

**CÂMARA DOS DEPUTADOS
AUDIÊNCIA PÚBLICA
DEFENSIVOS FITOSSANITÁRIOS**

**Avaliação de Risco Químico
Ocupacional**

Brasília, 07/12/2016

DRA LÍLIA RIBEIRO GUERRA

**COORDENADORA CLÍNICA DO CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ANTONIO PEDRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
MÉDICA DO TRABALHO
MESTRE EM MEDICINA CLÍNICA
DOUTORA EM CIÊNCIAS E BIOTECNOLOGIA – AVALIAÇÃO DE CARCINOGENICIDADE E
MUTAGENICIDADE ATRAVÉS DO MÉTODO IN SILICO**

Índice da Apresentação

- **Conceitos Gerais**
- **Avaliação de Risco Toxicológico**
- **Higiene e Saúde Ocupacional**
- **Medidas de Prevenção das Intoxicações
Ocupacionais**

Produtos químicos desempenham um papel vital na vida diária do ser humano



www.ebah.com.br



www.passosmgonline.com



www.diariosp.com.br



<http://sentirbem.uol.com.br/index.php?modulo=artigos&tipo=1&id=1334>

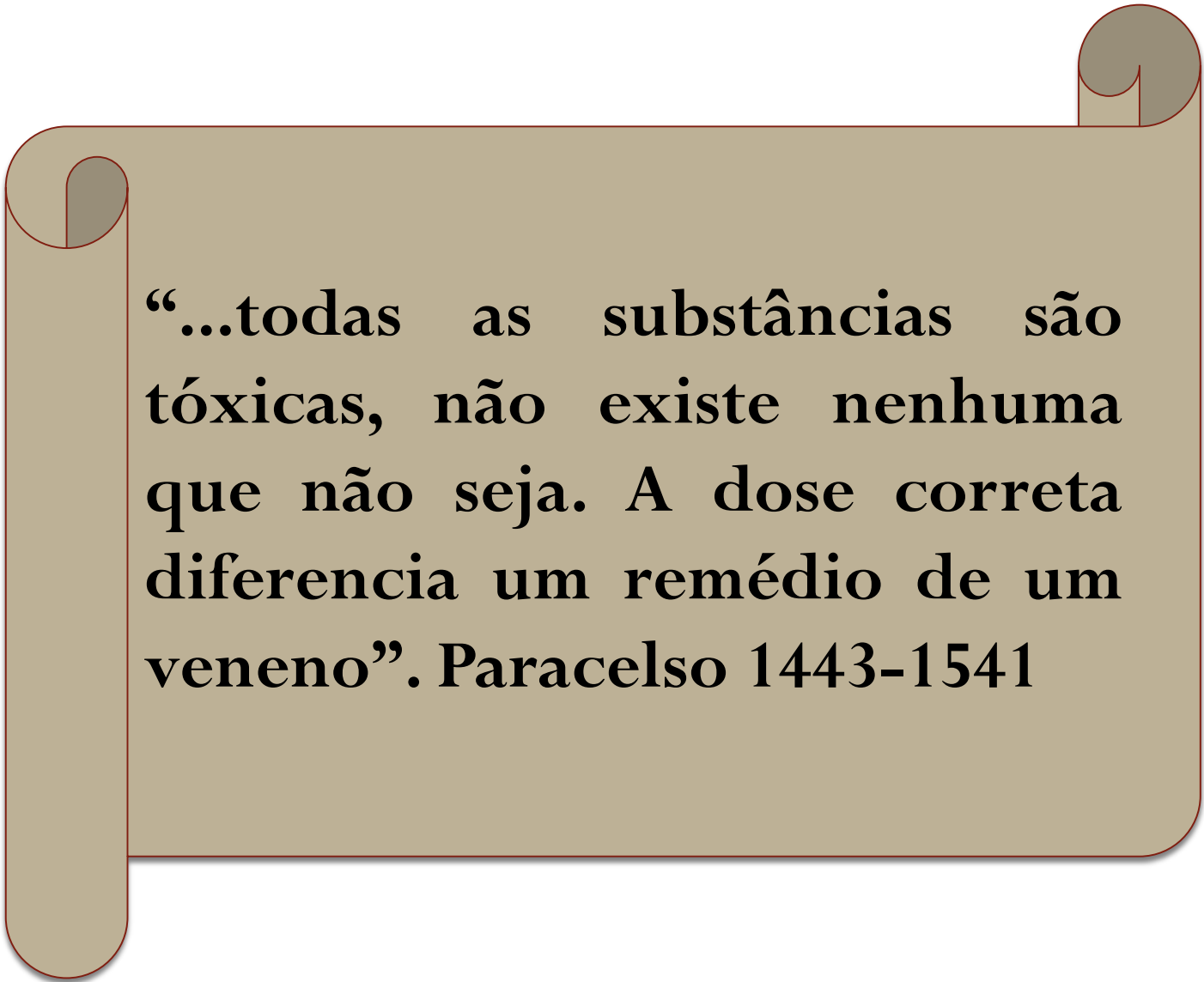


<http://www.patricinhaesperta.com.br/tinturas/tudo-sobre-tintura>



www.thsquimica.com.br

International Programme on Chemical Safety – WHO (2013) disponível em <http://www.who.int/ipcs/networks/ranetwork/en/>



“...todas as substâncias são tóxicas, não existe nenhuma que não seja. A dose correta diferencia um remédio de um veneno”. Paracelso 1443-1541

Conceito Geral

- **Intoxicação** é a manifestação clínica ou laboratorial de efeitos adversos que se traduzem num estado patológico ocasionado pela interação de um agente toxicante com o organismo.

COMO OCORRE A INTOXICAÇÃO?



Exposição

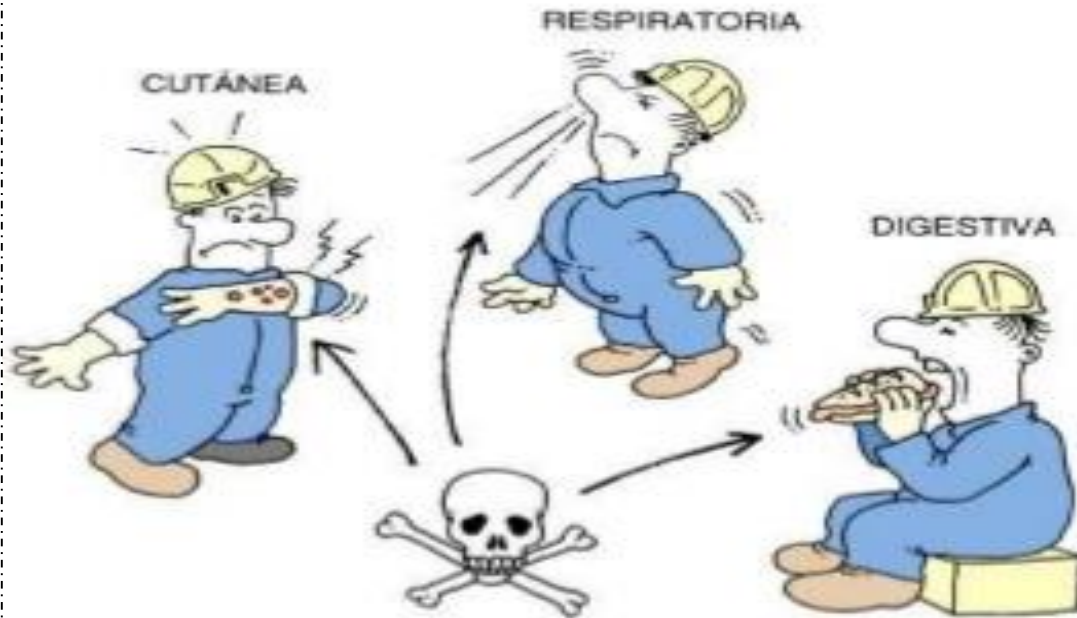


**Via de
Absorção
Adequada**

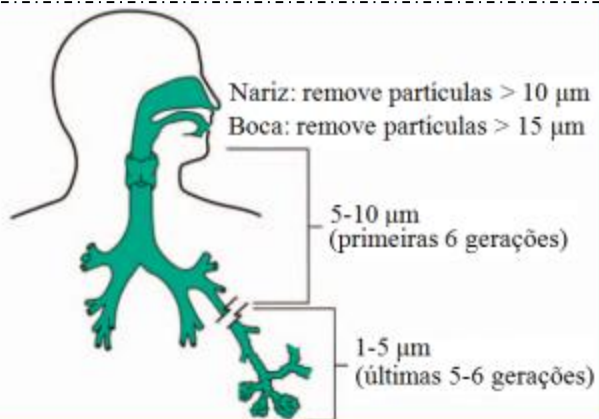


**Dose
interna**

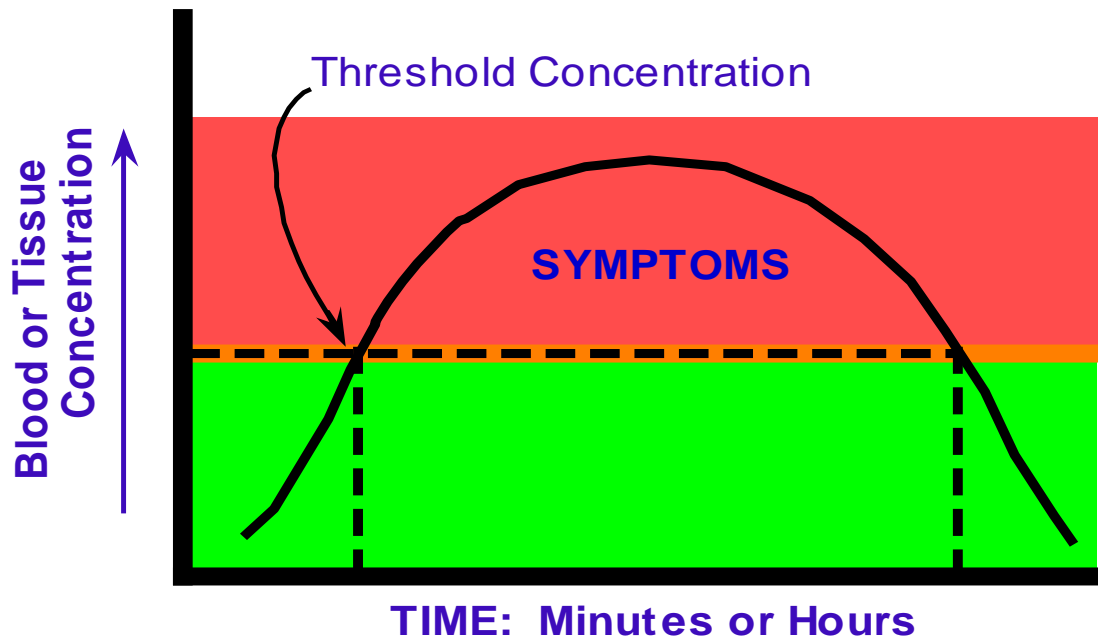
Vias de Exposição Ocupacional



Ocular

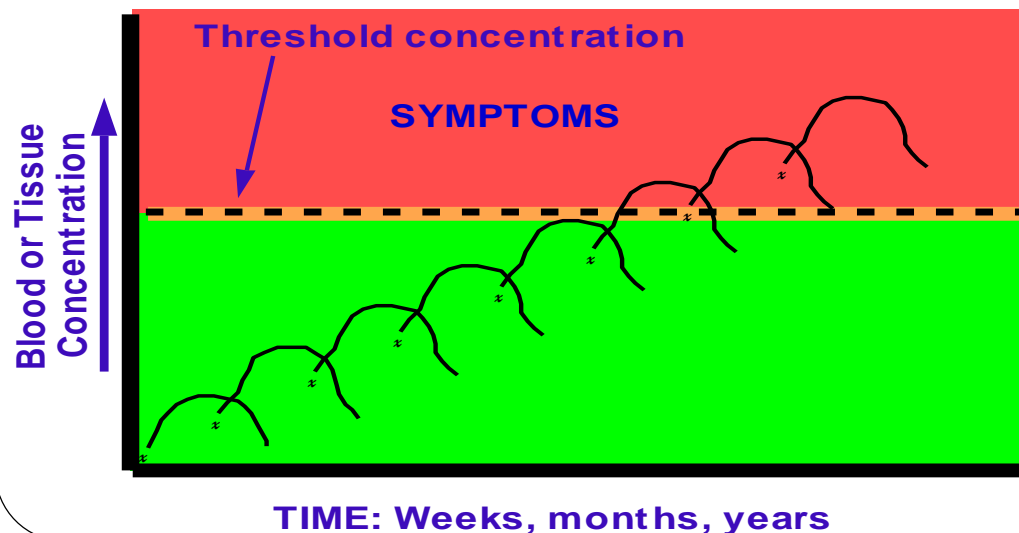


Respiratória: Poeiras, Fumos, Névoas, Neblinas, Vapores, Fumaças, Gases.



Intoxicação Aguda (exposição até 24 horas)

- Acidental
- Suicídio
- Drogas de Abuso



Intoxicação Crônica (exposições repetidas)

- Ocupacional
- Ambiental
- Drogas de Abuso

**COMO GARANTIR A SEGURANÇA
DE UM PRODUTO QUÍMICO PARA
A SAÚDE HUMANA?**



**Através da Avaliação de
Risco Toxicológico e
Gerenciamento dos Riscos**

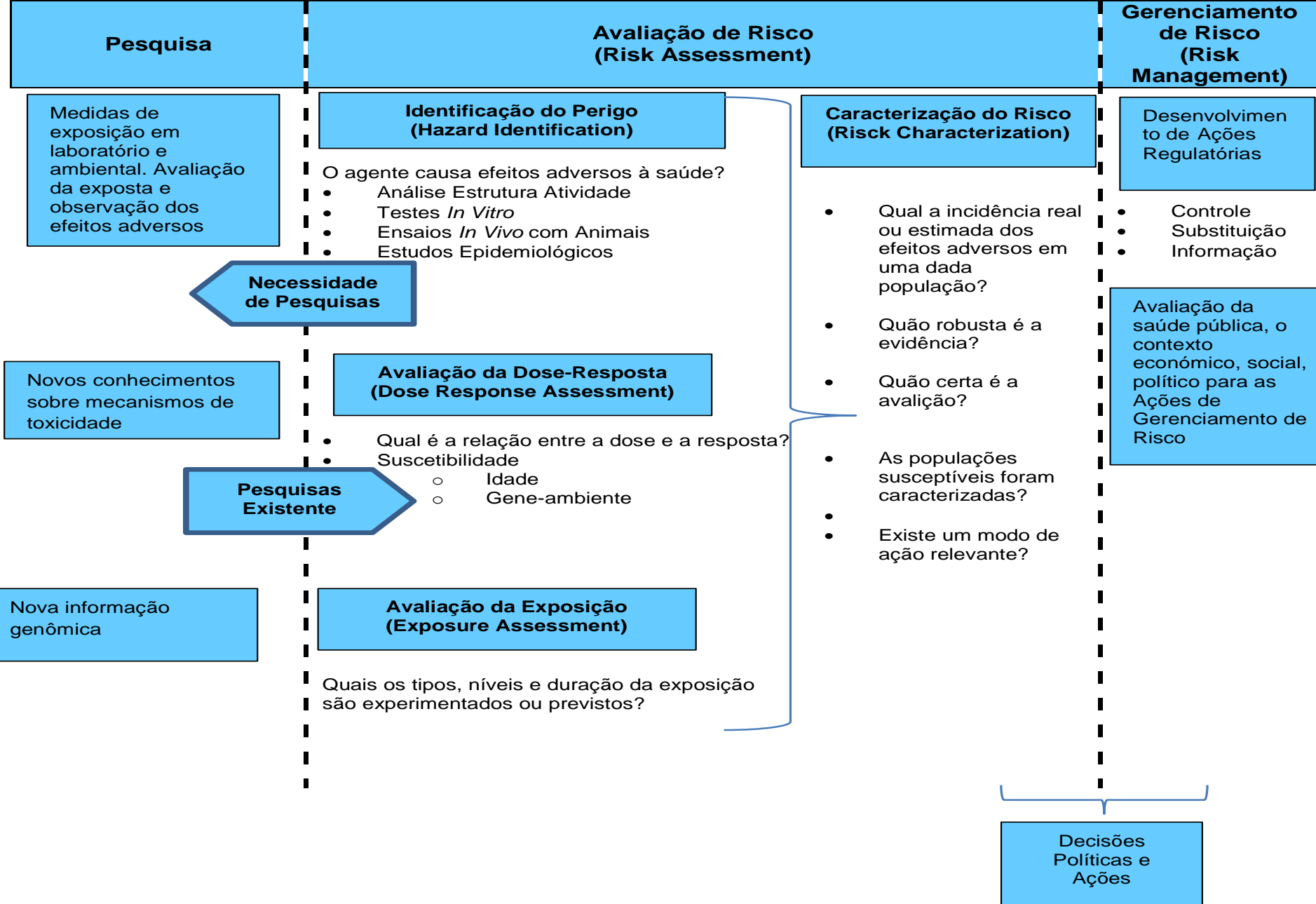
Toxicologia Ocupacional

- É a aplicação dos princípios e metodologia da toxicologia **para a compreensão e gestão de riscos químicos encontrados no trabalho.**
- **Objetivo** é compreender a cadeia de eventos que ocorrem entre a exposição e o aparecimento de doença, assim como as relações causais entre a exposição-efeito (nexo causal), para que se possa, desta forma, **atuar nas etapas iniciais do processo, quando as alterações ainda são reversíveis, desenvolvendo estratégias efetivas no controle da exposição.**

(THORNE, 2008).

Avaliação de Risco Toxicológico

- Procedimento utilizado para sintetizar o conjunto de informações disponíveis e os julgamentos científicos sobre as mesmas com o objetivo de determinar a possibilidade de efeitos adversos em humanos, outras espécies e ecossistemas a partir da exposição à um determinado produto.
- Deve proporcionar a mais completa informação possível aos responsáveis por controlar e prevenir os riscos, **especificamente àqueles que estabelecem políticas e normas.**



Fluxograma das Etapas de Avaliação de Risco Toxicológico (WHO, 2010).

: Adaptado de Faustman & Omenn, 2013.

Primeira Etapa: Identificação do Perigo (Toxicidade)

É a identificação do potencial tóxico de uma substância segundo os dados sobre sua toxicidade aguda e crônica, que são obtidos por métodos computacionais, *in vitro* em culturas de células e tecidos; estudos *in vivo* com animais experimentais e de estudos epidemiológicos envolvendo seres humanos.

Toxicidade aguda

Neurotoxicidade

Toxicidade Crônica

Teratogenicidade

Carcinogenicidade

Toxicidade Reprodutiva

Mutagenicidade

Disruptor endócrino



**Figura: Hierarquia dos estudos de toxicidade de substâncias no século XXI
(Adaptado de DEVLIN *et al.*, 2005).**

Testes de toxicidade: *in silico*, *in vitro* e *in vivo*

- Devem seguir os Guias da OECD
- Os laboratórios devem ter Boas Práticas e serem Acreditados
- A Qualidade dos testes é avaliada pelos Experts em Avaliação de Risco Toxicológico

e-science-and-assessing-pesticide-risks/overview-risk-assessment-pesticide-program


w.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthestingofchemicals.htm

Models, Databases, and Guidelines

The risk assessment process depends on having appropriate data and using well tested models. Data required for pesticide registration are found in 40 CFR Part 158. EPA also has guidelines for how testing is to be conducted, which are harmonized into a single set of guidelines to minimize variations among the testing procedures that must be performed to meet the data requirements under the Toxic Substances Control Act (TSCA) (15 U.S.C. 2601) and the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) (7 U.S.C. 136 et seq.).

EPA's test guidelines also are harmonized with those established by the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Harmonized test guidelines reduce the burden on chemical producers and conserve scientific resources, including the minimal use of laboratory test animals. They also form a basis for work sharing and cooperation among all OECD countries. EPA accepts data developed based on an OECD test guideline.

For more information on Models, Databases, and Guidelines in the Pesticide Program, see:

- [Information about EPA's data requirements for pesticide registration](#)
- Listing of [models](#) and [databases](#) commonly used by EPA's Pesticide Program
- [Harmonized test guidelines](#)
- [Harmonized OECD test guidelines](#) 

Top of Page



OECD.org

Data

Publications

More sites

News

Job vacancies



BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

OECD Home

About

Countries

Topics

Français

OECD Home > Chemical safety and biosafety > Testing of chemicals > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals

Testing of chemicals

Assessment of chemicals

Risk management of chemicals

Chemical accident prevention, preparedness and response

Pollutant release and transfer register

Safety of manufactured nanomaterials

Agricultural pesticides and biocides

Biosafety - BioTrack

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals

The [OECD Guidelines](#) are a unique tool for assessing the potential effects of chemicals on human health and the environment. Accepted internationally as standard methods for safety testing, the Guidelines are used by professionals in industry, academia and government involved in the testing and assessment of chemicals (industrial chemicals, pesticides, personal care products, etc.). These Guidelines are regularly updated with the assistance of thousands of national experts from OECD member countries. OECD Test Guidelines are covered by the Mutual Acceptance of Data, implying that data generated in the testing of chemicals in an OECD member country, or a partner country having adhered to the Decision, in accordance with OECD Test Guidelines and Principles of Good Laboratory Practice (GLP), be accepted in other OECD countries and partner countries having adhered to the Decision, for the purposes of assessment and other uses relating to the protection of human health and the environment.

[More about OECD Test Guidelines](#)

[Section 1: Physical Chemical Properties](#)

[Section 2: Effects on Biotic Systems \(Software for TG 223\)](#)

[Section 3: Degradation and Accumulation](#)

[Section 4: Health Effects \(Software for TG 455, TG 432 and TG 425\)](#)

[Section 5: Other Test Guidelines](#)

[List of Adopted Test Guidelines Including Dates of Revisions](#)

[List of TG Addenda adopted by Council](#)

[Draft Test Guidelines and public commenting rounds](#)

RELATED DOCUMENTS

[Adopted Guidance and Review Documents](#)

[Draft Guidance and Review Documents](#)

Estudos Epidemiológicos na avaliação de risco toxicológico de Pesticidas

- **Os estudos epidemiológicos precisam demonstrar uma correlação estatística robusta entre a exposição humana e os pesticidas**
- **Estudo ideal: Estudo de Coorte, Prospectivo com biomonitoramento da exposição, tratamento estatístico adequado**
- **A substância deve ser identificada**
- **Os fatores de riscos associados e/ou co-exposição a outros produtos químicos devem ser avaliados**

Inadequação dos Estudos Epidemiológicos sobre Pesticidas

- **Estudam a exposição aos pesticidas e não a uma determinada substâncias, ignorando a toxicidade e exposição de cada um individualmente.**
- **A exposição é identificada através da auto-informação do uso de pesticidas (viés de memória). Poucos estudos realizados com biomonitoramento**
- **Gradientes de exposição raramente estão disponíveis (sempre versus nunca)**
- **Falta de concordância temporal (maioria são estudos de caso controle)**

Inadequação dos Estudos Epidemiológicos de Pesticidas

- **Período longo de latência da doença a ser relacionada ao pesticida aumenta o viés de memória e limita o uso de biomonitoramento**
- **Tratamento estatístico e tamanho da amostra inadequados**
- **Ausência da avaliação de outros fatores de risco para a doença pesquisada**
- **Falta de clareza dos critérios de exclusão e inclusão dos indivíduos nos estudos**
- **Viés do observador**

mentary

Investing in Prospective Cohorts for Etiologic Study of Occupational Exposures

A. Blair, PhD, MPH,^{1*} C.J. Hines,² K.W. Thomas, BSPH,³ M.C.R. Alavanja, DrPH,¹ L.E. Beane Freeman, PhD,¹ J.A. Hoppin, ScD,⁴ F. Kamel, PhD,⁵ C.F. Lynch, MD, PhD,⁶ Lubin, PhD,¹ D.T. Silverman, ScD,¹ E. Whelan, PhD,² S. H. Zahm, ScD,¹ and D. P. Sandler, PhD⁵

Prospective cohorts have played a major role in understanding the contribution of diet, physical activity, medical conditions, and genes to the development of many diseases, but have not been widely used for occupational exposures. Studies in agriculture are an exception. We draw upon our experience using this design to study agricultural workers to identify conditions that might foster use of prospective cohorts to study other occupational settings.

Prospective cohort studies are perceived by many as the strongest epidemiologic design. It allows updating of information on exposure and other factors, collection of biologic samples before disease diagnosis for biomarker studies, assessment of effect modification by genes, lifestyle, and other occupational exposures, and evaluation of a wide range of health outcomes. Increased use of prospective cohorts would be beneficial in identifying hazardous exposures in the workplace. Occupational epidemiologists should seek opportunities to initiate prospective cohorts to investigate high priority occupational exposures. Am. J. Ind. Med. 58:113–122, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: prospective cohorts; agricultural exposures; occupational epidemiology

INTRODUCTION

For centuries, studies of occupational exposures have provided important information to enhance our understand-

Segunda Etapa: Avaliação Dose-Resposta

- **Determina a relação numérica entre a dose de exposição e os efeitos adversos**
- **Realizado através de estudos em animais e extrapolado para o homem.**
- **No Observed Adverse Effects Level (NOAEL): é a maior dose de exposição na qual não se observa efeitos adversos**
- **Observed Adverse Effects Level (LOAEL): é a dose mais baixa de exposição na qual se observa efeitos adversos**

Terceira etapa: avaliação da exposição

Determina a via, frequência, tempo e níveis de exposição a um produto químico.

Quarta etapa: caracterização do risco

- **Avalia o quanto os dados suportam as conclusões sobre a natureza e a extensão do risco da exposição ao produto químico.**

Gerenciamento de Risco

- **Consiste na *seleção e implementação das estratégias mais apropriadas* para o **controle e prevenção de riscos**, envolvendo a regulamentação, a disponibilidade de tecnologias de controle, a análise de custos e benefícios, a aceitabilidade de riscos, a análise de seus impactos nas políticas públicas, nas estratégias das empresas e diversos outros fatores sociais e políticos** (Canter, 1989).

Gerenciamento de Risco Toxicológico Ocupacional

Controle de Riscos

- **Comunicação dos Riscos**
- **Treinamento**
- **Uso de equipamento de proteção coletiva (EPC)**
- **Uso de equipamento de proteção individual (EPI)**
- **Supervisão do processo de trabalho**
- **Educação continuada para conscientização.**

Normas Regulamentadoras para Saúde e Segurança do Trabalhador no Brasil

- NR 6: EPI
- NR 7: PCMSO
- NR 9: PPRA
- NR 31- Norma Regulamentadora de Segurança e Saúde no Trabalho na Agricultura, Pecuária Silvicultura, Exploração Florestal e Aqüicultura
(Portaria n.º 86, de 03/03/05 - DOU de 04/03/05)

Normas internacionais para Segurança do Produtos Químicos

- REACH: regulamento da UE, [CE 1907/2006](#) cria um sistema único de registo, avaliação e autorização de substâncias químicas (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals* – REACH): objetivo proteger o ambiente e a saúde dos usuários (<http://echa.europa.eu>)
- O GHS – Sistema Mundial Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, das Nações Unidas – também terá um impacto na saúde dos trabalhadores (http://ec.europa.eu/enterprise/reach/ghs_en.htm)

Monitorização do Ambiente

- **Valores Limites de Tolerância (TLV) ou de Limite de Exposição Ocupacional (OEL):** são valores utilizados em toxicologia industrial (Higiene Industrial) e referem-se às concentrações de substâncias químicas dispersas no ar e representam condições sob as quais acredita-se que a maioria dos trabalhadores possa estar expostos, repetidamente, dia após dia, sem sofrer efeitos adversos a sua saúde (NR 9)

Monitorização do Ambiente

- **Susceptibilidade individual:** uma pequena percentagem de trabalhadores pode apresentar efeitos adversos em concentrações iguais ou inferiores ao TLV para determinadas substâncias químicas.
 - Fatores genéticos
 - Idade
 - Hábitos individuais (fumo, álcool, outras drogas)
 - Medicamentos
 - Exposição anteriores

Monitorização Biológica ou Biomonitoramento

- “É a medida sistemática, contínua ou repetida, de agentes químicos e/ou de seus metabólitos em tecidos, secreções, excreções, ar exalado ou uma combinação destes, para estimar a exposição ou o risco à saúde, quando comparados com uma referência apropriada.” (NR 7)

Monitorização Biológica ou Biomonitoramento

- **Indicador Biológico (IB) ou Biomarcador:** é toda substância ou seu produto de biotransformação, assim como qualquer alteração bioquímica precoce, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado, avalie a intensidade da exposição e o risco à saúde.

Indicadores Biológicos para o Biomonitoramento

- **Indicadores biológicos de Exposição ou de Dose Interna**
- **Indicadores biológicos de Efeito**
- **Indicadores biológicos de Suscetibilidade**

Monitorização Biológica ou Biomonitoramento

- **Limites de Tolerância Biológicos (LTB):** exprimem os valores limites para a presença do agente tóxico ou de seus produtos de biotransformação nos fluidos biológicos, ou os níveis máximos de alteração na atividade de enzimas ou de outros parâmetros, **que podem ser aceitos sem que haja efeitos deletérios à saúde do trabalhador exposto**

Limites de Tolerância Biológicos (LTB)

- **Fatores que interferem nos Limites de Tolerância Biológicos:**
 - **estados patológicos, especialmente renais e hepáticos**
 - **indução ou inibição de sistemas enzimáticos**
 - **ação sinérgica ou antagônica de outros agentes**
 - **duração da exposição e condições do ambiente, etc.**

Table In2
Recommended biological limit values

Compound	Biological indicator	BEI ^a	BAT ^b	HBBL ^c	BLV ^d
Arsenic and soluble compounds (including arsine)	Inorganic arsenic metabolites in urine	50 µg/g creatinine			
ACHE inhibitors	ACHE in blood	70% ^{**}	70% ^{**}	70% ^{**}	
DNOC	DNOC in blood			20 mg/l	
Lindane	Lindane in blood		0.02 mg/l	0.02 mg/l	
	Lindane in plasma/serum		0.025 mg/l		
Parathion	PNP in urine (end of shift)	0.5 mg/g creatinine	0.5 mg/l		
	ACHE in blood	70% ^{**}	70% ^{**}	70% ^{**}	
Pentachlorophenol (PCP)	PCP in urine	2 mg/g creatinine			
	PCP in plasma	5 mg/l			
Dieldrin/Aldrin	Dieldrin in blood				100 µg/l
Endrin	Anti 12-hydroxyendrin in urine				130 µg/l
DDT	DDT and DDE in serum				250 µg/l
Coumarins	Prothrombin time in plasma				10% above baseline
	Prothrombin concentration in plasma				60% of baseline
MCPA	MCPA in urine				0.5 mg/l*
2,4-D	2,4-D in urine				0.5 mg/l*

^a Biological Exposure Indices recommended by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1998).

^b Biological Tolerance Values recommended by the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (DFG, 1998).

^c Health-Based Biological Limits recommended by a WHO Study Group (WHO, 1982d).

^d Biological Limit Values proposed by a Study Group of the Scientific Committee on Pesticides of the International Commission on Occupational Health (Tordoir, Maroni, He, eds., 1994).

* Reassessment of working conditions if this value is exceeded.

** 70% of the individual's baseline.



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Toxicology Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxlet



Integration of biological monitoring, environmental monitoring and computational modelling into the interpretation of pesticide exposure data: Introduction to a proposed approach

Claudio Colosio^{a,*}, Federico M. Rubino^b, Athanasios Alegakis^d, Eugenio Ariano^c, Gabri Brambilla^a, Stefan Mandic-Rajcevic^a, Francesca Metruccio^e, Claudio Minoia^f, Angelo Moretto^e, Chiara Somaruga^a, Aristidis Tsatsakis^d, Roberta Turci^f, Francesca Vellere^a

^a Department of Occupational and Environmental Health of the University of Milan and International Centre for Rural Health of the University Hospital San Paolo, S. Paolo Hospital Unit, Via San Vigilio 43, 20142 Milan, Italy

^b Laboratory for Analytical Toxicology and Metabonomics, Department of Medicine, Surgery and Dental Sciences of the University of Milan @ Ospedale San Paolo, Via Di Rudini 8, 20142 Milan, Italy

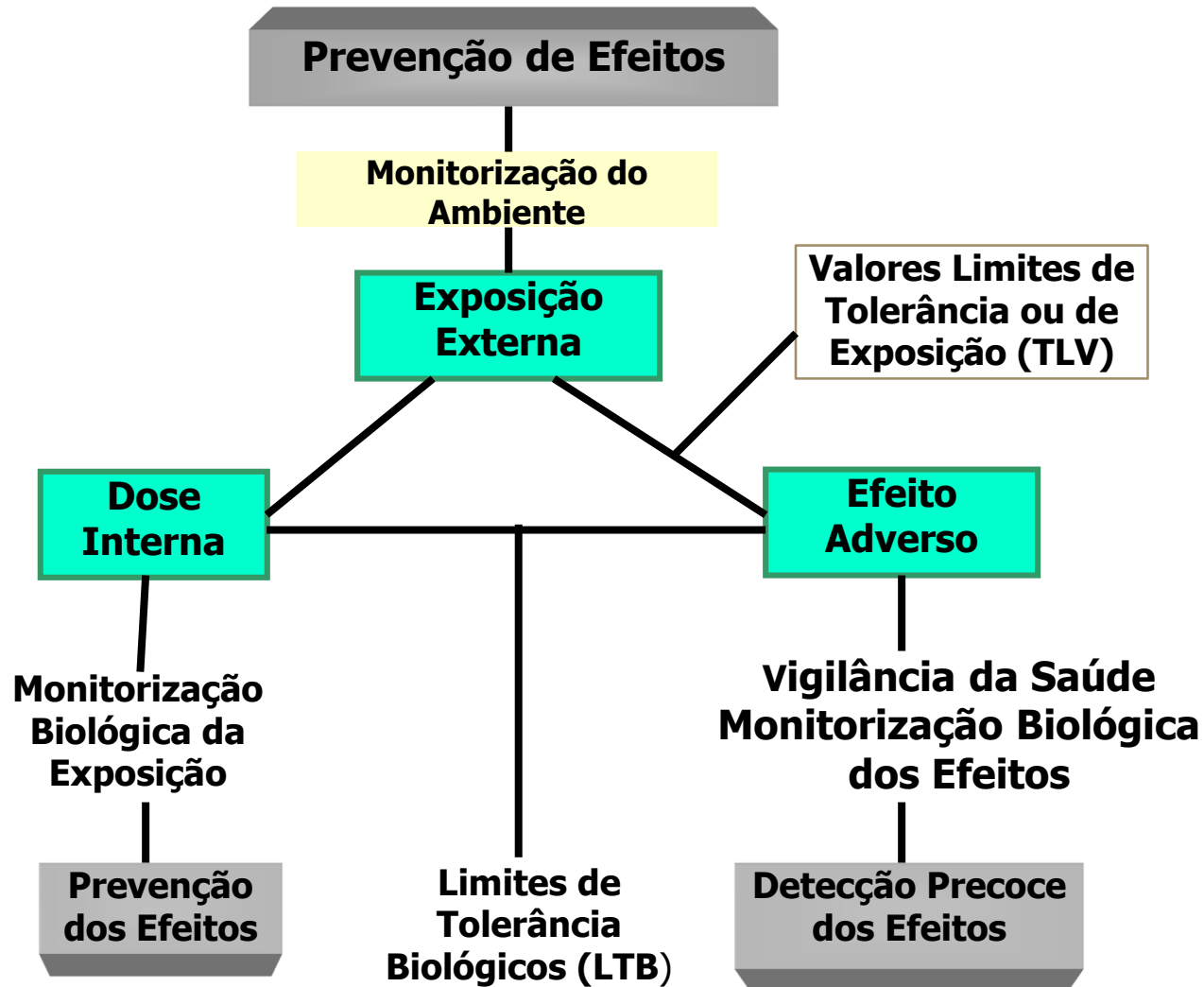
^c Local Health Unit of Lodi, Piazza Ospitale n. 10, 26900 Lodi, Italy

^d Laboratory of Toxicology, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

^e Department of Occupational and Environmental Health of the University of Milan and International Centre for Pesticides and Health Risk Prevention of the University Hospital Luigi

Gestão de Risco Químico Ocupacional – Vigilância à Saúde do Trabalhador

Relação entre dose externa, dose interna e efeito adverso



Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals 2009; 1. Disponível em <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>.
2. Devlin R B, Frampton ML and Ghio AJ. In vitro: What is their role in toxicology? *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2005; 57:183-188.
3. European Chemicals Agency. Guidance on the Application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 4.1. June 2015.
4. International Programme on Chemical Safety (IPCS). INCHEM. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. EHC222, 2001. Disponível em <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm#4.1>.
5. Lauwerys, R. R. Occupational Toxicology. In: Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons. 5 th. ed. USA: McGraw-Hill Companies. 1996. cap.33. p.987-2010
6. Manno M et al. Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). *Toxicology Letters* 2010 Jan 15;192(1):3-16).
7. Maroni, M. et al. Biological monitoring of pesticide exposure a review. *Toxicology* 143 (2000) 9–37.
8. Who. Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards. Harmonization Project Document N° 8. 2010