

ROSA MARIA DE SÁ TREVISAN

***REGULAMENTAÇÃO DO REGISTRO DE AGROTÓXICOS:
ABORDAGEM DA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E DO RISCO
TOXICOLÓGICO OCUPACIONAL***

CAMPINAS

2002

ROSA MARIA DE SÁ TREVISAN

***REGULAMENTAÇÃO DO REGISTRO DE AGROTÓXICOS:
ABORDAGEM DA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E DO RISCO
TOXICOLÓGICO OCUPACIONAL***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre
em Saúde Coletiva.*

ORIENTADOR: PROF. DR. FLÁVIO AILTON DUQUE ZAMBRONE

CAMPINAS

2002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T729r Trevisan, Rosa Maria de Sá
Regulamentação do registro de agrotóxicos: abordagem da
avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional. / Rosa
Maria de Sá Trevisan. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Flávio Ailton Duque Zambrone
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Saúde ambiental. 2. Pesticidas-toxicologia. 3. Exposição ao
meio ambiente. I. Flávio Ailton Duque Zambrone. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientador: Flávio Ailton Duque Zambrone

Membros:

1. Prof. Dr. Flávio Ailton Duque Zambrone

2. Prof. Dr. Ângelo Zanaga Trapé

3. Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Machado Neto

Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Campinas, 25 de fevereiro de 2002.

OFEREÇO

*A meus pais Carmen e Luiz,
pelos ensinamentos da vida.*

DEDICO

*Ao meu esposo Marcel, por estar
sempre presente, me apoiando com
muito amor.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Dr. Flávio Airton Duque Zambrone** pela orientação, ensinamentos e oportunidade da realização deste trabalho.

Aos amigos: **Dr. Herling Gregorio Aguilar Alonzo** e **Dra. Cristiana Leslie Corrêa**, pelo apoio, leitura crítica e sugestões.

À **Dra. Hanan Ghantous**, pelas dicas e contribuição com material de apoio.

Aos **Professores** do departamento de Saúde Preventiva, pelos valiosos ensinamentos.

Aos **colegas de trabalho e a todas as pessoas** que, direta ou indiretamente, contribuíram e me apoiaram na realização deste trabalho.

Minha gratidão

“As substâncias químicas tornaram-se indispensáveis para a vida humana, sustentando as atividades e o desenvolvimento, prevenindo e controlando muitas doenças e aumentando a produtividade agrícola. Apesar de seus benefícios, as substâncias químicas podem, especialmente quando não utilizadas corretamente, causar efeitos adversos para a saúde humana e a integridade do meio ambiente. A aplicação difundida destas substâncias no mundo aumenta o potencial dos efeitos adversos. Está previsto que a indústria química, tanto nos países desenvolvidos como também naqueles em desenvolvimento, continuará a crescer. Neste contexto, reconhece-se que a avaliação e o manejo do risco da exposição a estas substâncias está entre as prioridades para garantir os princípios do desenvolvimento sustentável”

(WHO, 1999).

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxvii</i>
1. INTRODUÇÃO.....	31
2. OBJETIVOS.....	45
2.1. Objetivo geral.....	47
2.2. Plano de estudo.....	47
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	49
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
4.1. Avaliação da exposição ocupacional.....	55
4.1.1. Princípios, conceitos e definições empregados na avaliação da exposição.....	55
4.1.2. A relação do contato (exposição) com a dose potencial, cálculos empregados na estimativa da exposição.....	56
4.1.3. Abordagens para a quantificação da exposição.....	60
4.1.4. Quantificação da exposição ocupacional a praguicidas, harmonização das metodologias proposta pela OECD.....	61
4.1.4.1. Medição da dose no ponto de contato, estudos de monitoramento individual.....	63
4.1.4.2. Métodos de medida da dose absorvida, estudos de biomonitoramento.....	67
4.1.5. As “incertezas e variabilidade” na estimativa da exposição.....	69

4.2. Abordagem do processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional.....	70
4.2.1. Proposta da OECD para a harmonização internacional da abordagem do processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional.....	70
4.2.2. O processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional nos E.U.A.e na Comunidade Européia para registro de praguicidas..	72
4.2.2.1. Abordagem nos E.U.A.....	72
4.2.2.2. Abordagem na Comunidade Européia.....	87
4.2.2.3. Comparação das abordagens dos E.U.A. e da Comunidade Européia.....	108
4.3. Perspectivas do processo de avaliação do risco ocupacional dos praguicidas.....	111
4.3.1. Análise determinística e probabilística na avaliação da exposição.....	112
4.3.2. Significado dos estudos toxicológicos para a avaliação do risco ocupacional.....	115
4.3.3. Significado dos dados de informação de uso para a avaliação da exposição ocupacional.....	119
4.4. Implicações da adoção da abordagem proposta pela OECD para o Brasil.....	121
5. CONCLUSÃO.....	125
6. SUMMARY.....	129
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	133
8. ANEXO.....	145

LISTA DE ABREVIATURAS

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOEL	Acceptable Operator Exposure Level
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUROPOEM	European Predictive Operator Exposure Model
FAO	Food and Agricultural Organization
FDA	Food and Drug Administration
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis.
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILO	International Labour Organization
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LOD	Limite de Detecção
LOQ	Limite de Quantificação
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
MOE	Margin of exposure
MOS	Margin of Safety
NAS	National Academy of Science
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level

NOEL	No Observable Effect Level
OECD	Organization for Economic Cooperation Development
OPP	Office of Pesticide Program
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
SF	Safety factor
UKPOEM	United Kingdom Predictive Operator Exposure Model
UNEP	United Nations Environmental Protection
USEPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization

	PÁG.
Tabela 1: Vendas de praguicidas por pessoal ocupado em atividades agropecuárias, Brasil (1995-1996 / 1997).....	41
Tabela 2: Distribuição dos resultados das amostragens, PHEDatabase (adaptado de van HEMMEN, 1993).....	80
Tabela 3: Exposição potencial de trabalhadores durante aplicação em pulverização (percentil 75) – modelo inglês - UKPOEM (adaptado de van HEMMEN, 1993).....	94
Tabela 4: Unidades de exposição potencial (médias geométricas e percentil 90) de trabalhadores que manuseiam praguicidas, modelo alemão (adaptado de van HEMMEN, 1993).....	96
Tabela 5: Unidades de exposição substitutas para misturador, carregador e aplicador (percentil 90), modelo holandês (adaptado de van HEMMEN, 1993).....	98
Tabela 6: Dados substitutos separados para misturador/carregador , EUROPOEM (EUROPOEM, 1996).....	100
Tabela 7: Dados substitutos separados para aplicador , EUROPOEM (EUROPOEM, 1996).....	101
Tabela 8: Dados substitutos separados para misturador/carregador + aplicador , EUROPOEM (EUROPOEM, 1996).....	102
Tabela 9: Protocolos dos estudos mínimos requeridos, recomendações OECD, solicitados pela USEPA e Comissão da Comunidade Européia.....	109

	PÁG.
Figura 1: Fluxograma da inserção da avaliação da exposição (adaptado de LIOY, 1999).....	36
Figura 2: Equação para a magnitude da exposição (adaptado de LIOY, 1990).....	56
Figura 3: Equação para cálculo da dose potencial (adaptado de USEPA, 1992).....	58
Figura 4: Equação para cálculo da dose potencial para vários eventos, forma discreta 1 (adaptado de USEPA, 1992).....	58
Figura 5: Equação para cálculo da dose potencial para vários eventos, forma discreta 2 (adaptado de USEPA, 1992).....	59
Figura 6: Equação para o cálculo da dose média diária (adaptado de USEPA, 1992).....	59
Figura 7: Equação para o cálculo da dose média para toda vida (USEPA, 1992).....	60
Figura 8: Cálculo da dose média diária de exposição total (via dérmica/inalatória), empregado pela USEPA (adaptado de USEPA, 2000).....	81
Figura 9: Abordagem por etapas (<i>tier approach</i>) para avaliação do risco toxicológico ocupacional, empregada pela USEPA (adaptado de WORGAN, 1998).....	82
Figura 10: Cálculo da margem de exposição pela USEPA (adaptado de USEPA, 2000).....	84

Figura 11:	Fatores de segurança propostos pela OMS (adaptado de WHO, 1994).....	85
Figura 12:	Processo de avaliação do risco ocupacional de praguicidas na Comunidade Européia (adaptado de CHESTER, 2000).....	88
Figura 13:	Determinação de nível de exposição ocupacional aceitável - AOEL (adaptado de CHESTER, 2000).....	89
Figura 14:	Determinação da estimativa da exposição, BBA model (adaptado de LUNDEHN <i>et al.</i> , 1992).....	95
Figura 15:	Cálculo da dose absorvida, realizado pela Comissão Européia (adaptado de CHESTER, 2000).....	103
Figura 16:	Abordagem da avaliação da exposição e de risco ocupacional por etapas realizada na Comunidade Européia (adaptado de van HEMMAN & BROUWER, 1997).....	104
Figura 17:	Cálculo geral do coeficiente de risco, realizado pela Comissão Européia (adaptado de CHESTER, 2000).....	107
Figura 18:	Cálculo geral do coeficiente de exposição, realizado pela Comissão Européia (adaptado de CHESTER, 2000).....	107
Figura 19:	Fluxograma do <i>tier approach</i> com abordagem para a avaliação determinística e/ou a probabilística (adaptado de van DROOGE & van HAELST, 2001).....	113
Figura 20:	Diagrama da abordagem geral recomendada para a seleção de estudos para a avaliação do perigo associado com a exposição ocupacional pela via dérmica (adaptado de GROENEVELD & van HEMMEN, 2001).....	116



RESUMO

A avaliação da exposição é parte integrante do processo da avaliação do risco à saúde humana requerido para a regulamentação de produtos praguicidas em muitos países. A avaliação do risco toxicológico ocupacional de trabalhadores agrícolas expostos aos praguicidas durante seu manuseio é realizada através de uma abordagem em 3 etapas (*tier approach*), proposta pela OECD. Através dela, a segurança ocupacional ao produto é quantificada associando-se a avaliação da exposição com os dados toxicológicos do produto em consideração. A realização deste processo, na pré- comercialização de praguicidas, é uma primeira medida na prevenção de possíveis danos à saúde humana. A exposição, ou seja, a quantificação do contato do trabalhador com o praguicida, pode ser estimada através de modelos preditivos ou medida através de estudos empíricos. Os modelos preditivos (estimativa da exposição por meio de dados substitutos) são utilizados nas primeiras etapas do processo da avaliação do risco. Durante a avaliação, se o risco calculado for aceitável – for demonstrado existir uma margem de segurança para a exposição -, não é necessário prosseguir na investigação. Porém, se não o for, é requerida pelas autoridades competentes a quantificação da exposição através de estudos empíricos. No Brasil, a legislação dos praguicidas e afins exige apenas uma revisão de sua periculosidade através da avaliação toxicológica, não abordando, portanto, de forma sistemática, o processo da avaliação do risco. As ferramentas e informações para a realização da avaliação do risco toxicológico ocupacional com praguicidas estão disponíveis e seria desejável que fossem discutidas, visando sua realização, para melhorar as condições de segurança no trabalho com praguicidas no país, e a capacitação técnica necessária.



INTRODUÇÃO

1.1. CONTEXTO HISTÓRICO DA AVALIAÇÃO DO PERIGO E DE RISCO

A partir de 1960 surgiram, principalmente nos Estados Unidos da América (E.U.A), movimentos em prol da segurança no uso de praguicidas, que promoveram várias manifestações populares, demonstrando a preocupação com a crescente e indiscriminada utilização destes agentes (USEPA, 1996a).

Essa pressão popular resultou em mudanças na regulamentação dos praguicidas, conduzida na esfera governamental, passando de uma abordagem até então centrada na *eficácia* - proteção do consumidor contra produtos fraudulentos - a uma abordagem de *proteção*, com o objetivo de assegurar que esses agentes não oferecessem um risco inaceitável para a saúde humana ou para o meio ambiente, levando em conta os custos e os benefícios econômicos, sociais e ambientais (USEPA, 1996a).

Segundo FAUSTMAN & OMENN (1995), a atividade de avaliação do perigo, organizada em nível governamental, começou a ser conduzida na década de 1970. Nesta mesma época a *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) iniciou o estabelecimento de alguns limites toleráveis para a exposição humana à concentração de substâncias químicas no ambiente, assegurando, desta maneira, a saúde do trabalhador na indústria. Por sua vez, a *Food and Drug Administration* (FDA) começou a estabelecer e empregar o conceito de **ingestão diária aceitável** (IDA) para resíduos de praguicidas nos alimentos ou para aditivos alimentares, visando a prevenir possíveis riscos à população em geral.

Na época, em resposta a esta crescente atividade de avaliação do perigo impulsionada pelo advento da química analítica, que forçou a mudança de certos níveis toleráveis estabelecidos, o *Office of Science and Technology Policy* dos E.U.A. elaborou um modelo de conduta a ser utilizado no exercício das decisões regulatórias para avaliação e o manejo do risco. A *National Academy of Science* (NAS), através do conselho nacional de pesquisa, detalhou, por sua vez, as etapas ou passos a serem seguidos no processo de avaliação do risco (FAUSTMAN & OMENN, 1995).

A abordagem de proteção, como prevenção de possíveis danos à saúde humana, causados por agentes químicos vem, desde então, desenvolvendo-se e disseminando-se entre vários outros organismos internacionais, sem, entretanto, mudar o critério do risco nas decisões regulatórias.

1.2. O PROCESSO DA AVALIAÇÃO DO RISCO

O risco, no sentido estrito da palavra, é definido na língua portuguesa como: “perigo ou possibilidade de perigo” (AURÉLIO, 1995).

A *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) descreve o “risco” como: “a possibilidade de um evento perigoso ocorrer ou a frequência esperada de ocorrência de um evento perigoso (perda, morbidade ou letalidade), devido à exposição a um agente químico ou físico sob certa condição específica” (IUPAC,1993).

A avaliação do risco é abordada por alguns autores como um processo sistemático, composto de várias etapas, nas quais são analisados os dados pertinentes a cada uma delas, e ela é indicada para caracterizar a natureza e a magnitude dos efeitos potenciais dos agentes sobre a saúde e/ou o meio ambiente, sob várias condições de exposição (RODRICKS, 1997; TARDIFF & RODERICS, 1987, *apud* NORTH, 1998).

A IUPAC (1993) define a avaliação do risco como: “a identificação e a quantificação do risco resultante do uso ou do contato com um agente químico ou físico, levando em consideração os possíveis efeitos adversos em pessoas individuais ou comunidades que utilizam este agente nas quantidades e da forma proposta em todas as possíveis vias de exposição. A quantificação ideal requer o estabelecimento da relação dose-efeito e dose-resposta em prováveis alvos individuais e populacionais”.

Recentes avanços na toxicologia, na epidemiologia, na avaliação da exposição e nos modelos para respostas adversas baseados na biologia, têm levado à melhoria do embasamento científico da avaliação do risco. Contudo, as extrapolações que ele permite fazer, para a tomada de decisão com o objetivo de políticas públicas ficam, muitas vezes, aquém dos efeitos reais observados, causando incertezas e controvérsias (FAUSTMAN & OMENN, 1995).

São vários os órgãos que utilizam o processo da avaliação do risco, delineando-o de acordo com a finalidade de sua execução, por exemplo, abordando a saúde pública, o meio ambiente, a saúde ocupacional, entre outros. Esses órgãos nacionais e/ou internacionais visam de alguma forma à regulamentação das substâncias químicas (WHO, 1999).

São descritos a seguir, de forma resumida, as 4 etapas do processo da avaliação do risco proposto pela NAS dos E.U.A (NAS, 1983, *apud* NORTH, 1998):

- 1^a) **Identificação do perigo**, através da pergunta: *o que se conhece sobre a capacidade que a substância tem de causar efeitos adversos à saúde?* Nesta primeira etapa são identificadas, através de estudos experimentais com animais e epidemiológicos, as propriedades toxicológicas intrínsecas das substâncias. Avalia-se a provável ocorrência de efeitos adversos, levando em consideração os diferentes meios de exposição e as prováveis vias de contato humano.
- 2^a) **Avaliação dose-resposta**, através da pergunta: *o que se conhece sobre os mecanismos biológicos da relação dose-resposta que estão por trás de qualquer efeito?* Nesta segunda etapa, considera-se o nível (a dose ou a concentração) no qual, nos estudos experimentais, não foi observado o efeito adverso, para posteriormente utilizá-lo no cálculo de uma dose supostamente equivalente para o homem.
- 3^a) **Avaliação da exposição**, através da pergunta: *o que se sabe sobre as principais fontes/meios, sobre as vias e sobre a magnitude da exposição humana e/ou da contaminação do meio ambiente, dos indivíduos (grupos) ou das espécies mais susceptíveis e passíveis de exposição?* Nesta terceira etapa, são, então, identificadas as populações em risco e a magnitude da exposição.

- 4^a) **Caracterização do risco.** Nesta última etapa, é realizado um sumário dos elementos anteriores de forma a integrar as informações e, por fim, sintetizar numa conclusão o *risco*, ou seja, a probabilidade de ocorrência de um efeito sob condições específicas de exposição.

Dentre as etapas deste processo, a avaliação da exposição vem sendo considerada a mais frágil, uma vez que os dados quanto ao contato do homem com as substâncias químicas são de difícil mensuração ou estimativa, pois muitas vezes ele ocorre ou ocorreu de forma não intencional, podendo apenas ser suposto. O público em geral e as entidades interessadas têm exercido constante pressão para que os avaliadores da exposição desenvolvam técnicas mais apuradas e adequadas de medir e/ou estimar a exposição às substâncias químicas dispersas no meio ambiente, para que a estimativa do risco fique mais próxima da realidade (WHO, 1999).

Pode-se entender a avaliação da exposição como uma **ponte** ligando a dispersão de substâncias no meio onde ocorre o contato aos efeitos adversos à saúde humana, como propôs LIOY (1999) num fluxograma (figura 1).

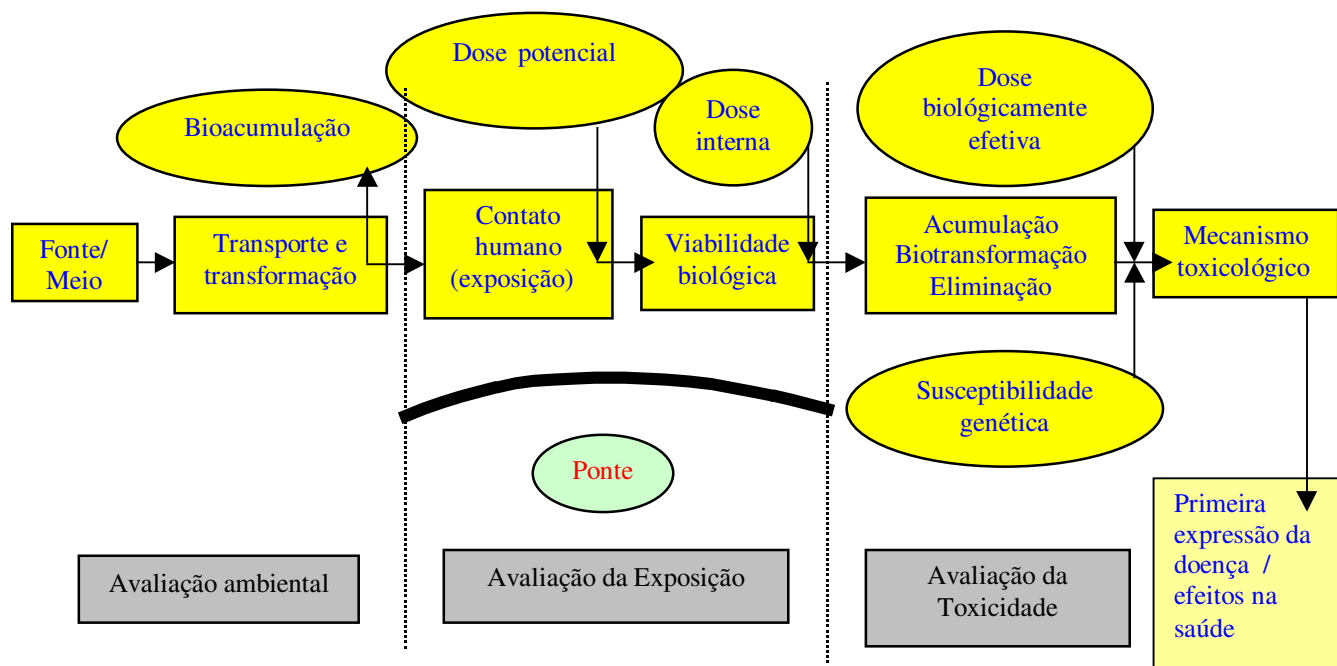


Figura 1: Fluxograma da inserção da avaliação da exposição (adaptado de LIOY, 1999).

Vários países vêm instituindo o processo da avaliação do risco para a regulamentação e registro de praguicidas, no intuito de salvaguardar tanto a saúde humana, como o meio ambiente e a comunidade biótica aí existente. Para isso, os níveis toleráveis de exposição a estas substâncias são determinados, calculando-se a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos ou, ainda, calculando-se a segurança do uso específico das mesmas.

A avaliação do risco para a saúde humana devido à exposição aos praguicidas é definida pela IUPAC (1996) como *“o processo no qual se define o risco associando-o a um perfil de uso para um praguicida, freqüentemente expresso como uma probabilidade numérica ou como uma margem de segurança. A quantificação do risco requer idealmente: 1) a identificação do perigo, 2) o estabelecimento da relação dose-resposta em prováveis alvos individuais e populações, 3) avaliação da exposição (utilizando prováveis perfis de exposição em oposição a estimativas de pior caso)”*.

Qualquer que seja o objetivo da avaliação do risco, ela deve ser conduzida de forma sistemática, avaliando-se a toxicidade, a exposição e, por fim, sua caracterização, que encerra o processo.

1.3. ATIVIDADES INTERNACIONAIS VISANDO A SEGURANÇA QUÍMICA

Um dos temas da convenção das Nações Unidas realizada no Rio de Janeiro em 1992 (ECO-92), sobre o meio ambiente e o desenvolvimento sustentável, abordado na Agenda 21, capítulo 19, foi o programa para o manejo das substâncias químicas no contexto dos princípios do desenvolvimento sustentável e da melhoria da qualidade de vida da espécie humana (UN, 2001).

Uma das áreas desse programa é a expansão e a aceleração internacional da avaliação do risco das substâncias químicas. São objetivos desta área do programa: intensificar a avaliação do risco no plano internacional, priorizando as substâncias e os grupos de substâncias químicas de maior preocupação em relação aos danos potenciais que podem oferecer à saúde do meio ambiente e do homem, e produzir manuais e guias para a determinação de níveis de exposição aceitáveis.

As atividades relacionadas com o cumprimento destes objetivos englobam as do *International Programme on Chemical Safety* (IPCS), regido pela *United Nations Environmental Protection* (UNEP), pela *International Labour Organization* (ILO) e pela *World Health Organization* (WHO), em cooperação com a *Food and Agricultural Organization* (FAO), e as atividades de outras organizações, tais como a *Organization for Economic Cooperation Development* (OECD). Essas organizações são concordes quanto à abordagem do controle da qualidade das informações e da aplicação dos critérios de avaliação e revisão relativos às atividades de manejo, considerando o princípio da precaução.

Outra atividade descrita no programa das Nações Unidas é a promoção de mecanismos para intensificar a colaboração entre os governos, a indústria, as universidades e outros setores interessados, envolvidos nos vários aspectos da avaliação do risco de produtos químicos. Nessa atividade destacam-se, em particular, a coordenação de atividades de pesquisa para a melhoria do conhecimento dos mecanismos das ações tóxicas das substâncias químicas, e o encorajamento do desenvolvimento de procedimentos que facilitem as trocas de informações entre os países sobre os processos de revisão e abordagens da avaliação do risco, para a utilização em nível nacional nos programas de prevenção dos danos à saúde ambiental e humana (UN, 2001).

O IPCS define a segurança química como “*a prevenção e o manejo dos efeitos adversos, ambos de curta e de longa duração, à saúde humana e ao meio ambiente provenientes da produção, do armazenamento, do transporte, do uso e da disposição das substâncias químicas*” (IPCS, 2000).

A necessidade da segurança química para a proteção da saúde humana vem do conceito de que “*nenhuma substância química é inteiramente segura, porém, toda substância pode ser utilizada de forma segura (apesar de, em certos casos, ser requerido alto grau de controle)*”. Como toda generalização, esta afirmativa não pode abranger todas as situações, mas proporciona uma direção para a segurança química e as atividades com ela relacionada (IPCS, 2000).

1.4. PROGRAMA INTERNACIONAL PARA A HARMONIZAÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO DE PRAGUICIDAS

A OECD, organização constituída por 29 países industrializados da Europa, América do Norte, Ásia e da Oceania, através de seu programa para o meio ambiente, trabalha auxiliando os países a manejar os riscos provenientes das substâncias químicas (OECD, 2001).

Em 1994, a OECD estabeleceu o *Pesticide Forum*, atualmente conhecido como *Working Group on Pesticides*, para ajudar os países a enfrentar o crescente e árduo trabalho de conduzir novas avaliações de riscos para centenas de praguicidas que estão no mercado há anos, e para avaliar as novas substâncias ou ingredientes ativos praguicidas. Este é o primeiro grupo de reguladores de praguicidas de países desenvolvidos para a discussão de assuntos comuns (OECD, 2001).

Dentre as atividades deste grupo, estão a harmonização: dos dados solicitados para o registro de praguicidas, através do desenvolvimento de protocolos de testes e/ou estudos (físico-químicos, toxicológicos, e de quantificação da exposição); dos pacotes submetidos pelas indústrias (testes e/ou estudos que devem ser apresentados); e do formato e conteúdo da revisão dos dados pelas agências governamentais.

O objetivo da harmonização do processo regulatório de praguicidas e das informações científicas aí contidas é desenvolver uma abordagem internacional comum de revisão e comparação.

Acredita-se que, com a harmonização do processo, será alcançada maior segurança nos alimentos, as fronteiras regulatórias serão reduzidas, haverá um fortalecimento dos procedimentos científicos (validação dos testes e estudos), diminuirão os problemas de comércio (importação e exportação) entre os países (OECD, 2001).

Todavia, estas trocas de informações só poderão subsidiar, completar ou substituir as revisões estabelecidas separadamente pelos países se estes puderem dispor de mecanismos para utilizá-las e revisá-las.

1.5. A QUESTÃO DA SAÚDE OCUPACIONAL E REGULAMENTAÇÃO DO REGISTRO DE PRAGUICIDAS NO BRASIL

A ampla utilização dos praguicidas na agricultura é reconhecida no combate a pragas e plantas daninhas, sendo um aspecto importante da prática agrícola em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Sem dúvida, isto tem aumentado os cultivos, os rendimentos dos cultivos e reduzido as perdas pós-colheita.

Todavia, o uso expandido de tais praguicidas resulta, de forma esperada, em resíduos nos alimentos, os quais desperta preocupação sobre a possibilidade de efeitos adversos destas substâncias para a saúde humana. É também bastante claro que a probabilidade de exposição aos praguicidas é maior para os trabalhadores na agricultura, pois estes entram diretamente em contato, por via dérmica e inalatória, quando do manuseio destes produtos, expondo-se com maior intensidade e extensão.

Também é plausível que o uso menos controlado e regulado destes agentes possa oferecer maiores oportunidades para a exposição a quantidades toxicologicamente significantes.

Dessa forma, o impacto destas substâncias químicas em nosso meio tem resultado em uma constante necessidade de monitorar, avaliar e reavaliar as informações sobre sua toxicidade. A avaliação da toxicidade e da segurança e/ou risco pode ser conduzida por profissionais da esfera governamental, como também pelos da indústria; envolvidos diretamente na fabricação destes agentes ou, indiretamente, na formulação de produtos para a comercialização.

A prevenção dos efeitos para os que manuseiam estes produtos requer ações que devem ser conduzidas nas fases pré e pós-comercialização. As ações preventivas pré-comercialização são basicamente da responsabilidade da indústria e da administração pública.

Portanto, o registro para a comercialização de um praguicida deve ser concedido após serem consideradas: suas propriedades toxicológicas (identificação do perigo), a determinação das relações dose-resposta (identificação do NOEL - *no observable effect level*), a avaliação ou a predição do nível de exposição nos vários cenários de uso e a

caracterização do risco. A decisão quanto à aceitação do pedido de registro e sua concessão deve, por fim, considerar o balanço **risco e benefício** (van HEMMEN, 1993).

Assim, a caracterização do risco proporcionará aos requerentes do registro, aos reguladores e ao público em geral, um parâmetro para julgar o risco toxicológico relativo ao uso dos praguicidas.

No Brasil, os praguicidas utilizados para o controle de pragas, doenças e plantas daninhas, constituem uma das principais ferramentas do modelo de desenvolvimento do setor agrícola adotado pela grande maioria dos produtores, atingindo um volume de vendas de cerca de 2,5 bilhões de dólares em 1999. O Brasil encontra-se em 8º lugar mundial no consumo de praguicida agrícolas considerando-se os quilogramas aplicados por hectare. As maiores vendas são de herbicidas (Classes toxicológicas II e III), fungicidas (Classe III) e inseticidas (Classes I e II) (SINDAG, 2001).

São poucos os trabalhos publicados em literatura brasileira que descrevem o perfil do uso de praguicidas pelo trabalhador rural e medem ou quantificam a exposição a esses produtos. Além disso, muitas informações sobre o uso de praguicidas não estão disponíveis ou são de difícil acesso, pois muitas vezes estão embutidas em pesquisas que tratam de assuntos correlatos (p.ex. pesquisas sobre a segurança do maquinário, eficácia de produtos, etc), e não enfocando diretamente o agricultor (GARCIA & ALMEIDA, 1991).

Numa tentativa de estimar o consumo (Kg) de praguicidas na agricultura por trabalhador, foi estabelecida uma relação entre a venda e o pessoal ocupado (população trabalhadora na agropecuária) (tabela 1).

Tabela 1: Vendas de praguicidas por pessoal ocupado em atividades agropecuárias, Brasil (1995-1996 / 1997).

	Vendas (Kg) ²	Pessoal ocupado ¹	Kg agrotóxico vendido por pessoal ocupado
Produto formulado	265.240.000		14,8
Ingrediente ativo	113.933.000	17.930.890	6,4

¹ Pessoal total ocupado Brasil (IBGE, 2001)

² Vendas totais Brasil (SINDAG, 2001)

Quanto às informações sobre os danos a saúde, ALONZO (2000) descreve que analisando os casos de intoxicações registrados em 6 hospitais universitários do Brasil entre 1994 e 1997, aproximadamente 64 mil, 8.300 casos (~13%) foram decorrentes da exposição por praguicidas. De todas as causas variadas de intoxicações, os praguicidas foram os agentes que mais levaram a óbito, perfazendo 52,3% do total. Das intoxicações por praguicidas, a circunstância ocupacional representou 23,2% dos casos e 5,7% dos óbitos. Concluiu que “as *intoxicações por praguicidas são um problema de saúde pública no Brasil*”.

Os praguicidas (agrotóxicos e afins) são legislados no Brasil pela Lei Nº. 7.802 de julho de 1989, pelo Decreto Nº. 98.816 de janeiro de 1990, que a regulamenta, e pelas portarias específicas de cada órgão federal, secretarias ligadas ao Ministério da Agricultura e do Abastecimento, Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 1998).

No âmbito da ANVISA, as diretrizes e exigências referentes à autorização, renovação de registro e extensão do uso de produtos praguicidas e afins são estabelecidas pela Portaria Nº. 3, de janeiro de 1992 (BRASIL, 1998). Nesta Portaria são descritas as informações solicitadas quando do processo de registro de um praguicida, para a condução da sua **avaliação toxicológica** e **classificação toxicológica**. A avaliação toxicológica é definida como: “*o estudo acurado dos dados biológicos, bioquímicos e toxicológicos de uma substância, com o objetivo de conhecer sua atuação em animais de prova e inferir os riscos para a saúde humana*”. A classificação toxicológica é definida como: “*classificação dos produtos técnicos e das formulações levando em consideração os seus aspectos toxicológicos*” (BRASIL, 1998).

Na prática, as informações técnicas e científicas fornecidas pelas empresas registrantes só permitem a avaliação toxicológica e a caracterização do risco para a saúde humana em relação à via de exposição oral, pela dieta, e a classificação toxicológica do produto tem como objetivo indicar a toxicidade inerente da substância em rotulagem. Ou seja, a caracterização do risco para população em geral é estabelecida através da

comparação da dose ou ingestão diária aceitável, determinada pelas informações toxicológicas do praguicida sob consideração, com a ingestão estimada de alimentos da cesta básica que contenham estes resíduos. Fica, desta maneira, sem ser predito o risco toxicológico ocupacional, pois a exposição do trabalhador que manuseia estes produtos não é abordada.

Historicamente, esta abordagem condiz com os primeiros exercícios de avaliação do risco toxicológico, que, na verdade, foi desenhada e iniciada para prever os riscos à saúde humana dos resíduos dos praguicidas nos alimentos. Entretanto, já existem metodologias validadas para a quantificação da exposição ocupacional, técnicas e cálculos para a estimativa e avaliação da exposição, e a proposição, feita pela OECD, de harmonização de abordagem específica do processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional, que está sendo empregada em vários países, como E.U.A e os da Comunidade Européia.

No momento atual em que, tanto no Brasil como nos demais países participantes do Mercosul, a avaliação do risco está em debate no processo de revisão dos procedimentos de registro, o presente trabalho é oportuno, pois visa a fornecer informações sobre a avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional.

A avaliação do risco decorrente do uso de praguicidas pode fornecer aos reguladores informações que os subsidiem na busca de alternativas para o manejo do risco e no estabelecimento de medidas regulatórias desse uso.



OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O propósito deste trabalho é investigar a abordagem proposta pela OECD de harmonização internacional do processo de avaliação da exposição e do risco ocupacional, revisar sua condução nos E.U.A e na Comunidade Européia, e discutir as implicações de sua implementação no contexto da regulamentação do registro de praguicidas no Brasil, considerando a possibilidade do uso de modelos preditivos internacionais na estimativa da exposição do agricultor brasileiro.

Neste sentido, foi proposto o seguinte plano de estudo, cujas etapas correspondem aos objetivos específicos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obter informações:

- ⇒ Sobre a abordagem do processo de avaliação do risco ocupacional e as metodologias de quantificação da exposição, propostas pela OECD;
- ⇒ Sobre a condução da avaliação do risco ocupacional na regulamentação dos E.U.A. e da Comunidade Européia, quanto a: dados toxicológicos de significância (risco ocupacional); estimativa da exposição, cálculos empregados e uso de modelos preditivos; cálculos empregados na caracterização do risco;
- ⇒ Sobre as perspectivas internacionais quanto: à análise dos dados de exposição; à utilização das informações de uso dos praguicidas; às informações toxicológicas significantes (cenário ocupacional).

Discutir:

As implicações para o contexto regulatório e cenário do Brasil.



***MATERIAS E
MÉTODOS***

Para a consecução dos objetivos apontados, o trabalho baseou-se, principalmente, em revisão bibliográfica, centrando-se na literatura das duas últimas décadas, período em que o processo da avaliação do risco e da exposição, para a saúde do trabalhador que manuseia os praguicidas foi difundido e inserido no contexto da regulamentação do registro de praguicidas em vários países. Incluiu a revisão de publicações técnicas, revistas especializadas, legislação e periódicos científicos relacionados com o tema.

Em um primeiro momento, procedeu-se à revisão da avaliação do risco enquanto processo no contexto dos programas de segurança química internacionais e de sua utilização como ferramenta de prevenção no registro de praguicidas na etapa pré-comercialização. Além disso, foram revisados os procedimentos para o registro dos praguicidas e a abordagem da questão de saúde ocupacional no Brasil.

Posteriormente foi buscada e revisada a descrição conceitual da exposição, a relação com a dose de contato, o desenvolvimento dos cálculos para sua estimativa e, por fim, as metodologias envolvidas na quantificação da exposição ocupacional.

Em seguida, a revisão centrou-se na busca de informações sobre o emprego da avaliação do risco ocupacional na avaliação da segurança do trabalhador envolvido com o uso de praguicidas e no processo de registro destes últimos, tendo como referência a abordagem proposta pela OECD para a harmonização internacional e sua implementação pelos órgãos regulatórios dos E.U.A. e da Comunidade Européia.

Após a obtenção das informações acima referidas, foram realizadas sua compilação e sistematização, para poder comparar e observar as similaridades e diferenças das abordagens para cada fase do processo: o das informações toxicológicas, o da exposição (considerações e cálculos empregados), e o da caracterização do risco ocupacional. Foi dada ênfase ao emprego dos modelos preditivos, utilizados na estimativa da exposição.

Em posse destes dados, buscou-se discutir as implicações da adaptação da abordagem proposta pela OECD e empregada naqueles países para o contexto do registro de praguicidas no Brasil.

Por fim, realizou-se uma simulação de avaliação da exposição a praguicidas e do risco ocupacional, através de dois modelos preditivos de exposição, para demonstrar a sua aplicação (**ANEXO I**).



***RESULTADOS E
DISCUSSÃO***

4.1. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

4.1.1. Princípios, conceitos e definições empregados na avaliação da exposição.

O objetivo da avaliação da exposição é determinar a natureza e a extensão do contato do homem com as substâncias químicas, experimentado, já ocorrido, ou antecipado, estimado ocorrer, sob diferentes condições.

Para melhor entender o processo da avaliação da exposição, julgou-se necessário e oportuno contemplá-la e dissertar sobre alguns de seus princípios básicos, ou seja, definição e a relação da exposição e dose de contato, descritos pela *United States Environmental Protection Agency* (USEPA, 1992) no manual “*Guidelines for exposure assessment*”, uma vez que estes conceitos são de fundamental importância para compreender os cálculos empregados no processo da avaliação do risco ocupacional quando da estimativa da dose de exposição diária.

O conceito de exposição a uma substância química é abordado como “*o contato de uma substância química com a parte externa visível de um indivíduo*”, ou seja, como se fosse possível considerar que o organismo possui uma barreira externa separada da parte interna, sendo esta barreira externa representada pela pele (suas perfurações e/ou lesões), pela boca e pelas narinas. Já a avaliação da exposição é descrita como “*a estimativa quantitativa e qualitativa deste contato*” USEPA (1992).

Portanto é qualificada e quantificada a dose potencial, dose/concentração, da substância que entra em contato com a barreira externa, sendo passível de ser absorvida e descreve-se a intensidade, a frequência e a duração do contato. Frequentemente também são estimadas as proporções em que a substância química atravessa essa barreira externa, predizendo assim a dose interna absorvida.

Na estimativa das proporções ou quantidades de substância que atravessam a barreira estão envolvidas: as vias e as taxas de ingresso (ingestão, inalação ou de contato dérmico) e a porção que atravessa a barreira (absorção dérmica, gastrointestinal e pulmonar), resultando, respectivamente, na dose aplicada e na dose interna e efetiva (USEPA, 1992).

A comissão da Comunidade Européia apresenta uma definição bem mais abrangente, porém similar, para a avaliação da exposição: “*a determinação das dispersões, vias e taxas de movimentação de uma substância e suas transformações e degradações, com o propósito de estimar a concentração/dose à qual a população humana ou os compartimentos ambientais (água, solo e ar) estão expostos ou podem se expor*”. (EC, 1996 *apud* WHO, 1999)

Para o caso específico dos praguicidas, a IUPAC (1996) definiu a avaliação da exposição como o “*processo de medir ou estimar a concentração, a duração e a frequência da exposição a praguicidas presentes no meio ambiente ou, estimando-se exposições hipotéticas, da exposição que pode ocorrer a partir da dispersão destes agentes no meio*”.

4.1.2. A relação do contato (exposição) com a dose potencial e cálculos empregados na estimativa da exposição.

Na maioria das vezes, a substância química está contida no ar, na água, no solo ou em algum produto, ou em um meio carreador. A concentração da substância química no ponto de contato é determinada como a *concentração de exposição*. A exposição que ocorre num período de tempo pode ser representada por uma relação “*concentração de exposição tempo-dependente*” (LIOY, 1990). A área sob a curva deste perfil é a **magnitude da exposição**, em unidades de concentração x tempo, como mostra a equação integral (figura 2).

$$E = \int_{t_1}^{t_2} C(t) dt$$

E = magnitude da exposição
C(t) = concentração de exposição em função do tempo (t), sendo $t_2 - t_1$ a duração da exposição (dt).

Figura 2: Equação para a magnitude da exposição (adaptado de LIOY, 1990)

Se a duração da exposição for um período contínuo de tempo (ex: um dia, uma semana, um ano, etc), então, a concentração de exposição $C(t)$ pode ser zero durante parte desse tempo. O tempo de contato (TC) é a fração, dentro da duração da exposição (eventos, episódios), durante a qual ocorre o contato com uma dose/concentração potencial.

A chamada *dose aplicada ou real* é a quantidade de substância química que entra em contato com as barreiras externas do organismo (pele, pulmão, trato gastrointestinal) e disponível para a absorção. Vale ressaltar que este termo (dose aplicada) também é utilizado na agronomia, porém com outra conotação - *quantidade do praguicida a ser utilizado por área tratada*. Frequentemente é muito difícil se medir de forma direta a dose aplicada, pois muitas das barreiras de absorção estão localizadas internamente ao organismo. Todavia, pode ser feita uma aproximação da dose aplicada, utilizando o conceito de *dose potencial*: “*quantidade de substância química que poderia ser potencialmente absorvida se houvesse 100% de biodisponibilidade*” (LIOY, 1990). Isso não significa que na prática seja assumida a taxa de 100% de biodisponibilidade e de 100% de absorção (USEPA, 1992).

Nas equações para a estimativa da exposição, a *dose potencial* é utilizada como uma medida quantitativa, que pode ser convertida em dose aplicada ou absorvida (interna e efetiva) pelo uso de fatores apropriados, tais como os dados de porcentagem de absorção dérmica derivada de estudos experimentais.

A *dose potencial* para ingestão ou inalação é análoga à dose administrada em estudos de dose-resposta com animais experimentais. A exposição humana a substâncias químicas no meio ambiente geralmente é *administrada* inadvertidamente, em vez de propositadamente, por isso se utiliza o termo “dose potencial” em vez de dose administrada.

A quantidade de substância química absorvida e que está disponível para a interação com os receptores biológicos é conhecida como *dose interna*. Uma vez absorvida, a substância química passa pelo processo de biotransformação, distribuição (podendo ocorrer armazenamento) e excreção. A quantidade da dose transportada a um órgão, a um tecido ou ainda a um fluido é determinada como a *dose efetiva*, podendo ser apenas uma fração da dose interna total.

As doses são freqüentemente apresentadas como proporções ou como quantidade da substância, dose potencial ou interna por unidade de tempo (ex: mg/dia) ou, ainda, como proporção de dose por unidade de peso corpóreo, por período de tempo (ex: mg/kg p.c./dia).

A equação geral utilizada para calcular a dose potencial de contato é simplesmente a resultante da concentração da substância no meio *versus* a taxa de ingresso - *não absorvida* - (C x TI) sobre o tempo, conforme a figura 3.

$$D_{pot} = \int_{t_1}^{t_2} C(t) \cdot TI(t) \, dt$$

D_{pot} = dose potencial
 TI = taxa de ingresso (*taxa inalatória/taxa de ingestão*).
 $t_2 - t_1$ = período de tempo sob o qual a exposição ocorre ou a duração da exposição.

Figura 3: Equação para cálculo da dose potencial (adaptado de USEPA, 1992).

A taxa de ingresso pode ser expressa como uma freqüência de eventos, multiplicada pelo ingresso por evento, por exemplo, em uma exposição inalatória intermitente, 8H exposição x 1m³ de ar inalado/H.

A equação geral utilizada para calcular a dose potencial pode também ser expressa na forma discreta como uma somatória das doses recebidas durante vários eventos de exposições i , como apresenta a equação abaixo (figura 4).

$$D_{pot} = \sum_i C_i \cdot TI_i \cdot DE_i$$

DE_i é a duração da exposição para um evento i .

Figura 4: Equação para cálculo da dose potencial para vários eventos, forma discreta 1 (adaptado de USEPA, 1992).

Se a concentração C e a taxa de ingresso TI , forem praticamente constantes (o que representa uma boa aproximação, se o tempo de contato for curto), essa equação converte-se na seguinte (figura 5):

$D_{pot} = \bar{C} \cdot \bar{TI} \cdot DE$	DE = somatória da duração da exposição para todos eventos; $\bar{C}$ e $\bar{TI}$ = valores médios para estes parâmetros.
---	---

Figura 5: Equação para cálculo da dose potencial para vários eventos, forma discreta 2 (adaptado de USEPA, 1992).

Na condução do processo de avaliação do risco, para a etapa da caracterização do risco, a estimativa da dose potencial de contato (derivada na etapa da avaliação da exposição) deve ser expressa de maneira que possa ser comparada com o dado disponível de dose-resposta, NOEL e/ou NOAEL (derivado da etapa da avaliação de toxicidade), ou seja, em unidades de medidas equivalentes. Assim, calcula-se a unidade de exposição como uma **dose média diária**, expressa, por exemplo, em mg por kg de peso corpóreo por dia. Desta forma, utilizando a última equação (figura 5), chega-se na seguinte equação (figura 6):

$D_{potMD} = [\bar{C} \cdot \bar{TI} \cdot DE] / [PC \cdot MT]$	D_{potMD} = dose potencial média diária PC = peso corpóreo MT = período de tempo sobre o qual a dose é medida (convertido em dias).
---	---

Figura 6: Equação para o cálculo da dose média diária (adaptado de USEPA, 1992).

Para efeitos como o câncer, cuja resposta biológica é descrita em termos de probabilidade de ocorrência por período correspondente a toda a vida, mesmo que a exposição não ocorra sob todo o período de vida, as doses são freqüentemente apresentadas como **dose média diária para toda vida**. Estabelece-se, então, a equação (figura 7), com o tempo de vida (TV) substituindo o MT.

$$D_{pot}MD = [C \cdot TI \cdot DE] / [PC \cdot TV]$$

Figura 7: Equação para o cálculo da dose média para toda vida (USEPA, 1992).

4.1.3. Abordagens para a quantificação da exposição

Segundo a WHO (1999), a dose potencial de contato pode ser quantificada, de uma maneira geral, através de medidas diretas ou indiretas, por um dos três procedimentos descritos a seguir:

- 1) **Medida 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 através de técnicas de monitoramento individual.
- 2) **Medição da concentração do agente químico no meio onde ocorre o contato** (exposição), realizada através de mensurações ambientais em função do tempo de exposição. Estas mensurações se dão nos cenários de exposição e são conhecidas como medida indireta da exposição.
- 3) **Estimativa de dose potencial de contato**, determinada pelos indicadores internos (biomarcadores de efeito e dose interna) após a exposição ter ocorrido. Esta medida indireta pode ser obtida através de estudos de biomonitoramento.

Estes três procedimentos de quantificação da exposição, ou da dose potencial, são independentes, uma vez que são baseados em diferentes dados/estudos. Esta independência possibilita checar a precisão da estimativa de um método através do outro, quando os dados o permitem.

É importante ressaltar que os três procedimentos possuem suas limitações e que a utilização desses estudos em combinação pode atenuá-las e aumentar a credibilidade da avaliação da exposição e do risco de forma considerável.

4.1.4. Quantificação da exposição ocupacional a praguicidas, harmonização das metodologias proposta pela OECD

Segundo SPEAR (1991), a avaliação da exposição humana aos praguicidas inclui o contato resultante de resíduos em alimentos, no ambiente (ar, água e solo), e também a exposição do trabalhador através do manuseio na aplicação desses produtos nas culturas e durante a colheita. O trabalhador agrícola pode se expor aos praguicidas tanto através da via oral, pela dieta, como qualquer indivíduo da população, como pelas condições de trabalho, que incluem as vias inalatória e dérmica, contribuindo esta última com maior proporção da exposição total.

Ainda segundo o autor, os praguicidas representam perigo aos agricultores em situação de trabalho, sob três formas: formulações concentradas, diluídas para pulverização ou poeira, e resíduos no ambiente. Os trabalhadores que misturam e carregam os equipamentos são expostos ao material concentrado; os aplicadores, ao material diluído; e o trabalhador que participa da colheita, entrando na área tratada, aos resíduos na folhagem ou no solo. É importante lembrar que um mesmo trabalhador pode estar envolvido nas três atividades.

As primeiras tentativas para a quantificação da exposição de trabalhadores ocorreram na década de 1950, porém, as técnicas só foram introduzidas em 1962 (DURHAM & WOLFE, 1962), permanecendo inalteradas por um período de 25 anos, até que outros trabalhos surgissem.

Na década de 1950, o objetivo principal de muitos desses estudos era a prevenção de intoxicações agudas resultantes da exposição ocupacional.

Sendo assim, era comum a prática de unir os dados de exposição com informações toxicológicas e traduzir a exposição na forma de percentagem de dose tóxica por hora de exposição, utilizando a DL₅₀ (dose letal para 50% dos organismos testados) via dérmica, em animais. Em alguns dos trabalhos revisados, observou-se que os valores publicados para uma grande variedade de substâncias químicas e circunstâncias representam quantidades inferiores a 1% da dose tóxica aguda por hora de exposição.

Já na década de 1980, houve um crescente interesse pelos métodos de avaliação da exposição que possibilitassem estimar a exposição em práticas de trabalho específicas, sem, entretanto, a condução de experimentos de campo separados para cada praguicida que utilizasse uma mesma prática de aplicação. Este interesse surgiu, em parte, pela crescente preocupação com os efeitos adversos potenciais resultantes de exposições por períodos de longa duração e pelo desenvolvimento de procedimentos quantitativos de avaliações do risco. Nesse sentido, alguns pesquisadores começaram a revisar a literatura e sumariar os resultados de exposições (SPEAR, 1991), dando origem aos conhecidos bancos de dados de modelos preditivos de exposição.

Entre os bancos de dados substitutos ou modelos preditivos de exposição atualmente conhecidos e utilizados na estimativa da exposição, temos o norte-americano/canadense *Pesticide Handlers Exposure Database* ou PHED (PHED, 1995; KEIGWIN, 1998), o inglês *United Kingdom Predictive Operator Exposure Model* ou UKPOEM (MARTIN, 1990 apud OECD, 1997), o alemão *German model* ou *BBA model* (LUNDEHN *et al*, 1992), o holandês *Dutch model* (van HEMMEN, 1992) e, mais recentemente, o banco de dados da comunidade européia *European Predictive Operator Exposure Model* ou EUROPOEM (EUROPOEM, 1996; van HEMMEN, 1997, 2001).

Embora os estudos de toxicidade solicitados para o registro de praguicidas sejam conduzidos de acordo com protocolos validados e harmonizados internacionalmente, até recentemente, não existiam protocolos aceitos da mesma maneira para a mensuração e a quantificação da exposição ocupacional, apenas algumas proposições de alguns países, como os E.U.A. (USEPA 1996a, 1996b, 1996c).

Após várias discussões (HENDERSON *et al*, 1993; KRIEGER & ROSS, 1993; CHESTER, 1993), a OECD propôs em 1997, um manual apresentando metodologias para a quantificação da exposição ocupacional aos praguicidas.

Os estudos para a avaliação da exposição (quantificada) podem ser considerados como sendo de dois tipos de acordo com a finalidade de seu uso: estudos de pré registro (pré-comercialização) e de pós registro - de inspeção e/ou fiscalização do uso de praguicidas. No primeiro tipo de estudo, o desenho deste deve satisfazer todas recomendações de uso propostas em rótulo do produto (taxas de aplicação, uso de EPI e medidas de higiene). No segundo tipo, é conduzido uma avaliação do uso real no mercado (CHESTER, 2001).

A seguir são descritas as metodologias propostas para a quantificação da exposição dérmica e inalatória a praguicidas.

4.1.4.1. Medição da dose no ponto de contato, estudos de monitoramento individual.

A medida direta da exposição no ponto de contato avalia a exposição no momento em que esta ocorre, mensurando a concentração da substância na interface entre o indivíduo e o meio, em função do tempo, resultando em um perfil de exposição. A utilização deste dado na estimativa da exposição ou da dose potencial por períodos que diferem daquele no qual os dados foram coletados, por exemplo, a extrapolação de resultados de 1 dia de trabalho para 90 dias (3 meses/ano) de trabalho, requererá a aceitação de algumas hipóteses, como a de que esta exposição será constante e uniforme para os 3 meses (WHO, 1999).

1. Métodos para mensuração da exposição dérmica

a) Com a utilização de absorventes (*patch method*):

Neste método, a contaminação potencial da pele ou da roupa do trabalhador é medida através do emprego de um número variável de absorventes (algodão ou papel próprio) aderidos às áreas do corpo, dentro e fora da roupa. Estes absorventes são chamados de dosímetros, na dosimetria passiva, e agem como meio de coleta do praguicida. Após um

período definido ou medido de exposição, os absorventes são removidos, e é analisado o conteúdo de praguicida. Em vários estudos publicados, os absorventes utilizados representam em torno de 8% da superfície corpórea (~2 m²). A quantidade de praguicida absorvido na área onde o *patch* foi aderido é extrapolada para toda a área que está representada, assumindo-se que a deposição em toda a área representada será uniforme.

Esta última consideração é, talvez, a principal desvantagem deste método, uma vez que a extrapolação do valor dado pelo limite de quantificação (LOQ) para toda a área representada pode ser uma sub ou uma superestimação da exposição real. Esta desvantagem pode ser amenizada com um maior número de absorventes sendo aderidos às diferentes partes da área representada. Posteriormente às análises laboratoriais para a quantificação, os resultados para todas as áreas são somados, obtendo-se a dose potencial de exposição, expressa em mg/hs, mg/dia ou mg/kg de produto manuseado ou aplicado.

É importante mensurar, além das áreas não cobertas, as deposições sobre as roupas, uma vez que vários tecidos absorventes podem reter e proporcionar a penetração de uma porção do praguicida, favorecendo o contato com a pele do trabalhador. A mensuração da quantidade que penetra na roupa é realizada através da análise dos absorventes aderidos internamente a ela.

Este método tem sido bastante utilizado pelo seu baixo custo, particularmente para comparar resultados entre estudos.

b) De mensuração de todo o corpo (*whole body method*):

Segundo o manual do OECD (1997), este método pode ser empregado de duas maneiras:

- Utilizando como dosímetro um tipo de macacão não permeável, que é vestido sobre a roupa normal de uso. As luvas, a cobertura para a cabeça, e qualquer EPI (equipamento de proteção individual) adicional recomendado, deve ser utilizado por cima da vestimenta de amostragem. Esta primeira maneira não permite, entretanto, avaliar a proteção que este EPI oferece.

- Utilizando como dosímetros externo e interno, as vestimentas que o trabalhador usa normalmente por cima (exemplo: calça e camisa) e por baixo (exemplo: camiseta e sunga), respectivamente. Qualquer equipamento ou EPI recomendado deverá ser utilizado sobre a roupa, como proposto no uso normal. A exposição da pele sob a roupa pode ser estimada considerando a taxa de penetração ou de transferência através da vestimenta externa para a interna, assumindo-se que a permeabilidade e as propriedades de transferência das vestimentas externa e interna são as mesmas. Para a determinação da distribuição da dose potencial de exposição dérmica nas várias áreas, as roupas são seccionadas de maneira a representar as regiões do corpo.

Uma das vantagens deste método é a possibilidade de sua condução conjunta com o biomonitoramento, para estimativa da dose absorvida. Em relação ao método anterior, este tem a vantagem de prescindir da extrapolação de pequenas áreas mensuradas para maiores áreas e do uso de absorventes que acabam funcionando como “barreiras” para a medida real da dose de contato com a pele. Assim, ele é uma forma o mais próximo possível do real, de imitar a captura, a retenção e as propriedades de penetração das vestimentas de trabalho.

c) Com o uso de traçadores fluorescentes e corantes/tintas visíveis para a quantificação da exposição por análise ou video-imagem (OECD, 1997).

A exposição dérmica pode ser quantificada mensurando-se a deposição de substâncias traçadoras, tais como materiais fluorescentes ou corantes visíveis, em vestimentas ou na pele. O traçador pode ser extraído dos dosímetros passivos e analisado da mesma forma que o praguicida. Ajustando as diferenças de concentrações, pode ser obtida uma estimativa da exposição ao praguicida.

A utilização de traçadores fluorescentes pelo método de video-imagem oferece a oportunidade de observar o perfil não uniforme da exposição (deposição diferenciada), que escapa da detecção pelo método de mensuração do corpo todo.

Uma importante vantagem deste método é a própria pele servir como meio de coleta. Sua limitação está no fato de considerar que, em condições ambientais a transferência relativa e permeabilidade nas vestimentas são equivalentes para o traçador e para o praguicida.

Este método pode ser utilizado no treinamento de trabalhadores, para demonstrar a extensão da possível contaminação, e também para avaliar os praguicidas que são instáveis durante a fase de amostragem ou fase analítica.

2) Métodos para mensuração da exposição das mãos

O monitoramento da exposição das mãos pode ser a medida mais importante no estudo de exposição dérmica. A contribuição da exposição das mãos na exposição total tem sido documentada por muitos investigadores, que utilizaram vários métodos de medição. Nenhum método é recomendado em especial na estimativa da exposição das mãos, pois todos requerem ponderações quanto à precisão (OECD, 1997).

Alguns dos métodos que têm sido empregados, suas vantagens e limitações, são os seguintes:

- **Uso de luvas absorventes.** As luvas são fáceis de usar, mas podem levar a uma superestimação da exposição, pois retêm mais quantidade de praguicida do que a própria pele.
- **Uso de solventes/esfregão com enxágüe.** É um método padronizado (DURHAM & WOLFE, 1962), passível de comparação com a maior parte dos dados já existentes, mas tem sido relacionado com a quebra da função de barreira da pele pelo uso de solventes, requer a utilização de voluntários para a validação laboratorial e, possivelmente, subestima a exposição.
- **Emprego de lavagem das mãos com água e sabão.** Não interfere com o processo da contaminação e absorção da pele e pode ser realizado juntamente com o biomonitoramento, mas está limitado pela ausência de padronização na lavagem das mãos entre os trabalhadores, possivelmente subestimando a exposição. Além disso, requer a utilização de voluntários para a validação laboratorial.

3) Métodos para a mensuração da exposição inalatória

Segundo o manual do OECD (1997), o método indicado na estimativa da exposição inalatória é o da amostragem de ar individual (*personal air sampling*), que determina a concentração de praguicidas na zona da respiração do trabalhador. Diversas formas estão disponíveis para a condução deste método, variando desde o uso de gaze em máscaras respiratórias ao uso de absorvente e fita de feltro acoplado a bombas de ar a bateria, colocada na zona de respiração.

A escolha do meio para a amostragem dependerá da natureza do material: para partículas da pulverização, são preferíveis a fita de feltro ou o material absorvente e, para os compostos voláteis, materiais absorventes sólidos (carvão ativado, por exemplo).

As vantagens deste método incluem a mensuração da inalação potencial e a subsequente ingestão oral. Sua limitação reside na necessidade de se estimar a taxa de ventilação do trabalhador (inalação e expiração). Este método pode ser avaliado juntamente com biomonitoramento.

4.1.4.2. Métodos de medida da dose absorvida, estudos de biomonitoramento.

O contato com substâncias químicas também pode ser estimado após a exposição já ter ocorrido, principalmente se a dose potencial for conhecida, ou puder ser reconstruída com auxílio de informações sobre as taxas de ingresso e absorção. A reconstrução da dose potencial depende da mensuração de indicadores internos, após a exposição. Todavia, a utilização dos níveis dos indicadores ou biomarcadores poderá ocorrer somente se a relação entre estes níveis e a dose interna haver sido estabelecida, sendo ou não consideradas as reações de interferência metabólicas não relacionadas (WHO, 1999).

Método de mensuração por biomarcadores

O monitoramento biológico, abordado pela WHO (1993), é o método empregado para a avaliação da absorção de substâncias químicas através de sua mensuração, a de seus metabólitos e/ou a de enzimas e outras substâncias bioquímicas, nos fluídos orgânicos, como urina, sangue ou ar exalado.

Segundo a OECD (1997), o monitoramento dos efeitos biológicos vem sendo empregado, há muitos anos na indústria química, na avaliação de efeitos na saúde ou de alteração na normalidade dos índices bioquímicos dos trabalhadores, como consequência de exposições a agentes químicos. No contexto dos praguicidas, é empregado freqüentemente na avaliação da exposição a compostos organofosforados, através da medida da atividade da enzima colinesterase no sangue.

A análise do composto e/ou de seus metabólitos em fluídos orgânicos, principalmente no sangue e na urina, pode proporcionar medidas qualitativas e quantitativas da dose absorvida dos praguicidas capazes de serem biomonitorados. A medida da dose absorvida (dose interna) é considerada a principal vantagem do biomonitoramento sobre o monitoramento do ponto de contato (dose potencial), pois integra a absorção por todas as possíveis vias de exposição: dérmica, inalatória e oral (esta última, primária e secundária a inalação).

A fim de obter a quantidade de praguicida absorvida pelo trabalhador, é necessário entender o metabolismo e a toxicocinética do composto no homem. Estes dados, obtidos em estudos com voluntários, proporcionam uma estratégia correta de amostragem em estudos de biomonitoramento de campo e definem a escolha da matriz biológica adequada (WHO, 1993).

Embora dependa do conhecimento do metabolismo e da toxicocinética em humanos, este tipo de estudo tem a vantagem de melhorar o entendimento do significado das informações toxicológicas para a avaliação do risco ocupacional. O emprego do biomonitoramento é útil principalmente para compostos instáveis ou altamente voláteis não passíveis de monitoramento por dosimetria passiva (OECD, 1997).

4.1.5. As “incertezas e variabilidade” na estimativa da exposição

A caracterização das incertezas e da variabilidade é um componente comum a todas as etapas do processo da avaliação do risco. Todavia, a sua caracterização quantitativa é melhor desenvolvida na avaliação da exposição (USEPA, 1997; WHO, 1999).

A variabilidade - respostas individuais variadas de exposição a diferentes níveis de substâncias químicas - é geralmente diferenciada da incerteza, que é o desconhecimento do nível de exposição real, exato, para uma medida específica ou estimativa.

Boa parte dos avaliadores da exposição e do risco lida com a variabilidade diretamente, porém, sempre que possível, são consideradas e incluídas também as estimativas das incertezas. Isto pode ser feito qualitativa ou quantitativamente.

A análise das incertezas pode envolver desde técnicas simples até as mais sofisticadas, dependendo dos requisitos da avaliação. Sua caracterização geralmente solicita uma discussão qualitativa das considerações ou ponderações, abordadas no processo, que conduzem à seleção e à rejeição de informações específicas, estimativas, cenários e/ou outros. Nas avaliações simples de exposição, quando não estão disponíveis muitas informações quantitativas, é de fundamental importância assinalar as incertezas.

A análise das incertezas é um procedimento quantitativo e que pode incluir medidas e técnicas analíticas, das simples às mais complexas, ou optar por uma análise probabilística dos dados da exposição, ao invés de determinística (ver item 4.3.1).

As incertezas na avaliação da exposição podem ser classificadas em 3 categorias:

1. **Incerteza de cenário:** quando não existem ou estão incompletas as informações necessárias para definir integralmente a exposição e a dose.
2. **Incerteza de parâmetro:** incerteza para um parâmetro específico.

3. **Incertezas de modelo:** quando a teoria científica necessária para a realização de predições com base em inferências causais apresenta brechas.

“A identificação da fonte da incerteza na avaliação da exposição é o primeiro passo em direção à determinação eventual do tipo de ação necessária para a redução das incertezas” (WHO, 1999).

Nem todas as abordagens utilizadas para a construção das medidas ou estimativas de exposição têm a intenção de distinguir entre a variabilidade e as incertezas, particularmente as estimativas determinadas para os piores casos e/ou situações extremas de exposição, como pelo *worst case approach*.

Pelo fato de utilizarem indivíduos mais suscetíveis à exposição e trabalharem com os valores do limiar superior da distribuição dos dados ou parâmetros físicos, estas estimativas podem ser interpretadas como uma máxima exposição, em termos quantitativos - intensidade e extensão de exposição -, cenário de pior situação, e de indivíduos mais susceptíveis ao contato (WHO, 1999).

4.2. ABORDAGEM DO PROCESSO DA AVALIAÇÃO DO RISCO TOXICOLÓGICO OCUPACIONAL

4.2.1. Proposta da OECD para a harmonização internacional da abordagem do processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional

A OECD (1997), através de seu programa para harmonização da regulamentação do registro de praguicidas, publicou um manual de procedimentos de avaliação do risco ocupacional, com a proposta de uma abordagem através de um fluxograma de etapas – para o refinamento de dados e informações -, conhecido como *tier approach*.

O processo da avaliação do risco ocupacional é conduzido em três etapas. Na 1^a, é considerada na avaliação da exposição, a utilização de modelos preditivos de exposição para a obtenção da unidade de exposição (dado substituto pontual conservador, geralmente

porcentil 75-90) - dérmica e inalatória - que serve de base para o cálculo da estimativa da exposição total. Esta exposição total seria, então, comparada na caracterização do risco, através do cálculo da margem de segurança, com um nível de não-efeito observado (*no observable effect level*, NOEL) e/ou nível de não-efeito adverso observado (*no observable adverse effect level*, NOAEL), derivado de estudo toxicológico significativo para o perfil de uso do praguicida em consideração. Nesta primeira etapa, não havendo dados de absorção e/ou penetração dérmica, considera-se a máxima de 100% (exposição dérmica e respiratória). Também não são observadas medidas de segurança específicas neste primeiro momento.

A resultante da avaliação do risco poderia ser uma margem de segurança (toxicológica) aceitável ou não para o trabalhador, refletindo na aprovação do registro do produto, ou na necessidade de mais informações para o aprimoramento da avaliação do risco.

No caso de não ser obtida na 1ª etapa uma margem de segurança aceitável para o trabalhador, passa-se para a 2ª etapa. Nesta, deve ser considerada a informação da absorção e/ou penetração dérmica do praguicida em questão, para calcular a estimativa da exposição, que continuaria utilizando, para a obtenção da unidade de exposição, um modelo preditivo de exposição.

Nesta etapa, também podem ser consideradas, no cálculo da estimativa da exposição, medidas de mitigação da exposição, como o uso de EPI. Como na primeira etapa, a estimativa da exposição resultante deve ser comparada com o NOEL e/ou NOAEL para o cálculo da margem de segurança do risco. No caso da resultante ser uma margem de segurança inaceitável, passa-se para a 3ª etapa.

Na 3ª etapa, deve ser feito o estudo da quantificação da exposição em campo, ou seja, a mensuração da exposição potencial para o praguicida em questão, em condições de uso. A necessidade da realização desse estudo dependerá da existência ou não, nos bancos de modelos preditivos, de estudos similares que apresentem as mesmas características quanto à aplicação, à cultura, aos equipamentos utilizados, entre outras. Deve-se discutir se a geração de um novo estudo realmente contribuiria e seria significativa para o processo da avaliação do risco.

Caso a decisão seja favorável a um novo estudo, o manual da OECD recomenda o monitoramento biológico (quando viável).

Nessa etapa, outras medidas mitigadoras ainda devem ser consideradas e discutidas, como a alteração da embalagem, a utilização de EPI adicional ou específico a uma situação, equipamentos de aplicação alternativos mais seguros ou, ainda, a exclusão da cultura que apresenta maior exposição ou de uma forma de aplicação do praguicida.

Se a avaliação do risco ainda indicar uma exposição excessiva, medidas posteriores de mitigação do risco podem ser consideradas para reduzir a dose absorvida a um nível aceitável, ou pode-se optar pela recusa do pedido de registro.

4.2.2. O processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional nos E.U.A. e na Comunidade Européia para registro de praguicidas

4.2.2.1 Abordagem nos E.U.A.

A base legal que regulamenta o registro de praguicidas nos E.U.A. é o *Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act* (FIFRA), que foi modificado em 1972 com a criação do critério de prevenção do risco. Com esta nova visão, subdivisões da USEPA, pertencentes ao *Office of Pesticide Program* (OPP), assumiram a responsabilidade de estimar, além do risco para a saúde humana da exposição via oral pelo consumo de resíduos nos alimentos, a periculosidade da exposição para os indivíduos envolvidos no manuseio e na aplicação desses agentes.

A USEPA começou então a avaliar o risco, considerando a exposição. Mas, na verdade, até 1975 não passou de uma avaliação da toxicidade inerente aos praguicidas, pelo fato de não haver informações adequadas e suficientes para a avaliação da exposição. Em 1978, uma emenda ao FIFRA enfatizou a importância de uma avaliação mais precisa da exposição, para melhor abordagem das decisões regulatórias do manejo do risco. Após a efetivação do processo de avaliação do risco pela NAS em 1983, esta nova necessidade de precisar a exposição foi desencadeada e desenvolvidas as metodologias de quantificação da exposição (USEPA, 1996a, b, c).

Atualmente, a avaliação do risco para a saúde humana é solicitada aos requerentes do registro de praguicida (pré-comercialização). Esta é apresentada no pacote para registro, junto com as informações sobre a toxicidade, o uso e a eficácia do produto, demonstrando a segurança do mesmo para a população em geral, meio ambiente e saúde do trabalhador, nas condições de uso (USEPA, 1996a, 1999).

A avaliação da exposição e do risco ocupacional, na abordagem americana, é dirigida: ao indivíduo que manuseia o material durante a mistura, o carregamento de equipamentos e a aplicação; ao indivíduo que adentra a área tratada, após a aplicação (não necessariamente logo após), com o propósito de observar a cultura, limpá-la ou por estar envolvido em qualquer outra atividade de manutenção; e/ou ao indivíduo que realiza a colheita. Neste processo também é realizada a avaliação da exposição de um grupo de indivíduos que não se enquadram como ocupacionalmente expostos, denominados de “*bystanders*”, palavra em inglês que define qualquer indivíduo que não está diretamente envolvido na utilização do praguicida, mas que se encontra próximo o bastante da área tratada, expondo-se involuntariamente, como, por exemplo, um indivíduo que passa por perto da cultura na hora da aplicação, ou vizinhos próximos às lavouras (USEPA, 1996a, 1999).

São descritos a seguir os preceitos da realização da avaliação da exposição e do risco ocupacional, considerados no processo de registro (KRIEGER & ROSS, 1993; GHANTOUS, 2000).

- O risco toxicológico da exposição de um trabalhador aos praguicidas pode ser descrito como o potencial de efeitos adversos, resultante do manuseio de um produto, levando-se em conta às **boas práticas agrícolas**.
- A avaliação do risco toxicológico ocupacional é realizada sempre, e tem como objetivos: avaliar a segurança do produto (formulação); influir sobre o desenvolvimento e/ou as mudanças nas práticas agrícolas; e dar suporte ao processo de registro e aos responsáveis pela decisão quanto ao manejo adequado do risco.

- As informações necessárias para a condução da avaliação do risco toxicológico ocupacional referem-se, por um lado, à toxicidade da substância ativa praguicida e à relação dose-resposta (NOEL de estudo significativo), e, por outro, à exposição. Esta última é obtida indiretamente, através de dado substituto (*surrogate data*), de modelo preditivo, ou diretamente, nos estudos de monitoramento e/ou biomonitoramento.
- Os fatores que podem influir na exposição potencial nas boas práticas agrícolas são: o tipo de formulação (sólido, líquido, granulado, pó molhável, outro); o tipo de embalagem (saco ou engarrafado, ou sacos plásticos solúveis em água); o procedimento de mistura (sistemas abertos ou fechados); o tipo de equipamento de aplicação (pulverizadores diversos, granuladeira ou polvilhadeira, outro); o tipo de cultura (lavoura ou pomar) e a taxa de aplicação (sazonal, anual, número de aplicações/safra, outra); a quantidade de hectares tratados (máximo) por dia; a taxa máxima de aplicação de ingrediente ativo (mg i.a./ha); e a roupa de proteção utilizada (luvas, calça e camisa de mangas longas, botas, outro EPI específico).
- As práticas de trabalho que podem influir na exposição potencial são: o número de operações de aplicações por dia; a duração das aplicações; a quantidade de hectares tratados por dia (média, número de faixas); o número total de tratamentos por estação ou ano.

Em seqüência, é descrita a abordagem da avaliação do risco toxicológico ocupacional, adaptada pela USEPA, para o registro de um praguicida (USEPA, 1999; GHANTOUS, 2000).

Avaliação da toxicidade e da dose-resposta

1) Exposição por via dérmica

Os estudos toxicológicos com animais de experimentação, considerados significantes para a identificação do perigo, relacionado com a exposição ocupacional de duração curta e/ou média pela via dérmica, são:

- os estudos toxicológicos dérmicos de 21/28 dias, e/ou
- os estudos de neurotoxicidade aguda via oral, e/ou
- os estudos de toxicidade no desenvolvimento (oral ou dérmico), e
- os estudos subcrônicos (oral ou dérmicos), os crônicos ou os estudos para toxicidade na reprodução, dependendo dos alvos de toxicidade (*endpoints*).

Tendo em vista que alguns desses estudos não são conduzidos com a exposição dos animais pela via dérmica, e lembrando que a via dérmica é a principal via de exposição para o trabalhador que manuseia o praguicida, é necessário suprimir as diferenças na absorção para essa via de exposição realizando correções para:

- diferenças nas taxas de absorção, quando da via oral para a via dérmica, utilizando os fatores de absorção dérmica (quando disponíveis);
- a porcentagem de absorção dérmica, que deve ser referida a um período de 8 a 10 horas - o qual reflete uma média de tempo de trabalho diário de um misturador/carregador e aplicador (cinética de absorção);
- quando as informações de absorção dérmica não estiverem disponíveis, compara-se o NOEL e/ou NOAEL (dose-resposta) dos estudos realizados pela via oral e dérmica (mesma espécie), lembrando que o parâmetro da absorção dérmica será crítico, especialmente quando o perigo é identificado em estudos por via oral.

E, ainda, será assumida uma absorção dérmica de 100%, quando: (a) são previstas, com base nas recomendações de uso do produto, exposições ocupacionais excessivas (na intensidade e na extensão de exposição); (b) for utilizado para a identificação do perigo um estudo por via oral e não existir informações quanto à toxicidade via dérmica; (c) houver pouca confiabilidade nos estudos, como também nas informações disponíveis para o estabelecimento de um fator de absorção ou de toxicidade dérmica.

Vale ressaltar que a USEPA reconhece que, na maioria dos casos de avaliação de praguicidas, assumir 100% de absorção dérmica é superestimar a exposição (GHANTOUS, 2000).

2) Exposição por via inalatória

Os estudos toxicológicos com animais de experimentação, considerados significantes para a identificação do perigo relacionado com a exposição ocupacional de duração curta e/ou média pela via inalatória, são:

- os estudos agudos pela via inalatória, e/ou
- os subcrônicos pela via inalatória (quando disponíveis), e/ou
- os subcrônicos pela via oral.

Geralmente considera-se que a absorção pulmonar seja em 100%, principalmente pela ausência de dados específicos disponíveis para esta via.

A via inalatória ainda é considerada uma via de menor importância na exposição ocupacional, quando comparada com a via dérmica, muitas vezes representando apenas 1% da exposição total. Por isso, na prática observamos nos cálculos para a exposição por esta via, que os avaliadores assumem a absorção como sendo 10% da dérmica.

⇒ **Avaliação da exposição ocupacional (misturador + carregador /aplicador), o emprego de modelos preditivos na obtenção da unidade de exposição potencial:**

A USEPA (1996a) considerou os seguintes aspectos para o emprego dos dados substitutos (*surrogate data*) e o desenvolvimento de correlações preditivas genéricas:

- 1º) Na execução de estudos de monitoramento de exposição, são muitas as dificuldades de controle das variáveis associadas com as aplicações efetivas dos praguicidas. As condições climáticas e o grau de cuidados em relação à segurança exercidos pelos trabalhadores são exemplos que, muitas vezes, não estão sob o controle do investigador que supervisiona o estudo. Essas variáveis não controláveis resultam na ampla variação dos resultados observados nos estudos empíricos. E ainda que, é muito grande a quantidade de recursos requeridos para a realização de estudos para todas variáveis controláveis, como um estudo para cada cultura, cada método de aplicação, ou cada praguicida comercializado. Por esta e outras razões, científicas, discutidas a seguir, que a regra é utilizar, quando apropriados, dados substitutos para a estimativa da exposição do trabalhador.
- 2º) Os dados genéricos ou substitutos de exposição são definidos como: resultados (quantificados) de monitoramento da exposição, coletados para outros praguicidas, quando estes são aplicados sob condições similares e seguindo métodos de manuseio e de aplicação comparáveis ao do praguicida em avaliação. Recentemente, o emprego dos dados substitutos tem sido bastante discutido. A justificativa para a utilização destes dados é a de que, em vários cenários de manuseio/aplicações de praguicidas, são os parâmetros físicos, e não as propriedades químicas dos praguicidas, o mais importante na determinação do nível de exposição do trabalhador. Deve-se notar que, no método de dosimetria passiva, o que é mensurado é a quantidade de substância depositada na superfície da pele, ou disponível para inalação, dependente de fatores físicos. Por sua vez, os fatores como a penetração ou absorção, são determinados pelas propriedades químicas da

substância, por isso sua análise deve ser feita em separado. Desta forma, boa parte dos modelos que estimam a unidade de exposição são baseados na *quantidade de material manuseado em um dia de trabalho*, para o misturador/carregador e/ou para o aplicador.

- 3^a) Acredita-se que seja mais fidedigno estimar a exposição tomando por base um banco de dados extenso, com vários estudos de monitoramento incorporados, apropriados e com embasamento científico, do que apoiar-se em resultados de um único estudo com número pequeno de amostras, mesmo este tendo seguido os protocolos estabelecidos. Considera-se, ainda, necessário que os resultados de um único estudo de monitoramento, específico para a substância em questão, seja avaliado e comparado com os dos estudos de modelo preditivo dos bancos de dados.

Com o passar dos anos, a USEPA, em conjunto com o *Health and Welfare* do Canadá, desenvolveu um banco de dados sobre exposições de trabalhadores que manuseiam praguicidas, o PHED (PHED..., 1995; KEIGWIN, 1998; van HEMMEN, 1993), que proporciona dados substitutos (*surrogate data*) para serem utilizados na estimativa da exposição ocupacional.

O PHED é um banco de dados de modelos preditivos ou genéricos de exposição, em programa *PHED version 1.1*. Ele contém unidades de exposição para mais de 2.000 eventos monitorados e quantificados sob condições normais de uso. Portanto, quando do uso deste banco de dados, admi-ti-se que a exposição dos que manuseiam os praguicidas pode ser estimada através de cálculo que possui como base dado empírico disponível sobre os praguicidas em geral. Isto porque a exposição dos trabalhadores deve-se fundamentalmente, ao tipo de formulação e às atividades de manuseio que caracterizam um cenário específico - tipo de embalagem, método de mistura, carregamento e aplicação, e vestuário utilizado – e não tanto às propriedades químicas específicas das substâncias.

Os resultados desses estudos que constituem o banco de dados são agrupados em 5 categorias de forma a classificá-los de acordo com suas qualidades analíticas: os que abrangem a exposição de misturadores e carregadores, de aplicadores, de trabalhador que realiza as três atividades e dos sinalizadores de aeronaves.

São descritos os dados climáticos, vestuários e EPIs utilizados pelos indivíduos que participaram dos estudos, como também, a natureza da formulação e maquinaria utilizada na preparação das caldas e os equipamentos empregados na aplicação. Não são revelados os ingredientes ativos ou o nome das formulações envolvidas.

Os estudos de medida da exposição dérmica do PHED foram praticamente todos conduzidos pela técnica que utiliza absorventes para amostragem e mensuração do contato (*pads* ou *patch method*).

A unidade de exposição substituta pode ser obtida do programa em vários formatos: por unidade de tempo ou unidade de peso de ingrediente ativo manuseado, por uma combinação destes e/ou por área tratada. Além disso, a busca da unidade substituta pode ser realizada para qualquer conjunto de condições, mesmo quando o número de resultados de exposição é reduzido. Este programa também proporciona a realização de análises estatísticas.

Uma das maiores vantagens deste banco é que o sistema computadorizado permite a seleção das condições específicas para a análise e, assim, garante-se uma boa representação.

Em agosto de 1998 foi elaborado um manual guia, contendo os cenários básicos de exposição que compõe o programa, em forma de tabelas, com unidades substitutas de exposição total para a via dérmica e a inalatória. São 37 cenários de exposição divididos segundo o tipo de atividade, o equipamento utilizado e o tipo de formulação, como uma síntese do sistema (KEIGWIN,1998). Uma revisão do programa já se encontra pronta, versão 2.0, contendo a inserção de novos estudos, porém ainda não disponível para o público.

Quando não houver informações sobre a exposição com uso de EPI, ou quando quiser estimar a exposição sem o uso de EPI, utiliza-se os fatores de proteção estimados que incluem: para o uso de roupa adequada, uma redução de 50% da exposição das partes cobertas; para uso de luvas resistentes, uma redução de 90% da exposição das mãos; para o uso de máscara de proteção da poeira, uma redução de 80% da exposição inalatória; e, para a utilização de sistemas fechados de aplicação, trator com cabina, uma redução de 98% para ambas as vias de exposição, dérmica e inalatória.

Na tabela 2 descreve-se a composição das amostras do banco de dados PHED, para as várias formas de trabalho.

Tabela 2: Distribuição dos resultados das amostragens, PHEDatabase (adaptado de van HEMMEN, 1993)

Técnicas de aplicação	Número de amostragens
Aplicadores (aplicação direcionado para baixa)	
Motorizadas (veículos)	106
Tanque	5
Aplicação nebulizador - airblast	46
Aplicação aérea	45
Aplicação com pulverização manual (direcionada para acima e para baixa)	19
Espalhadeira	4
Mista (Miscellaneous)	57
Misturador + carregador + aplicador	224
Misturador + carregador	253
Bandeirinha	42

⇒ **Cálculo para a estimativa da exposição pela via dérmica e pela via inalatória**

Posteriormente à obtenção da unidade de exposição em miligramas por libra (ou quilograma) de ingrediente ativo manuseado, do banco de dados de modelo genérico, a dose de exposição total é estimada pela somatória da exposição pela via dérmica e pela via inalatória. Para o cálculo da exposição pela via dérmica e pela via inalatória é utilizada a fórmula da dose potencial média diária, considerando também a absorção por estas vias, que pode ser representada da seguinte maneira (figura 8):

Exposição dérmica/inalatória = $\frac{\text{unidade de exposição} \times \text{taxa de aplicação/frequência} \times \text{área tratada} \times \% \text{ absorção}}{\text{peso corpóreo (60 ou 70 kg/p.c.)}}$ em mg/kg p.c./dia	unidade de exposição dada em mg/Kg i.a. manuseado (dado substituto) taxa e frequência máxima de aplicação dada em kg i.a. uso/aplicação máxima (intensidade), número de hectares tratados por dia
---	--

Figura 8: Cálculo da dose média diária de exposição total (via dérmica/inalatória), empregado pela USEPA (adaptado de USEPA, 2000).

A unidade da exposição é derivada do PHED. Para a avaliação da exposição ocupacional de curta e de média duração, a taxa de aplicação e a frequência são obtidas ou retiradas do rótulo do praguicida. Para a avaliação da exposição ocupacional de longa duração, são utilizadas as taxas e frequência de aplicações médias, obtidas por levantamentos/pesquisas em campo.

A área tratada equivale ao número de hectares a serem pulverizados em um dia de trabalho. Geralmente, para a avaliação das exposições de curta e média duração, a USEPA utiliza a área máxima tratada, enquanto que, para a avaliação da exposição de longa duração, utiliza médias. Como a área tratada em um dia de trabalho pode variar muito segundo a cultura/lavoura, o equipamento de aplicação e a região geográfica, a obtenção de informações reais destes parâmetros pode melhorar a precisão (exatidão) da avaliação do risco ocupacional.

⇒ **Abordagem para o processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional**

A avaliação do risco toxicológico ocupacional se dá através de uma análise sequencial que envolve 3 etapas, figura 9, nas quais são requeridas informações mínimas para a avaliação do risco oferecido pelo praguicida à saúde do trabalhador.

Quando os dados não são satisfatórios do ponto de vista da segurança (risco inaceitável) para a aprovação do uso do praguicida na 1ª etapa da avaliação, passa-se à etapa seguinte, na qual são solicitadas informações complementares, mais específicas, e, assim, até a 3ª etapa (WORGAN, 1998; GHANTOUS, 2000).

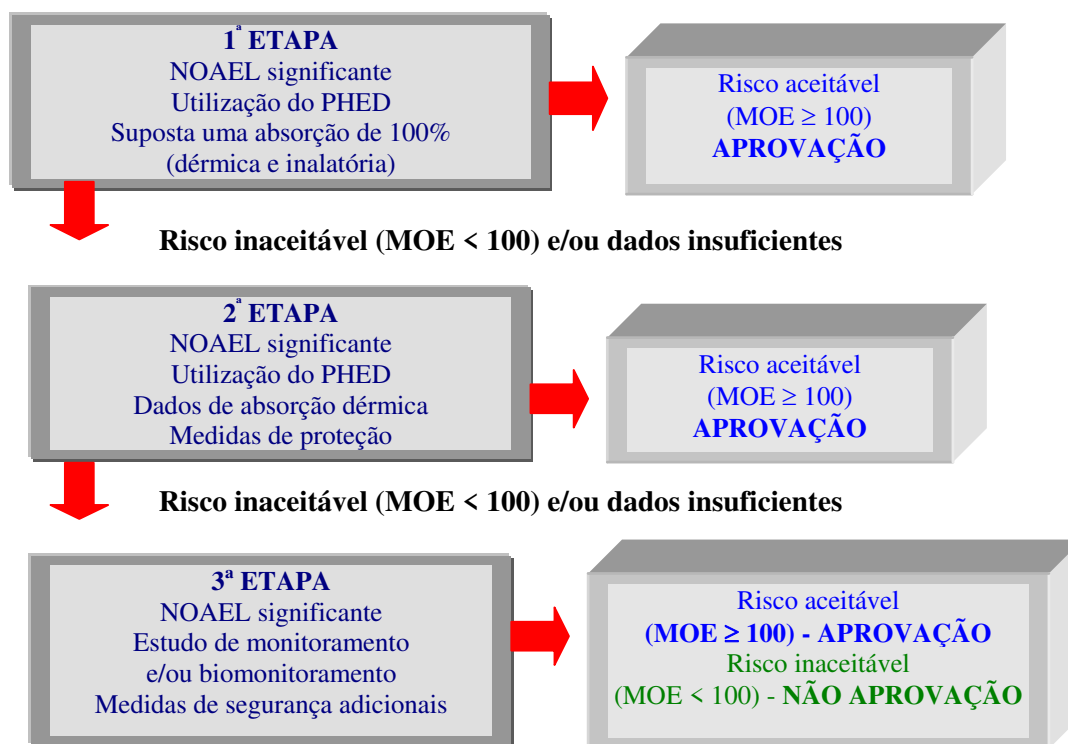


Figura 9: Abordagem por etapas (*tier approach*) para avaliação do risco toxicológico ocupacional, empregada pela USEPA (adaptado de WORGAN, 1998).

Na 1ª etapa deste processo, é utilizada para o cálculo da margem de segurança (MOS) ou de exposição (*Margin of exposure*, MOE), a dose média diária de exposição estimada para o trabalhador (utilizando, para o seu cálculo, a unidade de exposição de um modelo preditivo) e o NOEL e/ou NOAEL de um estudo de toxicidade julgado de maior significância.

Nesta primeira etapa da avaliação do risco toxicológico ocupacional, é assumido, para a estimativa de exposição, o cenário mais restrito da exposição, utilizando-se da abordagem pelo *worst case approach*, considerando: - a taxa máxima de uso do produto descrita no rótulo; - o tipo de formulação (líquido, pó, grânulo); - a forma de aplicação (pulverizador costal); área tratada (máxima); - o misturador/carregador e o aplicador, como sendo a mesma pessoa; - o uso de vestimenta imprópria para o trabalho ou pode-se também considerar o trabalhador vestindo camisa de mangas longas e calças compridas, com o uso ou não de EPI mínimo, luvas e máscara contra inalação de pó; - para o trabalhador profissional, 90 dias/ano de trabalho por período de 30 anos; - a penetração dérmica e absorção inalatória de 100%.

Na 2ª etapa do processo da avaliação do risco ocupacional, é utilizada para o cálculo da MS/MOE a dose média diária de exposição estimada para o trabalhador (utilizando para o seu cálculo a unidade de exposição de um modelo preditivo) como na 1ª etapa, porém, são adicionadas informações mais precisas sobre a absorção pela via dérmica e sobre o uso do produto (quando disponíveis), e o NOEL E/OU NOAEL de um estudo de toxicidade julgado de maior significância, além de poderem ser adicionadas medidas alternativas (descritas a seguir) que aumentem a segurança para o uso do praguicida. Portanto, nesta etapa são solicitadas:

- informações de penetração e/ou absorção dérmica: derivada experimentalmente de estudos *in vitro* (exemplares de epiderme humana e de ratos) e/ou *in vivo* (animais de experimentação), e
- informações de medidas alternativas opcionais de segurança viáveis, como: - a substituição da formulação líquida por pó suspenso/molhável, como medida para a redução da exposição; - o aumento do tamanho da embalagem do produto, para a redução da exposição (menor extensão de contato para o

misturador); - a utilização de embalagem solúveis em água; a utilização de aplicação com sistemas fechados (trator com cabina); - de número menor de operações de manuseio e/ou de aplicação.

Já na 3^a etapa do processo da avaliação do risco ocupacional é discutida a necessidade de realização do estudo de monitoramento e/ou biomonitoramento, para a quantificação da exposição ao praguicida em consideração (segundo suas recomendações de uso). Realizando, portanto, as medidas diretas de contato por dosimetria passiva e as amostra de material biológico.

De uma maneira geral, pode-se dizer que a realização de estudos de campo (monitoramento e/ou biomonitoramento) é apontada como necessária quando: - os cálculos de dose/nível de exposição estimada, com base nos dados substitutos do PHED, prevêem uma MS/MOE inaceitável; - deseja-se verificar as reais condições da exposição ao produto; - há muitas incertezas na avaliação do risco realizada; - a empresa quer avaliar o desenvolvimento de um novo produto, de uma nova apresentação e/ou embalagem, por exemplo.

⇒ Cálculo do risco ocupacional pela MS/MOE

A caracterização do risco, a combinação da toxicidade e da exposição, é traduzida em uma margem de exposição (MOE), que é derivada da divisão do NOEL E/OU NOAEL pela dose média diária de exposição estimada (figura 10). Uma MOE igual a 100 é freqüentemente reconhecida como adequada para a proteção do trabalhador (incluindo aqueles mais sensíveis) de um risco apreciável ou de efeitos deletérios para sua saúde.

$$\text{MOE} = \frac{\text{NOEL (mg/kg p.c./dia)}}{\text{Exposição estimada (mg/kg p.c./dia)}}$$

Figura 10: Cálculo da margem de exposição pela USEPA (adaptado de USEPA, 2000).

A exposição estimada é a somatória da dose média diária para as vias dérmica e inalatória.

Uma MOE igual ou maior que 100 será solicitada com base no perfil toxicológico do ingrediente ativo.

Este valor de 100 é baseado em uma margem de segurança de fator 10, para as variações interespecies (extrapolação da resposta de uma espécie para outra), *versus* um fator adicional de 10, para as variações intraespécie (por conta da sensibilidade entre indivíduos de uma mesma espécie), conforme proposto pela WHO (1994) e adotado pela USEPA.

A utilização da unidade de 10 para a extrapolação das variações intra-espécies e interespecies vêm de vários estudos de toxicocinética e toxicodinâmica em diversas espécies de animais (figura 11).

O uso de fatores adicionais de segurança será requerido dependendo da severidade dos efeitos tóxicos observados nos estudos mais críticos, ou da ausência da determinação de um NOEL ou, ainda, quando os resultados forem ou estiverem incompletos.

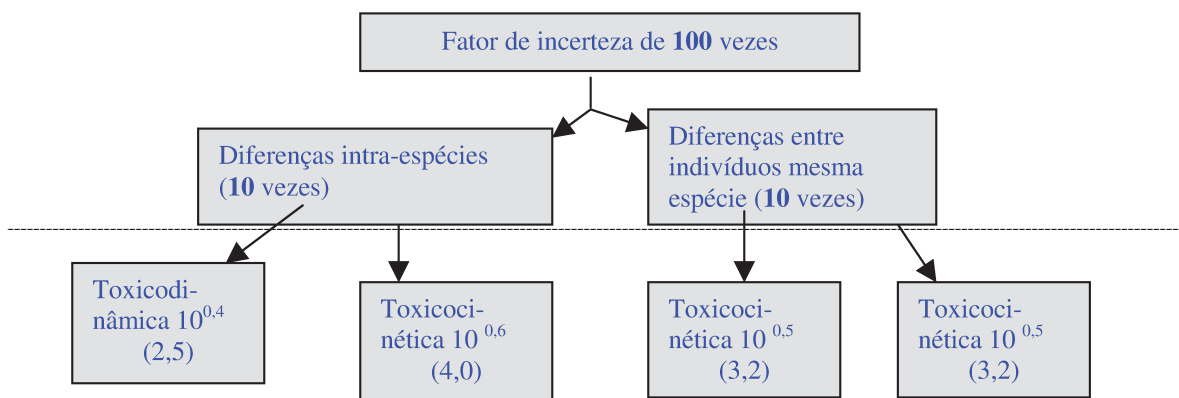


Figura 11: Fatores de segurança propostos pela OMS (adaptado de WHO, 1994).

Por fim, como já foi mencionado, a USEPA também vêm realizando a avaliação do risco ocupacional para os trabalhadores não envolvidos diretamente com o manuseio do praguicida, mas que entram em contato com seus resíduos na cultura, conforme descrito a seguir.

⇒ **Abordagem para a estimativa da exposição do trabalhador pós-aplicação e/ou tratamento da cultura ou da lavoura**

Os fatores que influem na exposição do trabalhador que participa da colheita, ou que adentra pela cultura após a aplicação do praguicida, são: o tipo de cultura, o tipo de atividade, o grau de contato; os resíduos e as quantidades (declínio, degradação); a habilidade do resíduo em se deslocar.

Neste caso, o cálculo da estimativa da dose/nível de exposição média diária é realizado apenas para a exposição pela via dérmica, uma vez que o praguicida já foi aplicado e o contato é com o residual encontrado na planta ou no solo. Desta forma, são considerados para o cálculo da estimativa da exposição: o fator de transferência, a quantidade de resíduo do praguicida e a duração da exposição.

O fator de transferência é derivado de estudos de monitoramento com trabalhadores envolvidos em atividades pós-aplicação, podendo também ser obtido de dados genéricos, quando disponíveis. A quantidade de resíduo nas plantas é obtida nos estudos disponíveis sobre resíduos ou é estimada.

O fator de transferência é baseado na atividade do trabalhador e não é específico da substância química, enquanto que a quantidade de resíduo é específico da substância química, por exemplo, dependente da degradação ou da dissipação da mesma no meio.

A duração da exposição é o período de tempo em que uma pessoa está comprometida com uma atividade que envolve o contato com o praguicida.

Esta avaliação da exposição e do risco do trabalhador na reentrada em área tratada não está incluída na harmonização internacional proposta pela OECD, pois ainda são poucos os estudos de quantificação desta exposição e muitos se encontram em processo de validação (USEPA, 1996a; OECD, 1997).

Recentemente, um grupo de estudos foi formado nos E.U.A., conhecido como *Agricultural Reentry Task Force*, para o desenvolvimento de um banco de dados genéricos, que possua dados de fatores de transferências para atividades diversificadas, para ser utilizado na avaliação da exposição de trabalhadores quando da reentrada nas áreas tratadas por praguicidas. Estes estudos estão sendo conduzidos com base nos protocolos de estudos elaborados para a quantificação da exposição dérmica e inalatória, de forma conjunta com a amostragem do deslocamento de resíduo foliar (USEPA, 1996b, 1996c; ARTF, 2000).

4.2.2.2. Abordagem da Comunidade Européia

Segundo LYNCH (1993), em janeiro de 1991, o Conselho da Comunidade Européia adotou o *Council Directive 91/414/EEC*, que regulamenta a comercialização de produtos protetores das culturas, estabelecendo as normas e procedimentos para a autorização de produtos de proteção às plantas pelos países membros. Nesta diretiva, uma substância ativa só poderá ser comercializada após estar listada no “*Annex I*” (listagem das substâncias ativas com registro e permissão de comercialização para uso). Para isso, deve ser realizada uma ampla avaliação, que aborda desde a eficácia declarada pelo registrante até o risco do uso da substância.

Quanto à segurança, para todos os aspectos do uso do produto, a avaliação deverá satisfazer às seguintes condições gerais:

- *o uso destes agentes, em consequência de sua aplicação, consistente com as boas práticas agrícolas, não proporcionará nenhum efeito danoso para a saúde do homem ou do animal, ou a lençóis d’água, nem nenhuma influencia inaceitável para o meio ambiente.*
- *os resíduos resultantes da aplicação de praguicidas consistente com as boas práticas agrícolas não proporcionarão nenhum efeito danoso para a saúde do homem ou do animal, ou a lençóis d’água, nem nenhuma influencia inaceitável para o meio ambiente, e devem poder ser medidos por métodos de uso geral,*

Segundo CHESTER (2000), o processo de avaliação do risco à saúde dos trabalhadores, na Comunidade Européia, engloba:

(1) as etapas de identificação do perigo, a avaliação da exposição e a caracterização do risco, conforme a figura 12.

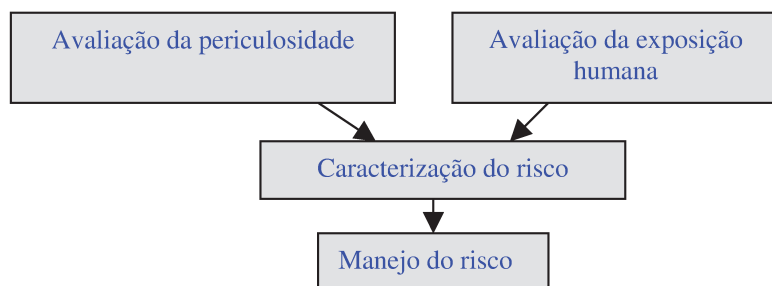


Figura 12: Processo de avaliação do risco ocupacional de praguicidas na Comunidade Européia (adaptado de CHESTER, 2000).

- para a avaliação do perigo, são identificadas as propriedades toxicológicas intrínsecas do praguicida, considerando a relação dose-resposta, e a provável ocorrência de efeitos adversos ao homem;
- para a avaliação da exposição ocupacional, são identificados os indivíduos em risco e a magnitude da exposição (vias de exposição dérmica e inalatória, uma vez que a via oral é, para a exposição do trabalhador agrícola, de menor importância quando medidas de higiene são tomadas);
- para a caracterização do risco é estabelecida a relação entre a toxicidade e a exposição. É necessária uma cuidadosa avaliação da quantificação desses parâmetros, juntamente com a avaliação do potencial de absorção pelas vias inalatória e dérmica;
- para o manejo do risco, são estabelecidas medidas mitigadoras, como avisos no rótulo/bula e de redução da exposição.

- (2) o conceito de nível de exposição aceitável para o trabalhador agrícola que manuseia os praguicidas (AOEL - *acceptable operator exposure level*),
- (3) a abordagem por etapas da avaliação do risco toxicológico ocupacional, e
- (4) a utilização de modelos preditivos de exposição e/ou de estudos para a quantificação da exposição e de biomonitoramento.

⇒ **Avaliação da toxicidade e dose-resposta significativa para o risco envolvido na exposição ocupacional.**

Na avaliação da toxicidade, relação dose-resposta, o conceito de nível limiar de dose para efeitos adversos (*threshold*), para a determinação do NOEL E/OU NOAEL, é utilizado para a maior parte dos alvos de toxicidade (*endpoints*) (RAAT *et al.*, 1997).

O nível de exposição ocupacional aceitável para o trabalhador agrícola (AOEL) é, portanto, obtido através da aplicação de um fator de segurança sobre o NOEL e/ou NOAEL indicado como de maior significância para essa exposição, conforme a figura 13.

$$\text{Nível de exposição aceitável (AOEL)} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{FS}}$$

Figura 13: Determinação de nível de exposição ocupacional aceitável - AOEL (adaptado de CHESTER, 2000).

Para a determinação deste nível de exposição ocupacional é frequentemente empregado na Europa o fator de segurança (FS) de 25 [10 (para as variações interespecies) *versus* 2,5 (para as variações intra-espécies)].

O fator de segurança utilizado, que conta para as variações intra-espécies, é reduzido a 2,5 para trabalhadores ocupacionalmente expostos, pois se considera que estes são uma sub-população homogênea, que exclui as crianças, os idosos e/ou os enfermos. Entretanto, para a avaliação do risco dos *bystanders*, é utilizado o fator de segurança de 100 (10 *versus* 10, para as variações intra e interespecies).

O nível de exposição ocupacional aceitável (AOEL), é previsto na *Directive 91/414/EC* e definido como *a quantidade máxima de uma substância ativa à qual o operador pode se expor sem qualquer efeito adverso à sua saúde* (LYNCH, 1993).

Os estudos toxicológicos selecionados para a determinação dos AOEL's são:

- AOEL para a exposição aguda: investigação de potencial neurotóxico ou teratogênico;
- AOEL para a exposição de média duração, períodos em torno de três meses: estudos sobre-agudos, subcrônicos, teratogênicos ou de multigerações;
- AOEL para a exposição por períodos prolongados: estudos crônicos.

O emprego dos AOEL's será:

- AOEL para a exposição aguda: quando for esperado ocorrer uma única exposição, por exemplo, para a avaliação do risco do *bystander*;
- AOEL para a exposição de média duração: quando forem esperadas exposições sazonais, de até 3 meses (mais utilizado).
- AOEL para a exposição por períodos prolongados: quando forem esperadas exposições crônicas, contínuas, por mais que três meses.

⇒ **Avaliação da exposição ocupacional (misturador + carregador /aplicador), o emprego de modelos preditivos na obtenção da unidade de exposição potencial**

Segundo van HEMMEN e BROUWER (1997), para o propósito de registro de praguicidas, a avaliação da exposição deveria ser baseada nos dados mais apropriados, que seriam os resultados de estudos para quantificação da exposição do trabalhador nas atividades de mistura e carregamento, e de aplicação, e nas condições específicas de campo, não apenas para combinação de substância ativa *versus* cultura tratada, mas também, para o tamanho da área tratada, o equipamento de aplicação utilizado e os métodos de trabalho.

Uma vez que estas variáveis podem variar entre regiões, de um dia para outro, um estudo representativo deveria conter ao menos 10 a 20 mensurações individuais de exposição, em diferentes fazendas, em diversas áreas (localidades) e para variados equipamentos, de acordo com tratamento proposto. E, quando o registro requerido do praguicida propõe sua utilização em várias culturas, também podem ser necessárias informações sobre a exposição para cada tipo de cultura.

Tal estudo requereria um desenho cuidadoso e seria muito dispendioso, se tivesse que ser realizado para cada produto novo inserido no mercado. Tal investimento só é praticado a partir de uma análise do potencial econômico envolvido - importância do praguicida para o combate de uma praga. Por outro lado, os vários estudos isolados já realizados, tornaram-se de grande valia para a avaliação dos níveis de exposição para agentes, diferentes daquele em estudo. Dessa maneira, a construção de bancos de dados, com resultados de estudos de quantificação da exposição para vários cenários, tornou-se um importante passo, perfazendo hoje a base da avaliação da exposição ocupacional a praguicidas na Comunidade Européia.

Ainda segundo os autores, vários estudos de campo têm sido realizados com diversas técnicas de aplicação, sob várias condições agrícolas e climáticas, utilizando um grande número de praguicidas em diferentes formulações. A exposição a material pulverizado ou pó, como já foi comentado anteriormente, não será determinada pela substância ativa. Variáveis como a quantidade de substância manuseada e a forma e

dimensão do equipamento de aplicação, como também as condições climáticas, como a direção e a velocidade dos ventos, são fatores importantes na determinação da exposição. Isto tem levado à conclusão de que os resultados dos estudos de monitoramento conduzidos em campo para a quantificação da exposição a uma determinada substância serão relevantes para outra substância, se esta for utilizada em condições comparáveis. Este fato tem levado à definição de cenários de exposição similares (modelo preditivo ou genérico).

Essa é a hipótese básica para a extrapolação de resultados de exposição de um produto dos vários bancos de dados de exposição que têm sido empregados na Comunidade Européia a outro.

Em um banco de dados de modelos preditivos os dados mínimos necessários para a determinação da equivalência do cenário, são: o tipo de formulação, a embalagem (tipo e tamanho), o método de aplicação, a intensidade e a extensão da aplicação, o tipo de roupa utilizada, os EPI's e o clima.

Podem ser encontrados na Europa vários bancos de dados de modelos preditivos de exposição. No passado três modelos foram propostos, que continuam sendo utilizados até o presente momento no processo de avaliação do risco para o registro de praguicidas: o modelo inglês, o alemão e o holandês.

O modelo inglês tem como base estudos realizados principalmente pelo governo e outros pela indústria local. O modelo alemão é composto de estudos realizados pela indústria. O modelo holandês é baseado na revisão de variados estudos publicados na literatura. Portanto, a composição dos bancos de dados é totalmente diferente. Os estudos realizados pela indústria geralmente visam ao registro de produtos, realizados estritamente conforme as instruções de rótulo com relação ao uso de EPI e as medidas de segurança. Estes estudos em geral não são publicados na literatura e, portanto, não fazem parte do banco de dados do modelo holandês.

Para que a realização da avaliação da exposição ocupacional fosse harmonizada por toda a Europa, utilizando-se de mesmas informações, teve-se que relevar as diferenças encontradas nos países membros em relação às condições existentes como, os aspectos

agrícolas, os climáticos e o uso diferenciado de equipamentos nas aplicações. Foi então prevista pela Comissão Europeia a necessidade de reavaliar os vários bancos de dados de modelos preditivos existentes e construir um novo, o EUROPOEM, que integrou estudos e resultados dos modelos inglês e alemão, e ainda adicionou outros estudos realizados no perímetro da Europa, sofrendo constantes atualizações.

Dessa maneira, o banco de dados EUROPOEM vem sendo desenvolvido por um grupo de especialistas, que inclui representantes de governos, da indústria e da academia.

Outros aspectos dos modelos preditivos incluem:

- Modelo inglês (*UK model*) -

Segundo van HEMMEN (1993), a unidade de exposição, expressa neste modelo, é em peso ou volume de formulação ou do líquido de pulverização, pelo tempo. Uma vez que a maioria dos dados que compõem este banco provém de estudos não publicados, conduzidos pelo governo, e outros pela indústria, nenhuma informação é fornecida em relação à natureza das técnicas da quantificação da exposição.

Para a exposição dérmica, é considerada a exposição potencial total (não há dados de exposição segregados para as partes do corpo); já para a exposição inalatória, não está claro se a exposição a partículas inaláveis é referente à porção respirada (inspirada e expirada) ou apenas à inspirada.

Estão disponíveis informações suficientes para as atividades de mistura e carregamento de equipamentos com produtos líquidos e para a aplicação através de técnicas de pulverização com e sem tratores. Os resultados quantitativos da exposição (unidades de exposição) são tabulados em oito classes e o limite superior de cada classe é utilizado como dado substituto (percentil 75).

Outros dados deste modelo preditivo de exposição, incluem:

- O tempo para mistura + carregamento é de uma hora e o tempo de aplicação é de 6 horas, para um dia de trabalho.

- Para aplicações com veículo, pulverizações de solo e culturas baixas, a área tratada considerada é de 50ha/dia, e para pulverizações de culturas de maior porte (altas) é de 30ha/dia. A área máxima considerada para tratamentos com equipamentos de pulverização manual é de 1ha/dia.
- A exposição do misturador + carregador é dependente apenas do número de operações realizadas. A exposição inalatória para formulações líquidas é geralmente considerada abaixo do limite de detecção (<LOD) e, para pó molháveis, é de 0,1mg por operação. A exposição dérmica é expressa em volume da formulação, é considerada virtualmente restrita às mãos, e as informações são apenas para os produtos líquidos.

Na prática, informações suficientes estão apenas disponíveis para dados substitutos que distingam os vários volumes de calda para aplicações tratorizadas de culturas de médio e grande porte (tabela 3).

Tabela 3: Exposição potencial de trabalhadores durante aplicação em pulverização (percentil 75) – modelo inglês - UKPOEM (adaptado de van HEMMEN, 1993)

Técnica de aplicação	Unidade de exposição substituta (ml/h)	
	Inalatória	Dérmica
Pulverização com veículo com cabina, solo e plantas rasteiras.		
Bico hidráulico	0,01	10
Atomizador de disco rotatório	0,005	2
Pulverização com veículo sem cabina, plantas de médio porte.		
Volumes de aplicação:		
500l/ha	0,05	400
100l/ha	0,02	50
50l/ha	0,02	20
Pulverização manual (campo aberto)		
Bico hidráulico	0,02	50 (p/ baixo)
Atomizador de disco rotatório	0,01	20 (p/ baixo)
	0,01	50 (p/ cima e lados)

- Modelo alemão (*German ou BBA-model*) (LUNDEHN et al, 1992) -

A quantificação da unidade de exposição neste modelo é expressa em peso de ingrediente ativo de contato por peso de ingrediente ativo manuseado.

Nos estudos que compõem o banco de dados, a exposição dérmica foi avaliada pela técnica que utiliza absorventes para a amostragem e a mensuração do contato (*pads* ou *patch method*) e pela lavagem das mãos. Já a mensuração da exposição inalatória foi realizada através da coleta de partículas de tamanhos de até 20µm, juntamente com vapor, por coletores individuais. Na interpretação dos dados, a média de ventilação pulmonar foi assumida ser da ordem de 1,75m³/h.

Além disso, na avaliação da exposição dérmica, nos estudos de monitoramento para quantificação da exposição, as amostras de exposição do corpo foram separadas em 3 partes, a saber, exposição da cabeça, das mãos e do restante do corpo, e no banco os resultados são apresentados para cada parte. Desta forma é possível realizar a redução da exposição através de recomendações de medidas específicas de proteção, como, por exemplo, utilização de EPI específico para uma das partes. Também são apresentadas as estimativas da eficiência dessas medidas.

No cálculo da exposição total, para o tipo de atividade e a via de exposição, é necessário somar os resultados da exposição de cada parte medida, conforme demonstrado na figura 14, a seguir:

$D = D_{m(m)} + D_{m(rc)} + D_{m(c)} + D_{a(m)} + D_{a(rc)} + D_{a(c)}$ $I = I_m + I_a$ $O = O_m + O_a$	D, I e O = exposição dérmica, inalatória e oral, respectivamente; _m = misturador e _a = aplicador; _(m), _(rc) e _(c) = mãos, restante do corpo e cabeça, respectivamente.
---	--

Figura 14: Determinação da estimativa da exposição, BBA model (adaptado de LUNDEHN *et al.*, 1992).

A exposição oral, na prática, não é considerada nos estudos de campo, entretanto, se o tamanho das partículas de uma formulação praguicida específica requiser (ingestão de partículas não respiráveis), esta medida pode ser realizada.

A unidade de exposição é expressa como uma **dose intermediária** entre a dose potencial (no meio, passível de contato) e a dose aplicada (realmente em contato com as barreiras externas), uma vez que a pele abaixo da vestimenta é considerada não estando diretamente exposta (normalmente a vestimenta é representada por camiseta de mangas curtas, calção e sapatos).

Os dados da exposição são agrupados segundo as técnicas específicas de manuseio, e são calculadas as médias geométricas para cada grupo (tabela 4).

Tabela 4: Unidades de exposição potencial (médias geométricas e percentil 90) de trabalhadores que manuseiam praguicidas, modelo alemão (adaptado de van HEMMEN, 1993).

Técnicas de aplicação	Inalação	Valores substitutos de exposição (mg/kg i.a.)*.		
		Dérmica		
		Cabeça	Mãos	Corpo
Misturador e carregador / formulação líquida				
Com veículo	0,0006 [0,0054]	-	2,4 [50]	-
Manual	0,05 [0,10]	-	205 [1195]	-
Misturador e carregador / formulação pó molhável				
Com veículo	0,07 [0,55]	-	6,0 [14,3]	-
Manual	0,83 [2,4]	-	50	-
Misturador e carregador / formulação grânulo				
Com veículo	0,008 [0,24]	-	2,0 [5,6]	-
Manual	0,02 [0,06]	-	21 [122]	-
Aplicador / formulações líquidas - Aplicações para cima (culturas porte médio/altas)				
Com veículo	0,018 [0,12]	1,24 [5,86]	0,66 [4,44]	9,6 [40,4]
Manual	0,27 [1,21]	4,8 [63,8]	11 [66,4]	25 [426]
Aplicador / formulações líquidas - Aplicações baixas (solo e plantas rasteiras)				
Com veículo	0,001 [0,006]	0,06 [1,07]	0,38 [3,54]	1,6 [12,7]

* a área média a ser tratada em 1 dia de trabalho é assumida ser de 8ha para aplicações de culturas de porte médio e de 20ha para solo e plantas rasteiras, com equipamento motorizado (trator). Em situações nas quais a pulverização é realizada com equipamento manual, a área assumida é de 1ha/dia trabalho.

- Modelo holandês (*Dutch model*) (van HEMMEN, 1992; van HEMMEN, 1993).

Poucos são os estudos de monitoramento da exposição ocupacional realizados na Holanda. Assim, para o registro dos praguicidas nesse país, foi desenvolvido um banco de dados de modelos preditivos baseado em estudos publicados na literatura, considerando o perfil local de uso desses agentes.

Neste banco de dados, a unidade de exposição é dada em volume ou peso da formulação – de calda ou do pó - por tempo de emprego. Os resultados obtidos através de amostradores estacionários de contaminantes atmosféricos foram considerados inadequados, porém aqueles obtidos com coletores individuais (respiradores) foram aceitos para a inclusão no modelo. Na utilização dos resultados para o cálculo da estimativa da exposição, considera-se a taxa média de ventilação respiratória da ordem de 1,25m³/h.

Uma vez que foram poucos os estudos de mensuração da exposição dérmica obtidos, todos foram considerados. Entretanto, como a exposição das mãos é considerada como fundamental para a exposição total ocupacional, maior exigência foi adotada na seleção dos resultados para esta medida.

Os resultados coletados na literatura foram então agrupados e são apresentados para misturador e carregador, para aplicador (valor final de percentil 90) e para um mesmo trabalhador que exerça as três funções. Estes dados substitutos de exposição estão apresentados na tabela 5.

A exposição real de contato para o misturador/carregador foi assumida estar entre 50 e 100% da dose potencial (mensurada), uma vez que poucos dados foram obtidos para a distribuição dos praguicidas sobre o corpo, já para o aplicador, considera-se que 50% seja uma porcentagem bastante conservadora para a maioria das técnicas de aplicação.

Foi observado que a exposição inalatória era maior nos estudos realizados em ambientes fechados do que nos abertos, isto pareceu pouco provável e foi atribuído ao reduzido número de estudos e às diferenciadas técnicas e equipamentos utilizados (Tabela 5).

O período de trabalho considerado para a mistura e o carregamento é de 1 hora, para a aplicação motorizada é de 6 horas e para a aplicação por técnicas manuais é de 4 horas por dia.

Tabela 5: Unidades de exposição substitutas para misturador, carregador e aplicador (percentil 90), modelo holandês (adaptado de van HEMMEN, 1993).

Técnicas de aplicação	Unidades substitutas de exposição	
	Inalação	Dérmica
Misturador e carregador (mg formulação/h)		
Formulação líquida	0,02	300
Formulação sólida	15	2000
Aplicador (mL calda/h)		
Aplicação direcionada p/ baixo		
Equipamento c/ veículo s/ cabina	0,025	10
Equipamento aéreo	0,005	10
Aplicação culturas porte médio/altas (direcionado p/ cima)		
Equipamento c/ veículo s/ cabina	1	250
Aplicações externas (campo)		
Manual	0,5	200
Misturador + carregador e aplicador (mL calda/h)		
Aplicações internas (ambiente fechado)		
Manual	0,2	200

- Modelo EUROPOEM (EUROPOEM, 1996; van HEMMEN, 1997 e 2001).

Os estudos selecionados para compor o EUROPOEM foram e são considerados de acordo com os critérios que refletem a qualidade da documentação, o desenho do estudo, a metodologia adequada, o número de réplicas utilizadas e os elementos de garantia e de controle de qualidade dos estudos (QA/QC).

Os resultados dos estudos de quantificação de exposição são então combinados em grupos de acordo com o uso comparável dos praguicidas.

São, portanto, resultantes do banco de dados, valores típicos substitutos (*surrogate data*) de exposição, os quais são escolhidos pelo uso do agente em consideração, como também, na quantidade de dados para seleção. Por exemplo, para grupos com número grande de dados (mais de 50-100 valores resultantes determinados), de variados estudos (10 ou mais), é utilizado o percentil 75, se a exposição puder levar a efeitos crônicos. Para grupos com menor número de dados resultantes, um valor substituto mais conservador percentil 90 é assumido, ou ainda, quando o grupo contiver um reduzido número de resultados (15-20 ou menos valores resultantes de três ou menos diferentes estudos), os dados são descritos como inadequados.

Outras especificações do banco de dados (programa EUROPOEM I) incluem:

- resultados de unidades de exposição para variadas técnicas de aplicação (pulverizador de barra para tratores, pulverizador costal, pulverizador aéreo - aeronave);
- exposição dérmica e inalatória - dados de mensurações através de técnica com absorventes (*patch method*), de dosimetria do corpo todo (*whole body*), de dosimetria individual para exposição inalatória ou de coletores fixos de ar;
- possibilidade de determinação do cenário; análise estatística dos valores e sumários de exposição;
- utilização para estabelecer o desenho de novos estudos de exposição; prever exposições; validar metodologias de quantificação; avaliar o risco ocupacional; comparar técnicas de aplicação; autorizar produtos; definir a necessidade de EPI ou de outra medida mitigadora.

Atualmente o EUROPOEM II expande o objetivo inicial do projeto e essa segunda fase, está incluindo, no banco de modelos preditivos, dados de exposição para os *bystanders* e trabalhadores de reentrada na área tratada (EUROPOEM, 2001).

Nas tabelas 6, 7 e 8 a seguir estão sintetizados os valores substitutos derivados de todos os resultados incluídos no modelo EUROPOEM. Estes dados estão separados em categorias: misturador/carregador apenas, aplicador e trabalhador que exerce as três funções, designados de acordo com fatores como o tipo de formulação, o tipo de equipamento e as técnicas de aplicação (volume e direcionamento da pulverização).

Tabela 6: Dados substitutos separados para **misturador/carregador**, EUROPOEM (EUROPOEM, 1996).

Tipo de formulação	Equipamento de aplicação	Via de exposição	Unidade de exposição
			potencial (mg/kg i.a.)
Pó molhável (PM)	Tratorizado (todos os tipos)	Mãos	100 (indicativo)
		Dérmica (corpo + mãos)	100 (indicativo)
		Inalação	1 (indicativo)
	Manual (todos os tipos)	Mãos	prejudicado
		Dérmica (corpo + mãos)	-
		Inalação	prejudicado
Grânulo molhável (GM)	Tratorizado (todos os tipos)	Mãos	1 (indicativo)
		Dérmica (corpo + mãos)	2 (indicativo)
		Inalação	0,1 (indicativo)
	Manual (todos os tipos)	Mãos	prejudicado
		Dérmica (corpo + mãos)	prejudicado
		Inalação	0,1 indicativo
Líquido	Tratorizado (todos os tipos)	Mãos	20
		Dérmica (corpo + mãos)	20
		Inalação	0,005
	Manual (todos os tipos)	Mãos	120
		Dérmica (corpo + mãos)	130
		Inalação	0,1 (indicativo)

Indicativo = valor de baixa confiabilidade.

Tabela 7: Dados substitutos separados para **aplicador**, EUROPOEM (EUROPOEM, 1996).

Direção da aplicação	Equipamento de aplicação	Via de exposição	Unidade de exposição potencial (mg/Kg i.a.)	Unidade de exposição potencial (ml/h)
P/ baixo	Tratorizado	Mãos	2	2
		Corpo (- mãos)	0,6	0,7
		Dérmica (corpo + mãos)	3	2
		Inalação	0,008	0,01
P/ cima	Tratorizado (< 400l/ha)	Mãos	9,5	2
		Corpo (- mãos)	65	15
		Dérmica (corpo + mãos)	80	19
		Inalação	0,05	0,01
P/ cima	Tratorizado (> 400l/ha)	Mãos	12	17
		Corpo (- mãos)	56	70
		Dérmica (corpo + mãos)	70	90
		Inalação	0,03	0,04
P/ cima	Manual (todos tipos)	Mãos	65 (indicativo)	prejudicados
		Corpo (- mãos)	1100 (indicativo)	prejudicados
		Dérmica (corpo + mãos)	1200 (indicativo)	prejudicados
		Inalação	1 (indicativo)	prejudicados
P/ baixo	Manual (todos tipos)	Mãos	100	6
		Corpo (- mãos)	250	24
		Dérmica (corpo + mãos)	300	24
		Inalação	0,01	0,0004

Indicativo = valor de baixa confiabilidade.

Tabela 8: Dados substitutos separados para **misturador/carregador + aplicador**, EUROPOEM (EUROPOEM, 1996).

Tipo de formulação	Equipamento de aplicação	Via de exposição	Unidade de exposição potencial (mL/H)
Líquido	Tratorizado (p/ baixo)	Mãos	10
		Corpo (- mãos)	15
		Dérmica (corpo + mãos	30
		Inalação	0,02
	Manual (ambiente fechado)	Mãos	1350 (indicativo)
		Corpo (- mãos)	130 (indicativo)
		Dérmica (corpo + mãos	1370 (indicativo)
		inalação	0,3 (indicativo)

Indicativo = valor de baixa confiabilidade.

Em relação aos fatores de redução da exposição, o EUROPOEM propõe: (1) para o uso de vestimenta adequada - assumir 50% de redução da dose potencial (dérmica); (2) para o uso de EPI – utilizar o coeficiente de redução da exposição de 0,1 (a dose real correspondendo a 10% da dose potencial).

⇒ **Cálculo da estimativa da dose absorvida pela via dérmica e pela via inalatória**

A estimativa da dose total absorvida após a exposição ter ocorrido deve ser calculada segundo a equação a seguir, figura 15:

$$DA = \frac{[ED \times AP] + [EI \times AI]}{70}$$

DA = dose absorvida em unidades de mg/kg p.c./dia
ED = exposição dérmica em mg de i.a./dia
AP = absorção ou penetração dérmica em % i.a./dia
EI = exposição inalatória em mg de i.a./dia
AI = absorção inalatória em % de i.a./dia
Denominador é o peso corpóreo (assumido indivíduo de 70 kg).

Figura 15: Cálculo da dose absorvida, realizado pela Comissão Europeia (adaptado de CHESTER, 2000).

Este cálculo considera, portanto, a absorção pelas vias de exposição dérmica e inalatória, ou seja, é referente à dose interna biodisponível.

Para a derivação da dose média diária de exposição dérmica e inalatória, é utilizada a unidade de exposição dérmica e inalatória obtida de um dos bancos de dados de modelo preditivo, extrapolada para equivaler à área estimada de tratamento e às taxas de aplicação.

⇒ **Abordagem para o processo da avaliação do risco toxicológico ocupacional**

Segundo CHESTER (2000) na regulamentação de praguicidas pela Comunidade Européia, é utilizada, para a avaliação do risco toxicológico ocupacional, a abordagem por etapas, conforme descrito na figura 16.

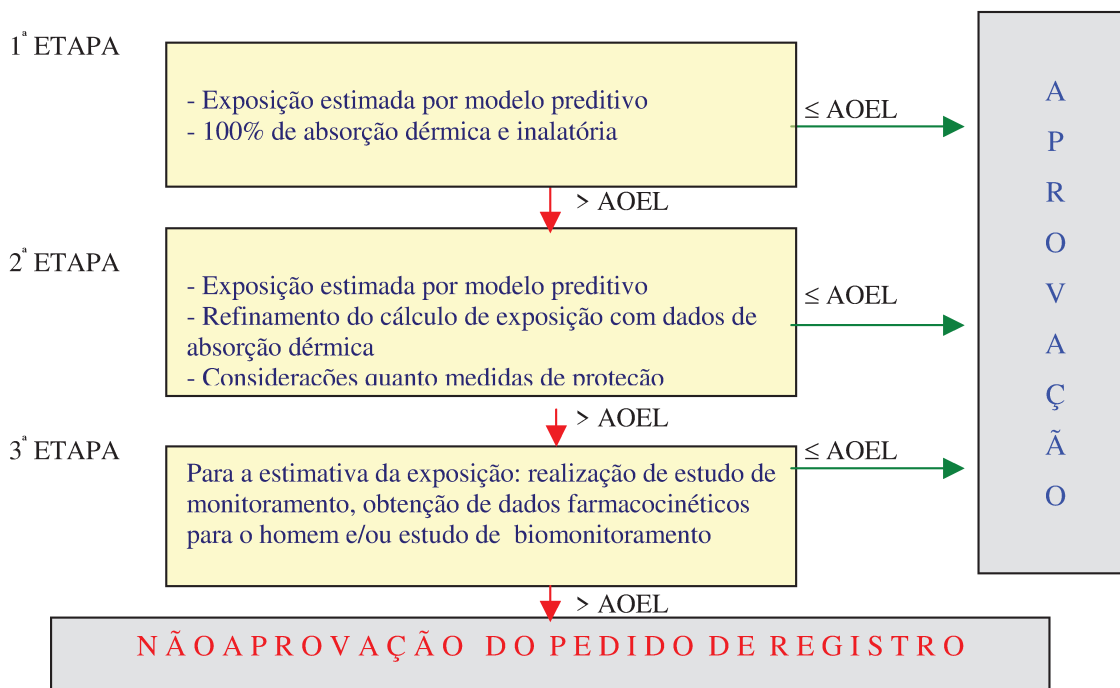


Figura 16: Abordagem da avaliação da exposição e de risco ocupacional por etapas realizada na Comunidade Européia (adaptado de van HEMMAN & BROUWER, 1997).

Na 1ª etapa, a abordagem da avaliação é altamente conservadora, pois, para a estimativa da dose ou do nível de exposição ocupacional, utiliza a unidade de exposição derivada de modelo preditivo e, ainda: 100% de absorção dérmica e inalatória e não é considerada a utilização de EPI's.

O praguicida que satisfaz à avaliação na 1ª etapa apresenta risco insignificante durante manuseio. Na 2ª etapa do processo, informações adicionais são acrescentadas à avaliação do risco para o refinamento da mesma, e utiliza-se:

- da mesma maneira que na 1ª etapa, uma estimativa conservadora pontual da exposição através de uma análise determinística dos dados de unidades de exposição do banco de modelos preditivos;
- dados sobre a absorção ou penetração dérmica do ingrediente ativo, obtidos dos resultados de ensaios *in vivo* e/ou *in vitro*;
- fatores de proteção na ausência e presença do uso de EPI's. Por exemplo, no cálculo da exposição do trabalhador protegido com o uso de luva, a unidade de exposição para as mãos é multiplicada pelo fator de redução de contato de 0,1.

Outras possibilidades de refinamento das informações das variáveis relacionadas com a exposição, na 2ª etapa, incluem: - obtenção de valores mais adequados para a assumida absorção inalatória de 100%, altamente conservadora, através de informações da distribuição do tamanho de partículas e das frações inaláveis, sendo muitas vezes possível utilizar fator de absorção de 10%; - uso de fatores de proteção para retenção pela via inalatória, por exemplo, substâncias voláteis podem ser apenas parcialmente retidas, com uma porção significativa do inalado sendo exalado, neste caso, é assumida apenas a retenção de 50%; - considerar que a maior parte da exposição inalatória provavelmente se constitui de uma ingestão oral, dessa maneira, seria adequado fazer um ajuste desta exposição inalatória para a biodisponibilidade oral.

Na 3ª etapa é relevada a necessidade de realização de estudo para a mensuração da exposição por monitoramento, quando:

- não há dados adequados disponíveis nos bancos de dados de modelos preditivos genéricos,
- são propostos novos métodos de mistura e/ou aplicação de praguicidas.

A Comissão Européia considera, portanto, que a geração de novos dados de exposição para *atividades de campo convencionais*, de cenários equivalentes aos já existentes nos bancos de modelos preditivos, não melhorará ou refinará a avaliação do

risco. Todavia, se os dados de um novo estudo poder ser utilizado de forma isolada e proporcionar uma determinação real de específicas condições da exposição, este poderá ser solicitado.

Já os estudos de biomonitoramento podem aperfeiçoar a avaliação do risco ocupacional através da mensuração da dose absorvida e estimativa da dose potencial de exposição.

Segundo a Comissão Européia, as vantagens da realização de estudos de biomonitoramento com voluntários humanos são grandes, pois:

- as diferenças no metabolismo inter-espécies é grande, e ainda há muitas incertezas e dificuldades nas extrapolações dos resultados de estudos experimentais, nos quais são administradas doses altas em animais, para as exposições à baixas doses do homem;
- permitem relacionar a dose interna com a dose potencial de contato (barreira externa);
- podem averiguar as vias de exposição ocupacional mais importantes (oral/dérmica/inalatória), como uma exposição total.

Mas a Comissão enfatiza também a necessidade da aprovação ética para a condução desses estudos - *Declaração de Helsinki*.

⇒ Cálculo do risco ocupacional através do coeficiente de risco

Para o cálculo do coeficiente de risco (figura 17), nas exposições subcrônicas ou crônicas, utiliza-se um AOEL derivado de NOEL e/ou NOAEL mais significativo para a via e a extensão da exposição.

$\text{Coeficiente de risco} = \frac{DA}{AOEL}$	DA = dose absorvida estimada AOEL = nível de exposição aceitável para o trabalhador
---	---

Figura 17: Cálculo geral do coeficiente de risco, realizado pela Comissão Europeia (adaptado de CHESTER, 2000)

Para a avaliação da exposição, considerando-se apenas a dose potencial de contato (abordagem por vias específicas) e não os fatores de absorção têm-se:

$\text{Coeficiente de exposição} = \frac{ED}{AOEL_d} + \frac{EI}{AOEL_i} + \frac{EO}{AOEL_o}$	ED = exposição dérmica em unidades de mg/kg p.c./dia EI = exposição inalatória (mg/kg p.c./dia) EO = exposição oral (mg/kg p.c./dia) AOEL's - para cada via e extensão específica de exposição
---	--

Figura 18: Cálculo geral do coeficiente de exposição, realizado pela Comissão Europeia (adaptado de CHESTER, 2000)

Um coeficiente de risco $\leq \sim 1$ será aceitável, pois indicará que o AOEL não foi excedido.

4.2.2.3. Comparação das abordagens dos E.U.A e da Comunidade Européia

Como pôde ser observado, tanto nos E.U.A como na Comunidade Européia, a avaliação da exposição e a do risco ocupacional são parte integrante da avaliação do risco para o registro de praguicidas, que é realizada na pré-comercialização desses produtos, ou quando de sua reavaliação, objetivando garantir a segurança para o trabalhador que manuseia e aplica os produtos, de acordo com sua proposição de uso (LYNCH, 1993; USEPA, 1999).

De uma forma geral, segundo a harmonização internacional proposta pela OECD (1997), tanto os E.U.A. quanto nos países membros da Comunidade Européia, a avaliação do risco ocupacional é realizada através de uma abordagem que considera o processo por etapas, nos quais são analisados os dados mínimos solicitados de toxicidade e exposição para o registro dos produtos, e, dependendo da segurança (caracterização do risco) que o produto apresentar para o trabalhador, são considerados desnecessários dados adicionais.

- Os processos de avaliação do risco, nos E.U.A. e na C.E., englobam:

- (1) a identificação do perigo e a relação dose-resposta - em que é considerado em suas avaliações o estudo de maior significância para a exposição ocupacional e utilizado o conceito *threshold* (NOEL E/OU NOAEL);
- (2) a avaliação da exposição - em que se utiliza para a estimativa da exposição, primeiramente os dados de um banco de modelos preditivos, para a obtenção de dados substitutos/equivalentes e se for julgado necessário, é realizado o monitoramento e/ou biomonitoramento dos trabalhadores;
- (3) na caracterização do risco, nos E.U.A, o risco é calculado pelo MOE (considerando um FS de 100) e na C.E., é estabelecido um nível aceitável para o trabalhador (AOEL), considerando FS = 25, e é então calculado o coeficiente de risco.

A comparação e a discussão dos dados requeridos para a avaliação da toxicidade foi realizada por KOTAKA (2000) e observado que tanto nos E.U.A. quanto na Comunidade Européia não há diferenças quanto ao pacote mínimo a ser apresentado para o processo de avaliação toxicológica de praguicidas. É importante ressaltar que os próprios estudos do pacote seguem protocolos similares, harmonizados internacionalmente (tabela 18).

Tabela 9: Protocolos dos estudos mínimos requeridos, recomendações OECD, solicitados pela USEPA e Comissão da Comunidade Européia.

Estudo	OECD	USEPA	Comissão C.E.
Toxicocinéticos	IIA 5.1	Série 870	Série 5.1
Agudos, de Irritabilidade e de sensibilização	IIA 5.2	Série 870	Série 5.2
Subcrônicos	IIA 5.3	Série 870	Série 5.3
Mutagênicos/Genotóxicos	IIA 5.4	Série 870	Série 5.4
Crônicos/carcinogênicos	IIA 5.5	Série 870	Série 5.5
Reprodução/desenvolvimento	IIA 5.6	Série 870	Série 5.6

Fonte: *OECD Dossier Guidance* – Março 2001

Ainda, na avaliação dos dados de toxicidade, é comum ao processo nos E.U.A. e na Comunidade Européia analisar os dados toxicológicos buscando níveis de não-efeito observado estabelecidos em estudos de maior significância para a via e a forma de exposição ocupacional prevista, apenas diferindo pelo estabelecimento de um nível aceitável para o operador (AOEL), na regulamentação da comunidade européia. Alguma diferença pode também ser notada quanto à utilização de fatores de segurança empregados na extrapolação destes dados (NOEL E/OU NOAEL), para a determinação da margem de exposição segura.

Quanto à avaliação da exposição, é também comum a utilização de modelos preditivos na estimativa da exposição nas primeiras etapas do processo da avaliação do risco ocupacional e, posteriormente, quando julgado necessário, é solicitada pelo órgãos competentes a realização de estudos para a quantificação da exposição através de técnicas de monitoramento e/ou de biomonitoramento.

Similaridades e diferenças são observadas entre os modelos preditivos de exposição empregados na estimativa da exposição, entre estas:

Similaridades:

- baseados em dados de estudos de monitoramento de exposição
- resultados separados para misturador/carregador e aplicador
- possuem previsão para fatores de proteção (EPI) e penetração dérmica
- incluem exposição dérmica e inalatória
- são dependentes (base de bancos) quanto ao tipo de aplicação, ao equipamento, à taxa de trabalho, ao tipo de cultura, entre outros.

Diferenças quanto à estatística para o cálculo da estimativa da exposição:

- *UK-POEM*, a análise é determinística sendo os resultados determinados no percentil 75 (altamente conservador);
- Modelo alemão (*BBAmodeI*), a análise é determinística sendo os resultados dados como média geométrica ou no percentil 90;
- *PHED*, dependente da distribuição dos dados, os resultados são uma média geométrica ou aritmética;
- *EUROPOEM*, a análise é determinística sendo os resultados determinados no percentil 75 ou 90.

É importante observar que as variações observadas entre os bancos de dados são em muito explicadas pelas escolhas estatísticas.

Diferenças quanto à unidade de medida:

- UK POEM: quantidade do material de calda depositada sobre a pele (ml/h)
- Modelo alemão e PHED: quantidade de i.a. manuseado por dia
- EUROPOEM: quantidade de i.a. manuseado por dia ou volume de calda depositado sobre a pele (ml/h)

4.3. PERSPECTIVAS DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO RISCO OCUPACIONAL DOS PRAGUICIDAS

Vários encontros foram e continuam sendo realizados para a discussão dos fatores relevantes para a avaliação do risco ocupacional.

Em 2000, foi realizado um *workshop* internacional (van HEMMEN et al, 2001), no qual foram enfocados os objetivos de atingir um consenso internacional para a harmonização da abordagem da avaliação da exposição e a do risco ocupacional, e de desenvolver manuais para guiar os setores interessados na condução dessas avaliações.

Foram priorizados alguns temas para a discussão, entre eles os seguintes:

- a necessidade da análise probabilística para uma condução mais apropriada da avaliação da exposição ocupacional;
- a necessidade, significado e relevância dos estudos toxicológicos para a avaliação do risco ocupacional;
- a importância das informações do uso de praguicidas para a avaliação da exposição e do risco ocupacional.

O acompanhamento das inovações é fundamental para a condução da avaliação da exposição e a do risco toxicológico ocupacional por aqueles que as realizam e para os profissionais das agências responsáveis pela regulamentação - pelo estabelecimento das diretrizes do registro de praguicidas.

O presente trabalho indica, para futuras discussões, as perspectivas para o processo da avaliação do risco ocupacional.

4.3.1. Análise determinística e probabilística na avaliação da exposição

A importância da análise probabilística no processo da avaliação da exposição ocupacional é discutida por van DROOGE e van HAELST (2001). Esses autores destacam que os avaliadores da exposição das agências regulatórias internacionais (E.U.A. e da Comunidade Européia) têm empregado métodos determinísticos na caracterização de níveis de exposição, para o uso de praguicidas por um indivíduo ou pela população, e que esta abordagem tem servido para o manejo do risco.

A avaliação determinística envolve a utilização de estimativas pontuais de cada variável para determinar um único ponto de exposição diária, por uma temporada ou anual. Apesar de simples, esta análise muitas vezes simplifica a complexidade das dinâmicas que envolvem a exposição. Quando por exemplo, são conhecidos os dados (valores) que descrevem a distribuição das variáveis, a avaliação tradicional determinística perde informações valiosas, que passam a ser compreendidas ou incluídas na *variabilidade e incertezas* do processo da estimativa da exposição.

Entretanto, os autores ressaltam que, nos últimos anos, a abordagem probabilística tem recebido maior atenção para a avaliação da exposição, pois ela releva todas as informações disponíveis e proporciona uma estimativa quantitativa da probabilidade de distribuição dos ou de um resultado.

A análise probabilística pode ser aplicada para avaliações simples ou complexas. Na avaliação da exposição agregada e/ou cumulativa, o uso da análise probabilística é indiscutível, todavia, para a avaliação de uma única substância e de uma única via, os benefícios adicionais de uma análise probabilística devem ser determinados caso a caso.

Os autores propõem um fluxograma de interações para as alternativas de análise (figura 19).

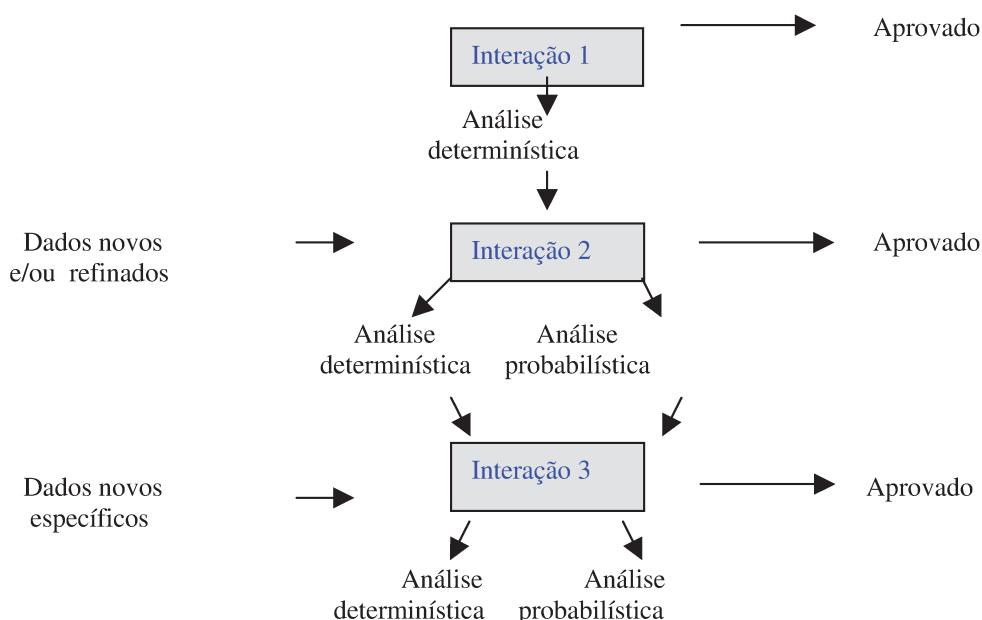


Figura 19: Fluxograma do *tier approach* com abordagem para a avaliação determinística e/ou a probabilística (adaptado de van DROOGE & van HAELST, 2001).

No *primeiro passo* para a avaliação dos dados e a estimativa da exposição, “interacção 1”, é realizada a análise determinística dos dados. Nesta análise são utilizados e considerados principalmente os dados genéricos dos bancos de modelos preditivos de exposição. Porém, qualquer informação útil adicional presente no dossiê do produto deve ser levada em conta. Com o resultado desta primeira análise, existem 3 possibilidades de conduta:

- 1) Se a estimativa pontual da exposição apresentar-se abaixo do nível estabelecido como limite (margem de segurança; AOEL), a avaliação pode ser encerrada neste primeiro passo.
- 2) Se, nesta fase, é evidente um potencial de risco altíssimo, não haverá necessidade de continuar o processo, uma vez que o produto não atingirá o mercado.

- 3) Todavia, se a estimativa da exposição estiver próxima ou em torno (acima) do nível permitido estabelecido, será necessária nova análise com dados adicionais.

No *segundo passo*, interação 2, é proposta a detalhada avaliação dos dados existentes, na busca de informações adicionais úteis, ou, ainda, requerida a geração de mais dados. Nesta interação, portanto, leva-se em conta a combinação de dados genéricos com dados específicos. Os dados específicos incluem os dados de penetração dérmica ou pesquisa de informações de uso do produto. Neste momento, dependendo do propósito da avaliação, da robustez dos dados e da disponibilidade de parâmetros modelos de distribuição numérica, escolhe-se uma abordagem de análise determinística ou probabilística.

Novamente, se a exposição prevista estiver abaixo do nível limite estabelecido, análises adicionais não são necessárias, porém, se estiver acima deste limite, passa-se para a próxima interação.

No *terceiro passo*, interação 3, são necessários dados mais específicos. São incluídos dados específicos gerados pelo monitoramento e/ou biomonitoramento da substância em questão.

Os dados de monitoramento, específicos para a substância, podem ser necessários se houver algum fato único sobre a substância, que a diferencie, como por exemplo, melhoramento na tecnologia da formulação. Já os dados resultantes de estudos de biomonitoramento podem confirmar ou ser importantes no refinamento das avaliações da exposição e do risco anteriormente realizadas. Esta interação também pode ser tanto determinística como probabilística.

Em conclusão, os autores ressaltam a importância de que em todas as três interações, a análise determinística pode ser encaminhada ao invés da probabilística, dependendo de se ela vai ou não ao encontro das necessidades do avaliador. Isto requer uma caracterização adequada das incertezas e variabilidades, e uma margem de exposição segura aceitável. Todavia, também reconhecem que uma análise probabilística conduzida

com propriedade pode proporcionar informações valiosas sobre a distribuição da exposição e a forma que esta ocorre em relação à estimativa pontual. Esta informação adicional pode ser útil no processo do manejo do risco.

4.3.2. Significado dos estudos toxicológicos para a avaliação do risco ocupacional

Em artigos publicados por GROENEVELD & van HEMMEN (2001) e por ROSS *et al.* (2001), é discutida a relevância do pacote de estudos toxicológicos atualmente solicitado pelas agências de regulamentação, tanto dos E.U.A., como da Comunidade Européia, para a avaliação do risco ocupacional. Sabe-se que os requerimentos regulatórios para a condução de estudos toxicológicos, para o registro de praguicidas, citados pela FIFRA e nas Directivas 91/414/EEC, são preparados e direcionados principalmente à exposição e ao risco através da dieta, do ingresso via oral, e isso se dá pela própria história da “segurança dos alimentos”. Todavia, para os trabalhadores envolvidos no manuseio de praguicidas, as considerações primárias de risco estão associadas com as vias de exposição dérmica e inalatória.

A fragilidade da abordagem atual, em relação às avaliações do perigo (toxicidade) e da exposição, com respeito ao trabalhador, tem se tornado evidente através dos esforços globais empregados para a melhoria da ciência e do processo da avaliação do risco. O reconhecimento desta fragilidade levou a elaboração de uma proposta de revisão do pacote de toxicidade para o registro dessas substâncias e de modificações para assegurar sua suficiência na avaliação do risco ocupacional.

Portanto, nesse sentido, os autores discutem a condução atual da avaliação da toxicidade para a avaliação do risco ocupacional e exploram abordagens que podem melhorar a aplicabilidade dos dados toxicológicos, através de mudanças nos desenhos dos estudos (protocolos).

Neste processo de determinar a melhor abordagem para a avaliação do risco ocupacional, foram enfatizadas as considerações dos seguintes aspectos: estudos existentes submetidos no processo de registro, alternativas para a interpretação destes estudos e a adição de novos estudos que conduzam a informações aplicáveis ao caso dos trabalhadores.

Considerando os aspectos acima apontados, são aqui destacadas as recomendações para a avaliação da toxicidade para a via de exposição dérmica (por esta ser a de maior importância na avaliação da exposição do trabalhador), constituintes de uma proposta de análise que deve ser realizada conforme o fluxograma da figura 20.

Foi considerado que os estudos da toxicidade oral deveriam ser observados em um primeiro momento da avaliação do risco associada com a via de exposição dérmica. Quando a toxicidade intrínseca da substância se revelasse **baixa** nesses estudos, e a utilização de 100% de absorção dérmica do NOAEL oral conduzisse a um risco aceitável (razoável margem de segurança), não haveria a necessidade de estudos específicos. Todavia, se uma exposição dérmica significativa fosse antecipada e fosse observada uma **alta** toxicidade, poderia ser conduzida uma melhor apuração dos dados através da realização e da comparação de estudos de absorção dérmica *in vitro*, para o homem e o animal. Estes bioensaios indicam se é provável de ocorrer uma significativa absorção por esta via específica.

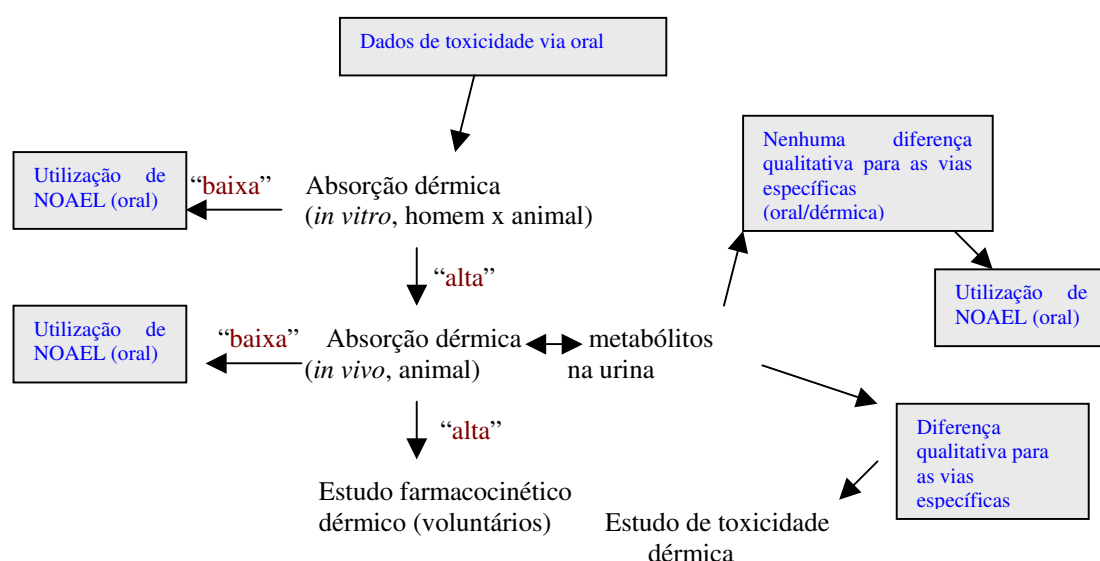


Figura 20: Diagrama da abordagem geral recomendada para a seleção de estudos para a avaliação do perigo associado com a exposição ocupacional pela via dérmica (adaptado de GROENEVELD & van HEMMEN, 2001).

Da mesma forma, se fosse verificada uma “baixa” absorção, o NOAEL oral poderia ser utilizado e a correção para a porcentagem de absorção dérmica poderia ser realizada com base nos estudos *in vitro*. Quando a absorção for alta, seriam necessários estudos *in vivo* com animais para a confirmação quantitativa e a estimativa da absorção esperada para o homem, calculada conforme a fórmula a seguir:

$$in\ vivo_{homem} = (in\ vitro_{homem} / in\ vitro_{rato}) (in\ vivo_{rato})$$

Pode-se notar que haverá a necessidade de estabelecer premissas direcionadas para o risco, para saber o que considerar toxicidade e absorção alta e baixa.

Quando a absorção *in vivo* (animais) é baixa, novamente pode-se utilizar o NOAEL oral empregando correção para a porcentagem de absorção. No entanto, quando for alta, poderia ser escolhido algum estudo farmacocinético pela via dérmica para caracterização de metabólitos na urina: estudo com voluntários humanos (preferível) ou em animais. Para estes últimos, a caracterização pode ser realizada já no estudo de absorção *in vivo*. Estes resultados podem ser comparados com os resultados de estudos farmacocinéticos pela via oral, para determinar as diferenças qualitativas (diferenças específicas de metabolismo, dérmico x oral).

Por fim, quando nenhuma diferença qualitativa for observada, o NOAEL oral poderá ser utilizado. Caso ocorram diferenças qualitativas, são necessários estudos de toxicidade via dérmica. E quando grandes diferenças quantitativas são detectadas, os dados para a via oral devem ser ajustados com um fator baseado no conhecimento do mecanismo de toxicidade. Aqui também deve ser determinado o que será considerado grandes quantidades.

Tanto para os estudos *in vitro* como os *in vivo*, recomenda-se que sejam realizados levando em conta as concentrações de exposição dos trabalhadores envolvidos no uso de praguicidas.

Quanto à exposição pela via inalatória, pelo fato de os estudos toxicológicos para substâncias particuladas exigirem a exposição dos animais a partículas de 1-4 µm, o NOAEL resultante é aplicável apenas à exposição inalatória do trabalhador a esta fração (representando em torno de <10% da total). A dose remanescente é realmente oral e deverá ser comparada com NOAEL oral. Dados de ingresso pela exposição a vapores, quando disponíveis, deveriam ser utilizados para as correções do NOAEL oral e dos dados de monitoramento de trabalhadores.

São ainda destacadas pelos autores, as atenções que deve ser dadas às doses empregadas e ao tempo de exposição dos estudos toxicológicos, devendo ser similares às situações reais de exposição dos trabalhadores.

Em outro artigo, CARMICHAEL (2001) realizada uma revisão dos artigos acima apontados e a ponta que os objetivos destes está em completa harmonia com o pensamento da indústria quanto à abordagem dos estudos toxicológicos estarem baseados no processo da avaliação do risco para a exposição pela via oral. Entretanto, rebate a idéia de que a recomendação do nível de dose administrada nos experimentos com animais devesse ser escolhida com base na dose prevista para a exposição do trabalhador, pois este aspecto lhe parece muito distante das normas regulatórias. Esse autor concorda que está na hora de observar melhor a forma pela qual os estudos têm sido conduzidos, e cita não haver consenso em relação a todas as especificações levantadas pelos autores, entretanto quanto ao princípio de desenho e as proposições, estas são suportadas. Como a via de exposição dérmica é a de maior preocupação no risco ocupacional, ele propõe: 1) que seja dado maior suporte às pesquisas para a validação de modelos com animais que melhor representem a absorção dérmica, pois é sabido que os estudos em ratos apresentam resultados muito superiores aos observados para o homem e, 2) que deve ser aceito que o ensaio com voluntários será sempre o melhor modelo, quando este puder ser conduzido nas condições éticas apropriadas.

4.3.3. Significado dos dados de informação de uso para a avaliação da exposição ocupacional

Os autores SCHIPPER (2001), van DROOGE, GROENEVELD & SCHIPPER (2001), MARQUART (2001) e HAMEY (2001) discutem em seus artigos temas referentes à necessidade de informações de uso apropriadas para o aperfeiçoamento da avaliação da exposição e do risco ocupacional.

Primeiramente devem ser esclarecidas as necessidades da informação de uso. São estabelecidos alguns propósitos principais e secundários, a saber:

Principais propósitos: aperfeiçoamento da avaliação da exposição: abordagem determinística, abordagem probabilística; aperfeiçoamento da avaliação do risco: escolha de *endpoints* apropriados, determinação de desenhos de estudos toxicológicos apropriados.

Propósitos secundários: propósitos epidemiológicos; desenvolvimento de produtos; guia para novos estudos de quantificação de exposição; influência nos desenhos dos estudos toxicológicos.

Já existem alguns manuais, como o *Guidelines for collection of Pesticide usage statistics within agriculture and horticulture*, da OECD (1999), e o *The role of use-related information in pesticide risk assessment and risk management*, da USEPA (2000), que auxiliam na forma das coletas de dados de informação e na utilização das estatísticas do uso de praguicidas, onde são identificados os dados mínimos requeridos para a coleta. Esses manuais auxiliam os países no monitoramento do perfil de uso e de qualquer mudança neste.

Esses manuais apontam como um princípio básico que os dados para o propósito da avaliação da exposição ocupacional deveriam ser coletados em nível individual e, quando fosse na forma de inquéritos, deveria ser coberto um período mínimo de um ano (12 meses).

Os dados mínimos descritos a seguir são as informações necessárias para a identificação: das atividades através das quais o trabalhador é exposto (cultura ou alvo de aplicação); daquilo a o trabalhador é exposto (produto / ingrediente ativo); da extensão em que ele se expõe (taxa de aplicação); da frequência de exposição (período); e de por quanto tempo é exposto (duração / área tratada).

Informações quanto ao método de mistura/carregamento e aplicação devem estar disponíveis com detalhes suficientes para a escolha do cenário mais adequado de exposição (valor de dado substituto) para a avaliação do risco.

Informações consideradas de maior relevância são: cultura e área cultivada, produto aplicado e alvo de aplicação, localização da cultura, área tratada e tamanho da fazenda, sítio ou outro, data da aplicação (época de aplicação), duração/tempo de aplicação por dia, taxa de aplicação ou quantidade usada, volumes de aplicação ou volume de tanque, método de mistura/carregamento, equipamento utilizado, método de aplicação, equipamento utilizado, contratante (se este é a mesma pessoa que aplica), fonte de dados.

Outros dados de informação podem auxiliar no desempenho da avaliação, mas são considerados adicionais: tamanho da embalagem, higiene ocupacional, práticas de trabalho, vestimenta e EPIs.

Os autores ainda propõem dois níveis de análise dos dados, a saber:

Nível I - Informações gerais de uso e práticas: dados de censo referentes a áreas cultivadas/cultura e estrutura dos estabelecimentos, auxílio de especialistas da área, auxílio do julgamento de especialistas.

Nível II - Inquéritos de uso de praguicidas: apuração dos dados (reunião de dados de inquéritos estatísticos)

No nível I, as informações são referentes a dados qualitativos determinados por profissionais especializados na área de interesse. Também podem ser apoiadas por dados de censo e informações do rótulo dos produtos utilizados.

No nível II, as informações já são quantitativas, reunidas por inquéritos rotineiros com determinação estatística validada, podendo ser analisadas por métodos determinísticos e/ou por métodos probabilísticos.

4.4. IMPLICAÇÕES DA ADOÇÃO DA ABORDAGEM PROPOSTA PELA OECD PARA O BRASIL

A legislação brasileira, como já foi mencionado, não abrange em seu contexto a avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional. Sendo assim, alguns aspectos quanto à possibilidade de sua implementação, da forma aqui apresentada, como um processo sistemático com abordagem apropriada, devem ser considerados.

KOTAKA (2000) fez a revisão da legislação brasileira quanto à avaliação da toxicidade, comentando a abordagem de análise dos estudos e ensaios aos quais ela se reporta, e apontou a necessidade de uma adequação para a harmonização da regulamentação internacional.

Essa autora ainda aponta para a necessidade de realizar treinamentos para melhor aproveitamento na análise das informações disponibilizadas. Entretanto, ressalta-se que a avaliação da toxicidade e da relação dose-resposta deve ser realizada de acordo com a finalidade da caracterização do risco, se população em geral - risco exposição através da dieta e/ou água, e contato com o meio – se ocupacional - risco exposição no manuseio de praguicidas.

Ou seja, o avaliador deverá despender atenção na maneira de julgar e determinar as informações mais significantes ao risco em avaliação. Por exemplo, é importante, no caso do risco ocupacional, relevar, conforme proposto pela OECD (2001) e abordado por GROENEVELD & VAN HEMMEN (2001) e ROSS *et al.* (2001), a utilização em particular das informações dos estudos de 28 e 90 dias, com ratos, camundongos e cães, e 12 meses com cães, exposições de período médio de tempo, dando preferência aos estudos dérmicos e inalatórios, quando disponíveis, pelo fato das variáveis que constituem este cenário de exposição.

Entretanto, quanto aos aspectos da avaliação da exposição, muito se tem a discutir. Os pontos levantados por SCHIPPER (2001), van DROOGE, GROENEVELD & SCHIPPER (2001), MARQUART (2001) e HAMEY (2001), quanto à importância das informações sobre o uso devem ser considerados.

No Brasil são poucos os trabalhos quantitativos publicados que avaliam a exposição do trabalhador no manuseio de praguicidas utilizando técnicas de monitoramento por dosimetria passiva ou biomonitoramento, dificultando desta maneira a obtenção de informações de exposição para a avaliação da exposição e risco ocupacional. Podem ser destacados alguns conduzidos por MACHADO & col. (MACHADO & MATUO, 1993; MACHADO, 1997, 2001) que determinaram a segurança no trabalho e da utilização de vários tipos de equipamentos utilizados na pulverização destes agentes.

Estudos qualitativos são encontrados na literatura, como, por exemplo, o trabalho pioneiro do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em conjunto com a Secretaria Estadual de Agricultura, e do Abastecimento do Estado do Paraná (IBGE, 2001b), que através de um programa piloto, levantaram informações sobre o uso de praguicidas nesse estado na safra de 1998/1999. Estudo como esse são de grande valia na determinação de aspectos específicos, como o tipo de aplicação empregada, as taxas de aplicação, as características das culturas e do trabalhador brasileiro, o uso de EPI, entre outros, que podem e devem ser integrados na avaliação da exposição.

Esforços devem ser direcionados para agregação desses dados e de informações que configurem os cenários de uso de praguicidas no Brasil.

Para a determinação de unidades de exposição de trabalhadores envolvidos no processo de manuseio de praguicidas, pode-se propor a utilização dos modelos preditivos internacionalmente.

Pode ser levantada a questão dos resultados destes ensaios não serem relevantes para o cenário brasileiro, principalmente pelas diferenças dos aspectos climáticos nos vários países onde estes estudos são conduzidos em relação ao Brasil. Contudo, os aspectos com maior peso na determinação da exposição, como o equipamento utilizado (pulverizador manual, tratador, outros) e a forma de aplicação, o tipo de formulação e as embalagens utilizadas, a forma de mistura, as áreas aplicadas, as culturas, o tempo de trabalho por dia e os tipos de EPI utilizados, não variam tanto, considerando que esses estudos vêm sendo conduzidos, ao longo do tempo, o que reflete as várias técnicas agrícolas empregadas nas últimas décadas. Pode-se, portanto, concluir que esses resultados e cenários substitutos são significantes como determinantes de cenário substitutos de exposição para os cenários de exposição ocupacional no Brasil.

Em um primeiro momento, essas informações podem ser essenciais, e a elas pode, posteriormente, ser agregadas informações e dados de estudos conduzidos no Brasil.

A OECD (2001b) propõe que o dossiê apresentado pelos registrantes de produtos praguicidas contenha um ensaio para a determinação ocupacional que utilize cálculo de MOE e AOEL, empregando, na estimativa da exposição, o banco de dados de modelo preditivo americano PHED e um Europeu (alemão, inglês ou do EUROPOEM), respectivamente.

Para o refinamento dos dados, numa 2^a etapa do processo, seria necessário abordar a solicitação de estudos de absorção/penetração dérmica (*in vitro* e *in vivo*), que seriam condicionalmente requeridos. Estes estudos já possuem protocolos publicados para a consecução de plano de estudo (OECD, 2001a; USEPA, 1996d). Talvez sejam necessárias discussões e análises da questão da viabilidade de sua condução em nível nacional.

Por fim, no estabelecimento da 3^a etapa do processo, visando a solicitação de condução de estudo de monitoramento e biomonitoramento de trabalhadores expostos aos praguicidas, com protocolos internacionalmente publicados, talvez os critérios de sua solicitação mereçam futuros debates.



CONCLUSÃO

O gerenciamento do risco toxicológico através do controle da exposição aos praguicidas requer primeiramente uma avaliação científica, preferivelmente quantitativa, dos efeitos adversos prováveis diretamente relacionados com um determinado nível de exposição. Com base nos resultados da avaliação do risco e levando em consideração outros fatores, como o custo-benefício, o processo decisório tem por objetivo a redução a um risco mínimo ou aceitável durante o uso de uma substância.

A avaliação do risco é, portanto, um processo conceitual que proporciona mecanismos para uma revisão estruturada de informações significantes para a estimativa dos danos à saúde humana.

Um processo de avaliação do risco toxicológico ocupacional à saúde dos trabalhadores expostos aos praguicidas é proposto pela OECD, para que sua realização seja harmonizada internacionalmente, e inclui uma abordagem do processo por etapas (*tier approach*), através da qual vão sendo geradas informações adicionais de acordo com a necessidade de refinamento da avaliação.

Esta abordagem proposta pela OECD já vem sendo praticada em vários países, como E.U.A. e os da Comunidade Européia, no processo de registro de praguicidas.

A implementação deste processo na regulamentação do registro de praguicidas no Brasil, requer:

- uma adequação da legislação brasileira para que, na avaliação do risco toxicológico ocupacional, não seja abordada apenas a avaliação toxicológica dos praguicidas, mas também a exposição decorrente de seu manuseio e conseqüente caracterização do risco;
- mudanças na abordagem da avaliação da toxicidade na análise da exposição ocupacional do trabalhador através das vias dérmica e inalatória;
- a utilização em um primeiro momento, de bancos de dados de modelos preditivos internacionais para a predição da exposição - as unidades de exposição substitutas (*surrogate data*), podendo esta ser uma forma de

exercício para a efetivação do processo, lembrando que os bancos possuem cenários relevantes, similares, que podem proporcionar uma boa estimativa da exposição aos praguicidas;

- a solicitação de dados e informações adicionais referentes ao uso, que provenham de ensaios de absorção/penetração dérmica e de estudos de quantificação por monitoramento e biomonitoramento.

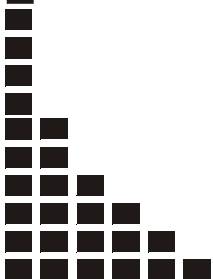
Para a realização da avaliação do risco seria também necessário o treinamento para a capacitação técnica dos envolvidos, e, para isso, devem ser incentivados programas específicos.

Desta forma, conclui-se que as ferramentas para a realização do processo de avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional estão disponíveis para a discussão e a efetivação no processo de registro de praguicidas no Brasil.



SUMMARY

The exposure assessment is part of the assessment process of health risk for the regulation of pesticides products in many countries. The toxicological evaluation risk of agricultural workers exposed to pesticides during its use is done through 3 stages (tier approach) proposed by the OECD. It is through this evaluation that the security of the product is verified associated with the evaluation of the exposure with its toxicological information. The realization of this process in the pre-commercialization of pesticides is the first stage in the prevention of possible health risk. The exposure, or better the quantity and quality relation of the workers contact with the pesticide, can be estimated through predictable models or through empirical studies. The predictable models (estimate exposure through surrogate data) are used in the first stage of the evaluation process of the risk. During this assessment, if the risk calculated is acceptable, with a good safety margin for the exposure, no further investigation takes place. But on the other hand if the risk calculated is not accepted than the authority requires an empirical study to be made as to the exposure of the product. In Brazil, the legislation of the pesticides and derivatives requires only a revision of its hazards through a toxicological evaluation and not its risk assessment. The tools and information for the execution of the process are available and it would be good if they were discussed towards its realization and capabilities.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- AGRICULTURAL RE-ENTRY TASK FORCE. **Field Reentry Protocol**. Macon: Stewart Agricultural Research Services, Inc., 2000. 32 p. (manual)
- ALONZO, H.G.A. **Consultas em seis centros de controle de intoxicações do Brasil: análise dos casos, hospitalizações e óbitos**. Campinas, 2000. 290 p. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP).
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE DEFESA VEGETAL [Online]. Available:<http://www.andef.com.br/dentro/bbanco>. [Agosto, 2001]
- AURÉLIO B.H. FERREIRA. **Dicionário Aurélio básico da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira, 1995. 687 p.
- BRASIL. Ministério da Agricultura. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Defesa e Inspeção Vegetal - **Legislação Federal de Agrotóxicos e Afins**. Brasília: Seller Comunicações S/C Ltda, 1998. 182 p.
- CARMICHAEL, N.G. Critique of the paper: Could Pesticide toxicology studies be more relevant to occupational risk assessment? (by Ross *et al.*, 2001) **Ann. Occup. Hyg.**, v.45, n. 1001, pp. S19-S21, 2001.
- CHESTER, G. Evaluation of agricultural worker exposure to, and absorption of, pesticides. **Ann. Occup. Hyg.**, v.37,n.5,p.509-523, 1993.
- CHESTER, G. Pesticide exposure modelling and measurement in the risk assessment process. *In*: XI Congresso Latino Americano de Toxicologia. Apresentação realizada na M7, Pesticide exposure assessment. Campinas, 2000. 33 transparências.
- CHESTER, G. Worker exposure:Methods and Techniques. *In*: KRIEGER, R. ed. **Handbook of Pesticide Toxicology: Principles**. 2nd. Edition. San Diego: Academic Press, 2001. cap. 15, pp. 425-433.
- DAUGHERTY, J.E. **Assessment of chemical exposures: calculation methods for environmental professionals**. Boca Raton: Lewis, 1998. 439p.

DURMAN, W.F., WOLF, H.R. Measurement of the exposure of workers to pesticides. **Bull. W.H.O.**, v. 26, pp. 75-91, 1962.

EC (1996) Technical Guidance Document in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk assessment for New Notified Substances and Commission Regulation 1488/94/EEC on Risk assessment for Existing Chemicals. Brussels, European Commission. *Apud*: WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals**. Geneva, WHO, 1999. 75 p. (International Programme on Chemical Safety, Environmental health Criteria 210)

EUROPOEM – The European Predictive Operator Exposure model Database Project. [Online]. Available:<http://www.enduser.co.uk/europoem> [September 05, 2001]

EUROPOEM DATABASE. **The development, maintenance and dissemination of a european predictive operator exposure model. A EUROPOEM Database and Harmonized Model. A Harmonized protocol for conduct of field studies of operator exposure. A tiered approach to exposure and risk assessment**. AIR3 CT93-1370. A concerted action under the fourth framework AIR (Agriculture and Agro-Industry including Fisheries) specific programme of the Community's third framework programme for research and technological development. Final Report. December, 1996. (manual)

FAUSTMAN, E.H., OMENN, G.S. Risk assessment. *In*: KLAASSEN, C.D.ed. **Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons**. 5th Edition. New York: Int. Ed. McGraw-Hill, 1996. cap. 4, pp. 75-88.

GARCIA, E.G., ALMEIDA, W.F. Exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no Brasil. **Rev. Bras. Saúde Ocup.**, v. 19, n. 72, pp. 7-11, 1991.

GHANTOUS, H.N. Workers exposure assessment in the crop protection. *In*: XI Congresso Latino Americano de Toxicologia. Apresentação realizada na M7, Pesticide exposure assessment. Campinas, 2000. 32 transparências.

GROENEVELD, C.N., van HEMMEN, J.J. Toxicology studies should be relevant for worker risk assessment: summary of discussion. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S155-S157, 2001.

HAMEY, P.Y. The need for appropriate use information to refine pesticide user exposure assessments. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S69-S79, 2001.

HENDERSON, P.TH., BROUWER, D.H., OPDAM, J.J.G., STEVENSON, H., STOUTEN, J.TH.J. Risk assessment for worker exposure to agricultural pesticides: review of a workshop. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 37, n. 5, pp. 499-507, 1993.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. [Online]. Available: <http://www.ibge.gov.br/ibge/default.php> ; <http://www.ibge.sidra.gov.br> [Agosto, 2001a]

_____. Diretoria de pesquisa. Diretoria de geociências. **Previsão e acompanhamento de safras: uso de agrotóxicos no estado do paraná. Safra 1998/1999**. Rio de Janeiro, 2001b. 54 p.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Chemistry and the environment division commission on agrochemicals and the environment. IUPAC Report on Pesticides (36): glossary of terms relating to pesticides. (IUPAC Recommendations 1996). **Pure & Appl. Chem.**, v. 68, n. 5, pp. 1167-1193, 1996.

_____. Clinical Chemistry Division. Commission on Toxicology. Glossary for Chemists of Terms used in Toxicology (IUPAC Recommendations 1993) [Online]. Available: <http://sis.nlm.nih.gov/main.htm>

KEIGWIN, L.T. **PHED Surrogate Exposure Guide: estimates of worker exposure from the pesticide handler exposure database Version 1.1**. August, 1998. 67 p. (manual)

KOTAKA, E.T. **Contribui  es para a construção de diretrizes de avaliação do risco toxicológico de agrotóxicos**. Campinas, 2000. 202 p. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP).

- KRIEGER, R.I., ROSS, J.H. Risk assessment in the pesticide regulatory process. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 37, n. 5, pp. 565-578, 1993.
- LIOY, P.J. Assessing total human exposure to contaminants: a multidisciplinary approach. **Environ. Sci. Technol.**, v. 24, n. 7, pp. 938-945, 1990.
- _____. Exposure analysis: reflections on its growth and aspirations for its future. **Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology**, v. 9, n. 4, pp. 273-281, 1999.
- LUNDEHN, J.R., WESTPHAL, D., KIECZKA, H., KRE, B., LÖCHER-BOLZ, S. MAASFELS, W. and PICK, E.-D. **Uniform Principles for Safeguarding the Health of Applicators of Plant Protection products: uniform principles for operator protection.** Mitteilugen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land-und Forstwirtschaft, Heft 277. Berlin, 1992. 112 p. (manual)
- LYNCH, M.R. **Study concerning the inclusion of active substances in annex I to council directive 91/414/EEC (for the Commission of the European Communities).** Department of Agriculture and Food. Dublin, 1993. 229 p. (manual)
- MACHADO NETO, J.G. **Segurança no trabalho com agrotóxicos em cultura de eucalipto.** Jaboticabal: FUNEP, 2001. 105 p.
- _____. **Estimativas do tempo de trabalho seguro e da necessidade de controle de agrotóxicos.** Jaboticabal, 1997. 83 p. [Tese de Livre-Docência – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP]
- MACHADO NETO, J.G., MATUO, T., MATUO, Y.K. Exposição dérmica de aplicadores de agrotóxicos na cultura estaqueada de tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.): eficiência de equipamentos de proteção individual. **Rev. Bras. Saúde Ocup.**, v. 21, n. 79, pp. 29-38, 1993.
- MARQUART, J. Considerations regarding the collection of pesticide use information for regulatory purposes. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S81-S86, 2001.

MARTIN, A.D., 1990, A predictive model for the assessment of dermal exposure to pesticides. *In*: Prediction of Percutaneous Penetration. Methods, Measurements, Modelling, R.C. Scott, R.H. Guy, and J. Hadgraft, eds., IBC Technical Services Ltd., Southampton. *Apud*: ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Environmental Health and Safety Publications. **Guidance document for the conduct of studies of occupational exposure to pesticides during agricultural applications.** Paris, 1997. 57 p. (Series on testing and assessment No. 9.)

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 general information. (INFOTEXT® system). *In*: HALL, A.H. & RUMACK, B.H. (Eds). **TOMES® System** [CD-ROM]. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires: October, 1998). 21 p.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Environmental Health and Safety Publications. **Guidance document for the conduct of studies of occupational exposure to pesticides during agricultural applications.** Paris, 1997. 57 p. (Series on testing and assessment No. 9.)

_____. [Online]. Available: http://www.oecd.org/ehs/pest_reg.htm { August, 20, 2001 }

_____. OECD's Guidelines for testing of chemicals [Online]. Available: <http://www.oecd.org/ehs/test/health.htm> { June, 04, 2001a }

_____. **Guidelines for the collection of pesticide usage statistics within agriculture and horticulture.** Paris, 1999. [Online]. Available: <http://www.oecd.org/ehs/> [August, 20, 2001]

- PHED TASK FORCE. United States Environmental Protection Agency, Health Canada and American Crop Protection Association. **The pesticide handler exposure database, Version 1.1: reference manual.** Versar Inc., Virginia, 1995. 107 p. (manual)
- RAAT, W.K., STEVENSON, H., HAKKERT, B.C., van HEMMEN, J.J. Toxicological risk assessment of worker exposure to pesticides: some general principles. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, v. 25, n. 3, pp. 204-210, 1997.
- RODRICKS, J.V. **Calculated risks: understanding the toxicity and human health risks of chemicals in our environment.** Cambridge: Cambridge University Press, 1997. 256 p.
- ROSS, J.H., DRIVER, J.H., COCHRAN, R.C., THONGSINTHUSAK, T. KRIEGER, R.I. Could Pesticide toxicology studies be more relevant to occupational risk assessment? **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S5-S17, 2001.
- SCHIPPER, H.J. Field use information is important for assessing the risk of exposure: summary of discussion. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S163-S166, 2001.
- SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA DEFESA AGRÍCOLA. [Online]. Available: <http://www.sindag.com.br/html/banco.php3> [Agosto, 2001]
- SPEAR, R. Recognized and possible exposure to pesticides. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. Editors. **Handbook of Pesticide toxicology.** Academic Press, Inc., 1991. v.1, cap. 6, pp. 245-274.
- Tardiff RG & Roderics JV: Comprehensive Risk Assessment. *In:* Tardiff RG & Roderics JV (Eds): Toxic substances and Human Risk. Principles of data interpretation. Plenum Press, New York, 1987. *Apud:* NORTH, B.E. Human health risk assessment infotext®: regulations, standards and general information. (INFOTEXT® system). In: HALL, A.H. & RUMACK, B.H. (Eds). **TOMES® System** [CD-ROM]. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires: October, 1998). 21 p.

UNITED NATIONS. Division for Sustainable Development. **Agenda 21 – Chapter 19.**
August 10, 1999. 11 p. [Online].
Available:<http://www.un.org/esa/sustdev/agenda21chapter19.htm> [August 6, 2001]

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for exposure assessment.** Washington, DC, Federal Register, 57: 22888, 1992. 164 p.

_____. Prevention, Pesticides and Toxic Substances. **Background for application exposure monitoring test guidelines.** EPA 712-C-96-261. February, 1996a. 39 p. (Occupational and Residential Exposure Test Guidelines, OPPTS 875.1000)

_____. Prevention, Pesticides and Toxic Substances. **Dermal exposure.** EPA 712-C-96-269. February, 1996b. 9 p. (Occupational and Residential Exposure Test Guidelines, OPPTS 875.2400)

_____. Prevention, Pesticides and Toxic Substances. **Inhalation Exposure.** EPA 712-C-96-270. February, 1996c. 9 p. (Occupational and Residential Exposure Test Guidelines, OPPTS 875.2500)

_____. Prevention, Pesticides and Toxic Substances. **Dermal Penetration (“Public draft”).** EPA 712-C-96-350. June, 1996d. 12 p. (Occupational and Residential Exposure Test Guidelines, OPPTS 870.7600)

_____. Office of Pesticide Programs Science Policy. **The role of use-related information in pesticide risk assessment and risk management.** Washington, D.C. August, 2000. 44 p.

_____. Office of Pesticide Programs Science Policy. **Assessing Health Risks from Pesticides.** EPA 735-F-99-002. January, 1999. 5 p. [Online].
Available:<http://www.epa.gov/opp00001/citizens/riskassess.htm> [June 18, 2000]

-
- _____. National Center for Environmental Assessment. **Exposure Factors Handbook**. EPA/600/P-95/002Fa. v. 1: cap. 2, pp. 1-7, cap. 5, pp. 1-27, cap. 6, pp. 1-11, 1997. [Online] Available: <http://www.epa.gov/ncea> [September, 2001]
-
- _____. [Online] Available: <http://www.epa.gov/oppead1/international/harmonization.html> [August, 20, 2001]
- van DROOGE, H.L., GROENEVELD, C.N., SCHIPPER, H.J. Data on application frequency of pesticide for risk assessment purposes. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S95-S101, 2001.
- van DROOGE, H.L., van HAELEST, A.G. Probabilistic exposure assessment is essential for assessing risks: summary of discussions. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S159-S162, 2001.
- van HEMMEN, J.J. Agricultural pesticide Exposure Database for Risk Assessment. **Rev. Environ. Contam. Toxicol.**, v. 126, pp. 1-85, 1992.
- _____. EUROPEAN, a predictive occupational exposure database for registration purposes of pesticides. **Appl. Occup. Environ. Hyg.**, v. 16, n. 2, pp. 246-250, 2001.
- _____. Predictive exposure modelling for pesticide registration purposes. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 37, n. 5, pp. 541-564, 1993.
- van HEMMEN, J.J., BROUWER, D.H. Exposure assessment for pesticides: Operators and Harvesters Risk Evaluation and Risk Management. **Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent**, 62/2a, pp. 113-131, 1997.
- van HEMMEN, J.J., GROENEVELD, C.N., van DROOGE, H., van HAELEST, A.G., SCHIPPER, A.H.J., van DER JAGT, K.E. Risk Assessment of worker and residential exposure to pesticides: conclusions and recommendations. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 45, n. 1001, pp. S171-S174, 2001.

WORGAN, J. Developments in operator exposure models in North America. *In*: Environmental & Human Risk Assessment for Agrochemicals. Brussels, 1998. **Conference documentation**. IBC UK Conferences Limited. London, 1998. [s.n.] 18cm.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessing Human Health Risks of Chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits**. Geneva, 1994. 73 p. (International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 170).

_____. **Biomarkers and Risk Assessment: concepts and principles**. Geneva, 1993. 82 p. (International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 155).

_____. **General scientific principles of chemical safety**. Geneva, 2000. 205 p. (International Programme on Chemical Safety, Training Module No. 4)

_____. **Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals**. Geneva, 1999. 75 p. (International Programme on Chemical Safety, Environmental health Criteria 210)

HERANI, M.L.G. **Normas para a apresentação de dissertações e teses**. São Paulo: BIREME, 1990. 46 p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Informações e documentação – Referências – Elaboração**. NBR 6023. Agosto, 2000. 22p.



ANEXOS

Para uma idéia do emprego de modelos preditivos de exposição, e realização de avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional, é realizado a seguir uma simulação com base na 1ª etapa da abordagem do processo proposto pela OECD (2001b), assumindo um produto praguicida (“AZUL”) hipotético.

Ensaio de avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional -

- Dados gerais de identificação do produto

Nome: **AZUL** ®

Código fabricante: xxxxxxxxxxxx

Fabricante: yyyyyyyyy

Características do produto:

O produto AZUL® é um fungicida sistêmico, granulado dispersível, destinado exclusivamente para uso agrícola nas culturas de tomate.

Composição (p/p):

Amarelinho..... 500 g/kg

Ingredientes Inertes..... 500 g/kg

Recomendações de uso:

O produto deve ser diluído em água e aplicado por pulverização sobre as plantas a proteger, de modo que haja uma boa cobertura. Na aplicação, são indicados equipamentos terrestres, como pulverizadores costais, estacionários, montados ou tracionados por trator, turbinados.

A finalidade do uso e a dose de aplicação estão descritas a seguir.

Cultura	Alvo (nome científico)	Dose		
		Dose (g i.a./ha)	Dose aplicação P.F. (L/ha)	Volume calda (L/ha)
Tomate		75	0,15	1000

No manuseio, deve-se utilizar EPIs, óculos, máscara (cobrir nariz e boca), luvas de borracha e macacão com mangas compridas. Evitar ao máximo o contato com a área de aplicação.

Na reentrada na área – recomenda-se aguardar completo secamento do produto sobre as folhas das plantas tratadas.

- Propriedades físico-químicas do produto:

Cor e estado físico: sólido granular, branco.

Odor: não possui.

Flamabilidade (temperatura de auto-ignição): aproximadamente 348 °C.

Valor de pH: $4 < \text{pH} < 10$

Viscosidade 20°C: não aplicável.

Estabilidade após armazenamento: estável após 14 dias a 54°C

Outros:

Não é explosivo ou oxidante.

Etapas da avaliação do risco:

1) Identificação do perigo e avaliação dose-resposta (i.a.):

O ingrediente ativo *Amarelinho* foi extensamente estudado quanto ao seu perfil de toxicidade, apresentando uma baixa toxicidade aguda pelas vias oral, dérmica e inalatória (classificação proposta para produto técnico, Classe III).

A análise dos aspectos toxicológicos subcrônicos, crônicos, os estudos específicos (reprodução/desenvolvimento, neurotoxicidade, genotoxicidade, outros) e da relação dose-resposta (tabela 1), significantes para o risco de trabalhadores (misturador/carregador e aplicador) que manuseiam o produto formulado AZUL[®], tomaram por base a ocorrência de exposições em período médio de tempo pelas vias dérmica e inalatória, conforme as recomendações de uso (culturas, infestações, número de aplicações).

Tabela 1. Dados de toxicidade (resultados) do i.a. – amarelinho

ESTUDO	ANIMAL	RESULTADO
Toxicidade sobreaguda dérmica (28 dias)	Ratos	NOAEL = 1000mg/kg p.c./dia
Toxicidade subcrônica oral (90 dias)	Ratos	NOAEL = 20mg/kg p.c./dia combinado
Toxicidade subcrônica oral (90 dias)	Camundongos	NOAEL = 30mg/kg p.c./dia combinado
Toxicidade subcrônica oral (90 dias)	Cães	NOAEL = 35mg/kg p.c./dia combinado
Toxicidade crônica oral (12 meses)	Cães	NOAEL = 38mg/kg p.c./dia combinado
Toxicidade crônica oral (24 meses) e carcinogenicidade	Ratos	NOAEL (sistêmico) = 5mg/kg p.c./dia combinado Não carcinogênico
Carcinogenicidade (18 meses)	Camundongos	NOAEL (sistêmico) = 13mg/kg p.c. machos; 90mg/kg p.c. fêmeas não carcinogênico
Genotoxicidade/mutagenicidade (in vitro e in vivo)	Variados	NEGATIVO
Toxicidade na reprodução/ Desenvolvimento	Ratos / Coelhos	Menor NOAEL: Animais paternos = 12mg/kg p.c./dia (2-gerações); Desenvolvimento = 12mg/kg p.c./dia (2-gerações; filhotes F ₂)
Neurotoxicidade (aguda, subcrônica e para desenvolvimento)	Ratos	NOEL > 1000mg/kg p.c./dia Não-neurotóxico

Na avaliação dos estudos toxicológicos e dos NOAEL/NOEL significantes para a determinação do AOEL, e do coeficiente de risco e da margem de exposição (MOE), considerou-se:

Para exposição inalatória:

Estudos: em cães (90 dias, via oral), ratos (2-gerações, via oral), cães (12 meses, via oral)

NOAEL considerado (efeitos sistêmico) = 12mg/kg p.c./dia de estudo por 2-gerações

Cálculo AOEL_{inalatório} = 6,6mg/kg p.c./dia* ÷FS (100) = 0,066mg/kg p.c./dia

* considerou-se biodisponibilidade calculada em 55% (fator 0,55) em estudo de cinética, **via oral.**

Para exposição dérmica:

Estudo: em ratos (28 dias, via dérmica)

NOAEL considerado (efeitos sistêmico) = 1000mg/kg p.c./dia

Cálculo AOEL_{dérmico} = 1000mg/kg p.c./dia ÷FS (100) = 10mg/kg p.c./dia

2. Avaliação da exposição:

A utilização de modelos preditivos para a obtenção de dados substitutos a serem empregados na estimativa da exposição é prática comum em vários países. Esta forma de estimar a exposição é levada em conta nas primeiras etapas da abordagem do tier approach, proposto pela OECD, na qual são realizados cálculos considerando dados e/ou informações bastante conservadoras.

Na estimativa da exposição no uso do produto AZUL[®] foram utilizados os bancos de dados de modelo preditivo PHED (*Pesticide Handler Exposure Database V 1.1*), empregado nos US/Canadá, e o EUROPOEM (*European Predictive Operator Exposure Model*), da Comunidade Européia.

Procurou-se, para tanto, abordar o cenário de exposição mais próximo das condições indicadas para o uso deste produto (segundo sua bula), além de ser considerada a abordagem de pior cenário (*worst case*) e 100% de absorção dérmica e inalatória, como

indicado para a 1ª etapa (*tier approach*) do processo de avaliação da exposição e do risco toxicológico ocupacional.

Assim, foram considerados cenários de uso de vestimenta inadequada (**exposição potencial**), indicado para países em desenvolvimento, ou seja, situação na qual ocorre maior intensidade e frequência de contato com o produto. Levando em conta que, na prática provavelmente nenhum trabalhador estará totalmente desprotegido, e que, deve ser feito ajustes para uso de vestimenta adequada (calças e camisa de mangas longas), também foram calculados, para simples comparação, a exposição de trabalhadores utilizando vestimenta adequada sem uso de EPIs (**exposição real**) e com uso de EPIs (**exposição real com EPI**), esta última determinada para a 2ª etapa do processo (medidas mitigadoras do risco).

Entre as formas de aplicação do produto, as aplicações terrestres, com pulverizadores costais (manual, pressurizado ou motorizado), são as que apresentam o maior potencial de risco para o trabalhador, uma vez que este entra em contato com a *névoa* do produto durante todo processo de aplicação, podendo também ocorrer contato direto com a cultura tratada (conforme o trabalhador adentra nesta).

Assumiu-se ainda: a maior dose de aplicação recomendada (0,15L/ha de p.f., correspondendo a 75g i.a.; volume de calda de 1.000L/ha); a situação de aplicação mais crítica, que é representada, neste caso, pelo tratamento da cultura de tomate estaqueado, devido às características peculiares, principalmente a altura, o ciclo e o tamanho da cultura, em relação ao tipo de trabalho; e, para o máximo trabalhado, o tratamento de 1 hectare em 6 horas diárias.

Para os cálculos, foram utilizadas as seguintes equações:

Cálculo da dose média diária de exposição, em que a dose média diária (ADD):

(Unidade de exposição) x (taxa de aplicação/frequência) x (ha/dia) x (% absorvida)

Peso corpóreo

Cálculo da Margem de segurança e Coeficiente de risco:

$$\text{MS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{ADD}_{(\text{dérmica} / \text{inalatória})}} \quad \text{ou} \quad \text{Coeficiente de risco} = \frac{\text{dose absorvida}}{\text{AOEL}_{(\text{dérmica} / \text{inalatória})}}$$

Cálculo da Margem de segurança agregada (via dérmica e inalatória):

$$\text{MS}_{\text{total}} = \frac{1}{\frac{1}{\text{MS}_{\text{dérmica}}} + \frac{1}{\text{MS}_{\text{inalatória}}}}$$

Ensaio utilizando unidade de exposição de cenário similar do modelo preditivo PHED:

- Estimativa da exposição pela dose média diária de exposição - cenário onde há ausência de vestimenta apropriada (estando expostos a cabeça, o pescoço, o “V” do peito, braços inteiros, pernas inteiras e mãos) -, e cálculo de risco pela margem de segurança: tabela 1.
- Estimativa da exposição pela dose média diária de exposição - cenário onde o trabalhador estará usando vestimenta apropriada (estando expostos a cabeça, o pescoço e as mãos) -, e cálculo do risco pela margem de segurança: tabela 2 (e com uso de EPI – macacão e luvas resistentes: tabela 3).

Ensaio utilizando unidade de exposição de cenário similar do modelo preditivo EUROPOEM:

- Estimativa da exposição pela dose média diária de exposição – para dose potencial, dose real (sem EPI e com uso de EPI): tabela 4.
- Cálculo do coeficiente de risco utilizando AOEL’s estabelecidos (sem EPI e com uso de EPI): tabela 5.

Tabela 1.

Unidade de exposição (PHED)	Misturador / carregador	Aplicador	Unidade de medida
Estimativa da exposição dérmica total	7,06E-05	1,50E+00	mg/g produto aplicado
Estimativa da exposição inalatória	4,00E-06	7,30E-04	
Quantidade de material manuseado	7,50E+01 1,00E+00	7,50E+01 1,00E+00	g i.a./há tratado ha tratado/dia
Cálculo da exposição dérmica /área tratada	5,30E-03	1,13E+02	mg contato /ha
Cálculo da exposição dérmica / dia de trabalho	5,30E-03	1,13E+02	mg contato /dia
Cálculo da exposição dérmica (mg) / kg p.c.	7,56-E-05	1,61E+00	mg/kg p.c./dia
Cálculo da exposição inalatória / área tratada	3,00E-04	5,48E-02	mg contato /ha
Cálculo da exposição inalatória / dia de trabalho	3,00E-04	5,48E-02	mg contato /dia
Cálculo da exposição inalatória (mg) / kg p.c.	4,29E-06	7,82E-04	mg/kg p.c./dia
Estimativa da MOE (via dérmica)	1,00E+03 7,56E-05	1,00E+03 1,61E+00	NOAEL (mg/kg p.c./dia) ADD (mg/kg p.c./dia)
MOE	1,32E+07	6,21E+02	
1/MOE	7,56E-08	1,61E-03	
Estimativa da MOE (via inalatória)	6,60E+00 4,29E-06	6,60E+00 7,82E-04	NOAEL (mg/kg p.c./dia) ADD (mg/kg p.c./dia)
MOE	1,54E+06	8,44E+03	
1/MOE	6,49E-07	1,19E-04	
Margem de exposição agregada	7,25E-07	1,73E-03	
MOE agregada (1/ soma MOE para diferentes vias)	1,38E+06	5,79E+02	

Um MOE próximo ou maior que 100 é considerado adequado.

Tabela 2.

Unidade de exposição (PHED)	Misturador / carregador	Aplicador	Unidade de medida
Estimativa da exposição dérmica total	7,06E-05	1,06E+00	mg/g produto aplicado
Estimativa da exposição inalatória	4,00E-06	7,30E-04	
Quantidade de material manuseado	7,50E+01 1,00E+00	7,50E+01 1,00E+00	g i.a./há tratado ha tratado/dia
Cálculo da exposição dérmica /área tratada	5,30E-03	7,98E+01	mg contato /ha
Cálculo da exposição dérmica / dia de trabalho	5,30E-03	7,98E+01	mg contato /dia
Cálculo da exposição dérmica (mg) / kg p.c.	7,56E-05	1,14E+00	mg/kg p.c./dia
Cálculo da exposição inalatória / área tratada	3,00E-04	5,48E-02	mg contato /ha
Cálculo da exposição inalatória / dia de trabalho	3,00E-04	5,48E-02	mg contato /dia
Cálculo da exposição inalatória (mg) / kg p.c.	4,29E-06	7,82E-04	mg/kg p.c./dia
Estimativa da MOE (via dérmica)	1,00E+03 7,56E-05	1,00E+03 1,14E+00	NOAEL (mg/kg p.c./dia) ADD (mg/kg p.c./dia)
MOE	1,32E+07	8,77E+02	
1/MOE	7,56E-08	1,14E-03	
Estimativa da MOE (via inalatória)	6,60E+00 4,29E-06	6,60E+00 7,82E-04	NOAEL (mg/kg p.c./dia) ADD (mg/kg p.c./dia)
MOE	1,54E+06	8,44E+03	
1/MOE	6,49E-07	1,19E-04	
Margem de exposição agregada	7,25E-07	1,26E-03	
MOE agregada (1/ soma MOE para diferentes vias)	1,38E+06	7,95E+02	

Um MOE próximo ou maior que 100 é considerado adequado.

Tabela 3.

Unidade de exposição (PHED)	Misturador / carregador	Aplicador	Unidade de medida
Estimativa da exposição dérmica total	7,50E-06	5,17E-01	mg/g produto aplicado
Estimativa da exposição inalatória	4,00E-06	7,30E-04	
Quantidade de material manuseado	7,50E+01 1,00E+00	7,50E+01 1,00E+00	g i.a./há tratado ha tratado/dia
Cálculo da exposição dérmica /área tratada	5,63E-04	3,88E+01	mg contato /ha
Cálculo da exposição dérmica / dia de trabalho	5,63E04	3,88E+01	mg contato /dia
Cálculo da exposição dérmica (mg) / kg p.c.	8,04-E06	5,54E-01	mg/kg p.c./dia
Cálculo da exposição inalatória / área tratada	3,00E-04	5,48E-02	mg contato /ha
Cálculo da exposição inalatória / dia de trabalho	3,00E-04	5,48E-02	mg contato /dia
Cálculo da exposição inalatória (mg) / kg p.c.	4,29E-06	7,82E-04	mg/kg p.c./dia
Estimativa da MOE (via dérmica)	1,00E+03 8,40E-09	1,00E+03 5,54E-01	NOAEL (mg/kg p.c./dia) ADD (mg/kg p.c./dia)
MOE	1,24E+08	1,81E+03	
1/MOE	8,04E-09	5,54E-04	
Estimativa da MOE (via inalatória)	6,60E+00 4,29E-06	6,60E+00 7,82E-04	NOAEL (mg/kg p.c./dia) ADD (mg/kg p.c./dia)
MOE	1,54E+06	8,44E+03	
1/MOE	6,49E-07	1,19E-04	
Margem de exposição agregada	6,57E-07	6,72E-04	
MOE agregada (1/ soma MOE para diferentes vias)	1,52E+06	1,49E+03	

Um MOE próximo ou maior que 100 é considerado adequado.

Tabela 4.

Produto	AZUL	Substância ativa	Amarelinho
Tipo formulação	GRDA	Concentração de i.a.	500 mg/g
Método de aplicação utilizado	Pulverização manual	Duração da aplicação	6H
Área tratada	1ha	Volume da calda	1000 L/ha
Dose	0,15 kg produto/ha		

Estimativas – unidades de exposição	Estimativa da dose real de contato (sem EPI)	% absorção	Uso de EPI	Estimativa da dose real de contato (com EPI)	% absorção
Inalação misturador	0,0075 (mg i.a./ dia)		Sim	0,00075 (mg i.a./ dia)	
Inalação aplicador	0,075 (mg i.a./ dia)		Sim	0,0075 (mg i.a./ dia)	
Total inalação	0,0825 (mg i.a./ dia)	100%		0,00825 (mg i.a./ dia)	100%
Dérmica (mãos aplicador)	4,875 (mg i.a./ dia)		Sim	0,4875 (mg i.a./ dia)	
Dérmica (corpo aplicador)	41,25 (mg i.a./ dia)		Sim	8,25 (mg i.a./ dia)	
Total dérmica	46,125 (mg i.a./ dia)	100%		8,7375(mg i.a./ dia)	100%
Total absorvida	46,2075 (mg i.a./ dia)			8,74575 (mg i.a./ dia)	

Peso corpóreo	70 Kg
Total inalação (mg/kg p.c. / dia)	0,001178 (mg i.a. / kg p.c. / dia)
Total dérmica (mg/kg p.c./dia)	0,658928 (mg i.a. /kg p.c. / dia)
Total absorvida (mg/kg p.c./dia)	0,660107 (mg i.a. / kg p.c. / dia)
	0,0001178 (mg i.a. / kg p.c. / dia)
	0,124821 (mg i.a. /kg p.c. / dia)
	0,124939 (mg i.a. / kg p.c. / dia)

Tabela 5. Cálculo do coeficiente de risco:

	Exposição inalatória total estimada mg/kg p.c./dia	Exposição dérmica total estimada mg/kg p.c./dia
Sem o uso de EPI		
	0,0012	0,66
AOEL	0,066	10
Coeficiente de risco	0,18* (18% do AOEL _{inalatório})	0,066* (6,6% do AOEL _{dérmico})
	Exposição inalatória total estimada mg/kg p.c./dia	Exposição dérmica total estimada mg/kg p.c./dia
Com uso de EPI		
	0,00012	0,124
AOEL	0,066	10
Coeficiente de risco	0,0018* (0,18% do AOEL _{inalatório})	0,0124* (1,24% do AOEL _{dérmico})

*Considera-se como margem de segurança aceitável o coeficiente de risco ≤ 1 (ou seja, $\leq$ AOEL).

3. Caracterização do risco

Foram considerados, para os cálculos de estimativa da exposição do trabalhador envolvido na aplicação do produto, os dados mais extremos: a cultura mais alta, tempo de trabalho 6hs/dia, área tratada 1ha (10.000m²), o peso corpóreo de 70mg/kg, tipo de aplicação manual com pulverizador costal, além de serem consideradas as condições impróprias para o manuseio e a aplicação do produto (vestimenta inadequada tal como shorts, camiseta com decote em V).

Foi ainda realizado o cálculo com o uso de roupas adequadas para a aplicação - calças longas e camisa de manga comprida -, desconsiderando o uso de luvas, chapéu e máscara apropriados para aplicação (EPI's).

Os resultados demonstraram Margem de Segurança e Coeficiente de risco bastante aceitáveis, sem e com o uso de vestimenta adequada, mesmo sem o uso de EPI.

Foram ainda revisados todos os dados de toxicidade do ingrediente ativo, condições dos testes experimentais e resultados, como também os dados de dose-resposta dos estudos do produto formulado AZUL[®] (tabela 6).

Deve ser ainda lembrado que o produto é destinado exclusivamente ao uso agrícola, para o qual deve haver acompanhamento de pessoal especializado e treinado. O uso de equipamento de proteção individual é indispensável e exigido pela legislação, sendo recomendado na rotulagem e bula, para todos os trabalhadores envolvidos no manuseio e aplicação do produto e na reentrada nas lavouras tratadas, no intervalo de 48hs após a aplicação.

O estudo para a determinação da exposição ocupacional sob condições reais de uso do produto AZUL[®] não foi realizado, uma vez que, as estimativas efetuadas, utilizando abordagem conservadora (*worst case*), indicaram uma boa margem de segurança no uso recomendado.

Tabela 6. Dados de toxicidade aguda do produto formulado AZUL[®] -

DL ₅₀ oral aguda (mg/kg p.c.)	>2000 mg/kg	Foi observado em todos os animais prejuízo do estado geral, dispnéia, apatia, piloereção e andar cambaleante. Os machos apresentaram-se assustados e as fêmeas apresentaram espasmos.
DL ₅₀ dérmica (mg/kg p.c.)	>2000 mg/kg	Em duas fêmeas foi observado aparecimento de eritema e eczema cutâneos bem definidos.
CL ₅₀ inalatória (mg/l ar)	>5,2 mg/L (4h)	Observou-se aceleração da respiração, piloereção e manchas na pele.
Efeitos oculares	Não irritante	-
Efeitos dérmicos	Não irritante	-

Sensibilização (cobaias): não sensibilizante.