toxicidade aguda, seguindo os critérios da Portaria SNVS/MS n. 03, de 16 de janeiro de 1992



Classificação e Rotulagem de Produtos Formulados

CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA

Classificação	DL ₅₀ Oral (mg/kg)		DL ₅₀ Dérmica (mg/kg)		CL ₅₀ Inalatória (mg/L/4h)	Irritação Dérmica	Irritação Ocular
	Sólido	Líquido	Sólido	Líquido			
Classe I Extremamente Tóxico	≤ 5	≤ 20	≤ 10	≤ 40	≤ 0,2	Ulceração ou corrosão na pele	Opacidade da córnea reversível ou não dentro de 7 d ou irritação persistente nas mucosas oculares
Classe II Altamente Tóxico	> 5 ≤ 50	> 20 ≤ 200	> 10 ≤ 100	> 40 ≤ 400	> 0,2 ≤ 2	Irritação severa, Draize-Cools ≥ 5	Sem opacidade da córnea; irritação da mucosa ocular reversível em 7 dias .
Classe III Medianamente Tóxico	> 50 ≤ 500	> 200 ≤ 2000	> 100 ≤ 1000	> 400 ≤ 4000	> 2 ≤ 20	Irritação moderada, Draize-Cools ≥ 3 < 5	Sem opacidade da córnea; irritação da mucosa ocular reversível em 72 h .
Classe IV Pouco Tóxico	> 500	> 2000	> 1000	> 4000	> 20	Irritação leve, Draize-Cools < 3	Sem opacidade da córnea; irritação da mucosa ocular reversível em 24 h .





Classificação e Rotulagem de Produtos Formulados

Requerimentos para a Avaliação toxicológica de Produtos Formulados

Toxicidade Aguda

Toxicidade oral Aguda (DL₅₀ oral);

Toxicidade cutânea

Toxicidade Inal

Corrosão / Irritação

Sensibilização

Estudos de Mutagenicidade

Estudo

Estudo de dano cromossômico em células de mamífero *in vitro*; e

Estudos de Resíduos - Definição dos Limites Máximos de Resíduos (LMR)

Comparação dos LMRs x IDA
Análise do Risco Dietético Crônico!



Cenário Atual

- **Identificação do Perigo**
- **Análise Dose-Resposta**
- **Avaliação da Exposição**
 - ✓ **Avaliação do Risco Dietético Crônico no processo de registro**
- **Caracterização e Comunicação do Risco**



Cenário Futuro

- **Identificação do Perigo**
- **Análise Dose-Resposta**
 - ✓ **Atualização dos critérios de classificação toxicológica da Anvisa (adoção do GHS)**
- **Avaliação da Exposição**
 - ✓ **Avaliação do Risco Dietético Crônico no processo de registro**
 - ✓ **Avaliação do Risco Dietético Agudo no processo de registro**
 - ✓ **Avaliação da Exposição Ocupacional**



Cenário Futuro

- **Caracterização do Risco**
- **Melhoria na Comunicação do Risco**
 - ✓ Adoção do GHS e harmonização com o cenário internacional
- **Aplicação da Avaliação de Risco no Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA)**
 - ✓ Avaliação do Risco Dietético Agudo e Crônico no processo de monitoramento e pós-registro
 - ✓ Melhor comunicação dos riscos



Cenário Internacional

- **USEPA – United States Environmental Protection Agency**

A Agência Ambiental Norte Americana vale-se de um processo de avaliação de risco de quatro etapas:

1. Identificação do Risco
2. Avaliação da Dose-Resposta
3. Avaliação da Exposição
4. Caracterização do Risco

Não há critérios proibitivos de registro em função da identificação do perigo.

*A avaliação do risco é parte do processo decisório de **Gestão do Risco** conduzido no processo de registro de um novo agrotóxico, na solicitação de novos usos de um produto já registrado ou nos casos de revisão do registro.*



Cenário Internacional

- **EFSA – European Food Safety Agency**

A Agência de Segurança Alimentar da Europa inclui o ingrediente ativo de agrotóxico na lista de substâncias aprovadas após a **avaliação do país relator** no qual houve a primeira solicitação de registro de produto à base do ingrediente ativo. Com esta aprovação, que tem validade de 10 anos, os estados membros registram, mediante solicitação, os produtos para o uso, conforme as diretrizes de registro determinadas pela EFSA.

Com relação à avaliação de risco, assim como no Brasil, a legislação europeia é clara quanto a adoção de critérios proibitivos de registro. Mas inclui uma etapa para avaliação da exposição negligenciável, exceto nos casos em que o produto é considerado mutagênico.



O paradigma da avaliação de risco*

O que é toxicologia regulatória?

Toxicologia regulatória é o processo por meio do qual informações relevantes para se avaliar a toxicidade de agentes químicos, biológicos ou físicos são obtidas e avaliadas pelos governos ou entidades internacionais.

O objetivo da regulação toxicológica é proteger os trabalhadores, consumidores, o público em geral e o meio ambiente da exposição aos agentes tóxicos.

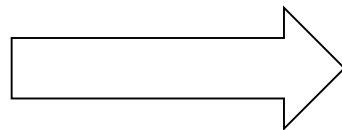


O paradigma da avaliação de risco

Mudança de Paradigma

Historicamente, os formuladores de políticas públicas reivindicam que as políticas para se regular os riscos de segurança foram sempre e apenas baseados em dados científicos sólidos.

Ciência
=
Fatos



Elaboração de
políticas



O paradigma da avaliação de risco

Mudança de Paradigma

Esse modelo tecnocrático tem sido prejudicado pelo fato de que a evidência científica é muitas vezes incompleta, ambígua e incerta.

Acrilamida: cálculo do risco de desenvolvimento de câncer pela ingestão de $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$
(Schalatter, 2002)

- | | |
|-------------------------------|-----------------|
| • US EPA: | $4.500/10^6$ |
| • WHO: | $700/10^6$ |
| • Granath <i>et al</i> (1999) | $10.000/10^6$ |
| • Sanner <i>et al</i> (2001) | $5.000/10^6$ |
| • Schlatter (2002) | $50 - 100/10^6$ |





O paradigma da avaliação de risco

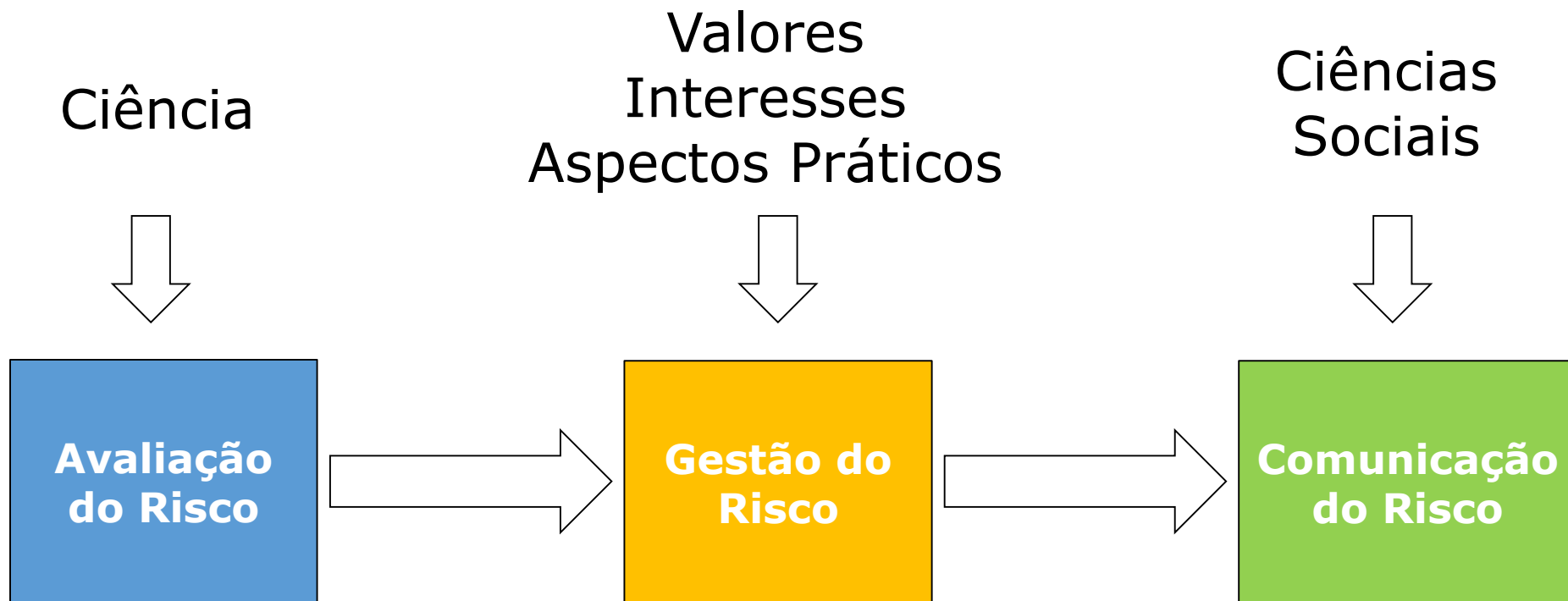
Mudança de Paradigma

- **Indutores da Mudança**
 - ✓ Mesmo que todas as incertezas científicas sejam eliminadas a Ciência ainda não pode decidir sobre políticas a serem aplicadas.
 - ✓ Decisões sobre a política de segurança devem considerar a aceitação de possíveis riscos e incertezas, em troca de benefícios esperados.
 - ✓ Há julgamentos de valores a serem considerados que são variáveis sociais, estas são questões políticas e não científicas.



O paradigma da avaliação de risco

Modelo “Decisionista”





O paradigma da avaliação de risco

Modelo “Decisionista”

- Introduz os passos comumente aceitos do processo de Avaliação do Risco.
- Claramente separa a Avaliação do Risco da Gestão e da Comunicação do Risco.

Mas,

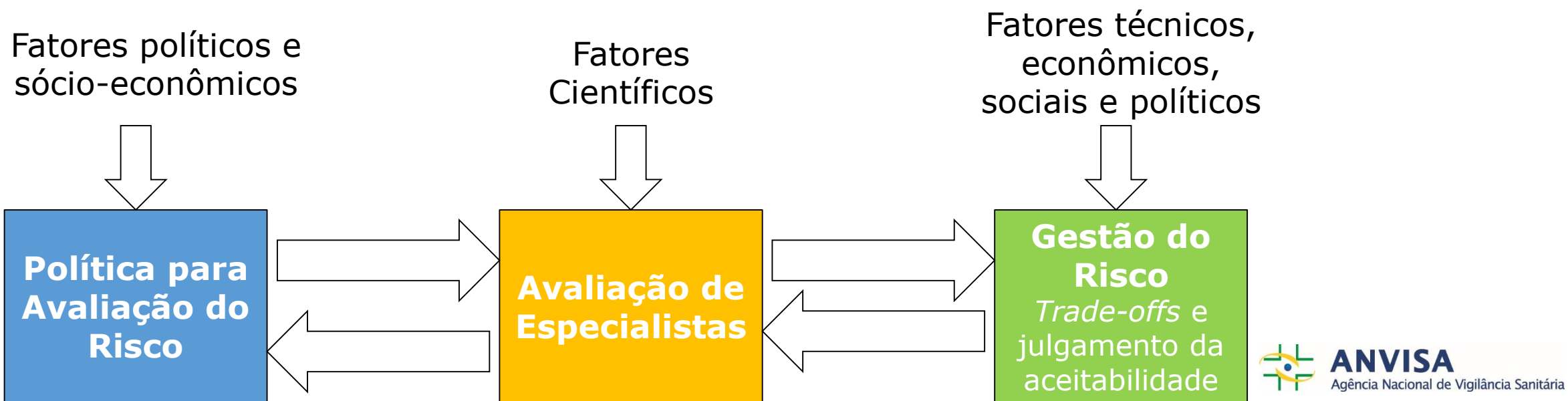
- Ignora aspectos não científicos que podem influenciar a representação do risco, como, por exemplo, a definição de grupos ou populações que se pretenda proteger.



O paradigma da avaliação de risco

Modelo Co-Dinâmico:

Reciprocidade entre Ciência e Política





O paradigma da avaliação de risco

Modelo Co-Dinâmico:

Reciprocidade entre Ciência e Política

- Aumenta a atenção ao planejamento e escopo e formulação do problema
 - ✓ Os especialistas em avaliação do risco, os responsáveis pela gestão do risco e demais stakeholders participam da formulação da Avaliação do Risco.
- Caracteriza e comunica as incertezas e variabilidades
 - ✓ Adota-se uma abordagem em fases, a fim de se escolher o nível de detalhamento adequado para a Avaliação do Risco



O paradigma da avaliação de risco

Modelo Co-Dinâmico:

Reciprocidade entre Ciência e Política

- Considera produtos químicos em um contexto de um quadro de avaliação de dose-resposta unificada
 - ✓ Avalia-se exposição background e o processo da doença (efeito adverso), populações vulneráveis e modos de ação.
- Incorpora interações entre produtos químicos e outros estressores não químicos.



O paradigma da avaliação de risco

Modelo Co-Dinâmico:

Reciprocidade entre Ciência e Política

- Maior importância para biomonitoramento, epidemiologia e dados de toxicovigilância no caso de avaliação de riscos cumulativos.
- Estabelece um procedimento formal para a participação e envolvimento dos stakeholders.
- Adota-se um quadro para

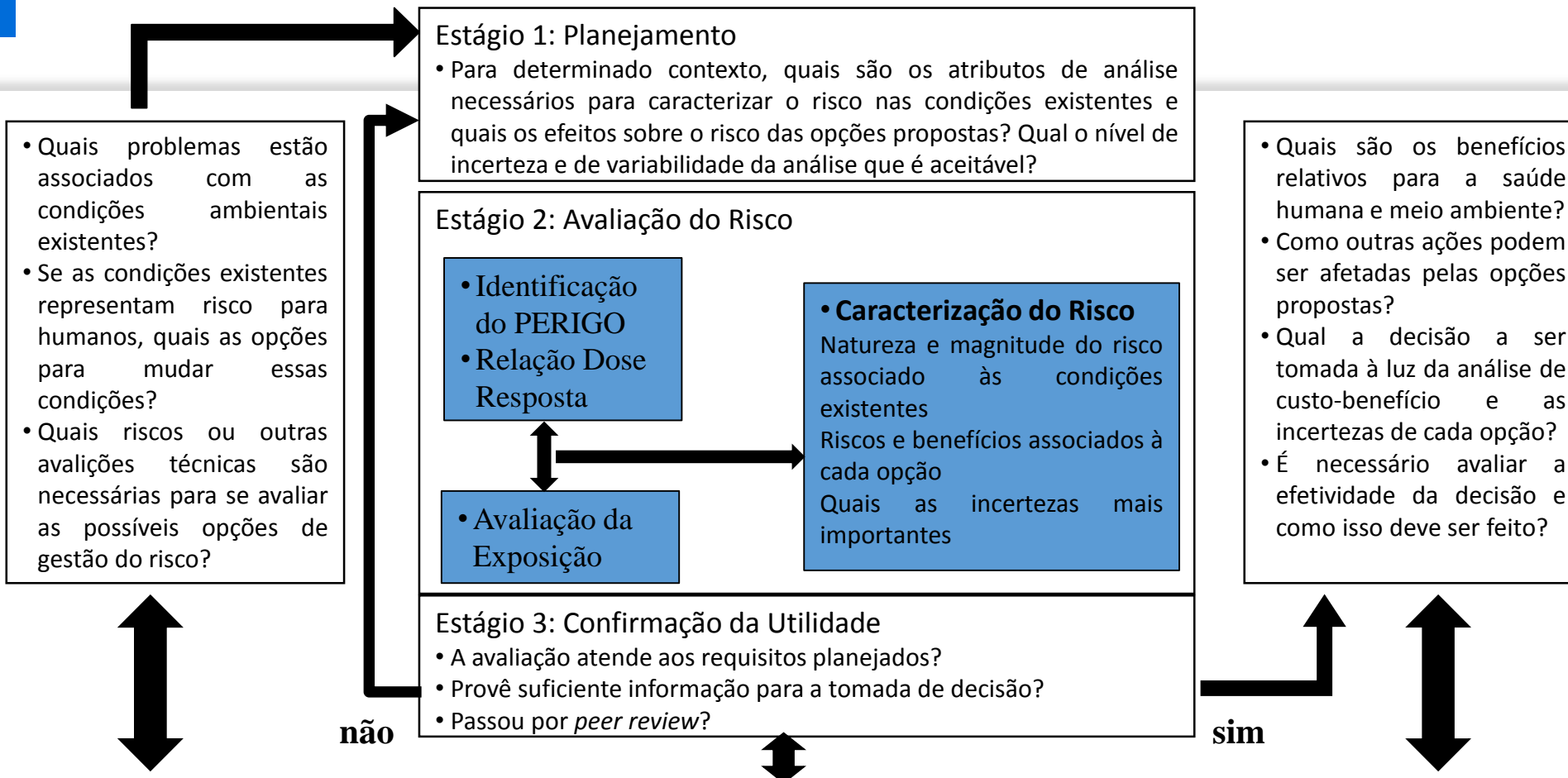
Tomada de Decisão Baseada no Risco!



Fase I:
Escopo e Formulação do Problema

Fase II:
Planejamento e Condução da Avaliação de Risco

Fase III:
Gestão do Risco



Disposições formais para o envolvimento interno e partes interessadas externas em todas as fases
O envolvimento dos tomadores de decisão, especialistas e outros *stakeholders*, em todas as fases do processo que levam à tomada de decisão, não podem nunca influenciar a avaliação de risco que é realizada sob seus próprios protocolos padronizados!



O paradigma da avaliação de risco

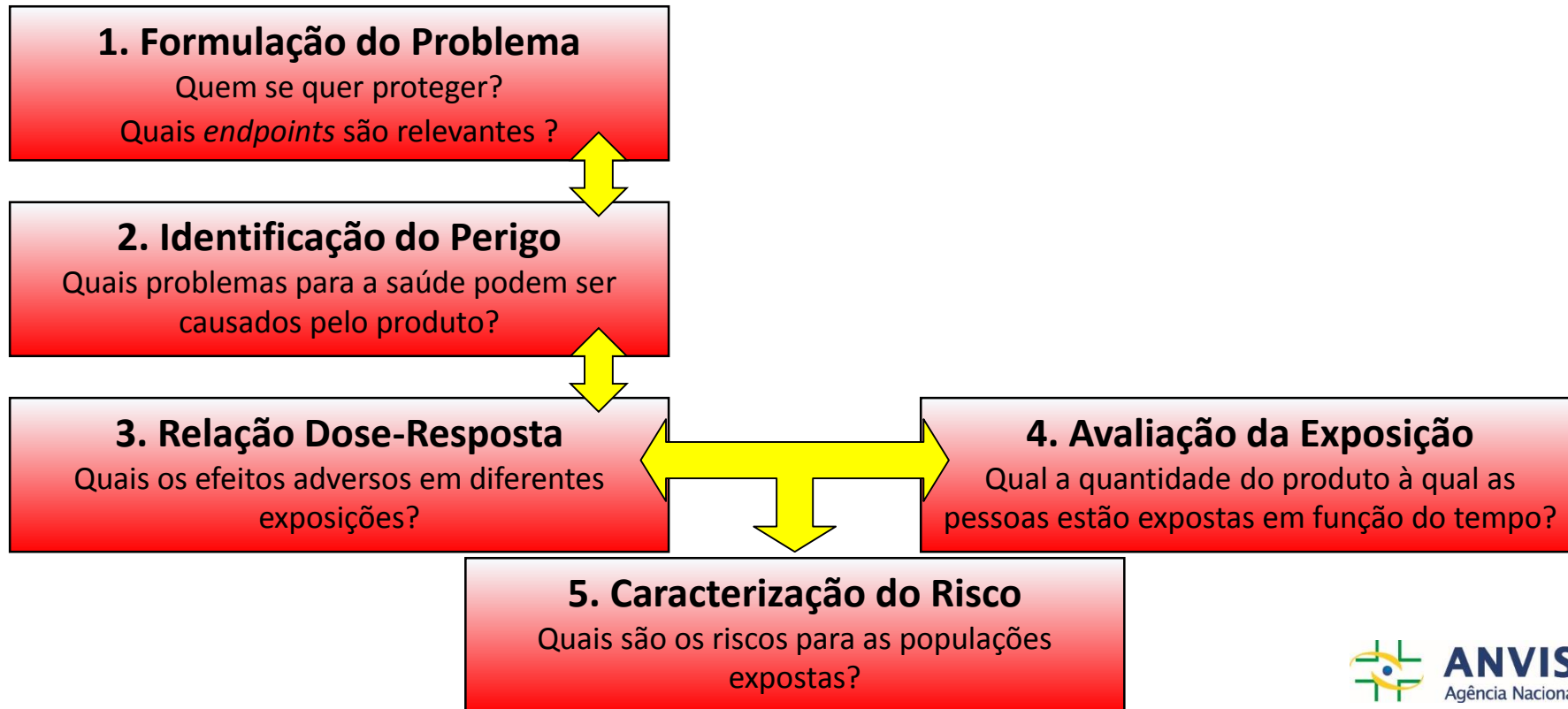
Avaliações Risco-Benefício

- **Medicamentos Humanos**
 - ✓ Balanço entre o benefício do efeito terapêutico no paciente versus o risco de efeitos colaterais.
 - ✓ A análise é diferente no caso de oncológicos e medicamentos para gripe.
- **Agrotóxicos**
 - ✓ Não há benefícios diretos para o indivíduo!
 - ✓ Benefício para sociedade: segurança alimentar, fornecimento de alimentos saudáveis e acessíveis.
- **Produtos Químicos**
 - ✓ Riscos ao indivíduo a partir de exposição ocupacional e ambiental.
 - ✓ Benefícios para a sociedade: aplicações, serviços e produtos diversos.



O paradigma da avaliação de risco

Caracterização do Risco em 5 passos





O paradigma da avaliação de risco

O Risco tem 2 componentes

- A diferenciação entre Perigo e Risco é crucial para a gestão do Risco!
 - ✓ **Perigo:** Propriedades Intrínsecas de um produto que descreve o seu POTENCIAL PARA CAUSAR DANO!
 - ✓ **Exposição:** Quantidade do produto ao qual um indivíduo entra em contato, considerando a taxa de absorção e as vias de exposição.

PERIGO x EXPOSIÇÃO = RISCO



O paradigma da avaliação de risco

O Risco tem 2 componentes

- De uma maneira geral todos os compostos tóxicos podem ser manipulados com segurança desde que os níveis de exposição sejam mantidos suficientemente baixos!

Sem exposição → sem efeitos adversos à saúde

Exposição alta MAS sem absorção → sem efeitos

Baixa Exposição → baixa absorção*

*Baixa absorção significa que as doses internas são baixas = baixa biodisponibilidade.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



O paradigma da avaliação de risco



Todas as substâncias são venenos; não existe uma que não seja veneno.

A dose certa diferencia um veneno de um remédio



O paradigma da avaliação de risco

Risco

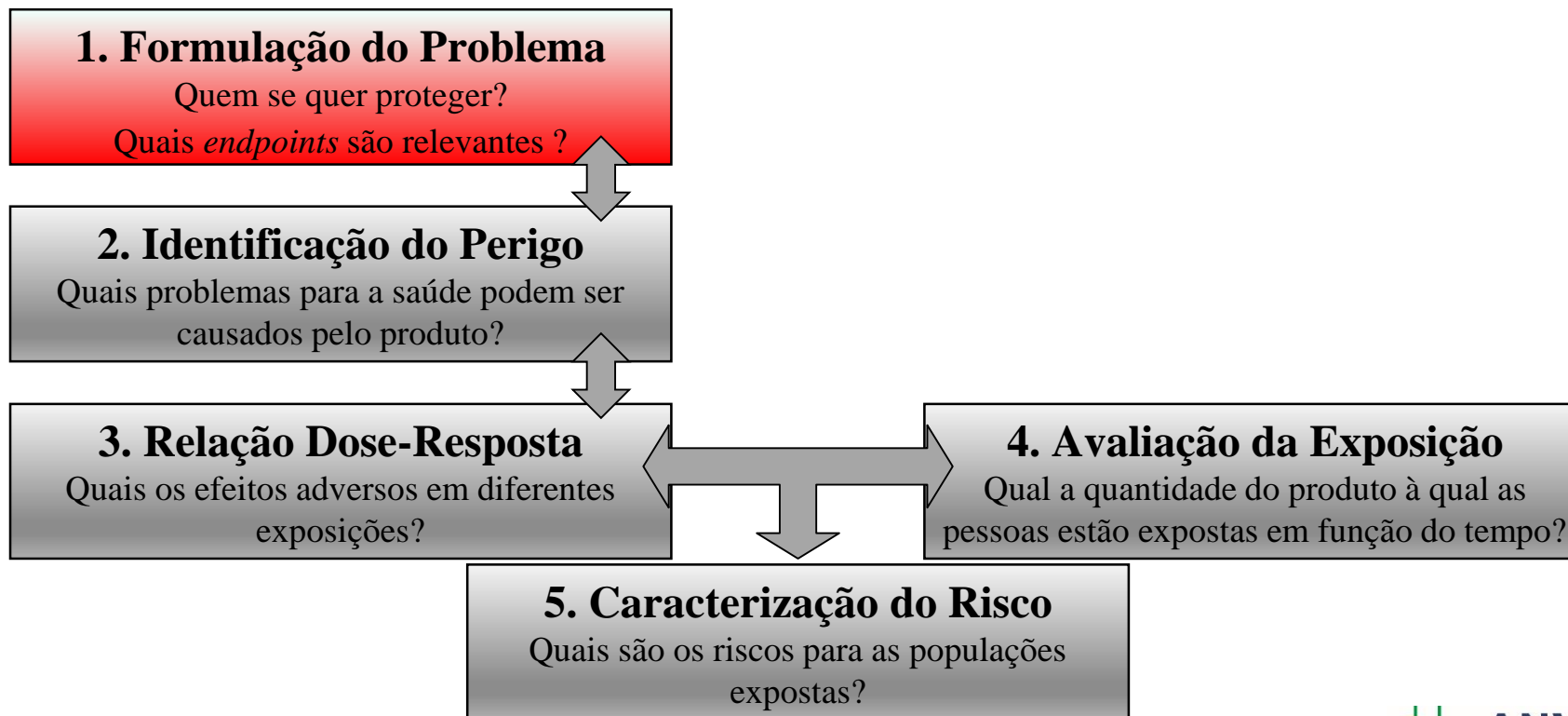
Probabilidade de uma substância química promover um efeito nocivo em condições definidas de exposição

$$\text{Risco} = \text{Perigo} \times \text{Exposição}$$

- ✓ Sem perigo ou estressor, não há risco
- ✓ Sem exposição ao agente, não há risco



Avaliação de Risco: Formulação do Problema





Avaliação de Risco: Formulação do Problema

- **Definir objetivos e escopo da avaliação**
- **Gerar e avaliar hipóteses preliminares**
- **Avaliar informações pré-existentes**
 - ✓ O que já se sabe?
- **Gerar dados orientados aos objetivos**
 - ✓ O que se precisa saber?
 - ✓ Identificar lacunas
 - ✓ Aquisição de dados de acordo com nível certeza necessário
 - ✓ Precisão suficiente para tomar uma decisão



Avaliação de Risco: Formulação do Problema

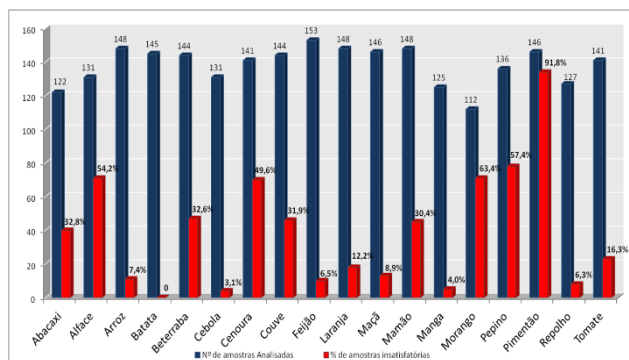
- **Potencial exposição humana ou do meio ambiente durante a produção, transporte, uso, armazenagem e disposição de produtos químicos.**





Avaliação de Risco: Formulação do Problema

- Exposição do consumidor via dieta: resíduos na comida, na ração animal ou na água.





Avaliação de Risco: Formulação do Problema

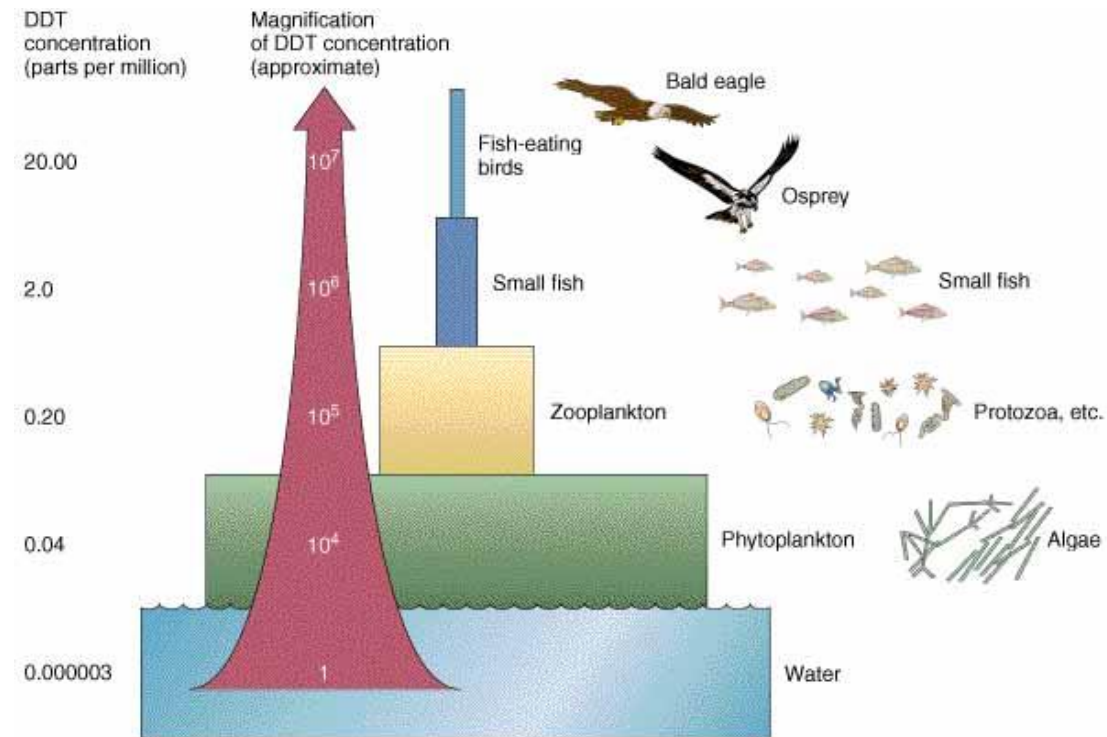
- A mesma exposição, mas efeitos diferentes: algumas populações são mais vulneráveis. Populações e indivíduos são diferentes!





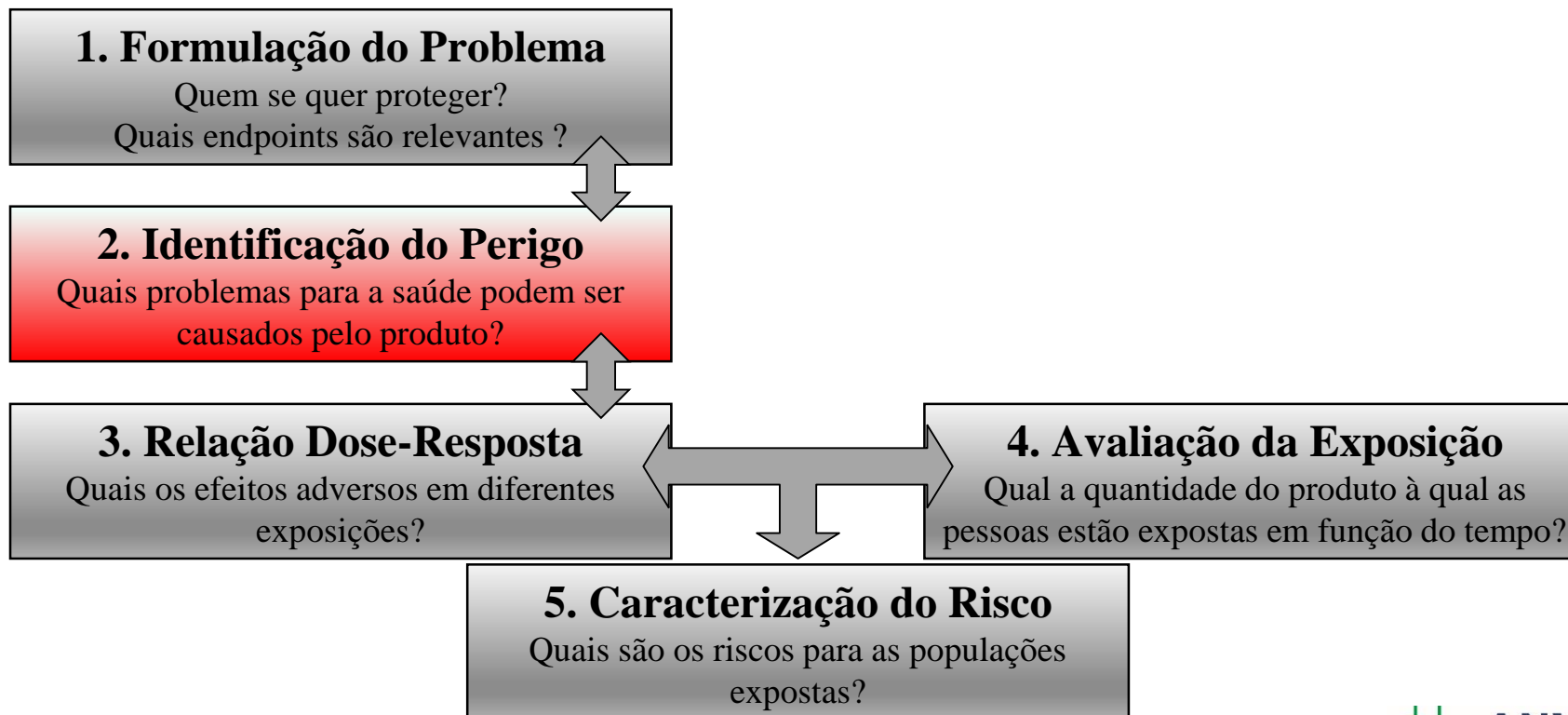
Avaliação de Risco: Formulação do Problema

- Bioacumulação no meio ambiente e Biomagnificação ao longo da cadeia alimentar são ameaças indiretas à saúde humana.





Avaliação de Risco: Identificação do Perigo





Avaliação de Risco: Identificação do Perigo

Protocolos e Legislação

- **Legislação Brasileira:**
 - ✓ Lei 7.802, de 11 de julho de 2009
 - ✓ Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002
 - ✓ Portaria SNVS/MS nº 3, de 16 de janeiro de 1992
 - ✓ Instruções Normativas Conjuntas (Mapa, Ibama, Anvisa)
 - ✓ Demais normativas
- **Guidelines e protocolos para estudos regulatórios:**
 - ✓ Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico – OCDE
 - ✓ Publicação de protocolos aceitos internacionalmente
 - ✓ Protocolos para a avaliação de efeitos à saúde
 - ✓ Guias de boas práticas laboratoriais (BPL)



Avaliação de Risco: Identificação do Perigo

Os protocolos da OCDE são a base para a avaliação e testes de produtos químicos, agrotóxicos e biocidas.

- Sistemas-Teste:
 - ✓ *In silico, in vitro, in vivo*
 - ✓ Irritação ocular e cutânea
 - ✓ Sensibilização
 - ✓ Estudos toxicológicos com modelos animais (dose única e dose repetida)
 - ✓ Genotoxicidade
 - ✓ Carcinogenicidade
 - ✓ Toxicidade reprodutiva



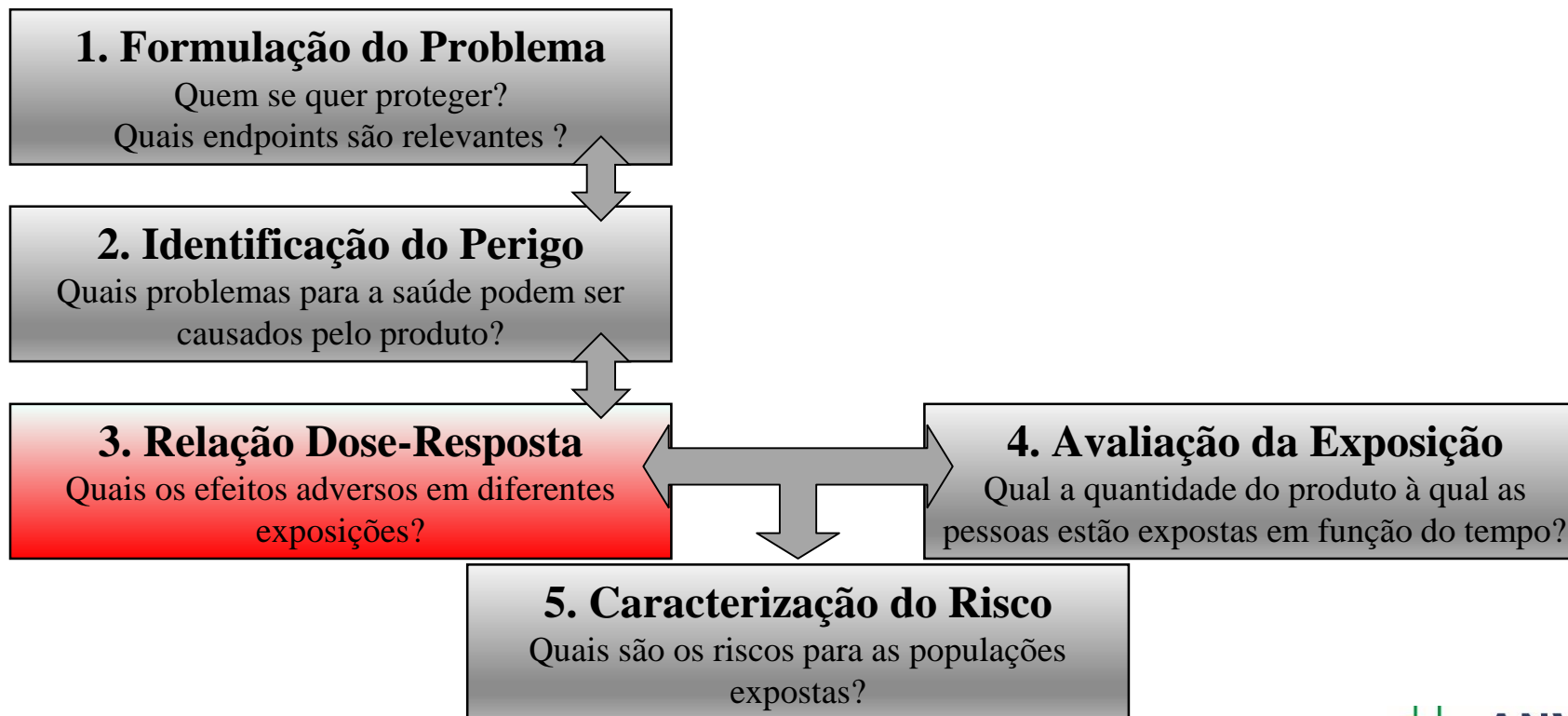
Avaliação de Risco: Identificação do Perigo

Comunicação do Perigo agudo e crônico e rotulagem

GHS – Acute toxicity						
	Hazard category					
	Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Category 5	Not classified
Pictogram					<i>No symbol</i>	<i>No symbol</i>
Signal Word	Danger	Danger	Danger	Warning	Warning	<i>No signal word</i>
Hazard Statement						
- oral	Fatal if swallowed	Fatal if swallowed	Toxic if swallowed	Harmful if swallowed	May be harmful if swallowed	
- dermal	Fatal in contact with skin	Fatal in contact with skin	Toxic in contact with skin	Harmful in contact with skin	May be harmful in contact with skin	
- inhalation	Fatal if inhaled	Fatal if inhaled	Toxic if inhaled	Harmful if inhaled	May be harmful if inhaled	
Colour band	PMS red 199 C	PMS red 199 C	PMS Yellow C	PMS Blue 293 C	PMS Blue 293 C	PMS Green 347 C



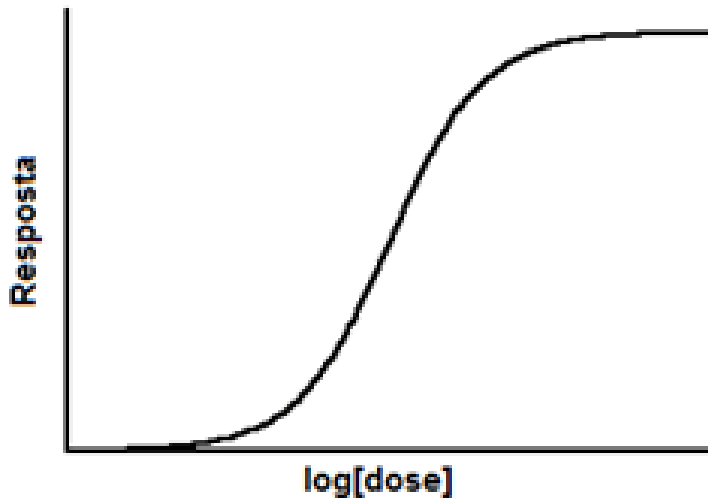
Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta





Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

A avaliação da relação dose-resposta examina as relações numéricas entre exposição e efeito.



“A dose faz o veneno”



Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

Relação Dose-Resposta

Dois significados:

**Severidade
do Efeito**

A severidade do efeito aumenta em função da dose?

- Eu estou só passando meio mal ou os efeitos são sérios?
- Há um sistema usado para classificar e graduar a severidade dos danos para cada animal individualmente

**Frequência
do Efeito**

A frequência do efeito aumenta em função da dose?

- Um maior número de pessoas vai sofrer com o aumento da dose?
- O número de animais com a mesma gravidade do dano contados em um mesmo estudo.



Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

NOEL

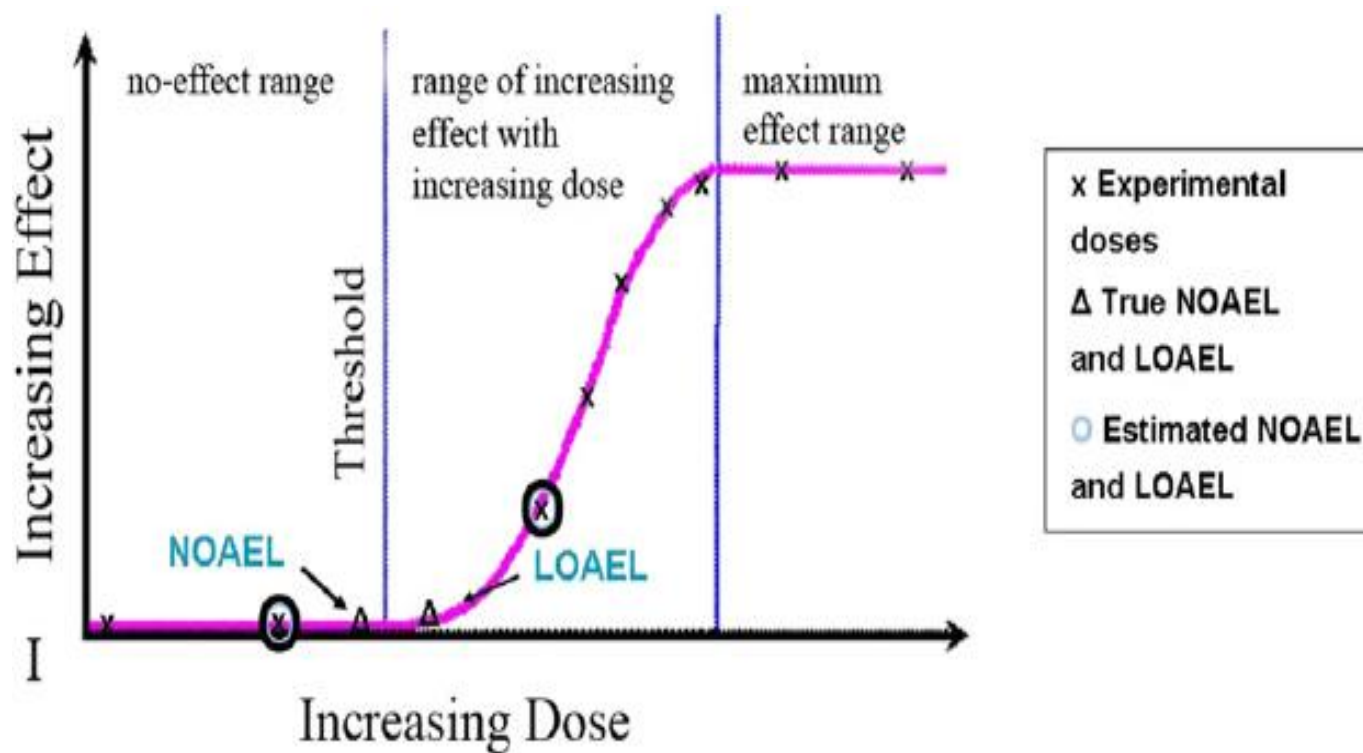
No Observed Effect Level
A maior dose na qual não se observam quaisquer efeitos

NOEL Threshold

No Observed Effect Level
A maior dose na qual não se observam efeitos adversos para a saúde

LOAEL

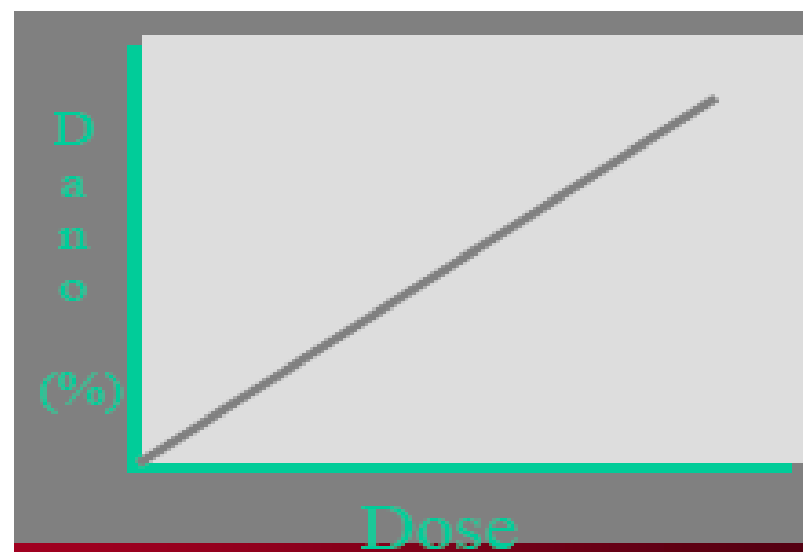
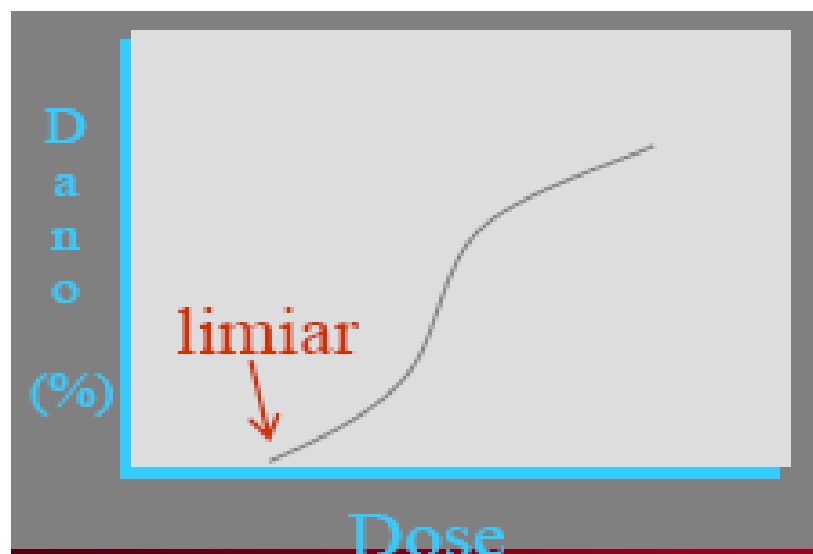
Lowest Observed Adverse Effect Level
A menor dose na qual se observam efeitos adversos para a saúde





Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

A relação Dose-Resposta obtida a partir de estudos toxicológicos identifica uma dose “segura” abaixo da qual não se espera a ocorrência de efeitos adversos para a saúde.



Várias possibilidades de curvas dose-resposta



Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)

Sem a possibilidade de se determinar um limiar toxicológico não é possível estimar uma exposição segura!

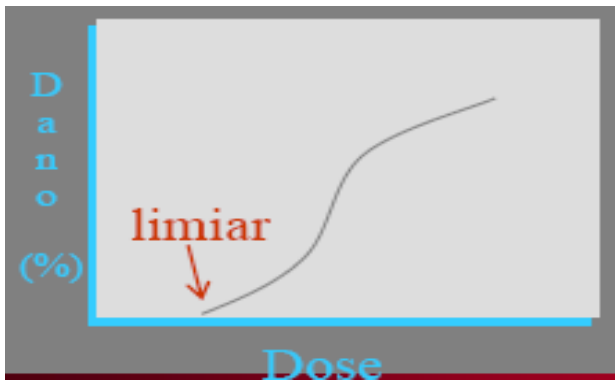
- Efeito
- **Limiar**

(carcinogênicos genotóxicos, por exemplo)



Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)



Se um limiar é assumido, pode-se estimar um nível de exposição abaixo da qual se acredita não haver efeitos adversos - **NOAEL**



NOAEL : no-observed-adverse-effect level

NOEL: no-observed-effect level



Avaliação de Risco: Relação Dose-Resposta

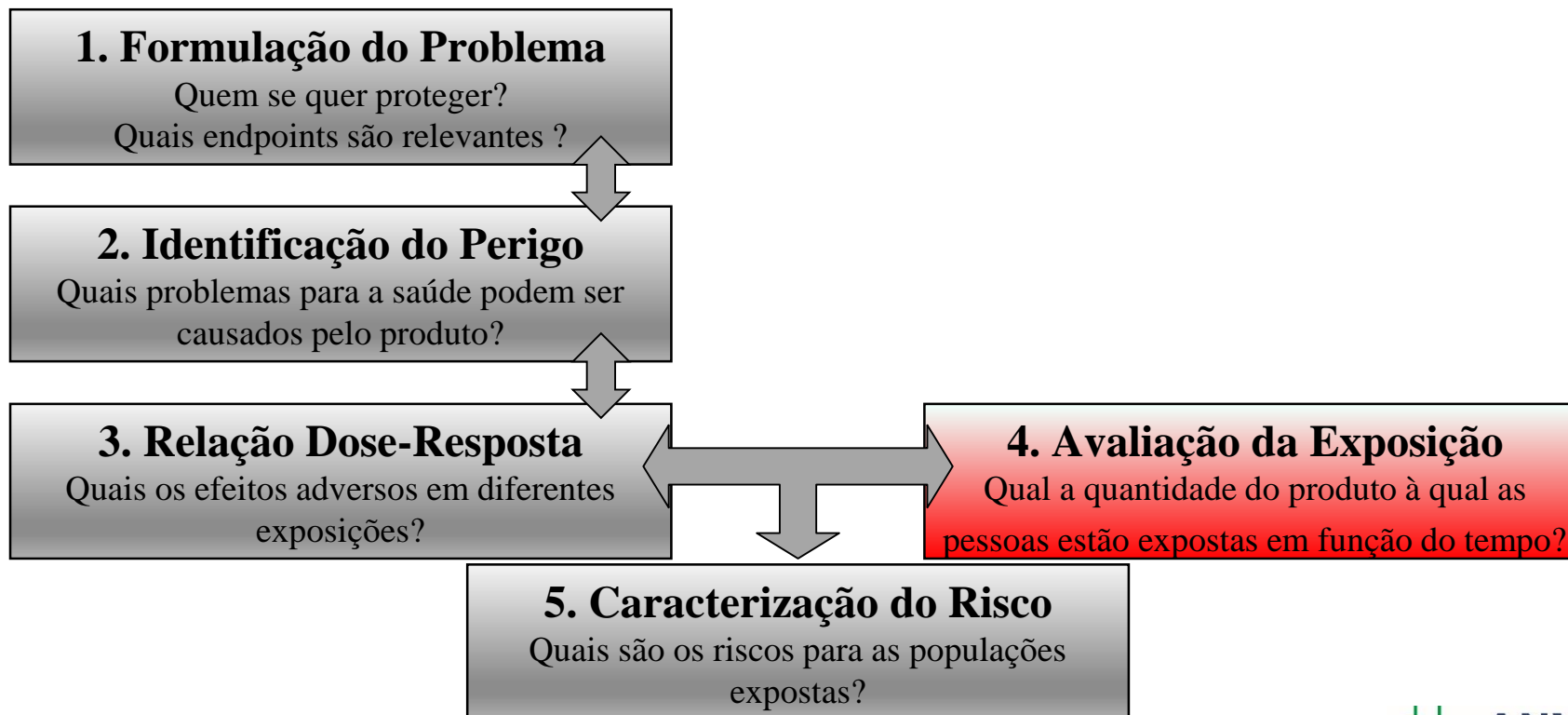
O problema do limiar toxicológico (toxicological threshold)

Sob o ponto de vista regulatório há uma série de dificuldades em se lidar com substâncias que não apresentem uma curva dose-resposta linear, ou que não apresentem um limiar toxicológico, ou ainda que produzam efeitos em doses muito baixas.

- ✓ Dificuldade em se estimar uma exposição segura.
- ✓ Exemplos: Substâncias com propriedades mutagênicas, carcinogênicas com modo de ação genotóxicos, disruptores endócrinos e radiação ionizante.



Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição





Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

A avaliação da exposição examina a frequência, tempo e níveis de contato do indivíduo com a substância tóxica

- Principais vias de exposição
 - ✓ Inalação
 - ✓ Cutânea
 - ✓ Oral
- Principais tipos de exposição
 - ✓ Ocupacional
 - ✓ Ambiental
 - ✓ Dietética





Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Vias de exposição – Inalação

Volatilidade é uma fator chave para a exposição inalatória, mas a maioria dos agrotóxicos possui baixa pressão de vapor, ou seja, são pouco voláteis.

- **Tamanho da partícula é importante**

> **7 μ m** são não inaláveis, ficando presas na boca e no trato respiratório superior, podem contudo serem ingeridas.

2 – 7 μ m, ficam presas na traqueia e nos brônquios, podendo ser ingeridas após expulsão pelos mecanismos de defesa dos pulmões

< **2 μ m** são as partículas respiráveis, penetram nos alvéolos e podem ser absorvidas pelo sistema sanguíneo/linfático



Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

- Vias de exposição – Inalação
 - ✓ Exposição Industrial x Agrícola



Exposição por inalação, ingestão e contato cutâneo, por exemplo.

A exposição por inalação é mais importante em situações específicas (tratamento de sementes).

Exposição laboral nas indústrias é primariamente por inalação.

A exposição por inalação de agrotóxicos não é normalmente um problema. O tamanho respirável das partículas e o tamanho da gota pulverizada não correspondem.





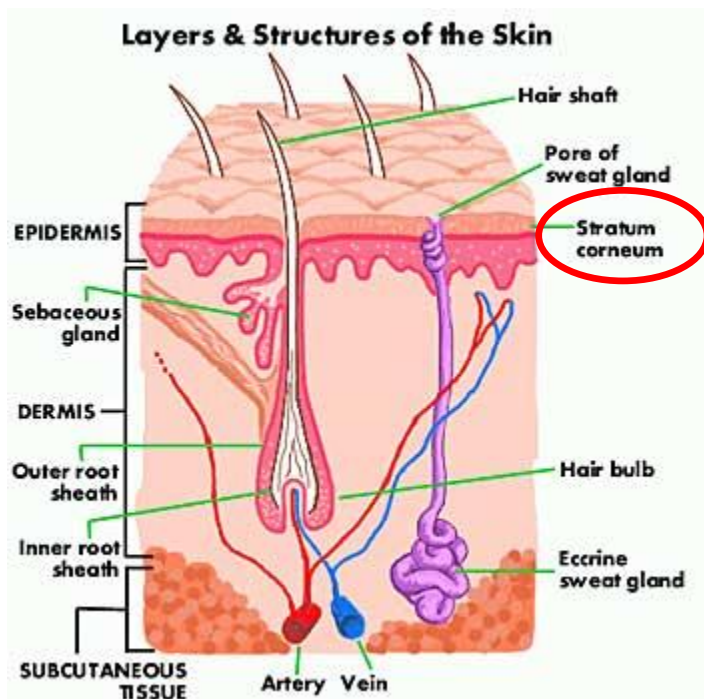
Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Vias de exposição – Cutânea

Principal via de exposição ocupacional de agrotóxicos

Processo de absorção transdérmica

1. Interação com o estrato córneo
2. Difusão pelo estrato córneo que é lipofílico
3. Atravessando a epiderme mais aquosa
4. Movimento da epiderme avascular para o tecido dérmico altamente vascularizado
5. Captação por meio da microcirculação para o sistema circulatório





Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Vias de exposição – Cutânea

Principal via de exposição ocupacional de agrotóxicos

Processo de absorção transdérmica

1. Interação com o estrato córneo;
2. Difusão pelo estrato córneo que é lipofílico;
3. Atravessando a epiderme mais aquosa;
4. Movimento da epiderme avascular para o tecido dérmico altamente vascularizado;
5. Captação por meio da microcirculação para o sistema circulatório.

Compostos lipofílicos atravessam o estrato córneo com facilidade

A taxa de penetração diminui na epiderme hidrofílica

Efeito Reservatório

Moléculas pequenas solúveis em lipídios e estruturas aquosas tem a melhor penetração na pele



ANVISA

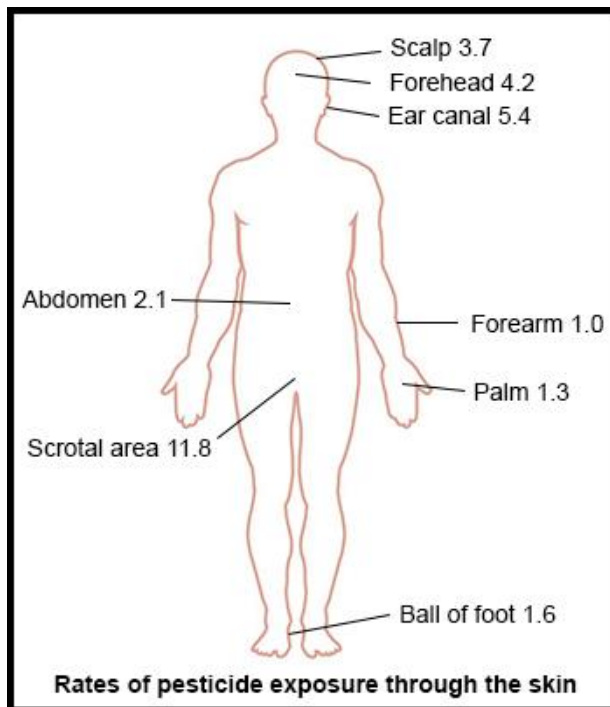
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Vias de exposição – Cutânea

Fatores que influenciam a absorção cutânea



- Localização Anatômica
- Idade e mudanças estruturais e funcionais
- Integridade da pele
- Espécie (ratos não são o modelo ideal para humanos)
- Metabolismo é relevante se grandes áreas forem expostas
- Nível de Hidratação



Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

Vigilância Sanitária

Os LMRs são uma ferramenta legal para facilitar o comércio de alimento.

- Os LMRs não são valores baseados em aspectos relacionados à saúde, contudo são indispensáveis na Avaliação do Risco para se demonstrar a segurança do consumidor.

- A ingestão do consumidor não pode exceder os valores de referência toxicológicos.

Níveis de resíduos resultantes de boas práticas agrícolas definidas para os cultivos tratados.



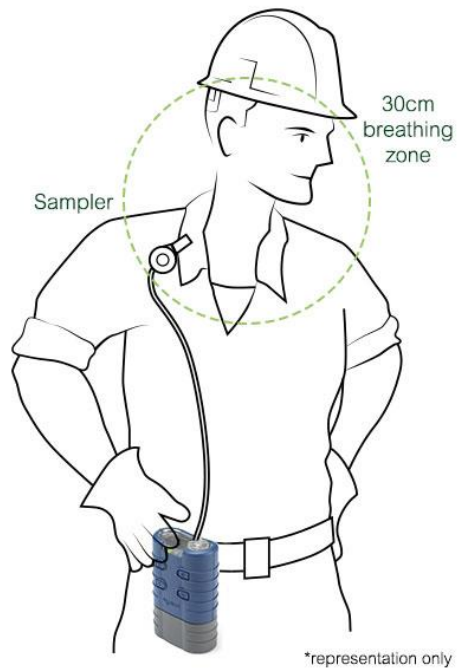
Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

- **Métodos de avaliação da Exposição**
 - ✓ *Monitoramento Ambiental*
 - Concentrações de resíduos no solo, ar, água, alimento
 - Contaminação indoor e outdoor
 - ✓ *Monitoramento pessoal (incluindo biomonitoramento)*
 - Exposição interna
 - Concentrações no sangue, urina, tecidos...
 - ✓ *Modelagem*
 - Mensurações, cálculos e premissas
 - Modelos determinísticos, com variáveis fixas
 - Modelos estocásticos, variáveis randomizadas e probabilísticas



Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

- **Métodos de avaliação da Exposição**
 - ✓ *Estudo de Monitoramento da Exposição Pessoal*



Estudo de campo Dosimetria Passiva

Os operadores são equipados com dosímetros, incluindo fixação de amostras de ar



Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

- **Métodos de avaliação da Exposição**
 - ✓ *Estudo de Monitoramento da Exposição Pessoal*

Estudo de campo durante a aplicação

Observações e documentação do processo de aplicação

Monitoramento durante um dia de trabalho





Avaliação de Risco: Avaliação da Exposição

- Métodos de avaliação da Exposição

- ✓ *Biom*

- *M*
nc

- ✓ *Mode*

- *D*
in *os estudos de exposição.*
- *Pr* *abilísticos*
- *Modelos baseados em Fisiologia e Farmacocinética (PBPK)*

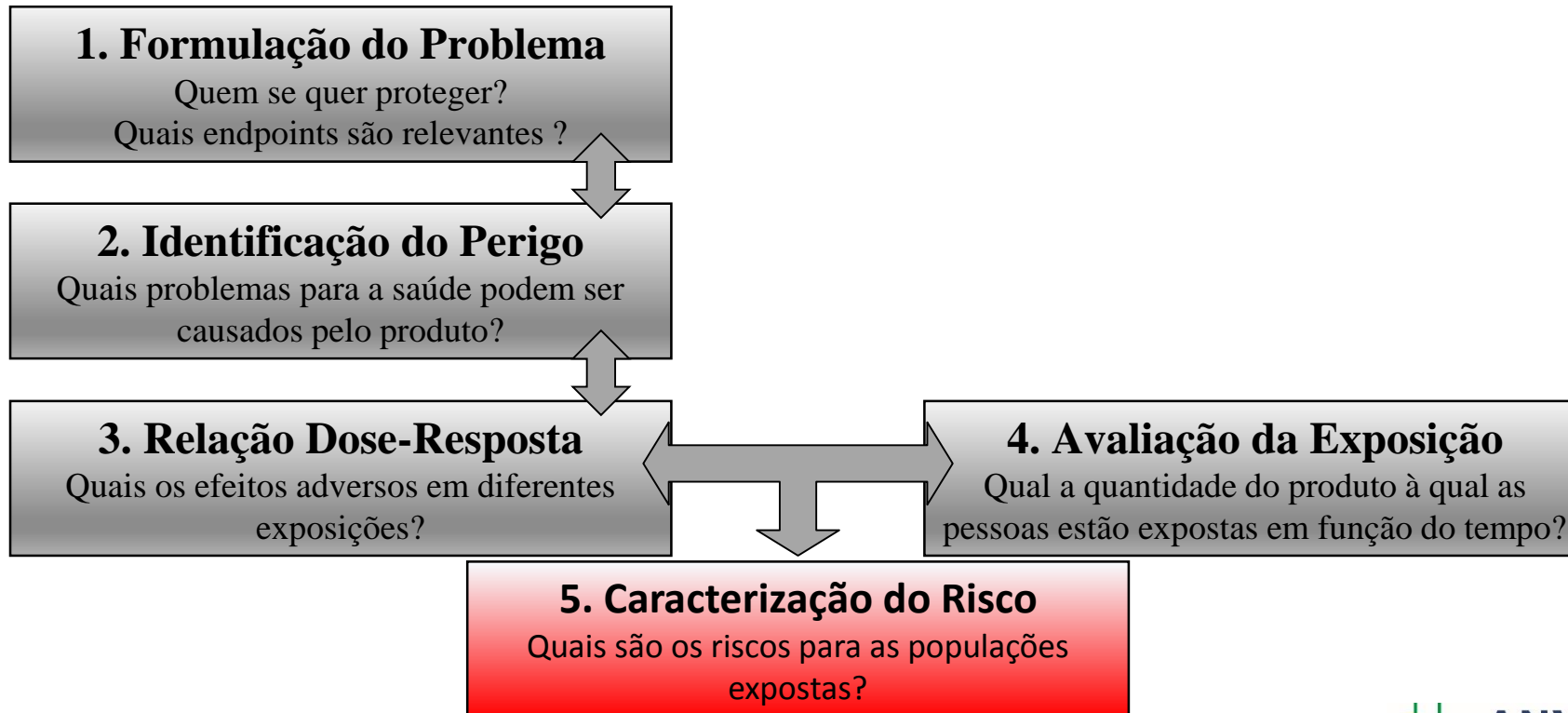
Não há, ainda, um modelo que contemple as condições de exposição específicas do Brasil, como, por exemplo, condições climáticas, e as características únicas de uma agricultura tropical!

e concentração

somatório de



Avaliação de Risco: Caracterização do Risco





Avaliação de Risco: Caracterização do Risco

Passo a passo da caracterização do risco

- Definir o nível de exposição estimado
✓ Qual o nível de exposição estimado (bystanders, etc.)?
✓ População exposta (população, bystanders, etc.)?
✓ Proteção (proteção, bystanders, etc.)?
✓ Sobreposição (sobreposição, bystanders, etc.)?

Nível de exposição estimado < Dose de Referência
=
O risco pode ser aceitável!
- Calcular a dose de referência
✓ Dose de referência experimental dividida por fatores de incerteza
✓ Dose na qual, com razoável certeza não causará danos à saúde humana.
- Comparar a exposição com a dose de referência



Avaliação de Risco: Caracterização do Risco

- Fator de incerteza para estimar a dose segura

- Número de animais utilizados para determinar o NOAEL ou a LOAEL

Um fator comumente utilizado é 100 (10x10), devido à variabilidade interespecífica e intraespecífica quando se extrapola os dados de modelos animais com o objetivo de garantir a proteção da saúde humana.

- Variabilidade
- Extrapolação
- Extrapolação
- Para...
- Fator para cada variabilidade



Avaliação de Risco: Caracterização do Risco

- Fator de incerteza para estimar a dose segura
- Números arbitrários pelos quais se divide, por exemplo, a LOAEL ou a LOA
- Var
- Ext
- Ext
- Par
- Fat 10 para cada variabilidade

Dose segura = $\frac{\text{Dose que não apresenta efeitos (adversos)}}{\text{Fatores de incerteza}}$



Avaliação de Risco: Caracterização do Risco

Compara o nível seguro de exposição com a exposição real



Se exposição < dose de segurança

RISCO ACEITÁVEL



Se exposição > dose de segurança

RISCO DEPENDE DE DOSE



Avaliação de Risco: Sumário

- A avaliação da exposição deve considerar as populações alvo, as vias de exposição, fonte e método de análise dos dados.
 - A caracterização do risco é o *output* da avaliação do risco, na qual se compara valores de referência orientado para a saúde humana com valores de exposição estimados.
 - Os valores de referência são produzidos a partir de dados experimentais com premissas conservadoras.
 - Para perigos que possuam um limiar toxicológico, fatores de incerteza são incluídos na análise.
 - Mesmo que todas as incertezas científicas sejam eliminadas a Ciência ainda não pode decidir sobre políticas a serem aplicadas.
 - Decisões sobre a política de segurança devem considerar a aceitação de possíveis riscos e incertezas, em troca dos benefícios esperados.
 - Há julgamentos de valores a serem considerados que são variáveis sociais, estas são questões políticas e não científicas.
- Qual o risco é considerado aceitável pela população brasileira?**
- Nosso direcionamento político são as leis, que não são elaboradas no âmbito científico.



Obrigado!

Contato:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Setor de Indústrias e Abastecimento (SIA) – Trecho 5, área especial 57
Brasília – DF – CEP:71205-050

www.anvisa.gov.br

twitter.com/anvisa_oficial

ANVISA ATENDE – 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br