

ELIA TIE KOTAKA

**CONTRIBUIÇÕES PARA A CONSTRUÇÃO DE
DIRETRIZES DE AVALIAÇÃO DO RISCO
TOXICOLÓGICO DE AGROTÓXICOS**

**Campinas
2 000**

ELIA TIE KOTAKA

*Este exemplar corresponde à versão final da
Dissertação de Mestrado, apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre
em Saúde Coletiva.*

Campinas, 10 de Agosto de 2000.

Prof. Dr. Flávio Ailton Duque Zambrone
Orientador

**CONTRIBUIÇÕES PARA A CONSTRUÇÃO DE
DIRETRIZES DE AVALIAÇÃO DO RISCO
TOXICOLÓGICO DE AGROTÓXICOS**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação
em Saúde Coletiva 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
2 000**

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

iii



UNIDADE	30
N.º CHAMADA:	TIUNICAMP
	K848c
V.	Ex.
TOMBO BC	44036
PROC.	16-392.107
C	☐
D	☒
PREC	R\$ 11,00
DATA	24/04/01
N.º CPD	

CM-00154020-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

K845c
848

Kotaka, Elia Tie

Contribuições para a construção de diretrizes de avaliação do
risco toxicológico de agrotóxicos / Elia Tie Kotaka. Campinas, SP : [s.n.],
2000.

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

1. Legislação. 2. Toxicologia. 3. Produtos fitossanitários. I. Flávio
Ailton Duque Zambrone. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

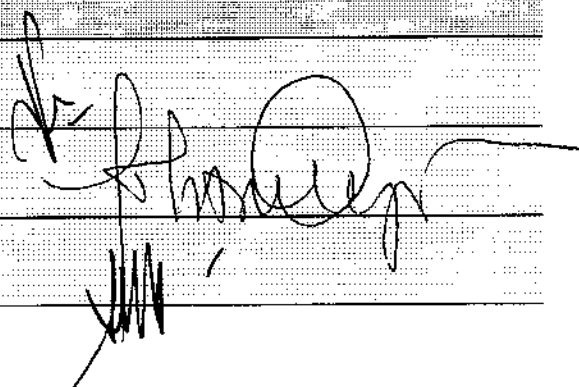
Orientador: Prof. Dr. Flávio Ailton Duque Zambrone

Membros:

1. Prof. Dr. Flávio Ailton Duque Zambrone

2. Prof. Dr. João Lauro Viana de Camargo

3. Prof. Dr. Angelo Zanaga Trapé



Curso de pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/08/2000

Agradecimentos

À UNICAMP, por aceitar um ex-Funcionário Público, aposentado, que enfrentou dificuldades durante os anos de trabalho e que agora pretende contribuir com os jovens do setor público e privado para melhor utilização dos conhecimentos gerados em sua experiência pessoal.

À equipe do Departamento de Medicina Preventiva e Social, da UNICAMP, pela gentileza em orientar um indivíduo com tantos vieses acumulados pelo tempo de serviço na Administração Federal.

Aos meus amigos, técnicos de primeira linha pelo conhecimento, de Órgãos, Instituições e Entidades Oficiais e Privadas, que sempre acreditaram em meu trabalho.

À minha família que sempre apoiou meus sonhos.

À Waldemar Ferreira de Almeida, 'in memoriam', que sempre procurou ajudar no meu desejo de buscar novos conhecimentos para implementar os trabalhos realizados no Ministério da Saúde e deixar alguma coisa útil aos que viessem me suceder.

“A dose faz o veneno. Todas as substâncias são venenosas e é a sua quantidade que determina se o medicamento terá ou não efeito positivo à saúde do paciente ou causará dano”

*Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus)
(1493 – 1541)*

ABREVIATURAS

ACGIH	=	<i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i>
ADI	=	<i>acceptable daily intake</i> (IDA = ingestão diária aceitável)
ADME	=	<i>absortion, distribution, metabolism and excretion</i> (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)
a. i.	=	<i>active ingredient</i> (i.a. = ingrediente ativo)
AOEL	=	<i>Acceptable-Operator-Exposure Level</i> (Nível de exposição aceitável ao operador)
BMD	=	<i>Benchmark Dose</i> (Dose "benchmark")
BMR	=	<i>Benchmark Response</i> (Resposta "benchmark")
BW	=	<i>Body Weight</i> (p.c. = peso corpóreo)
CCPR	=	<i>Codex Committee on Pesticide Residue</i> (Comitê do Codex sobre Resíduos de Pesticidas)
CFR	=	<i>Code of Federal Regulations</i> (Código de Regulamentação Federal, dos Estados Unidos da América)
DNA	=	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (ADN = ácido desoxiribonuclêico)
EPA	=	<i>Environmental Protection Agency</i> (Agência de Proteção Ambiental, dos Estados Unidos da América)

EU	=	<i>European Union</i> (União Européia)
FAO	=	<i>Food and Agriculture Organisation</i> (Organização para a Agricultura e Alimentação)
FDA	=	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Drogas, dos Estados Unidos da América)
FQPA	=	<i>Food Quality Protection Act</i> (Decreto de Proteção da Qualidade dos Alimentos, dos Estados Unidos da América)
GAO	=	<i>General Accounting Office</i> (Comissão do Senado dos Estados Unidos da América)
GV	=	<i>Guidance Value</i> (valor guia)
IARC	=	<i>International Agency on Cancer Research</i> (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)
IOMC	=	<i>Inter Organizational Programme for the Sound Management of Chemicals</i> (Programa Inter Organizacional para o Gerenciamento Seguro de Substâncias Químicas)
IPCS	=	<i>International Programme on Chemical Safety</i> (Programa Internacional sobre Segurança Química)
JECFA	=	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i> (Comitê Conjunto FAO/OMS sobre Aditivos em Alimentos)
JMAFF	=	<i>Japan Ministry of Agriculture, Forest and Fisheries</i> (Ministério da Agricultura, Floresta e Pesca do Japão)

JMPR	=	<i>Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environmental and the WHO Core Assessment Group</i> (Comitê Conjunto de Peritos FAO/OMS sobre Resíduos de Pesticidas)
LOAEL	=	<i>Low observed adverse effect level</i> (Nível de baixo efeito adverso observado)
MERCOSUL	=	Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUR)
MOE	=	<i>Margin of Exposure</i> (MdE= margem de exposição)
MOS	=	<i>Margin of Safety</i> (MdS = margem de segurança)
MRL	=	<i>maximum residue limit</i> (LMR = limite máximo de resíduos)
MTD	=	<i>maximum tolerated dose</i> (Dose máxima tolerada)
NAFTA	=	<i>North American Free Trade Agreement</i> (Acordo de Livre Comércio Norte Americano)
NAS	=	<i>National Academy of Sciences</i> (Academia Nacional de Ciências)
NEL	=	<i>No-effect level</i> (Nível sem efeito)
NOAEL	=	<i>no-observed-adverse-effect level</i> (Nível sem efeito adverso observado)
NOEL	=	<i>no-observed-effect level</i> (Nível sem efeito observado)
NRC	=	<i>National Research Center</i> (Centro Nacional de Pesquisa)
NTE	=	<i>Neurotoxic Esterase</i> (Esterase neurotóxica)

NTP	=	<i>National Toxicology Program</i> (Programa Nacional de Toxicologia)
OECD	=	<i>Organization for Economic Cooperation and Development</i> (Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento)
OPIDN	=	<i>Organophosphorus Induced Delayed Neurotoxicity</i> (Neurotoxicidade retardada induzida por organofosforados)
POEM	=	<i>Predictive Operator Exposure Model</i> (Modelo preditivo de exposição ao operador)
RfD	=	<i>Reference Dose</i> (Dose Referência)
SAR	=	<i>Structure Activity Relationship</i> (Relação estrutura atividade)
TMDI	=	<i>Theoretical Maximum Daily Intake</i> (Dose máxima teórica ingerida diariamente)
TI	=	<i>Tolerable Intake</i> (Dose tolerável)
TLV	=	<i>Threshold Limit Value</i> (Valor limite umbral)
UF	=	<i>Uncertainty Factor</i> (Fator de incerteza)
VSD	=	<i>Virtually Safe Dose</i> (Dose virtualmente segura)
WHA	=	<i>World Health Assembly</i> (Assembleia Mundial da Saúde)

WHO = *World Health Organization*
(OMS = Organização Mundial da Saúde)

WTO = *World Trade Organization*
(OMC = Organização Mundial do
Comércio)

RESUMO

O potencial de periculosidade à saúde humana, em consequência do uso de produtos químicos na agricultura, é avaliado antes da autorização de registro dos produtos agrotóxicos. A avaliação do risco toxicológico, isto é a probabilidade da ocorrência de danos, não foi implantada, ainda, no País. Há necessidade da elaboração de diretrizes que permitam essa implantação. Com o objetivo de oferecer subsídios que possam ajudar na construção das diretrizes necessárias, foram realizados estudos das legislações vigentes em diversos países e diretrizes de organismos internacionais. Essas foram comparadas com a legislação brasileira, para conhecimento de eventuais aspectos discrepantes. As diferentes etapas da avaliação de risco toxicológico (identificação do perigo, avaliação dose-resposta, avaliação da exposição e caracterização do risco), bem como o gerenciamento e a comunicação do risco foram conceituados. Também foram referidos os modelos existentes para a obtenção de diferentes parâmetros, quanto a dose-resposta, exposição e caracterização do risco, necessários para a avaliação de risco toxicológico. Finalmente, foi elaborada proposta sobre a maneira como a avaliação de risco toxicológico poderá ter sua implantação iniciada no Brasil.

ABSTRACT

The hazards to human health, due to the use of pesticides in agriculture, is evaluated previous to the registration of these products. The toxicological risk assessment, the probability of the occurrence of adverse effects assessment, has not been introduced until now in Brazil. It will be necessary the construction of guidelines that allow us to adopt risk assessment. To offer some help for the construction of these necessary guidelines, it was studied legislations of different countries and guidelines of international organisms. These legislations were compared to brazilian legislation, to see if there were discrepancy about the requirements and protocols. Different steps of toxicological risk assessment (hazardous identification, dose-response assessment, exposition assessment, and risk characterization), and risk management and risk communication were appraised and defined. Different models for the achievement of the parameters to the assessment of risk, mainly on dose-response, exposition, and risk characterization, were referred. Finally, it was made a proposition about the way the toxicological risk assessment can be put into practice in Brazil.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
1.1	CONTEXTO ATUAL	37
1.1.1	<i>A LEGISLAÇÃO EM VIGOR</i>	39
1.1.2	<i>A GLOBALIZAÇÃO E A HARMONIZAÇÃO</i>	47
2	OBJETIVOS	51
3	MATERIAL E MÉTODOS	55
3.1	MATERIAL	57
3.2	MÉTODOS	59
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	61
4.1	COMPARAÇÃO DOS DADOS REQUERIDOS PARA REGISTRO DE PRODUTOS AGROTÓXICOS	63
4.2	AVALIAÇÃO DO RISCO TOXICOLÓGICO	67
4.2.1	<i>IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO</i>	75
4.2.1.1	Estudos da toxicidade oral aguda	76
4.2.1.2	Estudos da toxicidade dérmica aguda	77
4.2.1.3	Estudos da toxicidade inalatória aguda	78
4.2.1.4	Testes de irritação ocular primária	79
4.2.1.5	Testes de irritação dérmica primária	83
4.2.1.6	Estudos da sensibilização dérmica	86
4.2.1.7	Estudos subcrônicos de 90 dias, por via oral	87
4.2.1.8	Estudos da toxicidade subcrônica dérmica, 21/28 dias	89
4.2.1.9	Estudos da neurotoxicidade retardada	90
4.2.1.10	Estudos da toxicidade crônica e carcinogênese	91
4.2.1.11	Estudos dos efeitos sobre a função da reprodução	98
4.2.1.12	Estudos de teratogênese	100
4.2.1.13	Estudos de mutagênese	103
4.2.1.14	Estudos de metabolismo e de excreção	106
4.2.1.15	Estudos de resíduos nas culturas tratadas	107
4.2.1.16	Critérios para a classificação toxicológica	108
4.2.2	<i>AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA</i>	113
4.2.3	<i>AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO</i>	127
4.2.4	<i>CARACTERIZAÇÃO DO RISCO</i>	149
4.2.5	<i>GERENCIAMENTO DO RISCO</i>	159
4.2.6	<i>COMUNICAÇÃO DO RISCO</i>	167
5	CONCLUSÕES	171
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	181
	GLOSSÁRIO	193

1 INTRODUÇÃO

O uso de produtos químicos na agricultura teve início na década de 50, após a Segunda Guerra Mundial. Aliado ao desenvolvimento da tecnologia, verificou-se a descoberta de novas moléculas com diferentes classes de uso. De acordo com os alvos contra os quais são destinados, os citados produtos químicos são denominados inseticidas, fungicidas, herbicidas, nematicidas, entre outros.

O novo armamentário químico empregado no combate às pragas da lavoura representou grande progresso na agricultura, sobretudo na produção em grande escala, trazendo consigo novo conceito de produção. O conjunto de produtos químicos, acima referido, recebeu as denominações de defensivos agrícolas, pesticidas, praguicidas, produtos fitossanitários ou **agrotóxicos** (este último termo restrito ao Brasil, por força da Lei n.º 7.802/89).

Um produto químico nasce em um laboratório e, aos poucos, vai sendo conhecido, seja quanto aos aspectos de sua utilidade como de suas características de toxicidade a seres vivos, animais ou vegetais, e de eventuais danos ao meio ambiente, bem como a eficiência e eficácia para os fins a que são destinados. Disso dependerá seu futuro, principalmente quanto a possibilidade de vir a ser comercializado para uma finalidade específica, entre as quais o uso na agricultura.

A substância química, por si só, não é totalmente má ou totalmente boa. A caracterização do risco que ela representa será consequência do tipo de uso, da dose utilizada e da exposição a que um indivíduo é submetido, aliado à toxicidade inerente ao produto.

Portanto, paralelamente aos estudos sobre o uso, a eficiência e a eficácia, o produto deve ser analisado quanto aos perigos e riscos à saúde humana e ambiental, que podem decorrer de sua produção, comercialização e utilização.

Segundo Maroni (1990) "Os pesticidas ocupam posição especial entre as muitas substâncias químicas às quais o homem pode se expor, porque são substâncias químicas especialmente desenvolvidas para lesar formas de vida e, para ser efetiva, são deliberadamente aplicadas no meio ambiente". O conhecimento dos efeitos tóxicos tem sua importância enfatizada, quando se atenta para o fato de que o homem poderá ser exposto a esses produtos químicos durante a sua manipulação e aplicação, pela sua presença no meio ambiente ou de resíduos em culturas tratadas, podendo resultar em agentes etiológicos de agravos à sua saúde. Os resíduos nas culturas poderão afetar a saúde das pessoas, durante a reentrada dos trabalhadores para a colheita ou de terceiros (*bystanders*) que entram sem conhecimento do tratamento efetuado nas plantas ou, ainda, a população em geral ao utilizar como alimento os produtos agrícolas tratados ou, então, ao consumir água contendo resíduos de pesticidas.

O produto químico ideal para uso na agricultura é aquele que combate a praga, alvo do controle, sem deixar resíduos nos alimentos de consumo humano ou animal, tampouco afetar os outros organismos, especialmente os seres úteis, e o meio ambiente.

O aumento do uso de produtos químicos na agricultura tem gerado preocupação crescente, quanto aos riscos à saúde humana e ao meio ambiente. Essa preocupação decorre de casos de doenças registradas em seres humanos e das alterações ambientais, que parecem ter como agente etiológico os agrotóxicos.

Historicamente, verifica-se que no início os produtos foram classificados de acordo com sua toxicidade e os danos à saúde foram descobertos através da vigilância de casos no cenário geral da população exposta. Ou seja, havia a busca de casos após a ocorrência dos efeitos danosos à saúde da população.

A observação de casos de efeitos adversos em trabalhadores trouxe a necessidade do estabelecimento de limites aceitáveis de exposição, efetuado pela *American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH*, mais conhecidos como TLV (*Tolerance Limit Value*), como medidas preventivas para proteção de sua saúde.

“A partir dos anos 70, surge nos Estados Unidos da América a avaliação do risco toxicológico, abrangendo o aspecto toxicológico, com enfoque no uso seguro dos produtos” Zambrone (1999). Ou como refere Faustman e Omenn (1996) “é implantada a avaliação do risco como atividade organizada efetuada pelas agências federais”.

Começa a surgir novo conceito, no qual procura-se quantificar a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, levando em consideração a toxicidade, a exposição e as características da molécula do produto, além de propor medidas para minimizar os efeitos danosos. O conjunto de ações identificando o perigo potencial, as probabilidades de exposição e as respostas do organismo às substâncias químicas, afetando negativamente a saúde, constitui a **avaliação do risco toxicológico**.

Para Covello e Merkhofer (1993) : “A avaliação do risco à saúde e ao ambiente é um campo relativamente novo. Está sendo desenvolvida em diversas frentes, por especialistas de disciplinas distintas, incluindo epidemiologia, toxicologia, engenharia e estatística. Entretanto, quase todos os livros focalizam parte de tópicos disponíveis sobre os métodos de avaliação: esses foram desenvolvidos especificamente, por tipos de riscos, de acordo com a preocupação do autor”.

Embora Gonzales-Valero (1996) tivesse referido que “A avaliação do risco para produtos agroquímicos não pode ser comparada àquela dos produtos químicos em geral. Isto porque em contraste com esses, os agroquímicos em geral têm modo de ação bastante específico e os organismos-alvos são muito conhecidos. Portanto, é possível conhecer a exposição e os efeitos adversos aos organismos não-alvos”, deve-se considerar que a realidade parece ser mais complexa. Cabe salientar que os organismos vivos alvo ou não-alvo de

controle, apesar de amplamente estudados, poderão sofrer adaptações fisiológicas ou reagir de maneira inesperada, face a variações inter ou intraespécies. Igualmente, a exposição nem sempre é conhecida.

O conceito de avaliação do risco tem evoluído, passando a ganhar corpo, devido à utilização cada vez maior de produtos químicos de grupos químicos diferentes para o controle de pragas diversas, ao incremento da pesquisa quanto aos efeitos adversos e à observação e previsão de danos à saúde humana.

A avaliação do risco toxicológico compreende diferentes etapas, envolvendo desde a identificação do perigo representado pela toxicidade inerente à substância até a quantificação da probabilidade da ocorrência de efeitos indesejáveis, em consequência da exposição. A quantificação abrange, também, a magnitude dos efeitos adversos e a parcela da população que poderá ser afetada, constituindo a caracterização do risco. A avaliação do risco toxicológico deve ser acompanhada de diferentes gestões com a finalidade de minimizar a ocorrência de efeitos danosos à população, que constituem o gerenciamento e a comunicação do risco. A comunicação do risco deve permear as atividades de gerenciamento, alertando e orientando os vários segmentos da população (imprensa, políticos, juristas, acadêmicos e população em geral) sobre o risco representado por determinadas substâncias, atividades ou hábitos e como adotar ações preventivas de saúde.

A avaliação do risco toxicológico é realizada obedecendo aos seguintes passos: identificação do perigo, avaliação dose-resposta, estimativa da exposição, caracterização do risco (NAS, 1983) apud Covello e Merkhofer (1993). Deve ser complementada pelo gerenciamento e pela comunicação do risco.

A identificação do perigo e a classificação toxicológica de uma substância não abordam, de modo global, todos os aspectos referentes a um produto. Vários fatores ficam esquecidos, como: as vias de exposição e a sua magnitude; o modo

de ação, cujo conhecimento pode apoiar a tomada de medidas preventivas; a análise adequada dos efeitos observados e os órgãos-alvo; a dose-resposta; o tipo de formulação empregada e o modo de aplicação, afetando mais ou menos os indivíduos. Não são consideradas, portanto, as circunstâncias diferentes de aplicação do produto (com sua toxicidade inerente), o seu manuseio ou o contato com a população. Estas, por sua vez, apresentam características individuais, sociais, econômicas e culturais peculiares.

O risco toxicológico constitui parâmetro calculado a partir da toxicidade do produto e da exposição ao mesmo, resultando na probabilidade da ocorrência de efeitos adversos. A sua importância decorre da necessidade de adotar medidas que permitam impedir ou minimizar os danos à população devido ao uso dos produtos agroquímicos, bem como estudar meios para melhor orientação.

A avaliação toxicológica realizada atualmente pelo Ministério da Saúde, para fins de registro de produtos agrotóxicos e afins no Ministério da Agricultura e do Abastecimento, considera somente o potencial de periculosidade, isto é, a toxicidade dos produtos químicos agrotóxicos. A verdadeira magnitude dos eventuais problemas que podem ocorrer com a ingestão, a inalação ou a absorção dérmica dos produtos, em decorrência de sua utilização, não é avaliada.

No Brasil, portanto, não é realizada a avaliação do risco toxicológico pelo órgão federal responsável pela autorização de registro de agrotóxicos para uso na agricultura. A avaliação efetuada permite apenas a identificação do potencial de periculosidade, o que deixa o país num estágio da história há muito ultrapassado por muitas nações importantes.

Para fins de harmonização da avaliação dos produtos agrotóxicos, no contexto internacional há a necessidade da inclusão do conceito de avaliação do risco toxicológico, conferindo maior transparência nas ações e promovendo sobretudo a adoção de medidas de proteção à saúde pública.

No período de 1990-1998, no Serviço de Avaliação Toxicológica da ex-Secretaria de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde, constatou-se a insuficiência da avaliação do potencial de periculosidade (identificação do perigo) no estabelecimento do verdadeiro risco que os agrotóxicos poderiam representar aos trabalhadores agrícolas, aos usuários dos produtos químicos e aos consumidores de alimentos tratados. Isto constituiu fator de grande inquietação sobre eventuais danos à saúde, nem sempre conhecidos em sua total amplitude. A vigilância epidemiológica, que poderia apoiar a toxicologia, apresentava muitas deficiências e o conhecimento de casos sempre indicavam que os danos já haviam ocorrido.

Havia necessidade de buscar conhecimentos que permitissem a construção de instrumentos adequados para a avaliação do risco toxicológico, prévios ao registro autorizando a comercialização e o uso dos produtos agrotóxicos. A matéria foi objeto de várias reuniões científicas, em que se procurou debater como poderia ser introduzido o conceito de avaliação do risco toxicológico na rotina das ações da área da saúde.

A comparação das legislações existentes nos diversos países sobre a maneira como são realizadas as avaliações, dentro de parâmetros científicos modernos, permitirá a obtenção de subsídios que, certamente, contribuirão para a construção de proposta para a avaliação do risco toxicológico no Brasil.

O processo acima tem motivado a continuidade dos estudos sobre as contribuições que poderiam ser oferecidas aos órgãos responsáveis pela saúde pública e, também, para que fossem elaboradas e adotadas metodologias científicas de avaliação do risco toxicológico, em consonância com aquela realizada pelos países mais desenvolvidos. As contribuições poderiam, também, ajudar a preencher a lacuna existente na literatura brasileira sobre a matéria.

1.1 CONTEXTO ATUAL

No Brasil, o uso de produtos químicos utilizados na agricultura depende do registro concedido pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento (MA), condicionado às autorizações prévias do Ministério da Saúde (MS) e do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).

A competência de cada um dos três órgãos acima está claramente definida na Lei n.º 7.802/89 e nos Decretos n.º 98.816/90 e 991/93, que a regulamentam.

Os documentos legais, consubstanciados em portarias dos órgãos governamentais envolvidos no registro desses produtos, contêm as diretrizes e orientações para a autorização do registro, o uso permitido e os critérios para sua avaliação quanto a eficácia, ao potencial de periculosidade à saúde e ao meio ambiente.

Até o momento, de acordo com a legislação em vigor, o Ministério da Saúde procede a avaliação do potencial de periculosidade, classificando os produtos conforme o grau de toxicidade aguda. Avalia, também, os dados de estudos de laboratório em animais, quanto ao potencial de carcinogênese, danos aos diferentes órgãos e sistemas, efeitos hormonais, metabolismo e excreção, mutagênese e teratogênese. Além disso, procede à análise da remanescência de resíduos nas culturas tratadas.

As Diretrizes e Orientações do Ministério da Saúde (Portaria n.º 3/92) destacam que: "As provas e ensaios devem ser efetuados de acordo com as especificações publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa Internacional de Segurança de Substâncias Químicas (IPCS/OMS), Agência Internacional de Pesquisas sobre o Câncer (IARC/OMS), Centro Pan Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO/OPS), Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO), Registro Internacional de Substâncias Potencialmente Tóxicas do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (IRPTC/UNEP),

Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Comunidade Econômica Européia (OECD/CEE) e a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA)", porém a interpretação dos resultados dos estudos nem sempre acompanha o estabelecido por esses organismos internacionais.

A aparente coerência da divisão das tarefas entre os três órgãos envolvidos no registro, também, não corresponde a realidade. Há duplicação de atividades entre o setor ambiental e saúde, ambos procedendo a avaliação toxicológica dos produtos, quanto ao potencial de periculosidade a partir dos mesmos dados gerados com os estudos em animais de experimentação. Há intensa disputa política pela eventual detenção de poder, impedindo a melhoria tecno-científica, o que deixa o país muito aquém do desenvolvimento desejado.

1.1.1 A LEGISLAÇÃO EM VIGOR

A legislação pertinente aos produtos químicos usados na agricultura, para o controle de pragas e doenças, quanto aos aspectos de saúde humana, está consubstanciada na Lei n.º 7.802, de 11 de julho de 1989, no Decreto n.º 98.816, de 11 de janeiro de 1990 (posteriormente alterado pelo Decreto n.º 991, de 24 de novembro de 1993) e nas diretrizes baixadas pelo Ministério da Saúde, através da Portaria n.º 3, de 16 de janeiro de 1992 e da Portaria n.º 14, de 24 de janeiro de 1992.

A legislação vigente dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins.

Quanto à saúde, a legislação refere a necessidade de obedecer a diretrizes e exigências do órgão federal responsável pelo setor da saúde.

A Lei n.º 7.802/89 contém no art.3º § 6º dispositivos proibindo o registro de produtos:

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

- f) cujas características causem danos ao meio ambiente.

Essa mesma lei estabelece, também, que o registro de novo produto agrotóxico, seus componentes e afins, será concedido somente se a sua ação tóxica sobre o ser humano e o meio ambiente for comprovadamente igual ou menor do que a daqueles já registrados para o mesmo fim, segundo os parâmetros fixados na sua regulamentação.

O Decreto n.º 98.816/90, que regulamenta a Lei n.º 7.802/89, estabelece, entre outros, que:

- a) A classificação toxicológica é definida como a diferenciação de um agrotóxico ou afim em classes, em função de sua utilização, modo de ação e potencial ecotoxicológico ao homem, aos seres vivos e ao meio ambiente. Os níveis de classificação, no que se refere à toxicidade humana são: classe I - extremamente tóxico; classe II - altamente tóxico; classe III - medianamente tóxico e classe IV - pouco tóxico.
- b) Para a obtenção do registro, o interessado deve encaminhar ao Ministério da Saúde relatório técnico contendo dados e informações exigidos por esse Ministério e dos quais constem, necessariamente:
- método analítico e sua sensibilidade, para avaliar o resíduo de agrotóxico remanescente no produto vegetal ou animal;
 - os resultados das análises quantitativas efetuadas, indicando a persistência de resíduos;
 - o intervalo de reentrada de pessoas nas culturas tratadas;
 - as tolerâncias disponíveis, de preferência em nível internacional;
 - os dados biológicos, envolvendo os aspectos bioquímicos e os ensaios toxicológicos; e
 - os dados relativos ao potencial mutagênico, embriofetotóxico e carcinogênico em animais.

- c) Quando organizações internacionais responsáveis pela saúde, alimentação ou meio ambiente, das quais o Brasil seja membro integrante ou signatário de acordos e convênios, alertarem para riscos ou desaconselharem o uso de agrotóxicos, seus componentes e afins, caberá ao órgão federal registrante avaliar imediatamente os problemas e informações apresentados, consultando o órgão oficial de Agricultura, Saúde ou Meio Ambiente, conforme o caso.
- d) Procedida a análise técnica, a autoridade competente poderá tomar uma ou mais das medidas seguintes:
- proibir ou suspender o uso;
 - cancelar ou suspender o registro;
 - restringir o uso através de atos específicos;
 - proibir, suspender ou restringir a importação;
 - propor a mudança da formulação e do método de aplicação;
 - restringir a comercialização.
- e) O Ministério da Saúde, ao proceder a avaliação da toxicidade, deve observar os seguintes parâmetros:
- toxicidade da formulação;
 - presença de problemas toxicológicos especiais - carcinogênese, mutagênese, neurotoxicidade, teratogênese, ação hormonal e comportamental;
 - persistência no ambiente;
 - bioacumulação;
 - tipo de formulação; e
 - método de aplicação.
- f) Detalha, ainda, vários aspectos estabelecidos na Lei no. 7.802/89, como as proibições, especificando melhor as circunstâncias que devem ser consideradas.
- g) Os rótulos de agrotóxicos e afins devem apresentar:

- Na coluna central: os dizeres "É OBRIGATÓRIO O USO DE EQUIPAMENTOS DE SEGURANÇA. PROTEJA-SE"; os símbolos de perigo; os pictogramas e a classificação toxicológica.
 - Na coluna da direita: as precauções de uso e recomendações gerais, quanto a primeiros socorros; antídotos e tratamentos, no que diz respeito à saúde humana e telefone de 3 (três) dígitos dos centros de informações toxicológicas.
- h) Os folhetos ou bulas, além de todos os dados constantes do rótulo, devem conter:
- as instruções de uso do produto;
 - o intervalo de segurança;
 - o intervalo de reentrada das pessoas nas culturas e áreas tratadas;
 - as limitações de uso;
 - as informações sobre os equipamentos de proteção individual a serem utilizados, conforme normas regulamentadoras vigentes;
 - os dados relativos à proteção da saúde humana;
 - os mecanismos de ação, absorção e excreção para o ser humano;
 - os efeitos agudos e crônicos; e
 - os efeitos colaterais.
- i) A receita agrônômica deverá ser específica para cada problema e deverá conter a recomendação técnica e as informações quanto:
- ao intervalo de segurança;
 - as precauções de uso;
 - os primeiros socorros nos casos de acidentes;
 - as orientações quanto à utilização de equipamento de proteção individual (EPI).

Quanto à saúde pública, o Decreto n.º 991/93 não alterou os itens acima referidos. Os dispositivos por ele introduzidos referem-se a renovação de registro e a extensão de uso de produtos. Na realidade, ele procurou instrumentalizar

aspecto administrativo, que estava constituindo óbice ao cumprimento dos prazos estipulados pela Lei n.º 7.802/89, com respeito à reavaliação dos produtos registrados.

As normas específicas do Ministério da Saúde estão contidas em duas portarias. Uma é a Portaria n.º 3, de 16 de janeiro de 1992, que ratifica as *“Diretrizes e Exigências Referentes à Autorização de Registros, Renovação de Registro e Extensão de Uso de Produtos Agrotóxicos e Afins - n.º 1, de 09 de dezembro de 1991”*. Nesta estão detalhados os dados necessários para a avaliação toxicológica e de resíduos, a maneira como será efetuada a classificação toxicológica, os dados de rotulagem e bula, bem como os equipamentos de proteção individual recomendados.

Constituem exigências do Ministério da Saúde, segundo a Portaria n.º 3/92, a apresentação dos seguintes dados, com respeito à toxicologia dos produtos:

- I. Identificação do produto: composição química, propriedades físicas, modo de ação, potencial em causar efeitos adversos à saúde humana e ao meio ambiente;
- II. Dados toxicológicos gerados em animais de laboratório, referentes a:
 - Dose letal mediana aguda, por via oral e dérmica-DL₅₀, para os produtos técnicos e formulados;
 - Concentração letal mediana inalatória-CL₅₀, para produtos formulados fumigantes, vaporizáveis, voláteis e pós com partículas de diâmetro igual ou menor que 15 micrômetros, nas condições de uso;
 - Teste de irritação ocular, com o produto formulado;
 - Teste de irritação dérmica, com o produto formulado;
 - Teste de sensibilização cutânea, com o produto formulado;
 - Estudo da toxicidade dérmica subaguda, por período mínimo de 21 dias;
 - Estudos de toxicidade a curto prazo, para os produtos técnicos;
 - Estudos de toxicidade a longo prazo, com os produtos técnicos;

- Estudo dos efeitos sobre a reprodução e a prole em gerações sucessivas, com o produto técnico;
- Estudos de possíveis efeitos teratogênicos, com o produto técnico;
- Estudos de mutagênese, com os produtos técnicos, as formulações e as misturas;
- Comprovação da ausência de potenciação dos efeitos tóxicos dos ingredientes ativos que compõem a mistura de agrotóxicos, através da dose letal mediana, oral e dérmica-DL₅₀;
- Estudo do metabolismo e das vias de excreção, bem como da meia-vida biológica, com o produto técnico.
- Estudo da toxicidade dos metabólitos, se forem diferentes nas plantas e animais;
- Estudo de possíveis efeitos neurotóxicos retardados, quando aplicável, com o produto técnico;
- Estudo de resíduos com a aplicação do produto, de acordo com as boas práticas agrícolas.

III. Informações de ordem médica, abrangendo:

- Dados clínicos e laboratoriais referentes a pessoas expostas, voluntária ou ocupacionalmente, quando disponíveis;
- Confirmação de diagnóstico em casos de intoxicação;
- Primeiros socorros em casos de intoxicação;
- Medidas terapêuticas e antídotos.

O Ministério da Saúde procede a avaliação de um produto e, diante da inexistência de impedimentos legais, confere a classificação toxicológica para o produto, elaborando, então, monografia incluindo a substância na *“Relação de Substâncias com Ação Tóxica sobre Animais ou Plantas, cujo registro pode ser Autorizado no Brasil, em Atividades Agropecuárias e Produtos Domissanitários”*, mais conhecida como Portaria 10/85, de 8 de março de 1985.

Conforme consta da Lei n.º 7.802/89 e do Decreto n.º 98.816/90, constituem impedimentos legais: o potencial de causar câncer, mutações,

teratogênese, alterações hormonais que afetem a reprodução e a ausência de antídoto ou tratamento médico eficaz no Brasil.

Na **MONOGRAFIA**, de acordo com a Portaria n.º 3/92, devem constar os seguintes dados:

- a) Nome técnico ou comum do produto
- b) Sinonímia
- c) Nomes químicos
- d) Fórmulas bruta e estrutural
- e) Classe
- f) Classificação toxicológica do produto técnico
- g) Emprego agropecuário:
 - Modalidade de emprego,
 - Limite máximo de resíduo,
 - Limite máximo de resíduo estranho,
 - Intervalo de segurança
- h) Emprego domissanitário.

O produto que chega ao usuário é uma formulação, cujo rótulo apresenta uma faixa colorida de acordo com a classificação toxicológica, o símbolo de perigo e os pictogramas sobre os EPI indicados, para servir de alerta sobre o potencial de periculosidade do mesmo, as precauções de uso e as recomendações quanto a primeiros socorros, no que diz respeito à saúde humana.

A classificação toxicológica mostra o perigo potencial do produto, caso o mesmo venha a ser ingerido, inalado ou entre em contato com a pele ou os olhos. Ela está baseada nos seguintes dados de toxicidade aguda do produto, obtidos de estudos com animais de experimentação:

- a dose letal mediana, oral e dérmica – DL₅₀;

- a concentração letal aguda inalatória – CL₅₀;
- a irritação ocular e dérmica.

A classificação toxicológica obedece aos critérios recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) – *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 1996 - 1997*, quanto a toxicidade oral e dérmica. Esses critérios foram aprovados pela 28ª Assembléia Mundial da Saúde em 1975 (28th World Health Assembly), passando a ter grande aceitação e, desde então, são revisados e publicados a cada dois anos.

O Brasil adota na classificação toxicológica, além da toxicidade oral e dérmica conforme a OMS, os resultados dos testes de irritação ocular e dérmica, sendo considerado sempre o dado mais restritivo para a inclusão na categoria toxicológica.

A outra portaria do Ministério da Saúde é a de n.º 14, de 24 de janeiro de 1992, que estabelece as normas para a avaliação toxicológica preliminar para os agrotóxicos e afins, destinados à pesquisa e experimentação. Essas consistem nos dados necessários para o requerimento de autorização para a pesquisa e a experimentação. Não é feita a classificação, porque de acordo com o estabelecido no artigo 20, inciso VII, § 2º do Decreto nº 98.816/90, os produtos para pesquisa e experimentação “devem ser considerados como da Classe Toxicológica I, no que se refere aos cuidados de manuseio e aplicação”.

1.1.2 A GLOBALIZAÇÃO E A HARMONIZAÇÃO

Temas atuais, a globalização e a harmonização não deixaram para trás os diferentes aspectos sobre a segurança no uso de produtos químicos utilizados na agricultura.

Durante a Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente (ECO 92), realizada na cidade do Rio de Janeiro em 1992, entre as diversas propostas e sugestões consta a **Agenda 21: Uso Seguro de Substâncias Químicas**, Seção II, Capítulo 19, que estabeleceu:

... “a implementação da avaliação do risco é essencial. Comunidades e indivíduos têm o direito de saber quando estão lidando com produtos tóxicos” Min.Saúde (1995).

Essa Conferência estabeleceu, também, que a harmonização da avaliação do risco era um dos seus objetivos e estaria sob a coordenação do *International Programme on Chemical Safety* (IPCS), da Organização Mundial da Saúde.

Conforme documento da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 1998), o princípio básico estabelecido pelo *Inter Organisational Programme for the Sound Management of Chemicals* (IOMC) considera que “a harmonização significa o estabelecimento de bases comuns e coerentes para a classificação e comunicação dos perigos, dos quais elementos relevantes dos meios de transporte e proteção dos consumidores, trabalhadores e meio ambiente podem ser selecionados”. Continuando, refere que “um dos objetivos do sistema harmonizado de classificação do perigo é torná-lo simples e transparente, com clara distinção entre classes, permitindo a *auto-classificação*, dentro do possível”.

A Portaria n.º 3/92, do Ministério da Saúde, deixa bastante claro os critérios para a classificação toxicológica adotados no Brasil, permitindo a auto-classificação acima referida. Falta, no entanto, harmonizar aspectos quanto a

interpretação dos dados de estudos toxicológicos subcrônicos, crônicos e estudos especiais.

Em relatório, enviado ao Comitê sobre Agricultura, Nutrição e Floresta do Senado dos Estados Unidos da América, o *General Accounting Office* (GAO,1993) informou que “os recentes esforços internacionais em reduzir as barreiras comerciais, como a Ronda Uruguaia do *General Agreement on Tariffs and Trade* (GATT), o *North American Free Trade Agreement* (NAFTA) e o movimento dentro da *European Economic Community* (EEC) em estabelecer mercado comum aumentou rapidamente o interesse na equivalência dos padrões nacionais de segurança dos produtos”.

A negociação, em 1994, do GATT e o estabelecimento da Organização Mundial do Comércio (OMC), considerou a “harmonização de vários aspectos de teste, avaliação do risco, rotulagem, registro e a padronização, elementos importantes para o comércio e não apenas ciência de regulamentação” Faustmann e Omenn (1996).

A harmonização de critérios para o registro está cada vez mais em pauta, passando a se tornar assunto de preocupação entre países desenvolvidos e, também, ao Mercado Comum do Cone Sul (MERCOSUL) e nele o Grupo Permanente de Produtos Fitossanitários (GTPP/PF) vem discutindo os critérios harmonizados desde 1990.

Como resultado das discussões foram elaboradas algumas resoluções, sendo que na área da avaliação toxicológica a mais importante é a Resolução 73/94 do MERCOSUL, que dispõe sobre os **Requerimentos Técnicos para a Avaliação e Registro de Produtos Técnicos e Formulados Destinados a Proteção de Plantas**.

A harmonização enfrenta diversas barreiras, sejam as técnicas, as políticas ou as comerciais. Entre as barreiras técnicas, denominadas barreiras não-tarifárias, estão os requerimentos técnicos especiais, a aplicação ou não da

avaliação do risco toxicológico, as diferenças na regulamentação e a inabilidade em alterar a estrutura legislativa doméstica dos países membros.

Em nível internacional, vários países dispõem de legislação específica quanto a avaliação toxicológica e do risco. Isto, no entanto, não constitui fato encerrado e prosseguem os debates para o aperfeiçoamento dos critérios para a obtenção de dados intermediários que permitam melhor avaliar o risco toxicológico.

O estudo efetuado pelo GAO (1993), anteriormente referido, procedeu a comparação da legislação de 18 países participantes da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), verificando que há elevado grau de uniformidade entre essas nações e os Estados Unidos da América. Referiu, porém, que apesar de solicitarem os mesmos dados, isto não significava que os procedimentos de avaliação fossem idênticos. A metodologia e o protocolo adotados na realização dos estudos, também, podiam apresentar diferenças entre si.

Tais fatos justificam as pesquisas sobre a avaliação realizada no Brasil, comparando os dados requeridos para o pedido de registro e a viabilidade da adoção da avaliação do risco toxicológico.

OBJETIVOS

- Apresentar informações que possam contribuir para a construção de diretrizes básicas para a avaliação do risco toxicológico, com especial enfoque nos produtos fitossanitários ou agrotóxicos.
- Realizar estudo comparativo da legislação brasileira com a de países da União Européia (EU), da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) e, em especial, com a dos Estados Unidos da América (USA) e Japão (JMAFF).
- Conceituar a avaliação do risco toxicológico e detalhar as etapas de sua realização.
- Sugerir diretrizes básicas para a elaboração de normas sobre avaliação do risco toxicológico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

- Legislação em vigor nos países da União Européia (EU), Estados Unidos da América (USA), Japão (JMAFF) e Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD).
- Legislação brasileira.
- Bibliografia sobre a avaliação do risco toxicológico proposta por diferentes países e autores, em especial pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Comunidade Européia (EU) e Estados Unidos da América (USA).

3.2 MÉTODOS

- Será efetuada comparação da legislação vigente em diferentes países, quanto aos dados toxicológicos necessários para a identificação do potencial de periculosidade.
- Será efetuada comparação da legislação vigente em diferentes países, quanto a interpretação dos resultados dos estudos obtidos em animais de experimentação.
- Será detalhada a avaliação de risco em todas as suas etapas, seguindo roteiro abaixo, incluindo o gerenciamento e a comunicação do risco:

I. Identificação do perigo:

- Estudos da toxicidade oral aguda e dérmica agudas
- Estudos da toxicidade inalatória aguda
- Estudos de irritação ocular e dérmica
- Estudos de sensibilização dérmica
- Estudos da toxicidade oral subcrônica (90 dias)
- Estudos da toxicidade dérmica subcrônica (21 dias)
- Estudos da neurotoxicidade retardada
- Estudos da toxicidade crônica e de carcinogênese
- Estudos de teratogênese
- Estudos de mutagênese
- Estudos de metabolismo e excreção
- Ensaios de resíduos

II. Avaliação dose-resposta

III. Avaliação da exposição

IV. Caracterização do risco

V. Gerenciamento do risco

VI. Comunicação do risco

- Serão propostos subsídios para a construção de modelo de avaliação do risco toxicológico.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 COMPARAÇÃO DOS DADOS REQUERIDOS PARA REGISTRO DE PRODUTOS AGROTÓXICOS

A comparação dos dados requeridos legalmente, constantes no documento da GAO (1993) compreendendo 18 países da OECD, a União Européia e os Estados Unidos da América, com os dados solicitados pelo MERCOSUL e pelo Brasil para a avaliação do potencial de periculosidade, está apresentada nas Tabelas 1 a 3.

Tabela 1 – Dados toxicológicos agudos requeridos pelos países integrantes da OECD, União Européia (EU), Estados Unidos da América (EUA), MERCOSUL e Brasil

Pais	Toxicidade oral	Toxicidade dérmica	Toxicidade inalatória	Teste de irritação ocular	Teste de irritação dérmica	Teste de sensibilização dérmica	Toxicidade neurológica aguda
Alemanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Austrália	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Áustria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Bélgica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Canadá	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Dinamarca	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Espanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Finlândia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
França	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Grécia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Itália	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Japão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Holanda	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Noruega	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Portugal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Reino Unido	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Suécia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
União Européia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Est. Unidos da América	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
MERCOSUL	Sim	Sim	Sim (*)	Sim (*)	Sim (*)	Sim (*)	Não
Brasil	Sim	Sim	Sim(*)	Sim	Sim	Sim	Não

Fonte: GAO(1993), MS/Brasil(1992), MERCOSUL /GMC/RES.73/94. (*) Quando aplicável.

Tabela 2 – Estudos subcrônicos requeridos pelos países integrantes da OECD, União Européia (EU), Estados Unidos da América, MERCOSUL e Brasil

País	Roedores 90 dias	Não-roedores	Estudo dérmico repetido	Estudo inalatório repetido	Neurotoxicidade
Alemanha	Sim	Sim	Não	Não	Não
Austrália	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Áustria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Bélgica	Não	Não	Não	Não	Sim
Canadá	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Dinamarca	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Espanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Finlândia	Sim	Sim	Não	Não	Não
França	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Grécia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Holanda	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Itália	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Japão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Noruega	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Portugal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Reino Unido	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Suécia	Sim	Sim	Não	Não	Sim
União Européia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Est. Unidos da América	Sim	Sim	Condicional	Condicional	Condicional
MERCOSUL	Sim	Sim	Sim(*)	Sim(*)	Não
Brasil	Sim	Sim	Sim	Não	Condicional

Fonte: GAO(1993), MS/Brasil(1992). MERCOSUL/GMC/RES.73/94.

Nota: Condicional = os dados serão exigidos somente em casos específicos; (*) quando aplicável.

Tabela 3 – Estudos toxicológicos crônicos e especiais requeridos pelos países integrantes da OECD, União Européia (EU), Estados Unidos da América, MERCOSUL e Brasil.

País	Estudo crônico	Carcinogênese	Teratogênese	Reprodução	Mutagenese	Metabolismo	Penetração dérmica	Segurança para animais domésticos
Alemanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Austrália	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Áustria	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Bélgica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Canadá	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Dinamarca	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Espanha	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Finlândia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
França	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Grécia	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Holanda	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Itália	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Japão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Noruega	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Portugal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Reino Unido	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Suécia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
União Européia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Est. Unidos da América	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Condicional	Condicional
MERCOSUL	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Brasil	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não

Fonte: GAO(1993), MS/Brasil(1992), MERCOSUL/GMC/RES. 73/94. Condicional = os dados serão exigidos somente em casos específicos.

Comparando-se as tabelas apresentadas, pode-se verificar que os estudos toxicológicos subcrônicos e crônicos requeridos não são tão uniformes quanto os estudos toxicológicos agudos.

O Brasil (Port. 3/92) não solicita o estudo de neurotoxicidade aguda, o estudo inalatório repetido, o estudo de penetração dérmica e a segurança para animais domésticos. A neurotoxicidade por 28 dias é especificada para situações especiais, constando como “condicional”.

4.2 AVALIAÇÃO DO RISCO TOXICOLÓGICO

Para conceituar a avaliação do risco toxicológico, será necessário em primeiro lugar explicar o que seria risco, diferenciando-o do perigo. Por causa da tradução, nem sempre adequada, com frequência encontramos confusão quanto a perigo e risco (em inglês, o primeiro é *hazard* e o segundo *risk*).

O perigo refere-se à toxicidade do produto e o risco constitui a probabilidade de que uma substância venha causar efeito indesejado sob condições determinadas. O perigo é inerente ao produto. O risco é a probabilidade de injúria ou doença ou morte sob circunstâncias específicas. A probabilidade dependerá da toxicidade e da exposição à substância. Portanto, se não houver possibilidade de exposição à substância, mesmo tóxica, não constituirá risco, apesar do seu potencial de periculosidade inerente.

Segundo Covello e Merkhofer (1993) “o conceito de risco deve ser considerado como bi-dimensional, envolvendo a possibilidade de um evento adverso e a incerteza de sua ocorrência, o tempo em que ocorrerá e a magnitude que terá o efeito adverso. Risco é a característica de uma situação ou ação onde dois ou mais eventos são possíveis e que, pelo menos, uma das possibilidades é indesejada”.

A definição mais comumente adotada para risco é a “probabilidade da ocorrência de um evento” (Ritter, 1981; Wilson, 1984) apud Covello e Merkhofer (1993). O risco deve ser analisado, sempre dentro de um cenário, com a interação do meio ambiente e das pessoas com o agente químico. Dentro desse contexto, Merkhofer (1987) apud Covello e Merkhofer (1993), definiu como “cadeia de risco: as condições envolvendo a fonte de risco, as exposições e as consequências”, de modo semelhante à cadeia epidemiológica para as doenças transmissíveis. Isto supõe a necessidade da interação entre a fonte de emissão da substância química, a exposição do indivíduo com diferentes suscetibilidades e o processo causal,

resultando no dano. A importância de considerar cenários com indivíduos social e culturalmente distintos, com hábitos e estilo de vida diferentes, e a existência de subgrupos com sensibilidade diferente não pode ser esquecida na avaliação do risco.

A avaliação do risco toxicológico pode ser entendida como “a determinação ou predição da magnitude do efeito em um cenário particular” Jayjock (1998) ; a “análise sistemática e científica dos efeitos adversos potenciais representados pela exposição humana ou ecológica a agentes ou atividades perigosas” Commission (*Pres./Cong. Commission on Risk Asses. and Risk Management*) (1998) ou “processo sistemático de descrição e quantificação dos riscos associados a substâncias, processos, ações e eventos perigosos” Covello e Merkhofer (1993).

Para Jayjock (1998) as principais etapas da avaliação de risco são:

Antecipação → reconhecimento → avaliação → controle (gerenciamento)

A antecipação e o reconhecimento são elementos importantes “na arte da avaliação do risco”(Jayjock,1998). Para a abordagem proativa os avaliadores devem ter conhecimento básico de toxicologia e sociologia para considerar a possibilidade de elementos perigosos em diferentes cenários.

A população deve ser estudada, quanto a seus hábitos e costumes, ao mesmo tempo em que as substâncias químicas serão estudadas quanto a sua toxicidade e o modo como será utilizada, para compor o quadro que permitirá estimar a probabilidade da ocorrência de danos à saúde. Isto só pode ser imaginado dentro de um contexto multiprofissional, sistemático e interativo, com a participação dos vários segmentos da comunidade.

Deve-se lembrar, sobretudo, que as análises de situações de risco são feitas atualmente quando as notícias chegam aos órgãos públicos, após a ocorrência de casos. São avaliações retroativas ou estudos de casos, quando, então, se procura soluções para danos ambientais ou vítimas humanas. O objetivo da avaliação do risco é justamente impedir que as ações sejam retroativas e enfatizar as ações proativas de prevenção e proteção da saúde.

A avaliação do risco toxicológico procura primeiro identificar o perigo representado pela substância química, quanto a sua toxicidade. Em segundo lugar, procura avaliar o efeito da interação de dose da substância com o organismo: em que dose começam a ocorrer efeitos danosos; a dose máxima que não causou efeitos adversos; os órgãos mais visados e o tipo de dano causado neles; a cinética e a dinâmica da substância no organismo. Esta etapa é denominada avaliação dose-resposta.

Se a substância tem toxicidade definida e se os efeitos dose-resposta são conhecidos, o terceiro passo que visa quantificar a exposição ao produto, pois sem a exposição não haverá risco. É a etapa denominada avaliação da exposição.

Combinando os dados obtidos nas etapas anteriormente citadas, será possível proceder a etapa seguinte que é a caracterização do risco. Nesta, será realizado o cálculo da probabilidade da ocorrência e da magnitude dos danos à população, se não forem tomadas medidas adequadas.

O gerenciamento, fase posterior e complementar à avaliação do risco, é constituído pelas medidas visando prevenir e controlar o efeito danoso. Para a adoção dessas medidas é de primordial importância reconhecer em que cenário o risco pode ocorrer e procurar envolver todos os interessados, para que as decisões tomadas tenham efeito positivo. Os interessados (*stakeholders*), que devem ser envolvidos nesta etapa, são os diferentes grupos de pessoas

que, direta ou indiretamente, estão preocupados com o problema, podendo auxiliar na tomada de decisão das medidas de gerenciamento mais adequadas. Por exemplo: no caso da agricultura poderiam ser os produtores, os trabalhadores, os cientistas, as organizações não-governamentais e os consumidores dos produtos. Na fábrica, os técnicos, os operários, os políticos e os órgãos governamentais.

A comunicação do risco, que consiste em informar os eventuais riscos que podem decorrer da exposição a uma substância, deve permear todas as etapas, sobretudo nas ações de gerenciamento, fazendo interagir os diferentes segmentos da população para evitar atividades e atitudes que incrementem a probabilidade da ocorrência de danos.

Vettorazzi (1987) e Smith (1991) apresentaram as seguintes etapas da avaliação do risco: a identificação do perigo; a estimativa do risco; a avaliação da exposição e a caracterização do risco.

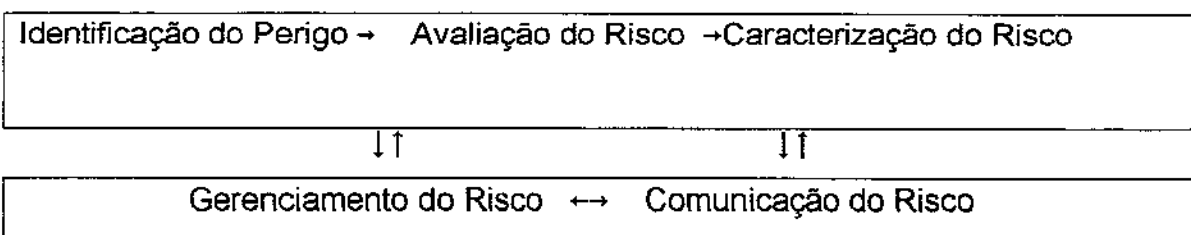
Segundo Smith (1991), as etapas da avaliação do risco toxicológico podem ser detalhados conforme a seguir:

- "Identificação do perigo – o produto é identificado quanto a suas características físicas e químicas, assim como seu potencial de causar efeitos adversos, do ponto de vista toxicológico ou ecotoxicológico.
- Estimativa do risco – nesta fase procura-se quantificar as relações dose-efeito e dose-resposta, mostrando a probabilidade e a natureza dos efeitos adversos à saúde em decorrência da exposição.
- Avaliação da exposição – consiste na quantificação do grau de exposição por um indivíduo ou grupo ao perigo, através da análise da: concentração no ambiente; distribuição no ambiente, caminhos e destino dos resíduos; compartimentos ambientais e tipo de ambiente receptor; população-alvo.
- Caracterização do risco – é a relação quantitativa entre a exposição e a proporção da população passível de ser afetada. É a probabilidade de que uma substância

química causará efeito adverso, sendo necessário conhecer: a intensidade, a frequência e a duração da exposição; as vias de exposição; a toxicidade e a ecotoxicidade”.

A identificação e a caracterização do risco podem ser antecipadas por “dados de emissão, monitoramento ambiental, monitoramento biológico, testes de toxicidade em animais de laboratório, testes toxicológicos em espécies sentinela, vigilância à doença e estudos epidemiológicos” Commission (*The Pres./Cong. Commission on Risk Asses. and Risk Management*) (1998).

De acordo com Covello e Merkhofer (1993), as etapas da avaliação do risco toxicológico são: a avaliação da emissão, a avaliação da exposição, a avaliação das consequências e a estimativa do risco. Para estes autores a identificação do perigo é uma etapa anterior, prévia à avaliação do risco, e o gerenciamento e comunicação do risco são componentes posteriores à avaliação de risco (Ver esquema abaixo).



A União Européia adota, para a avaliação do risco, estrutura e nomenclatura idênticas às estabelecidas pelo *Comité da National Academy of Science* (NAS), dos Estados Unidos da América, em 1983, no *Relatório "Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process"* (NRC,1983)". Segundo Covello e Merkhofer (1993), seu modelo para a avaliação do risco consiste nas seguintes etapas:

- "Identificação do perigo – determinação se a substância está ou não ligada como causa de efeitos adversos particulares à saúde;

- Avaliação da dose-resposta – avaliação da relação entre a exposição (dose) e a incidência de efeitos adversos (resposta);
- Avaliação da exposição – determinação das condições sob as quais pode ocorrer a exposição e as suas consequências, em um cenário específico;
- Caracterização do risco – descrição da natureza dos efeitos adversos que podem ser atribuídos aos contaminantes, bem como a probabilidade da sua ocorrência na população exposta”.

No Brasil, o grupo de trabalho sobre Avaliação de Risco de Produtos Fitossanitários e Afins (Alves et al.,1999), coordenado pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento elaborou diretrizes e conceitos básicos, considerando os seguintes componentes na avaliação do risco:

- “Identificação do perigo – com vistas a obtenção de dados sobre os efeitos adversos de uma substância.
- Avaliação dose-resposta – caracterizando o perigo representado em relação ao seu uso, a quantidade e a dose de exposição e os efeitos adversos a cada nível.
- Estimativa da exposição – com vistas a estimar as reações adversas ou tóxicas, tanto para caracterizar a natureza dos efeitos adversos que possam ocorrer durante a fabricação, uso, consumo ou descarte, como para determinar a probabilidade de ocorrência desses efeitos no homem e no meio ambiente.
- Caracterização do risco – com base nos estudos anteriores, procura-se determinar os pontos e situações críticos e as alterações possíveis nas condições de emprego e consumo.
- Gerenciamento do risco – concluído o processo científico de avaliação do risco, devem ser estudadas as medidas para tomada de decisão técnica e política. Ela depende dos interesses relacionados com a produção, comercialização, consumo ou emprego de determinada substância no país”.

A OMS (1997) incluiu em suas ***Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues***, a expressão *Risk Analysis* (análise do risco) definindo-a como “processo composto por 3 componentes: avaliação do risco, gerenciamento do risco e

comunicação do risco”. As etapas definidas nesse documento podem ser assim delineadas:

Análise do risco – etapas :

- “Avaliação do risco – processo cientificamente embasado, consistindo nas etapas de: (I) identificação do perigo, (II) caracterização do perigo, (III) avaliação da exposição e (IV) caracterização do risco.
- Gerenciamento do risco – processo de medir as alternativas políticas, à luz dos resultados da avaliação do risco e, se necessário, seleção e implementação das opções de controle, incluindo medidas regulamentadoras.
- Comunicação do risco – troca interativa de informações e opiniões, quanto a riscos entre os assessores de risco, os gerenciadores de risco e outras partes interessadas”.

No presente trabalho foi adotado o modelo proposto pelo *National Research Council (NRC)*, do *National Academy of Science - NAS/NRC/NAS* (1983) apud Covello e Merkhofer (1993), acrescentando-se o gerenciamento e a comunicação do risco como etapas complementares ao processo de avaliação do risco toxicológico.

A avaliação do risco contará, portanto, com os seguintes componentes:

- a) Identificação do perigo – determinação da toxicidade do produto e sua classificação toxicológica.
- b) Avaliação dose-resposta – estudo da relação entre a dose e o efeito no organismo, em consequência da exposição ao produto químico.
- c) Avaliação da exposição – condições que permitem o contato dos indivíduos com a substância química em estudo e sua quantificação.
- d) Caracterização do risco – determinação de eventuais danos à saúde, em consequência da toxicidade, dose-resposta e exposição.
- e) Gerenciamento do risco – planejamento e implementação de medidas, com vistas à redução de danos à saúde da população.

- f) Comunicação do risco – informação sobre os riscos do uso de determinadas substâncias químicas aos diferentes segmentos da população.

Os diferentes enfoques e etapas, da avaliação do risco toxicológico, considerados por autores, órgãos e instituições demonstram que a matéria continua em discussão e evolução.

Uma vez que cada situação pode apresentar características peculiares, deve-se abordar o processo de avaliação do risco em um contexto holístico, pesando cada aspecto da vida do indivíduo e da população. Trata-se do cenário em que o fato ocorre, tendo como atores os trabalhadores e os consumidores dos produtos tratados, com seus hábitos diários frente ao eventual risco.

4.2.1 IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO

A identificação do perigo consiste na “determinação de que uma substância está ou não ligada como causa de um efeito adverso à saúde” (NAS/NRC,1983) apud Covello e Merkhofer (1993).

Quando se inicia o estudo toxicológico de um produto, com animais de laboratório, os estudos toxicológicos agudos estão entre os primeiros a serem realizados. Sua finalidade é o conhecimento dos efeitos adversos que podem decorrer da exposição ao produto por tempo curto, seja pela administração por via oral, dérmica, inalatória ou pelo contato com a pele ou olhos. As informações são utilizadas para a classificação da substância, de acordo com o grau de periculosidade, em categorias ou classes toxicológicas.

Os produtos serão submetidos, também, a estudos toxicológicos subcrônicos, crônicos e estudos toxicológicos especiais, para conhecimento do potencial de causar efeitos adversos quanto a mutagênese, teratogênese, carcinogênese, neurotoxicidade e efeitos hormonais que afetam a reprodução. Pelos estudos serão identificados os órgãos-alvo, a reversibilidade dos efeitos, o metabolismo, as principais vias de excreção e os tipos de alterações causadas.

O perigo constitui o conjunto de propriedades danosas inerentes à substância, ou seja, a sua toxicidade. Para a identificação do perigo são utilizados dados toxicológicos obtidos através de estudos realizados em animais de experimentação. Para a obtenção dos dados há necessidade da realização dos testes obedecendo a rigoroso protocolo, em que são considerados a seleção dos animais, as doses testadas, a duração dos estudos, os controles e as vias de exposição.

Por questões humanitárias, tem sido muito discutido o uso de animais de experimentação. Alguns autores, como Blaauboer (2000), defendem a possibilidade da substituição dos estudos em animais por testes *in vitro* e pela análise da estrutura das substâncias. Isto está em fase de discussão, que pode levar tempo ainda, porém não deixa de ser uma abordagem que merece consideração.

4.2.1.1 Toxicidade oral aguda

O estabelecimento da toxicidade oral aguda tem por objetivo o conhecimento da dose do produto necessária para provocar a morte da metade dos animais de experimentação, após a administração, por via oral, de dose única ou doses múltiplas durante o período de 24 horas. Constitui a dose letal mediana ou, abreviadamente, a DL_{50} oral.

Após a administração da dose referida, os animais sobreviventes são observados por um período de 14 dias, sendo registrados todos os sinais clínicos e as alterações de comportamento apresentados, bem como a ocorrência dos casos de morte. Terminado o período de observação, os animais são sacrificados e submetidos a exame, para verificação de eventuais alterações anatômicas.

Os estudos mostram os possíveis efeitos adversos, após a exposição oral, e também orienta a dose que deverá ser utilizada nos estudos toxicológicos subcrônicos, crônicos e especiais.

Cabe lembrar que a ingestão é uma das principais vias de ingresso de um produto tóxico. Os resultados dos estudos de toxicidade oral aguda permitem o conhecimento dos danos à saúde, possíveis de ocorrer após a exposição aguda por essa via.

Os resultados dos estudos da toxicidade oral aguda são expressos em miligrama do ingrediente ativo por quilograma de peso corpóreo ou peso vivo do animal testado (mg i.a./kg p.c. ou p.v.).

A OECD (1992) considera como limite do teste a dose de, pelo menos, 2.000 mg/kg p.c., quando são usados animais roedores. Se não ocorrerem mortes, o teste é considerado completo, devendo o estudo principal ser feito nesta dose. Se houver mortes, deve-se prosseguir os estudos com doses mais elevadas.

“Os métodos tradicionais para a avaliação da toxicidade oral aguda, como a Guideline 401 da OECD, usa a morte dos animais como *endpoint*. Em 1984, nova abordagem foi sugerida pela Sociedade Britânica de Toxicologia (BTS) baseada em procedimento com dose fixa. Ela se apoia na observação de sinais claros de toxicidade desenvolvida em um grupo de animais, com uma série de níveis de dose. O princípio do método é a não utilização de dose que cause morte, dor acentuada ou sofrimento aos animais” OECD (1992). A metodologia proposta pela BTS foi avaliada pelo Reino Unido, sob os auspícios da OECD, e ficou constatada a sua validade científica.

4.2.1.2 Toxicidade dérmica aguda

Os estudos da toxicidade dérmica aguda têm por objetivo o conhecimento da dose do produto necessária para provocar a morte da metade dos animais de experimentação, em breve período de tempo, após sua administração por via dérmica, em dose única. Consiste na dose letal mediana por via dérmica ou a DL₅₀ dérmica.

Eles avaliam os efeitos adversos que podem ocorrer através do contato e absorção pela pele, quando administrada em dose única. Após a administração do produto, os animais sobreviventes são observados por período de 14 dias, sendo registrados todos os sinais clínicos, as alterações de comportamento e as

mortes ocorridas. Ao final do período de observação, os animais são sacrificados para serem examinados quanto a alterações histopatológicas.

A OECD (1992) considera dose limite para o teste de toxicidade dérmica 2.000 mg/kg p.c. Se houver mortes, efetuar estudos com doses mais elevadas, caso contrário os estudos podem ser encerrados.

Os resultados dos estudos são expressos em miligrama do ingrediente ativo por quilograma de peso corpóreo ou peso vivo, do animal tratado (mg i.a./kg p.c. ou p.v.).

4.2.1.3 Toxicidade inalatória aguda

Os estudos da toxicidade aguda inalatória têm por objetivo determinar a concentração letal mediana ou a CL₅₀ inalatória. Esta consiste na dose que causa a morte da metade dos animais de experimentação, expostos ao produto teste através de exposição ininterrupta por via inalatória. Geralmente a exposição é efetuada durante 4 horas, após o que os animais passam a ser observados por período de 14 dias.

A obrigatoriedade da realização destes estudos, de acordo com a Portaria no.3/92, do Ministério da Saúde, está condicionada ao tipo de formulação do produto: “vaporizáveis, fumigantes, voláteis e pós”; ao tamanho das partículas: “diâmetro igual ou menor que 15 micra”. São as condições que apresentam maior possibilidade de inalação de partículas do produto.

A OECD (1998) considera necessário o estudo da toxicidade inalatória nos seguintes casos: “gás ou gás liquefeito; produto fumigante; produto que gera fumaça, aerosol ou vapor; o produto será utilizado com equipamento que produz névoas (*fogging equipment*); tem pressão de vapor > 1x10⁻²Pa; será incluído em pós, com proporção significativa de partículas com

diâmetro $<50\mu\text{m}$; será incluído em preparações que geram proporção significativa de partículas ou gotas de diâmetro $<50\mu\text{m}$ ”.

Pelas diretrizes da OECD (1992), a dose máxima a ser testada é a de 5 mg/l, que constitui a concentração real de substância respirável. Se nessa concentração, em exposição por 4 horas, a substância não causar morte, pode ser dispensado o teste com concentrações mais elevadas.

Segundo a OECD (1998), a conversão dos estudos de toxicidade inalatória, gerados com estudos por 1 hora, para exposição de 4 horas, deve ser efetuada pela divisão do valor obtido por 2, para os gases e vapores, e por 4, para os pós e névoas. Este aspecto é importante, porque a legislação brasileira solicita o estudo com a administração por 1 hora, enquanto a maioria dos países realizam-no com 4 horas de exposição.

Os resultados dos testes de toxicidade aguda por via inalatória são expressos em miligrama do ingrediente ativo por litro de ar, num determinado período de tempo (mg i.a./l de ar/x horas).

4.2.1.4 Testes de irritação ocular primária

Os testes de irritação ocular primária são realizados com o objetivo de avaliar os efeitos do produto, quando em contato com os olhos. Os estudos são realizados, através da instilação do produto no saco conjuntival de um dos olhos, permanecendo o outro como testemunha.

Os olhos tratados são observados quanto a reações de irritação, corrosão ou opacidade. São observadas as alterações de conjuntiva, córnea e íris, assim como o tempo decorrido para o aparecimento e o desaparecimento (reversibilidade) das lesões.

A EPA (1982) deixa claro que os olhos tratados não devem ser lavados por um período de 24 horas, após a instilação do produto. O JMAFF (1985) estabelece que se os sinais de irritação ocular não desaparecerem após 72 horas, deve-se realizar estudo adicional para verificar os efeitos da lavagem dos olhos pós-instilação. O estudo consiste na lavagem dos olhos tratados, 2-3 minutos após a instilação do produto, e sua observação para classificar as alterações de acordo com os escores obtidos. A legislação brasileira nada estipula quanto a lavagem dos olhos.

De acordo com a gravidade e a persistência, as lesões são classificadas como mais ou menos graves. Draize e colaboradores (1959) apud EPA (1982) propuseram metodologia para o estabelecimento de graus de irritação ocular. A maioria dos países, de alguma forma, obedecem a esse método (Tabela 4).

A EPA (1982) realiza o cálculo do índice de irritação ocular da seguinte maneira: a média dos escores das reações observadas, na córnea, íris e conjuntiva, após 1, 2, 3, 4 e 7 dias são somados e o resultado da soma é dividido por 5. Os escores levam em consideração, também, a natureza e a reversibilidade das lesões, sendo interpretados da seguinte maneira: 0 = nenhuma irritação; 0,1-10,9 = irritação mínima; 11,0-25,9 = irritação leve; 26,0-55,9 = irritação moderada; 56,0-84,0 = irritação acentuada; acima de 84 = irritação extrema.

A EPA (1982) e a OECD (1998) alertam para o fato de que a interpretação das lesões deve ser cuidadosa, porque a gradação das lesões está sujeita a interpretações diferentes.

A classificação toxicológica adotada pela EPA (CFR 40 §156.10,1994; 1997), de acordo com a lesão ocular, obedece as seguintes categorias:

- **Categoria I:** corrosivo; opacidade de córnea não reversível em 7 dias.
- **Categoria II:** opacidade de córnea reversível em 7 dias; irritação persistente por 7 dias.

- **Categoria III:** sem opacidade de córnea; irritação reversível em 7 dias.
- **Categoria IV:** sem irritação”.

Na *EEC Commission Directive 93/21, Annex VI Part II (B) Eye Irritation Criteria*, considera “Uma substância é irritante, quando as lesões aparecem dentro de 72 horas, após a exposição, e persiste por, pelo menos, 24 horas”.

Tabela 4 – Irritação ocular segundo o Método de Draize e colaboradores (1959)

CÓRNEA	
A. Opacidade e grau de densidade (a parte mais densa é computada : . Sem opacidade ou ulceração . Áreas difusas ou espalhadas, detalhes da íris claramente visíveis . Áreas translúcidas facilmente discerníveis, detalhes da íris levemente obscuros . Áreas opalescentes, sem detalhes visíveis da íris, tamanho da pupila pouco discernível . Opaca, íris invisível	0 1 2 3 4
B. Com envolvimento da área da córnea: . Um quarto ou menos, porém acima de zero . Maior que um quarto, mas menos da metade . Maior que a metade, porém menos de três quartos . Maior que três quartos até a área total	1 2 3 4
ÍRIS	
A Valores: . Normal . Dobras acima do normal, congestão e edema ; injeção ao redor da córnea(alguma ou todas essas combinações seguintes) íris pouco reativa à luz (reação lenta é positiva) . Nenhuma reação à luz, hemorragia, grande destruição (alguma ou todas)	0 1 2
CONJUNTIVA	
A Hiperemia (refere-se a conjuntiva palpebral e bulbar, excluindo a córnea e a íris): . Vasos normais . Vasos injetados acima do normal . Hiperemia mais difusa, vermelho mais escuro, vasos individualmente não discerníveis . Hiperemia vermelho vivo	0 1 2 3
B Quemose : . Sem edema . Pouco edema acima do normal (inclui excesso no movimento de piscar) . Edema evidente com eversão parcial das pálpebras . Edema com as pálpebras meio fechadas . Edema com as pálpebras meio a totalmente fechadas	0 1 2 3 4
C Secreções: . Nenhuma secreção . Secreção em quantidade diferente da normal (não inclui a quantidade normalmente observada nos cantos dos olhos) . Secreção com umidade das pálpebras e pelos adjacentes às pálpebras . Secreção com umidade das pálpebras e pelos, além de considerável área ao redor dos olhos	0 1 2 3

Fonte: EPA (1982), JMAFF (1985), OECD (1998).

Tabela 5 - Critérios para irritação ocular, segundo a União Européia, de acordo com o Annex VI Part II, do *Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances*

TIPO DE LESÃO OCULAR	ESCORE MÉDIO (*)
Opacidade de córnea	2,0 ou mais
Lesão da íris	1,0 ou mais
Hiperemia das conjuntivas	2,5 ou mais
Quemose (edema da conjuntiva)	2,0 ou mais

Fonte: União Européia (1998) (*) Para calcular os valores médios são utilizados todos os escores observados nas leituras, realizadas após 24, 48 e 72 horas.

As substâncias, de acordo com a mesma orientação, são consideradas causadoras de lesões oculares graves, quando apresentar: “Opacidade de córnea igual ou superior a 3,0 e lesões da íris com valor superior a 1,5”.

A OECD (1998) classifica as substâncias, quanto a lesão ocular em:

- **Corrosivas:** são as substâncias que causam lesões graves irreversíveis, como a destruição da córnea ou conjuntiva, ou ainda, indicação de dano persistente à visão.
- **Iritantes:** são as substâncias que causam lesões reversíveis, dentro de período adequado de observação. Este período é o de 21 dias, após a instilação do produto nos olhos dos animais de teste.

De acordo com a legislação brasileira (Portaria MS no.3/92), a irritação ocular é classificada da seguinte maneira:

- **Classe toxicológica I:** opacidade da córnea ou irritação persistente das mucosas oculares por 7 dias.
- **Classe toxicológica II:** irritação reversível em 7 dias.
- **Classe toxicológica III:** irritação reversível em 72 horas.
- **Classe toxicológica IV:** irritação reversível em 24 horas.

É importante salientar que em nível internacional, a EPA (1982), JMAFF(1985), a OECD (1998) e o MERCOSUL (Resolução 73/94) estabelecem claramente que “as substâncias químicas com pH igual ou abaixo de 2,0 e igual ou acima de 11,5 ficam dispensadas do teste de irritação ocular”. Isto porque, com o pH nesses níveis, as substâncias seguramente causarão lesões graves nos olhos. A OECD (1998) acrescenta, ainda, que “as substâncias que mostraram ser altamente irritantes ou corrosivas à pele, não precisam ser testadas, porque devem produzir efeitos semelhantes nos olhos”.

As substâncias, acima referidas, serão classificadas automaticamente como de categoria toxicológica mais restritiva não havendo necessidade de maltratar os animais.

4.2.1.5 Testes de irritação dérmica primária

Estes estudos procuram avaliar os efeitos adversos, quanto a irritação e corrosão da pele, assim como o grau de severidade em que isso ocorre, quando do contato com a substância química teste.

O produto é colocado em contato com a pele sadia e intacta, sendo estudada a possibilidade de causar reações, tais como eritema, edema, bolhas, corrosões ou formação de escaras.

O índice primário de irritação é calculado, segundo os valores obtidos nas observações após 1, 24, 48 e 72 horas.

Os critérios adotados pela EPA (CFR 40 §156.10,1994) são os seguintes, para cada categoria toxicológica:

- **“Categoria toxicológica I:** a substância é corrosiva.
- **Categoria toxicológica II:** a substância é irritante severo; o índice de irritação primária foi superior a 5.

- **Categoria toxicológica III:** irritante moderado; o índice de irritação primária ficou entre 2 e 5.
- **Categoria toxicológica IV:** irritante leve ou discreto; índice de irritação primária menor que 2”.

A interpretação dos dados, de acordo com o Annex VI, da diretiva da União Europeia *EEC Commission Directive 93/21*, é a seguinte:

- **Corrosivo:** quando a substância causa destruição do tecido da pele em pelo menos um animal durante o estudo.
- **Irritante:** quando ocorre inflamação significativa, que persiste por 24 horas ou mais, após o término do estudo.

A inflamação é significativa quando os valores médios para formação de edema ou escara, correspondem a:

- Eritema ou formação de escara – escore 2,0 ou mais
- Edema – escore 2,0 ou mais.

Tabela 6 – Valores dos escores para irritação dérmica, adotados pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (US/EPA) e Ministério da Agricultura, Floresta e Pesca do Japão (JMAFF).

Tipo de lesão	Valor
Sem eritema	0
Eritema muito leve (apenas perceptível)	1
Eritema bem definido	2
Eritema moderado a severo	3
Eritema severo (vermelho vivo) e formação de escara (lesão em profundidade)	4
Formação de edema:	
Sem edema	0
Edema muito leve (apenas perceptível)	1
Edema leve (bordas da área bem definida por elevação)	2
Edema moderado (elevado, aproximadamente 1 mm)	3
Edema severo (elevado mais de 1 mm e estendendo além da área de exposição)	4

Fonte: JMAFF(1985), EPA(1982), OECD(1998)

O índice de irritação primária é calculado pela soma de todos os valores obtidos, nas observações às 1, 24, 48 e 72 horas e o resultado é dividido por 4.

No Brasil, de acordo com a Portaria MS n.º 3/92, a classificação toxicológica quanto a lesão dérmica é a seguinte:

Categoria toxicológica I: produto causa ulceração ou corrosão.

Categoria toxicológica II: irritação severa; escore maior ou igual a 5.

Categoria toxicológica III: irritação moderada; escore maior ou igual a 3 e menor que 5.

Categoria toxicológica IV: irritação leve; escore menor que 3”.

A OECD (1998) classifica os produtos, quanto a lesões dérmicas, em:

- **“Corrosivos:** quando causam destruição do tecido da pele, isto é, há necrose visível da epiderme até a derme, em um ou mais animais tratados. As reações são caracterizadas por úlceras, sangramento, escaras sanguinolentas e, após 14 dias de observação, há descoloração da pele, área de alopecia total e cicatrizes. Nos casos duvidosos, deve-se recorrer à histopatologia.
- **Irritantes:** quando as lesões, a área de alopecia, a hiperqueratose ou a hiperplasia são limitadas e reversíveis”.

Para os testes de irritação dérmica, são adotados pela EPA (1982), pelo JMAFF (1985), pela OECD (1998) e pelo MERCOSUL (1994) os mesmos critérios da irritação ocular : “As substâncias com pH menor ou igual a 2,0 e os com pH igual ou maior que 11,5 são dispensadas da realização do teste”, uma vez que, certamente, causarão irritação/corrosão severa na pele. A legislação brasileira nada refere sobre esse aspecto.

Segundo a OECD (1998), os produtos que mostraram ser altamente tóxicos por via dérmica, do mesmo modo que os que não apresentaram toxicidade em doses até 2.000 mg/kg, podem ser dispensados dos testes de irritação dérmica. Aqui são considerados, também, os produtos que mostraram ser corrosivos à pele em testes *in vitro*.

As substâncias com elevada toxicidade dérmica podem apresentar dificuldades ou impossibilidade da realização do teste de irritação dérmica, pois a

dose a ser empregada pode superar a dose tóxica, resultando na morte dos animais.

Os resultados dos testes de irritação dérmica são expressos tanto em valores numéricos (escore) como pela descrição das lesões.

4.2.1.6 Testes de sensibilização dérmica

Os estudos acima avaliam a reação cutânea, mediada imunologicamente, a uma substância química. Os porquinhos-da-Índia têm sido eleitos para esses estudos. A substância é aplicada nesses animais de experimentação, através de injeção intradérmica ou exposição epidérmica (indução). Após 10 a 14 dias, quando houve tempo suficiente para o desenvolvimento da imunidade, eles recebem a dose de desafio por exposição epidérmica.

A OECD (1998) avalia conjuntamente a sensibilização dérmica e a respiratória, considerando a substância como sensibilizante quando provoca hipersensibilização da pele ou das vias respiratórias. São incluídas nessa categoria as substâncias que na avaliação dos estudos demonstraram evidência de respostas cutâneas, assim como a ocorrência de rinite, conjuntivite, asma ou alveolite, em seres humanos ou de respostas respiratórias e elevação da IgE, nos animais de laboratório.

Tabela 7 - Interpretação dos resultados dos testes de sensibilização segundo Magnusson e Kligman (1985).

Sensibilização – taxa%	Grau	Classificação
Maior que 0 a 8	I (*)	Fraca
9 – 28	II	Leve
29 – 64	III	Moderada
65 – 80	IV	Forte
81 – 100	V	Extrema

Fonte: OECD (1992).

(*) Magnusson e Kligman não consideram a sensibilização grau I como significativa. A interpretação é feita de acordo com a quantidade (%) de animais sensibilizados.

As reações dérmicas que ocorrem nos testes de sensibilização correspondem aos seguintes escores, conforme escala de avaliação de Magnusson e Kligman, apud OECD (1992) :

- “ **Escore 0** – sem alteração visível;
- Escore 0,5** – eritema pouco perceptível;
- Escore 1** – eritema discreto ou leve;
- Escore 2** – eritema moderado e confluyente;
- Escore 3** – eritema intenso e edema”.

A JMAFF (1985) alerta para a dispensa do teste de sensibilização para as substâncias fortemente ácidas ou alcalinas (pH igual ou menor que 2 e pH igual ou maior que 11,5).

No Brasil, as diretrizes vigentes (Port.3/92) não apresentam orientações específicas quanto a interpretação dos dados gerados nos estudos de sensibilização.

4.2.1.7 Estudos da toxicidade subcrônica por 90 dias por via oral

Estes estudos visam observar a toxicidade subcrônica por via oral, a qual consiste nos efeitos adversos resultantes da administração de dose, repetida diariamente, a animais de experimentação, por período que representa 1/10 da vida dos animais testados. Este período para os ratos e camundongos é de 90 dias.

Quando realizado com cães, a administração da dose deverá ter a duração de 1 ano. Entretanto, alguns protocolos consideram o estudo toxicológico em cães como subcrônico, quando realizado por 6 meses e crônico quando por 1 ano.

Realizados geralmente em ratos, camundongos e cães, os estudos compreendem a alimentação diária de vários grupos de animais, com ração ou água adicionadas com o produto teste em, pelo menos, três concentrações diferentes. Um grupo deve ficar sem receber a substância-teste, servindo como controle.

A legislação brasileira (Port.3/92), assim como a EPA (1982), o JMAFF(1985) e o MERCOSUL (Res.73/94), determina a realização do estudo em pelo menos duas espécies animais, sendo uma delas não-roedora. Este estudo constitui elo de ligação entre os estudos de toxicidade agudos e crônicos, identificando os órgãos-alvo e os efeitos causados pelas substâncias, quando administradas em doses repetidas por período de tempo limitado. São registrados a curva ponderal, o consumo de alimentos, os sinais clínicos, os parâmetros hematológicos, os resultados dos testes bioquímicos do sangue e urina, os exames anátomo e histopatológicos.

Os exames clínicos devem abranger alterações do pêlo, comportamento, olhos, membranas mucosas, sistemas respiratório, circulatório e nervoso. A hematologia deve compreender o hematócrito, a concentração de hemoglobina, a contagem de eritrócitos, das plaquetas e dos leucócitos, o tempo de coagulação, da protrombina e da tromboplastina. A bioquímica do sangue abrange os estudos do equilíbrio eletrolítico, do metabolismo dos carboidratos, das funções hepáticas e renais.

Nos estudos em questão serão observados a dose mais elevada na qual não foram detectados efeitos toxicológicos – a dose sem efeito adverso observado (NOAEL = *no-observed-adverse-effect level*) – os principais órgãos-alvo e o potencial de bioacumulação.

Todos os animais deverão ser necropsiados e examinados quanto a possíveis lesões anatômicas e histopatológicas.

Em alguns países são realizados testes de toxicidade oral em roedores, por período de 14 ou 28 dias, antes da realização do teste subcrônico de 90 dias. Consideram que estes testes, realizados após o teste agudo, podem gerar informações adicionais sobre possíveis perigos à saúde, capazes de ocorrer em período de tempo limitado.

No Brasil, pela Portaria n.º 3/92, não há exigência legal para a realização de testes por via oral de 14 ou 28 dias.

4.2.1.8 Toxicidade dérmica por 21 dias / 28 dias

Os estudos acima são solicitados “quando houver risco de exposição humana não intencional, através de contatos dérmicos repetidos, tais como por produtos fumigantes, vaporizáveis e volatilizáveis nas condições de uso, a critério do órgão competente do Ministério da Saúde” (Port. 3/92).

Segundo a OECD (1992), “para a realização dos estudos, podem ser utilizados ratos, coelhos ou porquinhos-da-Índia adultos. O uso de outras espécies deve vir acompanhado de justificativa”.

A substância-teste é aplicada na pele, diariamente, durante 6 horas por dia, de 5-7 dias da semana, pelo período de 21 ou 28 dias. Os animais devem estar divididos em grupos, recebendo cada grupo dose diferente, sendo observados todos os dias quanto a sinais de toxicidade. Um grupo não receberá o tratamento, servindo de controle. Será verificada a dose sem efeito adverso observado (NOAEL) e os possíveis efeitos cumulativos. Os animais mortos durante o estudo são necropsiados e, ao final do teste, os sobreviventes são sacrificados e necropsiados.

Na avaliação das características tóxicas neste estudo, é importante conhecer os resultados dos estudos de irritação dérmica aguda.

A EPA (1984) recomenda a realização do estudo de toxicidade dérmica de 90 dias, quando a exposição por via dérmica parece ser mais tóxica que pela via oral ou quando há exposição dérmica humana intencional.

4.2.1.9 Estudo da neurotoxicidade retardada

A neurotoxicidade é o efeito adverso envolvendo o sistema nervoso central ou periférico. O estudo da neurotoxicidade tem por objetivo a verificação de danos ao sistema nervoso, por substâncias químicas consideradas neurotóxicas.

Os estudos são solicitados, especialmente, para as substâncias do grupo químico organofosforado. Tem por finalidade verificar a ocorrência de efeitos retardados, quanto a comportamento, ataxia locomotora, descoordenação muscular voluntária ou alterações histopatológicas dos tecidos nervosos.

Os estudos são feitos em galinhas adultas, expostas a concentrações diferentes, por período de 21 ou 28 dias. Nestes estudos são utilizados dois grupos controle: o controle positivo tratado com substância conhecida como neurotóxico e o controle negativo, que não recebe tratamento.

Nas galinhas observa-se o comportamento quanto a marcha e coordenação motora, bem como a inibição da acetil colinesterase (AChE) e da esterase neurotóxica (NTE = *neurotoxic esterase*). Ao final do estudo, será analisada a histopatologia do cérebro, dos nervos periféricos e da medula espinhal.

A neurotoxicidade retardada causada pelas substâncias organofosforadas é conhecida, também, pela sigla OPIDN (*Organophosphorus Induced Delayed Neurotoxicity*). Esta síndrome é constituída por fraqueza nas pernas e espasmos; axonopatia dos nervos periféricos e da medula espinhal; inibição e envelhecimento da esterase neurotóxica dos tecidos nervosos.

O JMAFF (1985) solicita o estudo subcrônico de neurotoxicidade retardada, quando houver necessidade de melhor investigar a neurotoxicidade observada no estudo agudo.

Podem ser realizados, também, estudos com doses múltiplas, por período de 90 dias. Outro aspecto que tem sido observado recentemente é a ocorrência de neurotoxicidade por agrotóxicos que não pertencem ao grupo organofosforado. Nesses casos, haverá necessidade de estudar protocolos diferentes para maiores investigações.

Segundo a *Commission Directive 94/79/EC*, da União Européia (EU), esses estudos são requeridos quando as substâncias têm estruturas similares ou relacionadas com as que podem causar neurotoxicidade retardada, como os organofosforados.

Segundo a EPA (1986), o regulamento contido no *40 CFR Part 158* refere que as substâncias organofosforadas são as candidatas aos estudos de neurotoxicidade retardada. A EPA (1986) refere, ainda, que “quando substâncias não enquadradas como organofosforados devem ser testadas quanto a neurotoxicidade, os animais de escolha não serão as galinhas, mas aqueles nos quais se observou alteração nervosa”.

A legislação brasileira solicita o “estudo de possíveis efeitos neurotóxicos retardados, quando aplicável” (Port. 3/92), sobretudo para as substâncias do grupo químico organofosforado.

Na legislação americana consta a obrigatoriedade da realização do estudo subcrônico de neurotoxicidade retardada, quando o estudo agudo mostrou neuropatia ou neurotoxicidade. No Brasil não existe esse requerimento.

4.2.1.10 Estudos de toxicidade crônica/carcinogênese

Os estudos acima são realizados através da alimentação diária de animais de experimentação, com ração adicionada com várias concentrações do produto ensaiado, por período de tempo mínimo equivalente à metade da vida média das espécies empregadas. Em camundongos o período é de 18 meses e para os ratos é de 24 meses.

No delineamento dos estudos, deve-se atentar para o número de animais utilizados em cada grupo de doses, a inclusão de animais de ambos os sexos e o conhecimento do histórico das linhagens empregadas.

O objetivo dos estudos é determinar os efeitos da substância em mamíferos, após a exposição prolongada e repetida. Devem gerar dados para identificar os efeitos crônicos, além de determinar as relações dose-resposta. São estudados os efeitos neoplásicos e os de toxicidade geral: neurológicos, fisiológicos, bioquímicos e hematológicos, os efeitos morfológicos e a relação com a exposição.

Os estudos crônicos e os de carcinogênese, freqüentemente, são realizados em combinação. Deste modo são observados os sinais de toxicidade crônica, em geral: neurológica, fisiológica, bioquímica e hematológica, juntamente com a observação da incidência de tumores. São registrados a curva ponderal, o consumo de alimentos, os sinais clínicos, os parâmetros bioquímicos no sangue e urina, os parâmetros hematológicos, bem como os resultados dos exames anatômicos e histopatológicos. Cuidado especial deve ser tomado para o registro da ocorrência de tumores benignos e malignos nos diferentes grupos.

Deverão ser registradas a dose sem efeito adverso observado (NOAEL) e a dose a partir da qual começam a aparecer os sinais de toxicidade (valor umbral ou *threshold value*). Deverão ser observados, também, os órgãos-alvo, as doses em que ocorreram aumento de tumores e se houve correlação entre as doses e efeitos verificados.

Geralmente são empregadas três concentrações diferentes da substância teste, sendo a maior dose a dose máxima tolerada (MTD). Como em todo experimento, deve haver um grupo não-tratado, que servirá de controle. Os resultados devem contemplar os efeitos adversos, cancerígenos ou não.

A toxicidade crônica deve ser avaliada pelo registro de dados sobre as observações diárias dos animais, bem como dos:

- Sinais clínicos: pêlos e pele; olhos e membranas mucosas; sistemas respiratório, circulatório e nervoso (central e periférico); motricidade e comportamento; oftalmológicos.
- Os estudos hematológicos: hemoglobina, contagem eritrocitária, volume globular, contagem leucocitária total e diferencial; contagem das plaquetas e as medidas do potencial de coagulação.
- Exames bioquímicos de sangue e urina, em especial quanto às funções renais e hepáticas.
- Exame anátomo e histopatológico: peso dos órgãos, presença de alterações morfológicas ou histológicas.

Segundo o *Department of Health*, do Reino Unido (1991), a avaliação de uma substância química, quanto a carcinogênese, é requerida quando :

- "a substância à qual o homem pode ser exposto, ou é exposto, tem estrutura química que sugere potencial de carcinogênese;
- grande número de pessoas pode ser exposto, ou um pequeno número pode ser altamente exposto, especialmente por período de tempo prolongado;
- a substância causa preocupação devido a aspectos especiais, quanto a seus efeitos biológicos ou outros, observados em estudos anteriores".

No Brasil, a Portaria 3/92 estabelece que todos os produtos agrotóxicos devem ser submetidos aos estudos do potencial de carcinogênese.

A EPA (1982) informa, de acordo com o *40 CFR Part 158*, que são necessários os dados de carcinogênese para o registro de produtos, quando “o ingrediente(s) ativo(s) ou qualquer um de seus metabólitos, produtos de degradação ou impurezas:

- está estruturalmente relacionado a um carcinógeno;
- é uma substância que causa efeito mutagênico; ou
- produz nos estudos subcrônicos alterações morfológicas (ex.: hiperplasia, metaplasia), em qualquer órgão, podendo levar a alterações neoplásicas”.

Os critérios da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 1987), da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotados pelo Ministério da Saúde (Port.3/92) para considerar uma substância como cancerígena são os seguintes:

- “Há evidência científica de carcinogênese para seres humanos, demonstrada por estudos epidemiológicos validados, conduzidos de acordo com as diretrizes da OMS; ou
- Há evidência científica de carcinogênese, baseada em estudos validados em, pelo menos, duas espécies de animais de laboratório, com aumento da incidência de tumores malignos:
 - . em parte específica do órgão ou corpo, com o mesmo tipo de tumor;
 - . em vários estudos, preferencialmente, através de vias de administração diferentes e em vários níveis de doses;
 - . em grau não usual de incidência, do tipo de tumor ou para a idade (estatisticamente significativo, quando comparado ao controle)”.

Para a OECD (1998), uma substância é carcinogênica “quando induz câncer ou aumenta a sua incidência. As substâncias que induzem tumores benignos ou malignos em estudos experimentais adequadamente conduzidos são consideradas suspeitas ou prováveis carcinógenos humanos, exceto se houver forte evidência de que o mecanismo de formação do tumor seja irrelevante para o ser humano”.

A classificação das substâncias quanto a carcinogênese, para a OECD (1998), é a seguinte:

“Classe 1 - carcinógenos humanos conhecidos ou prováveis:

- **Classe 1 A:** carcinógenos humanos conhecidos - há evidência em seres humanos;
- **Classe 1 B :** provável carcinógeno humano - há ampla evidência em animais de laboratório;

Classe 2 - Suspeito de ser carcinógeno para seres humanos : há evidência baseada em estudos em animais ou homens, mas com insuficiente convencimento para que possam ser incluídos na classe 1”.

A EPA (1996) apud Wiltse e Dellarco (1996) passou a adotar a classificação das substâncias carcinogênicas, enfatizando a maneira como um agente induz câncer (i.e. o modo de ação), para estimar o risco em seres humanos.

Tabela 8 – Classificação das substâncias carcinogênicas, de acordo com a Agência de Proteção Ambiental (EPA), dos Estados Unidos da América (*)

Categoria	Critério de classificação
Carcinogênica	
Conhecidos / prováveis	Produtos com adequada evidência epidemiológica ou experimental de carcinogênese.
Indetermináveis	Agentes com achados sugestivos, porém conflitantes ou em quantidade limitada, com dados insuficientes para demonstrar o potencial de carcinogênese aos seres humanos.
Pouco prováveis	Agentes que não causaram câncer em estudos adequadamente conduzidos

Fonte : EPA Guidelines (1996) apud Wiltse e Dellarco(1996).

(*) Esta classificação substitui a anterior, estabelecida pelo Guidelines EPA (1986^a), que apresentava cinco categorias carcinogênicas, nos mesmos moldes do IARC, que será referida na tabela a seguir.

Tabela 9 - Esquema de classificação da Agência de Pesquisa em Câncer (IARC,1987)

Categoria	
Grupo 1	O agente é carcinogênico para o ser humano. Há evidência suficiente de carcinogenicidade para seres humanos
Grupo 2 ^A	O agente é carcinogênico provável para seres humanos. Há evidência limitada de carcinogenicidade para seres humanos. Há evidência suficiente de carcinogenicidade em animais de laboratório. Excepcionalmente, há evidência limitada somente para seres humanos ou suficiente evidência em animais de experimentação fortalecida por outros dados relevantes.
Grupo 2B	O agente é carcinogênico possível aos seres humanos. Geralmente, há evidência limitada para seres humanos na ausência de evidência em animais de experimentação. Pode, também, ser usada para dados inadequados ou ausentes para seres humanos, com evidência suficiente em animais de experimentação.
Grupo 3	O agente não é classificável como carcinógeno para seres humanos. Usado quando não se enquadra nas outras categorias.
Grupo 4	O agente provavelmente não é carcinogênico para seres humanos. Há evidência de não ser carcinogênico aos seres humanos e aos animais de experimentação. Em algumas circunstâncias, ausência ou evidência inadequada de carcinogênese para seres humanos, porém com evidência sugerindo não ser carcinogênico para animais de experimentação, apoiado de modo consistente e forte por grande quantidade de dados relevantes.

Fonte : IARC/WHO (1987)

A caracterização de uma substância como carcinogênica está ligada ao aumento da incidência, ao aparecimento precoce ou à ocorrência de câncer de tipo inusitado para a espécie animal testada. A evidência de que uma substância é carcinogênica pode ser obtida através de fontes diferentes :

- estudos epidemiológicos: informação direta de segmentos da população expostos a substâncias suspeitas de serem carcinogênicas e a sua comparação com os não expostos ;
- efeitos biológicos: em seres humanos ou em animais de laboratório, com aumento da incidência;
- estrutura química compatível e alterações metabólicas resultando em substâncias carcinogênicas.

Para fins de avaliação, é importante lembrar que as substâncias carcinogênicas podem ser genotóxicas ou não-genotóxicas. No primeiro caso estão aquelas que causam mutagênese e, no segundo, estão as que “exercem atividade carcinogênica através de processos que não envolvem ligação direta da substância ou de seus metabólitos ao DNA. A medida mais direta do potencial de resposta carcinogênica é aquela observada na expressão fenotípica de certos sistemas enzimáticos, conhecidos por metabolizar as substâncias carcinogênicas” (*Department of Health, UK, 1989*).

Em meados de 1970, a EPA elaborou guias para estimar riscos associados à exposição de baixo nível para substâncias químicas potencialmente carcinogênicas, em parte adotadas também pelos países integrantes da OECD (1998).

Mantel e Bryan (1961), apud Lu e Sielkel Jr. (1991), sugeriram que “a probabilidade de carcinogênese inferior a 1/100 milhões (10^{-8}), no nível de segurança estatística de 99%, deve ser suficiente para considerar como segurança virtual e a dose nesse nível poderia ser considerada dose virtualmente segura (VSD)”.

Considerando que os ensaios com duração de 2 anos em ratos é muito cara e demanda tempo, além do sacrifício de grande quantidade de animais, vários pesquisadores têm procurado encontrar métodos para efetuar testes mais rápidos e com resultados confiáveis na identificação do potencial de carcinogênese. São baseados nos processos e mecanismos fisiológicos, compreendendo a disponibilidade no organismo e as reações toxicológicas às substâncias químicas (Rhomberg, 1996).

Esses estudos consistem no desenvolvimento de testes acelerados *in vivo*, que exploram o conhecimento dos mecanismos da carcinogênese.

Exemplos:

- Método de Ito e cols.: o ensaio consiste no “*screening*” do potencial de carcinogênese, pela observação da indução de focos alterados no fígado de ratos, previamente tratados com um iniciador de câncer.
- *National Toxicology Program* (NTP), dos Estados Unidos da América, está desenvolvendo estudos com linhagens de ratos e camundongos transgênicos, com alterações nas células germinativas para certos oncogenes.

4.2.1.11 Estudos dos efeitos sobre as funções da reprodução

O objetivo destes estudos é a verificação de eventuais efeitos adversos na função ou capacidade reprodutiva e no desenvolvimento da prole. “A toxicidade de reprodução inclui os efeitos adversos na função sexual e fertilidade nos machos e fêmeas adultos, assim como a toxicidade de desenvolvimento da prole” (OECD, 1994).

Os estudos devem fornecer informações quanto a efeitos gerais das substâncias na função gonadal, ciclo estral, comportamento no acasalamento, concepção, parto, lactação, aleitamento, bem como do crescimento e desenvolvimento dos filhotes. Deve, também, permitir o conhecimento da mortalidade perinatal, abortos e anomalias fetais.

Portanto, os efeitos adversos que devem ser observados são:

- a) as alterações do sistema de reprodução;
- b) o início da puberdade;
- c) a produção e o transporte de espermatozóides;
- d) o ciclo reprodutivo;
- e) o comportamento sexual;
- f) a fertilidade, a gestação e o parto;
- g) o envelhecimento prematuro da capacidade de reprodução.

São registrados, também, os sinais clínicos, a dose umbral e a NOAEL, as alterações bioquímicas no sangue e urina, as alterações anatômicas e histopatológicas observados.

Como toxicidade de desenvolvimento estão incluídos todos os efeitos adversos que interferem no desenvolvimento normal do conceito, mesmo antes do nascimento: a morte fetal, as anormalidades estruturais, as alterações de crescimento ou a deficiência funcional.

Os estudos são realizados através da alimentação diária de animais de laboratório (geralmente são utilizados os ratos), com doses diferentes da substância-teste, durante período de tempo que abrange o pré-acasalamento, o acasalamento e a gestação, geralmente, por duas gerações sucessivas.

O Ministério da Saúde (Port. 3/92) solicita que o estudo de reprodução seja realizado em três gerações sucessivas. Os Estados Unidos da América (40 CFR Part 158) apud EPA (1986), os países componentes da OECD (1983) e o Japão (JMAFF, 1985) estabelecem que os estudos devem ser realizados em duas gerações sucessivas. O Japão considera, no entanto, que em situações específicas os estudos conduzidos por três gerações sucessivas podem ser mais adequados.

Todos os dados observados devem ser registrados, com ênfase nos seguintes aspectos:

- a) Nos adultos são observados a performance sexual, a mortalidade materna, o índice de acasalamento, o índice de fertilidade, a duração da gestação, as alterações de peso, o consumo de alimentos e de água, os dados clínicos e as observações *post mortem*.
- b) Nos filhotes são observados o tamanho da ninhada, o peso dos filhotes, o aleitamento, as alterações funcionais ou estruturais, as mortes prematuras, os nascidos mortos e a proporção por sexo.

A classificação das substâncias como tóxicas à reprodução, segundo a OECD (1998), tem por base o peso da evidência e são as seguintes:

- . **Classe 1** – a substância é tóxica conhecida à reprodução e ao desenvolvimento humano:
 - . **Classe 1 A** – conhecido por ter produzido efeito adverso na capacidade ou habilidade reprodutiva ou desenvolvimento humanos. Há evidência de casos humanos.
 - . **Classe 1 B** – presume-se que cause efeitos adversos na habilidade ou capacidade reprodutiva ou desenvolvimento humanos. Há evidência em animais de laboratório.
- . **Classe 2** – a substância é suspeita de ser tóxica à reprodução e ao desenvolvimento humanos. Nesta classe estão incluídas as substâncias que demonstraram alguma evidência de toxicidade aos seres humanos ou animais, porém as evidências não são suficientes para sua inclusão na classe 1”.

A legislação japonesa especifica os indicadores que devem ser calculados na avaliação dos resultados:

a) **Índice de acasalamento** = $\frac{\text{Nº. de animais acasalados}}{\text{Nº. de animais usados no acasalamento}} \times 100$

b) **Índice de gravidez** = $\frac{\text{Nº. de fêmeas grávidas}}{\text{Nº. de machos acasalados}} \times 100$

c) **Índice de parturição** = $\frac{\text{Nº. de fêmeas que pariram filhotes}}{\text{Nº. de fêmeas grávidas}} \times 100$

d) **Índice de viabilidade durante o aleitamento** = $\frac{\text{Nº. de filhotes viáveis ao aleitamento}}{\text{Nº. ajustado de filhotes no 4º dia de nascimento}} \times 100$

4.2.1.12 Estudos de teratogênese

A teratogênese é a propriedade de uma substância química em causar anormalidades estrutural ou funcional permanente, durante o desenvolvimento embrionário.

Os estudos têm por finalidade mensurar o potencial de uma substância em induzir anormalidades estruturais ou outras anormalidades nos fetos. Devem ser realizados estudos com duas espécies de animais do sexo feminino, acasaladas, que recebem diferentes concentrações da substância-teste, diariamente, durante todo o período de organogênese. Geralmente os animais utilizados são as ratas e as coelhas.

As doses administradas devem ter diferentes concentrações, permanecendo um grupo sem tratamento, como testemunha. A maior dose administrada deve ser tóxica para as matrizes e a menor dose não deve causar efeitos adversos às matrizes. A toxicidade materna pode apresentar grande influência no desenvolvimento do feto, seja pelo estresse ou pela alteração da homeostasia.

Os estudos fornecem informações sobre o perigo potencial ao feto que a exposição materna pode ocasionar durante a gravidez.

O período de organogênese corresponde a:

- a) 6 -15 dias para ratos e camundongos;
- b) 6 -18 dias para coelhos;
- c) 6 -14 dias para hamsters.

O *Code of Federal Regulations* (40 CFR §158.34, 1994), dos Estados Unidos da América, considera um estudo como positivo para teratogênese “quando comparados com os controles, os animais tratados apresentarem aumento de malformações (ou mortes) de filhotes relacionadas a dose-resposta, na ausência de toxicidade materna significativa na mesma dose”.

O Ministério da Saúde (Portaria no.3/92) considera um "agrotóxico como teratogênico quando apresenta evidências científicas, baseadas em dados validados de teratogênese na espécie humana ou em estudos com pelo menos duas espécies de animais de experimentação".

Os efeitos teratogênicos são geralmente resultantes de mecanismos com limiar. Assim sendo, a aceitabilidade de uma substância química poderá ser julgada com base na adoção de margem de segurança para aqueles que aplicam, manipulam ou possam ser expostos à mesma. Quanto a teratogênese, alguns países adotam o fator 100 para cálculo da dose considerada segura.

Tabela 10 Períodos críticos do desenvolvimento embrio-fetal humano (1991)

Período (dias)	Fase	Característica	Efeitos prováveis
0-7	Fecundação-implantação	Totipotencialidade	<i>Restitutio ad integrum</i> , aborto ou reabsorção
18-55	Embrionária		Alterações profundas da morfogênese
56-termo	Fetal		Ação tóxica, retardo de crescimento, alterações do SNC

Fonte: Monteleone-Neto e cols.(1991)

O cálculo adotado por alguns países, para a margem de segurança é o seguinte :

$$\text{Margem de segurança} = \frac{\text{NOAEL}}{100}$$

A legislação brasileira (Port.3/92) não aplica o cálculo de margem de segurança para teratogênese.

4.2.1.13 Estudos de mutagênese

Os estudos de mutagênese têm por objetivo avaliar o potencial de uma substância em afetar a integridade dos componentes genéticos das células ou "a classificação das substâncias que podem causar mutações hereditárias nas células germinativas dos seres humanos" (OECD, 1998).

Os testes podem ser realizados *in vitro* ou *in vivo* e tem por objetivo detectar a capacidade de uma substância em causar alterações permanentes na quantidade ou estrutura do material genético. As alterações poderão resultar na modificação das características fenotípicas do organismo, seja por envolver um gene, um conjunto de genes ou todo o cromossomo.

O produto será considerado mutagênico, quando houver evidência científica, baseada em estudos validados, para fornecer dedução forte de que a exposição humana à substância pode resultar no desenvolvimento de dano genético hereditário. Esta evidência deverá estar apoiada por resultados de estudos com animais ou em testes em, pelo menos, dois sistemas.

A EPA (1991) considera os testes de mutagênese necessários para avaliar o potencial da substância em afetar o material genético, sendo:

"1. Os objetivos básicos da avaliação dos testes de mutagênese:

- a) detectar, com métodos adequados de experimentação, a capacidade da substância em alterar o material genético das células;
- b) incorporar os achados na avaliação de alterações genéticas ao ser humano;
- c) incorporar os achados na abordagem de peso-da-evidência para a classificação de carcinogênese;
- d) incorporar os achados para a tomada de decisão quando o estudo de carcinogênese não for obrigatório".

“II. Os estudos devem ser efetuados, quando: o uso do produto requer o estabelecimento de tolerância; o produto provavelmente causa exposição significativa; o ingrediente ativo ou seus metabólitos têm estrutura relacionada a alguma substância mutagênica ou carcinogênica; ou a substância pertence a um grupo químico contendo número significativo de produtos mutagênicos ou carcinogênicos”.

“III. A bateria de testes solicitados deve objetivar o estudo de: mutações gênicas; aberrações estruturais cromossômicas; outros efeitos genotóxicos”.

“IV. As substâncias são classificadas como mutagênicas quando o produto:

- é sabidamente mutagênico para o homem. Há evidência científica suficiente para estabelecer associação causal entre a exposição humana e o dano genético hereditário; ou
- há evidência científica, baseada em estudos validados, para fornecer dedução forte de que a exposição humana à substância pode resultar no desenvolvimento de dano genético hereditário, geralmente apoiado por:
 - . resultados de estudos adequados em animais (por exemplo, em estudos de duas gerações sucessivas);
 - . peso da evidência dos testes em pelo menos dois sistemas, que incluem alguma mensuração de mutagênese ou aberrações cromossômicas, ambas na presença e ausência de sistemas de ativação. O peso será maior nos estudos *in vivo* que nos *in vitro*”.

O Departamento de Saúde do Reino Unido (1989), nas suas *Guidelines for the Testing of Chemicals for Mutagenicity*, considera que os testes para investigação da mutagênese devem obedecer a estágios:

- “**Estágio 1** – investigação inicial (*screening*): há necessidade de dois testes *in vitro*, exceto se houver expectativa de exposição humana intensa e prolongada difícil de ser evitada. Nesse caso será solicitado mais um teste *in vitro*. Os testes poderão ser: ensaio com bactérias para mutação gênica; teste para clastogênese em células de mamíferos; teste para mutação gênica em células de mamíferos”.
- “**Estágio 2** – testes para substâncias que foram positivas em um ou mais testes realizados no estágio 1 e todas as substâncias em que são previstas exposições

humanas em níveis elevados ou em níveis moderados por período prolongado. Neste estágio os testes são realizados *in vivo*. Os testes podem ser: ensaio para dano cromossômico em células de medula óssea; testes para examinar se a mutagênese ou a evidência de dano ao DNA podem ser demonstrados em outros órgãos”.

- “**Estágio 3** – se a avaliação de risco para efeitos nas células germinativas for justificada, serão solicitados testes *in vivo*, para verificação desses efeitos. Os testes podem ser: para demonstrar a interação com o DNA; testes para mostrar o potencial de efeitos hereditários e os testes para avaliação quantitativa de efeitos hereditários”.

O JMAFF (1985) requer uma bateria de estudos, incluindo as três categorias seguintes:

- . “Estudos para detectar mutações gênicas;
- . Estudos detectar aberrações cromossômicas; e
- . Estudos para detectar dano direto ao DNA”.

A OECD (1998) classifica as substâncias, quanto a mutagênese, em:

“**Classe 1** – substâncias conhecidas como indutoras ou prováveis indutoras de mutações hereditárias nas células germinativas de seres humanos:

- . **Classe 1 A** – substâncias conhecidas como indutoras de mutações hereditárias: aquelas com evidência positiva em estudos epidemiológicos em seres humanos;
- . **Classe 1 B** – substâncias consideradas como prováveis indutoras: aquelas que apresentam resultados positivos nos testes *in vivo*.

Classe 2 – substâncias que preocupam devido a possibilidade de que possam induzir mutações hereditárias nas células germinativas de seres humanos: são aquelas que apresentam evidência positiva em estudos com animais ou alguns testes *in vitro*”.

O Ministério da Saúde (Portaria no.3/92) não especifica os testes que devem ser realizados. Estabelece, no entanto, que “um agrotóxico é mutagênico quando há evidência científica, baseada em dados validados, de indução de mutações observadas em, no mínimo, dois testes: um deles para determinar mutações gênicas e o outro para detectar mutações cromossômicas”.

4.2.1.14 Estudos de metabolismo e de excreção

Os testes de metabolismo com os xenobióticos são realizados, através da administração em animais de experimentação das substâncias-teste radiomarcadas, a fim de proceder a análise da cinética e dinâmica no organismo.

Os testes acima geralmente são realizados em ratos, pela administração de dose única por via oral, em duas concentrações diferentes. A concentração mais elevada deve produzir sinais claros de toxicidade e a dose menor deve corresponder a NOAEL.

Esses estudos podem ser feitos, também, com dose repetida. Em alguns casos podem ser necessários estudos envolvendo outras espécies animais.

A finalidade desses estudos é a determinação ou a caracterização da quantidade e da proporção em que uma substância química é absorvida, o padrão de sua distribuição nos tecidos e órgãos, a identificação dos principais metabólitos, as vias de eliminação e as possíveis bioacumulações.

Os estudos de metabolismo e excreção fornecem instrumentos para a compreensão dos mecanismos de ação das substâncias, a identificação dos órgãos e células-alvo e a avaliação dose-resposta.

A disposição de um xenobiótico ocorre pela absorção, distribuição, biotransformação e excreção, que correspondem a sigla A.D.M.E. (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), cujo conhecimento é de grande importância, sobretudo para a aplicação de modelos baseados na fisiologia para a avaliação do risco toxicológico.

Os resultados desses estudos permitem, também, a identificação de biomarcadores de exposição e de efeitos, que podem ser empregados no monitoramento da exposição dos indivíduos aos diferentes xenobióticos.

A dose que realmente chega aos órgãos é a dose efetiva, sendo o seu conhecimento de grande importância na previsão de efeitos adversos. Os metabólitos podem ser mais ou menos tóxicos que a substância principal, o que deve ser lembrado neste estudo.

Deve-se levar em consideração que nem sempre os caminhos seguidos por uma substância no organismo do animal de experimentação será o mesmo para os homens. Pode ocorrer a presença de diferentes fatores, genéticos ou enzimáticos, que impedem a extrapolação direta dos resultados.

O JMAFF(1985) requer o estudo do metabolismo em animais e nas plantas. Nestas o estudo tem por objetivo “caracterizar a absorção/translocação da substância-teste pelas raízes e folhagens das plantas e os principais caminhos metabólicos, incluindo as reações fotoquímicas no organismo da planta”.

No Brasil, a Port.3/92 não solicita o estudo do metabolismo nas plantas, porém refere a “necessidade do estudo da toxicidade dos metabólitos se esses forem diferentes nas plantas e animais”. Refere, ainda, que quando o “produto for translocável se aplicado diretamente sobre a cultura ou for absorvido e translocado pelas raízes quando aplicado no solo” deve ser apresentado estudo da curva de degradação dos resíduos.

4.2.1.15 Estudos de resíduos nas culturas tratadas

São estudos realizados no campo para pesquisar a remanescência de resíduos de produtos agrotóxicos nas culturas tratadas, de acordo com as boas práticas agrícolas. São feitas duas aplicações, uma com a maior dose recomendada e a outra com o dobro da maior dose recomendada. Após

o tratamento, são colhidas amostras em diferentes períodos e procedidas análises para verificar os resíduos que permanecem nas partes comestíveis.

Os dados obtidos permitem o estabelecimento de limites máximos de resíduos ou tolerância para cada cultura e por produto, individualmente. Permite, também, o estabelecimento do intervalo de segurança ou carência, que é o período entre o tratamento e a colheita ou comercialização do produto agrícola.

Haverá necessidade do acompanhamento da degradação do resíduo, quando:

- “ficar evidenciada a presença de resíduos e a parte comestível da cultura estiver consideravelmente desenvolvida no momento da aplicação;
- o produto for translocável se aplicado diretamente sobre a cultura ou for absorvido e translocado pelas raízes quando aplicado no solo;
- o produto for volátil” (Port. 3/92).

O cálculo do período de carência ou intervalo de segurança se baseia em ensaios, efetuados experimentalmente dentro das boas práticas agrícolas, para verificar a degradação dos produtos aplicados nas partes comestíveis das culturas.

No Brasil, os requisitos mínimos para a realização dos ensaios de resíduos devem obedecer ao delineamento experimental constante de legislação pertinente: Portaria nº 3/92.

4.2.1.16 Critérios para a classificação toxicológica

Os estudos de toxicidade aguda oral, dérmica, inalatória e os testes de irritação ocular e dérmica servem como indicadores da toxicidade aguda, permitindo seu enquadramento em uma categoria toxicológica. Entretanto, a classificação toxicológica será feita somente depois de constatado que a

substância química não apresenta nenhum fator de impedimento legal ao seu registro (Portaria 3/92).

A classificação toxicológica dos produtos, no Brasil, obedece às recomendações da OMS - *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification*, aprovadas pela 28ª Assembléia Mundial da Saúde [28th *World Health Assembly (WHA)*] em 1975, que são revisadas a cada dois anos.

O Brasil, embora obedecendo às recomendações da OMS, quanto a toxicidade aguda oral e dérmica, leva em consideração, também, os dados de irritação ocular e dérmica, sendo a classificação feita conforme o dado mais restritivo.

Tabela 11 - Critérios para a classificação toxicológica adotados no Brasil, de acordo com a Portaria n.º 3/92, do Ministério da Saúde.

DADOS	ESTADO FÍSICO	I	II	III	IV
DL ₅₀ oral aguda	Líquido	< 20mg/kg	20-200 mg/kg	200-2.000 mg/kg	> 2.000 mg/kg
	Sólido	< 5 mg/kg	5-50 mg/kg	50-500 mg/kg	> 500 mg/kg
DL ₅₀ dérmica aguda	Líquido	< 40 mg/kg	40-400 mg/kg	400-4.000 mg/kg	> 4.000 mg/kg
	Sólido	< 10 mg/kg	10-100 mg/kg	100-1.000 mg/kg	> 1.000 mg/kg
Imitação ocular		Opacidade de córnea, irritação persistente das mucosas oculares por mais de 7 dias	Irritação ocular reversível em 7 dias	Irritação ocular reversível em 72 horas	Irritação ocular reversível em 24 horas
Irritação da pele		Ulceração ou corrosão	Irritação severa Escore >5 (Draize e cols.)	Irritação moderada Escore >3-5 (Draize e cols.)	Irritação leve Escore <3 (Draize e cols.)
CL ₅₀ inalatória aguda		< 0,2 mg/l ar	> 0,2 a 2,0 mg/l ar	> 2,0 a 20,0 mg/l ar	> 20,0 mg/l ar
Outros		Produto em pesquisa e experimentação			
Alerta		Extremamente tóxico Tarja: Vermelho vivo	Altamente tóxico Tarja: Amarelo intenso	Medianamente tóxico Tarja: Azul intenso	Pouco tóxico Tarja: Verde intenso

Fonte : Min.Saúde, Brasil (1992)

Tabela 12 - Classificação toxicológica, de acordo com o The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification, 1996-1997.

Classificação toxicológica	DL ₅₀ oral (mg/kg p.c.)		DL ₅₀ dérmica (mg/kg p.c.)	
	Produto sólido	Produto líquido	Produto sólido	Produto líquido
Ia Extremamente perigoso	5 ou menos	20 ou menos	10 ou menos	40 ou menos
Ib Altamente perigoso	5-50	20-200	10-100	40-400
II Moderadamente perigoso	50-500	200-2.000	100-1.000	400-4.000
III Levemente perigoso	Superior a 500	Superior a 2.000	Superior a 1.000	Superior a 4.000

Fonte : IPCS/OMS (1996).

Tabela 13 – Classificação toxicológica, segundo critérios adotados pela OECD, 1998.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5
DL ₅₀ oral(mg/kg)	5	50	300	2.000	5.000
DL ₅₀ dérmica (mg/kg)	50	200	1.000	2.000	5.000
Inalatória :					
. Gases (ppm)	100	500	2.500	5.000	
. Vapores (mg/l)	0,5	2,0	10	20	
. Pós e névoas (mg/l)	0,05	0,5	1,0	5	

Fonte : OECD (1998)

Tabela 14 – Classificação toxicológica, efetuado pelo Environmental Protection Agency (EPA), dos Estados Unidos da América, segundo o Code of Federal Regulations, 1994 e 1997

Indicadores de perigo	Categoria toxicológica I	Categoria toxicológica II	Categoria toxicológica III	Categoria toxicológica IV
DL ₅₀ oral	Até 50 mg/kg, inclusive	50 – 500 mg/kg	500 – 5.000 mg/kg	Acima de 5.000 mg/kg
CL ₅₀ inalatória	Até 0,2 mg/l inclusive	0,2 – 2 mg/l	2 – 20 mg/l	Acima de 20 mg/l
DL ₅₀ dérmica	Até 200 mg/kg, inclusive	200 – 2.000 mg/kg	2.000 – 20.000 mg/kg	Acima de 20.000 mg/kg
Efeitos oculares	Corrosivo; opacidade de córnea não reversível em 7 dias	Opacidade de córnea reversível em 7 dias; irritação persistente por 7 dias	Não causa opacidade de córnea; irritação reversível em 7 dias	Nenhuma irritação
Efeitos cutâneos	Corrosivo	Irritação severa até 72 horas	Irritação moderada até 72 horas	Irritação leve ou suave até 72 horas

Fonte: CFR 40 §156.10 (1994; 1997).

4.2.2 AVALIAÇÃO DOSE-RESPOSTA

A avaliação dose-resposta constitui a segunda etapa da avaliação do risco toxicológico. Ela fornece, juntamente com a avaliação da exposição, os dados técnicos necessários para a caracterização do risco representado por um produto agrotóxico. “A avaliação dose-resposta consiste na determinação da relação entre a magnitude da exposição e a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos à saúde”(NAS/NRC, 1983), apud *Commission (The Pres./Cong.Commission on Risk Asses. and Risk Management)* (1997). Deve ser estudada para cada substância química, com sua toxicidade inerente, o seu modo de ação, as vias de exposição e as características das pessoas expostas e suas diferentes suscetibilidades.

A dose que causará efeito adverso depende da toxicidade da substância, do grau de concentração no ambiente e do grau de exposição sofrido pelo indivíduo. “As funções dose-resposta são usadas na avaliação do risco, para converter os perfis de exposição gerados por um modelo de exposição, em consequência à saúde” Covello e Merkhofer (1993). As funções dose-resposta permitem verificar a força de uma associação, pelo aumento do número de efeitos adversos, concomitante com o aumento do nível de exposição (dose) ou com o aumento da duração da exposição. Para o caso de seres humanos, os dados dose-resposta podem ser obtidos de relato de casos, estudos epidemiológicos e estudos de exposição controlada.

Embora haja escassez de dados humanos, sabe-se que a exposição a diferentes agentes químicos poderá causar danos, que “variam desde leves alterações fisiológicas, alterações emocionais ou comportamentais, desconfortos, doença ou incapacidade temporárias, doença crônica debilitante, doença aguda ou incapacidade severas, morte prematura de um indivíduo ou de muitas pessoas” (Whyte e Burton, 1980), apud Covello e Merkhofer (1993).

Os efeitos adversos podem ser agudos, subcrônicos ou crônicos. Entre os primeiros estão as lesões de pele, olhos ou envenenamentos. Nos demais, incluem-se as formações de tumores, as anomalias fetais, as doenças degenerativas e os danos genéticos.

A deficiência de dados de dose-resposta devido a exposições a agrotóxicos em seres humanos, tem obrigado a utilização de dados gerados com os estudos em animais de experimentação e sua posterior extrapolação.

A extrapolação pura e simples pode trazer consigo resultados nem sempre verdadeiros. Isto ocorre porque:

- a dose usada em animais durante os estudos são elevadas, enquanto as doses às quais os seres humanos poderão ser expostos são baixas;
- há diferenças de susceptibilidade entre espécies, devendo ser considerados vários aspectos, face a diferenças entre os animais de experimentação e o homem;
- a população humana é heterogênea, existindo variações quanto a suscetibilidade entre as pessoas; e
- pode ocorrer variabilidade intra-espécie, também, entre os animais de laboratório.

Além disso, na extrapolação de dados de animais para o homem devem ser considerados, sobretudo, as diferenças quanto a fisiologia e função dos órgãos alvo. Por exemplo, a taxa de respiração, a herança genética, as enzimas, a bioquímica dos receptores e das membranas celulares e os caminhos para a detoxificação.

Os estudos em animais têm a evidência reforçada, no que toca ao “*endpoint*” pesquisado, quando:

- a) “os resultados podem ser repetidos em mais de um sexo, cepa, espécie ou local de experimentação;

- b) a exposição maior está associada a resposta mais acentuada;
- c) a via de exposição e o regime de doses são similares ao utilizado para os homens;
- d) o animal processa a substância química de modo semelhante aos homens (absorção, metabolismo, detoxificação e excreção);
- e) a amostra do estudo é suficientemente grande para assegurar a detecção de efeitos adversos relevantes”(COVELLO e MERKHOFFER, 1993).

Os estudos toxicológicos experimentais, principalmente os estudos subcrônicos e crônicos, mostram os diferentes efeitos de acordo com as concentrações administradas: isto é, os efeitos tóxicos dependem da dose administrada. A relação dose-resposta poderá ser representada por uma curva, tendo como variável dependente a toxicidade e como variável independente a dose. Poderá ocorrer, no entanto outras influências tornando a relação mais complexa, requerendo maiores estudos para sua compreensão.

O aumento da incidência de efeitos adversos pode estar ligado tanto ao aumento da dose, ao aumento do tempo de exposição, como a maior suscetibilidade individual ou outros fatores. No caso de carcinogênese, por exemplo, os tumores poderão ocorrer somente quando certos eventos iniciam ou ajudam na promoção do processo.

Para o estabelecimento das relações dose-resposta é de primordial importância a existência de dados confiáveis, que permitam avaliar os efeitos tóxicos das substâncias químicas. Em alguns casos pode-se proceder a extrapolação dose-resposta diretamente das análises efetuadas com os dados obtidos com os animais. A escala dosimétrica utilizada será a correspondência entre a dose (em miligramas) e o peso corpóreo (em quilogramas).

A dose abaixo da qual não ocorrem efeitos adversos e a partir da qual estes começam a aparecer, em grau maior à medida que a concentração

aumenta, é a dose ou valor umbral ou *threshold dose*. “A nível teórico é aceito que a maioria dos efeitos biológicos, devidos a uma substância química, ocorrem somente após atingir o valor umbral. Enquanto, as substâncias com propriedades carcinogênicas são tratadas como sem valor umbral.”(EPA, 1994).

A dose ou concentração mais elevada, que não causa efeitos adversos, conforme citado anteriormente, é designada pela sigla NOAEL (*No-observed-adverse-effect level*). Alguns autores usam as denominações NOEL ou NEL (*no-observed-effect level* ou *no effect-level*) ou NOAEL, indistintamente, para significar o mesmo nível de dose. A dose ou concentração mais baixa, que causou algum efeito adverso observado é a LOAEL (*Low-observed-adverse-effect level*). Essas doses são expressas em unidade de peso do ingrediente ativo por unidade de peso corpóreo do indivíduo ou animal exposto ou tratado, por dia (mg i.a./kg de peso vivo/dia).

A NOAEL, obtida em animais de experimentação, é usada para o cálculo da dose de ingestão diária aceitável (ADI/IDA) para os seres humanos. Trata-se, portanto, de cálculo baseado na extrapolação de dose obtida dos estudos em animais para ser utilizada na proteção de seres humanos. Ela representa “a dose de ingestão diária de uma substância química que ingerida, durante toda a vida, parece não apresentar risco apreciável à saúde com base nos fatos conhecidos atualmente” JMPR (1961) apud Lu e Sielken Jr. (1991); WHO (1997).

$$ADI = \frac{NOAEL(*)}{FS}$$

(*) ADI = ingestão diária aceitável; FS = fator de segurança ou incerteza

O fator de segurança (FS), atualmente utilizado, é um múltiplo de 10, em que se considera a variabilidade entre as espécies e intra-espécies. Este valor tem sido alvo de questionamento, sendo por muitos considerado como valor arbitrário, constituindo mais uma escolha política que científica. O valor tradicionalmente adotado como Fator de Segurança 100 foi proposto inicialmente por Lehman e Fitzhugh (1954) apud Lu e Sielken Jr. (1991) “sendo usado posteriormente para o cálculo da ADI para aditivos em alimentos pela OMS” (WHO, 1987; Lu, 1988) apud IPCS (1994).

A *Food Quality Protection Act* (FQPA), recentemente em vigência nos Estados Unidos da América, requer que, para as crianças a margem de segurança seja 10 vezes maior que a estabelecida para os adultos.

Lu e Sielken Jr. (1991) referem que “em 1984, Crump propôs o uso da *benchmark dose* (BMD) e da expressão fator de incerteza (UF = *uncertainty factor*), em lugar de fator de segurança. E, tendo em vista controvérsias sobre o uso da NOAEL para cálculo de dose de ingestão aceitável, nos Estados Unidos da América, Barnes e Dourson (1988) propuseram o uso dos termos dose de referência (RfD), ao invés da ADI, e fator de incerteza (UF=*uncertainty factor*), em lugar de fator de segurança. Posteriormente “Jarabek et al (1990), introduziu o termo concentração referência (RfC)”, (IPCS, 1994), para a dose inalada.

O cálculo da dose de referência obedece a fórmula:

$$RfD = \frac{BMD}{UF} (*)$$

(*) BMD = *benchmark dose*; UF = fator de incerteza (*uncertainty factor*)

Portanto, a dose de referência é calculada a partir da BMD, dividida pelo fator de incerteza, levando em consideração as informações de dose-resposta. “A abordagem BMD associa o risco a cada dose, baseada em modelo matemático de dose-resposta” (EPA, 1995).

A BMD (*Benchmark dose*) é o limite de confiança inferior estatístico para a dose que produz determinadas alterações predeterminadas na taxa de resposta de um efeito adverso, denominada resposta *benchmark* (BMR = *benchmark response*) comparada com o histórico dessas alterações encontradas nos grupos testemunhas. Consiste na aplicação de modelo matemático ao dado de dose-resposta e não a simples extrapolação para doses inferiores, como no caso da NOAEL e ADI.

Como resultado, obtém-se a curva contendo duas variáveis, uma com as doses administradas e na outra a porcentagem de animais com determinadas respostas adversas. A partir da curva dose-resposta será obtido o limite inferior aos diferentes níveis de resposta. Estes dados são utilizados na avaliação de efeitos adversos não-cancerígenos.

Conforme refere a EPA (1995), em ***The use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment***, para o cálculo da dose de referência (RfD ou RfC) com a abordagem BMD utilizam-se os seguintes procedimentos:

- “Selecionar a resposta ou grupo de respostas de um dos experimentos;
- Calcular a BMD para as respostas selecionadas;
- Determinar a BMD a partir das doses encontradas e dividir pelo fator de incerteza, o que dará como resultado a RfD ou RfC.
- Para a abordagem “*benchmark*” haverá necessidade de selecionar os estudos e as respostas que servirão de base para a obtenção dos parâmetros desejados”.

Ao analisar as vantagens e desvantagens das abordagens usando a NOAEL ou a BMD, a EPA(1995) salienta ainda no mesmo documento os seguintes aspectos:

- As desvantagens apontadas quanto a abordagem NOAEL/FS é que:
 - “ela ignora as relações dose-resposta;
 - NOAEL/LOAEL dependem da escolha arbitrária de doses experimentais;
 - A NOAEL desencoraja o uso de amostras de maior tamanho;
 - pode necessitar de experimentação adicional”.
- A abordagem *benchmark* apresentaria as seguintes vantagens:
 - “utiliza as informações dose-resposta;
 - estimula o uso de amostras de maior tamanho;
 - evita a necessidade de experimentações repetidas”.

A abordagem BMD/UF teria como desvantagem a necessidade de “bons” dados de dose-resposta.

Uma nova abordagem para a avaliação dose-resposta é a que decorre da epidemiologia molecular, que procura incorporar os dados de dosimetria molecular humana aos estudos da epidemiologia (Hattis, 1986), apud Covello e Merkhofer (1993), e deverá:

- a) “identificar em nível molecular ou bioquímico os agentes exógenos específicos ou fatores do hospedeiro que possam causar doença no ser humano;
- b) incluir técnicas para:
 - avaliar fatores do hospedeiro que possam influenciar a suscetibilidade;
 - realizar ensaios para detectar substâncias químicas nas células, tecidos ou fluidos humanos;
 - realizar ensaios de nível celular com dose biologicamente efetiva;
 - seleccionar métodos para medir respostas biológicas precoces, preclínicas ou subclínicas, e as respostas bioquímicas às substâncias tóxicas”.

A epidemiologia molecular reveste-se de importância, principalmente, na identificação dos indicadores moleculares que podem servir como biomarcadores para quantificar as exposições humanas. Além disso, ela permite a obtenção de dados diretamente de seres humanos, objeto da preocupação da avaliação do risco toxicológico.

Diferentes “*endpoints*” podem ser observados na avaliação dose-resposta. Nos estudos de carcinogênese, por exemplo, os testes têm por base a comparação da incidência, natureza e tempo de ocorrência de câncer entre os animais tratados e os controles.

Quando se pretende avaliar o câncer como efeito adverso, deve-se considerar os seguintes aspectos:

- a carcinogênese é um processo envolvendo etapas ou estágios diferentes;
- o primeiro estágio é denominado iniciação, em que ocorre alteração do material genético da célula;
- o segundo estágio é a promoção, quando há início da multiplicação celular formando o tumor;
- o terceiro estágio é a progressão, com aneuploidia ;
- finalmente, com a proliferação ocorre a metástase quando há invasão de outros tecidos.

As substâncias podem ser carcinógenos completos, quando atuam em todas as etapas, diferindo daquelas que atuam apenas em uma das etapas, como as iniciadoras ou promotoras de câncer. Deve-se, também, considerar a existência de substâncias carcinogênicas genotóxicas e as não-genotóxicas.

Para a avaliação dos efeitos carcinogênicos, a EPA adota o q^* = valor matemático que representa a inclinação de uma curva, descrevendo o potencial

de oncogênese da substância testada, sendo expresso em mg/kg/dia. O valor q^* é obtido utilizando-se o modelo *multistage* de Armitage e Doll.

Mantel e Bryan (1961), apud Lu e Sielken (1991), sugeriram que a probabilidade de carcinogênese inferior a 1/100 milhões (10^{-8}), num nível estatístico de 99% de confiança, seria suficientemente baixo podendo constituir a dose virtualmente segura (VSD= *virtually safe dose*). Posteriormente, a FDA (*Food and Drug Administration*) adotou como seguro o valor 10^{-6} (Lu e Sielken, 1991).

Os efeitos adversos quanto a reprodução e desenvolvimento incluem a infertilidade, o aborto e as anomalias fetais, em graus diferentes. Quando um agente tóxico causa dano à estrutura do DNA os animais podem gerar filhotes com defeitos genéticos hereditários.

A EPA, segundo Covello e Merkhofer (1993), tem se apoiado muito na análise da relação estrutura atividade (SAR) entre as substâncias químicas, para estimar a probabilidade de que as substâncias com estrutura semelhante possam representar riscos idênticos à saúde. Essa análise baseia-se em duas suposições:

- a) “as substâncias com estruturas similares tendem a interagir de modo semelhante com o DNA;
- b) as medidas das propriedades físicas e químicas, tais como solubilidade, estabilidade, sensibilidade ao pH e reatividade química podem ser usadas para inferir o potencial carcinogênico das mesmas”(EPA, 1986; Auer e Gould, 1987; Auer, 1988)

Portanto, a possibilidade de previsão de efeitos danosos, prévia à liberação de um produto, pode estar baseada tanto na epidemiologia molecular como na análise da estrutura da molécula, também denominada relação estrutura atividade ou SAR (*structure activity relationship*), assim como nas extrapolações efetuadas a partir dos estudos em animais de laboratório.

Existem vários modelos que procuram estabelecer as relações dose-resposta, através de equações matemáticas. Covello e Merkhofer (1993) citam os seguintes modelos:

I. **“Modelos Dose-Resposta Simples:**

O modelo dose-resposta mais simples consiste em uma curva em que há duas variáveis, a medida da dose e a medida do efeito à saúde (dose-resposta)”.

II. **“Modelos de Distribuição de Tolerâncias:**

Nestes modelos são considerados que cada indivíduo na população tem sua própria tolerância (umbral, *threshold*) para um agente de risco. O nível de resposta é uma variável que segue função de distribuição da probabilidade específica.

- a) O modelo mais comum é o log-probit (Finney, 1952, 1971): este modelo pressupõe que o logaritmo das tolerâncias tem distribuição Gaussiana ou normal. Isto implica em que a proporção de respostas positivas na população exposta aumenta com o logaritmo das doses, de tal modo que seu desenho será uma curva em S.
- b) Equação de Mantel Bryan: é uma modificação do modelo log-probit, que assume a curva 1,0 na dose-log probit, o que significa que a cada 10 vezes de redução da dose haverá diminuição da incidência de efeitos equivalente a 1 desvio padrão na distribuição Gaussiana.
- c) Modelo logit ou *log logistic* (Berkson, 1944): assume que o logaritmo das tolerâncias está distribuído de acordo com a distribuição logit. A distribuição logit é semelhante a distribuição normal, com curva em sino e centrado ao redor da média.
- d) Modelo Weibull (Krewski e Van Ryzzin, 1981) : assume a distribuição de probabilidade de Weibull para as tolerâncias, não logarítmicas, para exposições ao agente de risco. Este modelo foi criado para uso em engenharia, porém tem demonstrado utilidade na descrição de eventos biológicos”.

III. **“Modelos Mecanísticos:** recebem esta denominação, porque são consistentes com os mecanismos biológicos de resposta.

- a) Modelo *One-Hit* (Iverson e Arley, 1950): desenvolvido para estimar a incidência de tumores decorrentes da exposição a radiações. O modelo considera que basta uma interação molecular entre o agente de risco e o local-alvo, para produzir o efeito adverso.

A probabilidade da interação é diretamente proporcional ao nível de exposição, independente da idade do organismo exposto ou do padrão de exposição. Ele ignora, também, a existência do valor umbral (*threshold*) ou a dose sem efeito adverso observado (NOAEL).

- b) Modelo *Multi-Hit* ou *Gamma Multi-Hit Model* (Cornfield e Mantel, 1977; Rai e Van Ryzzin, 1981): parte do pressuposto de que há necessidade de dois ou mais eventos biológicos (*hits*) para a indução de resposta. O número de eventos distribuídos no tempo segue a distribuição de Poisson.
- c) Modelo *Multistage* ou função Armitage-Doll (Armitage e Doll, 1956; Guess e Crump, 1976): Baseia-se na premissa de que um tumor se origina quando uma célula predisposta passa por vários estágios de alteração até se tornar maligna. O agente carcinogênico influencia na progressão através dos diferentes estágios. Este modelo é muito utilizado para avaliação de risco de câncer.
- d) Modelo Linear *Multistage* (Crump, 1981, 1985): é uma variação do modelo anterior, efetuado para a obtenção de limite de confiança superior para o nível de risco.
- e) Modelo *Two-Stage* ou modelo MVK (Moolgavkar e Venzon, 1979; Moolgavkar e Knudson, 1981): combina componentes estocásticos e determinísticos, partindo dos seguintes pressupostos básicos:
 - a transformação maligna de uma célula é suficiente para produzir tumor;
 - as células alteradas progridem, através do processo de transformação, irreversivelmente e de modo independente umas das outras;
 - uma vez que foi gerada a célula maligna, o tempo para a detecção do tumor é aproximadamente constante”.
- IV. **“Modelos Tempo-Resposta:** Usados para os casos em que há demora, em tempo, entre a exposição e a resposta adversa. Estão baseados no fato de que o tempo médio para a ocorrência de um efeito adverso, geralmente, diminui com o aumento da dose. Os modelos tempo-resposta consideram a probabilidade do efeito e a duração do tempo de latência.
- a) Modelo log-linear: assume a distribuição log-normal para o tempo em responder, com tempo médio que é dependente da dose e desvio padrão, independente da dose (Albert e Altschuler, 1973).

- b) Distribuição de Weibull (Whitemore e Altschuler, 1976) : variação do modelo anterior, adotando a distribuição de Weibull”.

V. **“Modelos Farmacocinéticos:** Os dados de metabolismo e excreção são importantes na avaliação dose-resposta. Estes modelos são constituídos por um conjunto de equações usado para descrever o tempo decorrido no sistema animal, para uma substância ou metabólito sofrer absorção, degradação, efeito adverso e a eliminação. Eles procuram relacionar e traduzir a dose administrada em dose-efetiva, em função da exposição. Clewell e Andersen (1985) classificam estes modelos em duas categorias:

- a) Modelo compartimental: que relaciona a concentração das substâncias químicas ou metabólitos ativos no sangue ou tecidos à dose administrada, usando um conjunto de equações matemáticas baseado no conceito de compartimentos interligados.
- b) Modelo Farmacocinético Baseado na Fisiologia (*PBPK = Physiologically based pharmacokinetic*): difere dos outros modelos convencionais, por basear-se na fisiologia dos indivíduos expostos (Bischoff, 1987). Este modelo representa o verdadeiro envolvimento dos órgãos ou de grupo de órgãos atingidos por uma substância.

Para a construção do modelo PBPK há necessidade do conhecimento de diferentes aspectos, quanto a dose administrada, desde sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME); a identificação dos produtos metabólicos; os níveis sanguíneos; ligação ao DNA ou alquilação, além dos efeitos devidos ao regime de exposição, incluindo a duração, frequência, nível e vias de exposição”.

Os modelos dose-resposta permitem a estimativa dos efeitos adversos na ausência de dados humanos. Isto seria de grande utilidade para a estimativa da ocorrência de fatos indesejáveis. No entanto, apresentam limitações no seu uso, principalmente por falta de dados e da compreensão do modo como são definidos os diferentes parâmetros.

No caso específico da carcinogênese, Olin et al. (1995) citam como limitações/questões em aberto quanto aos modelos matemáticos :

- a) "Capacidade em descrever diferentes tipos de carcinogênese – embora modelos complexos descrevam diversos tipos de carcinogênese, eles não descrevem adequadamente todos os tipos de câncer.
- b) Independência e interdependência de variáveis-chave – a simplificação tem permitido que os trabalhos considerem as variáveis independentes, porém, na realidade, há fatos que são interdependentes.
- c) Estimativa das taxas de mutação – há muita incerteza quanto as taxas *background* de mutações em seres humanos.
- d) Estimativa dos parâmetros de cinética celular – alguns parâmetros que entram no modelo são difíceis de serem estimados.
- e) Produtos (*Output*) dos modelos complexos – os resultados desejados pelos regulamentadores nem sempre podem ser obtidos de modo simples.
- f) Estimativa de riscos pequenos – os modelos complexos, em futuro próximo, ainda não podem provar de modo suficientemente claro a estimativa para risco de câncer devido a baixas exposições."

Apesar de todas as dificuldades ainda presentes, os modelos matemáticos parecem trazer à luz os mecanismos que podem resultar em danos, sobretudo quanto a carcinogênese, podendo constituir em importante elemento para a regulamentação do registro de agrotóxicos.

4.2.3 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

A exposição aos produtos agrotóxicos ocorre principalmente durante os atos de misturar, despejar ou aplicar o produto, além do trabalho nas culturas recentemente tratadas para colheita ou outras atividades (reentrada). Igualmente, deve-se considerar que os expectadores ou curiosos (*bystanders*) também podem ser expostos, seja pela deriva dos produtos aplicados erradamente ou por adentrarem as culturas tratadas logo após a aplicação dos produtos químicos.

A avaliação da exposição constitui parte integrante do processo de avaliação do risco toxicológico. Nesta etapa, procura-se “medir e estimar a intensidade, a frequência e a duração das exposições humanas ou de outras populações aos agentes de risco” (Covello e Merkhofer, 1993). Deve, por isso envolver a descrição da natureza e tamanho da população exposta e a magnitude e duração da exposição.

Segundo Cullen e Frey (1998), “a avaliação da exposição é uma atividade inerentemente multidisciplinar”. A exposição ocorre em cenários específicos e, por isso, o analista precisa caracterizar em qual deles o problema de interesse se desenvolve. Deve-se considerar, também, que essa avaliação é um processo interativo, identificando os aspectos quantitativos ou qualitativos que permitam aperfeiçoar seu conhecimento.

A exposição pode ocorrer por diferentes vias, sendo as principais a via oral, a dérmica e a inalatória. A via oral, através da ingestão do produto isolado, alimentos ou água contendo resíduos de pesticidas, constitui grande preocupação seja quanto aos trabalhadores da agricultura ou das indústrias, assim como da população em geral. As vias inalatória e dérmica foram as que primeiramente chamaram a atenção da saúde pública, quanto aos perigos que constituíam para os trabalhadores.

A preocupação com a exposição dos trabalhadores a produtos químicos motivou a ACGIH a estabelecer os valores limites de tolerância ou TLV, para controle da exposição. Os TLV preocupam-se quanto a concentração de substâncias no ar, em locais de trabalho, e estão baseados em:

- “dados da experiência das indústrias;
- estudos experimentais nos seres humanos e em animais; e
- quando possível, pela combinação das três fontes” (ACGIH,2000).

Atualmente, estão sendo estabelecidos os níveis aceitáveis de exposição aos operadores (AOELs=*acceptable-operator-exposure-level*), quando das atividades de manuseio e aplicação de produtos agroquímicos. As AOELs constituem a quantidade máxima de substância ativa à qual um trabalhador pode ser exposto durante toda a vida sem efeito adverso à sua saúde. Para o estabelecimento das AOELs são feitos cálculos da exposição oral, dérmica e inalatória, em relação às doses sem efeito adverso observado (NOAELs) por essas vias, um fator de segurança e o peso médio dos trabalhadores. A *Council Directive 97/57/EC* (EU,1997) inclui a obrigatoriedade da apresentação da AOEL, quando do pedido de registro do produto agrícola.

A avaliação da exposição está passando por diferentes momentos, quanto às técnicas adotadas. Inicialmente, ela era realizada com base nos casos mais graves (*worst case*) ou por estimativas nos limites superiores (*upper bound*), sendo resultado de cálculos determinísticos com valores (*inputs*) pontuais. O cálculo da ingestão diária máxima teórica de um produto nos alimentos é um exemplo disso.

Para o cálculo da dose máxima teórica de resíduos ingeridos pela população em geral, através dos alimentos, há necessidade de dados de resíduos e de consumo de alimentos. No cálculo realizado considera-se que todos os alimentos foram tratados e que os resíduos de agrotóxicos estavam presentes nos limites máximos permitidos, em todos os alimentos. O resultado é expresso em quantidade de resíduos de um ingrediente ativo por quilograma de alimentos,

isto é, partes por milhão (ppm) ou mg resíduos/kg de alimentos (mg i.a./kg p.c.). Podem ocorrer, também, em partes por bilhão (ppb) ou por trilhão (ppt), conforme a relação dos resíduos por kg de alimentos.

A tendência atual é o uso cada vez maior da análise probabilística, enfocando a amplitude e a probabilidade da ocorrência de exposição, através da adoção de modelos especialmente criados para cada situação. O resultado obtido permitirá melhor tomada de decisão e o direcionamento das pesquisas a serem realizadas. Deve-se salientar, no entanto, que um modelo só é necessário quando não se dispõe de dados reais sobre o problema de interesse.

Quando se considera a exposição, deve-se lembrar que um produto liberado no ambiente com o tempo sofre degradação, mobilidade e alterações, resultando em substância mais ou menos tóxica. Por isso, na avaliação da exposição será necessário montar um cenário ponderando cada momento por que passa a substância química, desde a sua aplicação no ambiente até o momento em que ela atinge o indivíduo exposto.

Constituem, portanto, cenários para a avaliação da exposição:

- o manuseio (misturar e despejar) e a aplicação do produto;
- a colheita e a comercialização de alimentos tratados;
- a disponibilidade de alimentos e água de consumo humanos, com ou sem resíduos;
- os indivíduos, direta ou indiretamente, envolvidos: os trabalhadores, os consumidores, os expectadores ou os curiosos.

Na avaliação da exposição deve-se procurar determinar quais são os grupos populacionais mais expostos, assim como os subgrupos mais suscetíveis. Haverá necessidade do conhecimento dos níveis de exposição, da magnitude, duração e vias de exposição, tamanho da população exposta e possibilidade de indivíduos mais suscetíveis, bem como que incertezas devem ser consideradas

face ao desconhecimento da realidade. Será preciso considerar, portanto, os fatores variabilidade e incerteza nas estimativas realizadas.

"A variabilidade refere-se a diferenças temporais, espaciais ou interindividuais dos valores analisados (*input*). Constitui quantidade variável, por exemplo, o peso corpóreo e o consumo alimentar, que podem ser diferentes entre dois indivíduos ou em diferentes momentos da vida de um mesmo indivíduo. A incerteza pode ser considerada como a medida da falta de conhecimento ou de informação, sobre uma quantidade desconhecida, cujo valor real poderia ser estabelecido se existisse uma ferramenta de medição perfeita" (Cullen e Frey, 1998).

A exposição humana pode ser estimada pela concentração do produto no ambiente ou realizada diretamente pelo monitoramento biológico dos indivíduos. Diferentes grupos populacionais podem ter sua exposição alterada, seja pelo tipo de atividade como pelo estilo de vida. Por exemplo: os trabalhadores industriais e agrícolas podem ter maior exposição a substâncias químicas, através das vias oral, inalatória e dérmica, durante o manuseio de determinadas formulações; o esforço físico altera o ritmo respiratório podendo aumentar a inalação; as crianças podem apresentar maior exposição oral pelo consumo maior de frutas e vegetais, ao natural ou sob a forma de sucos.

Modelo simples de cálculo da exposição

(Cullen e Frey, 1998)

$$\text{Dose} = \frac{\text{IR.C.ED}}{\text{BW.LT}} (*)$$

-
- (*) **Dose** = dose diária por toda a vida (mg i.a./kg p.c./dia)
IR = taxa de "ingresso" (para inalação: l/min)
C = concentração da substância no meio ambiente (µg/m³ ar)
ED = duração da exposição (anos)
BW = peso corpóreo (kg) – No Brasil a sigla adotada é p.c. ou p.v.
(peso corpóreo ou peso vivo).
LT = tempo de vida (anos)

Os principais fatores que influem na exposição são:

- taxa de ingresso (quando por via oral é adotada a palavra ingestão), a concentração da substância, a duração da exposição e o tempo de vida em que ocorreu a exposição.
- margem de exposição (MdE), em inglês é adotada a sigla MOE (*margin of exposure*) - é o parâmetro que indica quanto a exposição está próxima da dose sem efeito adverso observada (NOAEL). Seu cálculo é o seguinte:

$$\text{MdE} = \text{NOAEL/exposição}$$

O valor resultante, do cálculo da margem de exposição, passa a constituir preocupação, quando estiver abaixo de 100. Isto significará que está abaixo da margem de segurança, que é 100.

Os modelos para a avaliação da exposição devem, portanto, incluir diferentes valores (*inputs*), que variam desde a quantidade de contaminantes no meio ambiente, as características físicas dos indivíduos como o seu peso ou superfície corpórea, até o modo como pode ocorrer a exposição e os hábitos comportamentais que possam influir na exposição. "É necessário ser honesto e aberto quanto a limitações e aplicabilidade de quaisquer análises, bem como do nível de confiança nos resultados"(Cullen e Frey, 1998).

Os modelos mais simples têm a vantagem de ser mais transparentes ao usuário, permitindo visão mais direta do sistema adotado e facilidade no uso, porém há diferentes modelos com complexidade variável.

O IPCS (1992) enfatizou que era essencial a existência de dados confiáveis sobre a exposição, para o estabelecimento das relações dose-resposta, dos efeitos tóxicos de poluentes ambientais ou outras substâncias

químicas. Verifica-se, no entanto, que a obtenção desses dados não constitui tarefa simples.

Por isso, a estimativa da exposição é feita pela análise de diversas informações indiretas, tais como:

- o controle da produção e da liberação no ambiente;
- a quantidade liberada, o local e o período de ocorrência;
- os fatores que controlam o destino no ambiente;
- os fatores que controlam o contato humano com o agente;
- a persistência, o destino e a degradação no ambiente.

Segundo Covello e Merkhofer (1993), “antes de avaliar a exposição , deve-se procurar conhecer a emissão da substância. Isso, no caso do uso agrícola será feito pela estimativa da quantidade de praguicida usado, onde foi utilizado, em que época e de que maneira”. Além disso, deve-se levar em consideração que uma substância no ambiente pode ser proveniente de várias fontes e usos diferentes. Deste modo, o indivíduo pode estar sendo exposto a multifontes, devido a multiusos dos produtos, que não ficam restritos ao uso agrícola.

No Brasil, a exposição através da ingestão de alimentos obedece às diretrizes da Organização Mundial da Saúde *Guidelines for Predicting Dietary Intake of Pesticides Residues*, revisadas a cada dois anos. As dificuldades encontradas referem-se a inexistência de dados atualizados quanto ao consumo alimentar. A Fundação IBGE publica a Pesquisa de Orçamentos Familiares, contendo o consumo alimentar domiciliar *per capita*, porém a pesquisa está restrita aos municípios das capitais. A pesquisa é realizada a cada dez anos e em 1997 não foram apresentados os dados relativos ao consumo alimentar. Os dados utilizados estão, portanto, defasados e não devem refletir a realidade do país quanto ao consumo alimentar, após tantas mudanças econômicas e sociais.

A fórmula para cálculo da dose máxima teórica ingerida (TMDI) é a seguinte:

$$\text{TMDI} = \sum F_i \times \text{MRL}_i \quad (*)$$

A dose de ingestão máxima teórica (TMDI), segundo definição da Organização Mundial da Saúde, 1997, "é a previsão da dose máxima diária de resíduo de um pesticida ingerido, na suposição de que os resíduos estão presentes nos limites máximos (MRL) e que o consumo médio de alimentos, por pessoa, é o representado pela dieta regional".

No Brasil, o consumo alimentar para fins de cálculo da TMDI tem sido o maior valor encontrado nas pesquisas divulgadas pela FIBGE. Neste caso, considera-se que todos consomem a maior quantidade de alimentos, de acordo com as pesquisas para o produto e com o nível máximo de resíduos permitidos. As críticas referem-se ao fato de considerar que todas as culturas foram tratadas e que apresentavam a maior quantidade de resíduos permitida. Neste contexto não são consideradas as diferenças regionais. Por exemplo: o consumo de maçã da região sul é utilizado também para o nordeste; ou o mesmo dado de consumo de suco de caju no nordeste é utilizado para a população da região sul.

A TMDI representa a quantidade máxima de consumo e deve ser comparada com a ADI, a fim de verificar se a ingestão de resíduos do ingrediente ativo está dentro da dose de ingestão aceitável (ADI). Para tanto, procede-se da seguinte forma:

(*) F_i = consumo alimentar médio, em kg de alimentos por pessoa,

MRL_i = limite máximo de resíduos permitido em mg de pesticida por

kg de alimento. O resultado do TMDI é expresso em mg de pesticida por pessoa

1. Procura-se o valor da NOAEL, obtida dos estudos toxicológicos crônicos, mais baixo. Aplica-se a esse valor um fator de segurança ou incerteza. O resultado será a ADI. Esta será a dose em mg i.a./kg p.c./dia.
2. Multiplica-se o valor da ADI, por 60 (peso médio de um indivíduo adulto – 60g). O resultado será a ingestão diária aceitável para um indivíduo de 60 kg.
3. Calcula-se a quantidade de resíduos somando-se todas as culturas e os respectivos limites máximos de resíduos autorizados ou seja a TMDI.
4. Calcula-se o percentual da TMDI, total de resíduos ingeridos, em relação a ADI. O seu resultado é expresso em percentual da ADI utilizada.

Exemplo: produto X

Cultura	Consumo		MRL (LMR)	Resíduo x consumo
	g/dia	kg/dia		
Algodão	9	0,09	0,5	0,00450
Arroz	213	0,213	0,05	0,01065
Feijão	105	0,105	0,7	0,07350
Trigo	160	0,160	0,05	0,00800
Total (TMDI)				0,09665

Fonte: FIBGE(1987), MS (Port.3/92)

No exemplo acima, a soma total de ingrediente ativo encontrado no alimento consumido foi de 0,09665 mg i.a./kg alimentos/dia. Se a ADI for de 0,05 mg/kg/dia, para um homem de 60 kg, isto será equivalente a 3 mg de i.a./pessoa/dia.

A comparação com a TMDI resultará em 3,22% da ADI. Isto significa que a dose diária aceitável (ADI) não foi atingida e o consumo de resíduos está dentro dos limites estabelecidos como seguros, à luz dos conhecimentos atuais.

Para o cálculo da exposição pela água são consideradas a quantidade de resíduos e a ingestão de água pelos indivíduos. Como valor *default*, assume-se que um indivíduo adulto consome 2 litros de água por dia e que uma criança consome em torno de 1 litro de água. O cálculo é efetuado sempre em relação ao peso corpóreo do indivíduo em estudo.

- Exemplo:

Se há 10 ppm de uma substância na água e o indivíduo pesa 70 kg, o cálculo da ingestão do resíduo será efetuada da seguinte maneira:

$$\frac{10 \times 2}{70} = 0,31 \text{ mg i.a/kg p.c./dia}$$

Se se tratar de uma pessoa de 50 kg (ex.: mulher), a dose será:

$$\frac{10 \times 2}{50} = 0,4 \text{ mg i.a/kg p.c./dia}$$

No trabalho agrícola a exposição pode ocorrer, principalmente, durante o manuseio (ao misturar e despejar o produto) e a aplicação de pesticidas. Outra preocupação refere-se à reentrada dos trabalhadores nas culturas tratadas para desenvolver atividades, a colheita, por exemplo. Além disso, um novo ator tem se apresentado no cenário: os expectadores ou curiosos (*bystanders*), que, por motivos diferentes, adentram as áreas tratadas ou são postos em contato por causa da deriva dos produtos. Em alguns países estão sendo solicitados dados de exposição para estas pessoas, como medida de prevenção adicional (*Commission Directive 94/79/EC*).

O *Joint Medical Panel of the Scientific Subcommittee on Pesticides* e o *British Agrochemicals Association*, em trabalho conjunto, criaram o “Modelo Preditivo de Exposição do Operador”, mais conhecido como “POEM” (*Predictive Operator*

Exposure Model). “Através desse modelo pode-se proceder a estimativas de exposição de um trabalhador ao manusear e aplicar pesticidas” (Lundehn e Westphal, 1992). Na previsão são consideradas: as 3 vias de exposição – oral, inalatória e dérmica e a soma do percentual de absorção – pelas mãos, área da cabeça e corpo; o manuseio e a aplicação; a área tratada e a taxa de aplicação. O POEM foi adotado pela União Européia, que criou o grupo de trabalho denominado EUROPOEM (Anexo VI, da Directive 91/41/EEC), para avaliar a exposição dos trabalhadores em diferentes circunstâncias com diferentes produtos, cujo uso está autorizado na região da comunidade européia.

Nos Estados Unidos e no Canadá, do mesmo modo que na União Européia, a exposição dos operadores é estimada pelas informações disponíveis no banco de dados sobre exposição de manuseadores – PHED (*pesticide handlers exposure database*) (Hemmen e Brower, 1997).

Segundo Lundehn e Westphal (1992), o “POEM é um modelo semi-quantitativo e tem limitações. Entretanto, pode ser uma ferramenta muito útil, especialmente quando usado de modo interativo para identificar necessidade de dados, roupas protetoras ou implementação dos produtos pesticidas, que podem reduzir a contaminação dos operadores”.

“Os modelos alemão e inglês utilizam-se de dados de estudos de campo, para a estimativa da exposição dos trabalhadores. O modelo holandês utiliza-se de dados publicados em literatura científica” (Hemmen e Brouwer, 1997). Assim sendo, verifica-se que pode haver divergência nos resultados encontrados.

A exposição constitui a somatória das exposições pelas diferentes vias, durante as atividades desenvolvidas, com diferentes tipos de formulações. Deste modo, Lundehn e Westphal (1992) propõem o seguinte esquema:

- **Via dérmica (*)**: $D = DM(h) + DM(b) + DM(c) + DA(h) + DA(b) + DA(c)$

- **Via inalatória:** $I = IM + IA$ (**)
- **Via oral:** $O = OM + OA$ (***)

Observações:

- "A exposição oral só é incluída quando justificada pelo tamanho das partículas. Geralmente, ela está incluída junto com a exposição inalatória.(****)
- Se a exposição total (E) for maior que 1, haverá necessidade de ampliar as medidas de proteção para sua redução.
- No caso da $E > 1$, procurar analisar todos os resultados parciais, para descobrir a parte do corpo, o tipo de exposição e em que momento a exposição é maior. Por exemplo: dérmica, nas mãos, por ocasião do manuseio.
- Investigações experimentais mostraram que as mãos contribuem com a maior parte da exposição dérmica, durante o manuseio do produto. Por isso, durante a fase de manuseio tem sido consideradas apenas as exposições dérmica pelas mãos e a inalatória".

Os autores anteriormente mencionados também observam que as exposições oral, dérmica e inalatória, em determinado trabalho, dependem da quantidade de ingrediente ativo manuseado, sendo igual a exposições específicas determinadas experimentalmente (O^* , I^* , D^*), ou sejam, exposições relacionadas ao manuseio de 1 kg de ingrediente ativo, expresso em mg/pessoa por kg i.a.:

(*) D = exposição dérmica; M = manuseio; A = aplicação; (h) = mãos; (b) corpo; (c) = cabeça

(**) I = exposição inalatória; M = manuseio; A = aplicação

(***) O = exposição oral; M = manuseio; A = aplicação

(****) Trapé (1999) refere que em seus estudos epidemiológicos na região de Campinas, SP, a exposição oral tem se mostrado muito importante (Informação verbal feita por ocasião do exame de qualificação deste trabalho).

- $D = D^* \times R \times A$ (*)
- $I = I^* \times R \times A$
- $O = O^* \times R \times A$

Outro aspecto importante a ser considerado, na avaliação da exposição dos trabalhadores é o período de reentrada. Para seu cálculo devem ser levados em consideração os seguintes elementos:

- os resíduos remanescentes nas folhas;
- a taxa de aplicação;
- a área foliar.

Hemmen e Brouwer (1997) alertam para o fato de que “a quantidade de pesticida disponível diminui com o tempo, face a dissipação, seja pela fotólise como pela incorporação pela planta”.

Para a construção de modelo para estimar a exposição , quando da reentrada em áreas tratadas, Hemmen e Brouwer (1997) referem que devem considerados os seguintes fatores:

- “resíduo foliar desalojável – resíduo ainda presente nas folhas e que podem ser desalojados;
- fator de transferência – valor empírico específico para o tipo de cultura e atividade;
- duração da reentrada”.

A exposição externa pode ser avaliada através de técnicas que permitem o conhecimento da quantidade do produto a que o indivíduo foi exposto e se houve penetração no organismo. “As mensurações diretas da exposição humana envolvem a determinação da substância química sob estudo no ar, alimento e água, preferencialmente, pela monitoração pessoal ou pela determinação da substância química ou seus metabólitos nos tecidos ou fluidos do organismo (monitoramento biológico)” (IPCS, 1992).

(*) D^* , I^* e O^* são as exposições obtidas experimentalmente; R = taxa de uso (kg i.a./ha); A = área tratada por dia (ha/dia)

A estimativa da exposição deve ser efetuada para cada tipo de aplicação e equipamento proposto para uso do produto, levando em consideração a toxicidade, as informações da rotulagem, os cuidados no manuseio e na aplicação, as condições climáticas e a manutenção de rotina. A avaliação pode ser feita, comparativamente, com e sem o uso do equipamento de proteção individual (EPI).

Para o conhecimento da quantidade que esteve em contato com a pele, são feitas mensurações da quantidade que ficou impregnada em determinadas áreas do corpo. Os métodos mais utilizados são: “*patch technique*” e o “*whole body technique*”, que consistem na análise de tecidos do equipamento que protegem todo o corpo (macacão, luvas, aventais) ou de tecidos absorventes colocados em locais onde a probabilidade de contaminação é maior, durante a aplicação de um produto.

Na “*whole body technique*” é feita a análise de todo vestuário utilizado.

A “*patch technique*” é realizada pela colocação de peças absorventes em determinados pontos do corpo, considerados mais suscetíveis de contaminação. Por exemplo: ombros, costas, tórax, cabeça, pernas, etc. A proporção do corpo coberta pelo método pode variar. A Organização Mundial da Saúde recomenda 3%, enquanto Chester (1998) sugere 8%, afirmando que em climas temperados em torno de 10% da área total do corpo fica desprotegida durante o trabalho.

A AOEL é derivada de dados toxicológicos, do mesmo modo que a dose de ingestão diária aceitável (ADI), porém voltada para a proteção dos operadores. A base para o cálculo da AOEL são as doses sem efeitos adversos observados (NOAELs), obtidas de estudos toxicológicos experimentais com doses repetidas (estudos subcrônicos), o peso corpóreo médio de um trabalhador e o fator de segurança ou incerteza.

A AOEL refere-se a níveis de exposição a trabalhadores que, à luz dos conhecimentos atuais, parecem não causar efeitos adversos. Sua definição lembra a da ADI, em um cenário específico de proteção ao trabalhador.

Cálculo da Exposição Aceitável ao Operador (AOEL), segundo LUNDEHN e WESTPHAL (1992):

I "Para os produtos que não apresentam toxicidade cumulativa significativa; não apresentaram evidências de toxicidade reprodutiva, mutagênese ou carcinogênese; nem causam sensibilização ou efeitos irritativos primários na pele, nem mesmo em concentrações diluídas:

- O cálculo da AOEL tem por base a NOAEL, um fator de segurança de 25 e o peso corpóreo de 70kg.

a) Exposição dérmica aceitável (D):

$$D = \frac{\text{NOAEL dérmica} \times 70}{25} \quad (\text{mg}/(\text{pessoa} \times \text{dia}))$$

- Quando não existe NOAEL dérmica disponível, pode-se empregar a NOAEL de estudo subcrônico oral, corrigindo-o com o fator de absorção (AF). Se o AF for desconhecido, utiliza-se 10% com valor *default*.

- Nesse caso:

$$D = \frac{\text{NOAEL oral} \times 70}{\text{AF} \times 25} \quad (\text{mg}/(\text{pessoa} \times \text{dia}))$$

b) Exposição inalatória aceitável (I):

$$I = \frac{\text{NOAEL} \times 70 \times 270}{25} \quad (\text{mg}/(\text{pessoa} \times \text{dia}))$$

- Para o cálculo da exposição inalatória, há necessidade de ajustes, tendo em vista que as NOAELs, nos estudos subcrônicos, são apresentadas em mg/l ar. Para sua conversão em mg/kg p.c., a NOAEL será multiplicada pelo volume respiratório de 45 l/kg p.c. x h. (Nos ratos a exposição diária é de 6 horas).
- Volume respiratório multiplicado pelo tempo de exposição = $45 \times 6 = 270$.
- Se não houver dado de estudo inalatório subcrônico, usar a NOAEL oral.
- Se a exposição a partículas respiráveis for pequena ou ausente, a concentração no ar será considerada como exposição oral.

c) Exposição oral aceitável (O):

$$O = \frac{\text{NOAEL oral} \times 70}{25} \quad (\text{mg}/(\text{pessoa} \times \text{dia}))$$

- Para os produtos que apresentam efeitos particulares nos estudos, como teratogênese, mutagênese ou oncogênese, o fator de segurança a ser utilizado será diferente de 25".
- Obs.: No Brasil, se os produtos apresentarem as características acima referidas, terão seu registro proibido pela Lei no. 7.802/89.

A avaliação da exposição interna é feita pelo monitoramento biológico, baseado na farmacocinética nos seres humanos, mensurando a substância ou seus metabólitos nos fluidos corporais ou excreta. A alteração celular determinada no sistema ou amostra biológica é denominado biomarcador.

Biomarcador ou marcador biológico "é uma alteração celular induzida por agente químico estranho ao organismo, que ocorre em componentes, processos, funções ou estruturas e que pode ser determinado em um sistema ou amostra biológica" (Gil, 1998).

Timbrell (1997) propôs a classificação dos biomarcadores em:

- a) biomarcadores de exposição – que podem ser subdivididos em:
- marcadores de dose interna: aqueles que indicam a ocorrência e a extensão da exposição. Eles indicam que ocorreu exposição a uma determinada substância, pela medida da substância ou de seus metabólitos nos fluidos do organismo.
 - marcadores de dose efetiva: indicam a extensão da exposição da molécula-alvo, da célula ou estrutura do organismo. Eles indicam que a exposição a uma substância resultou no encontro da substância ou de seus metabólitos com o alvo toxicologicamente significativo.
- b) biomarcadores de resposta ou efeito: medem as alterações ocorridas no organismo.
- c) os biomarcadores de suscetibilidade: identificam os grupos de risco, como os que apresentam deficiência enzimática, tais como glutathione S-transferases, N-acetiltransferases ou de monooxidasas dependentes do citocromo P450.

Os biomarcadores moleculares permitem estudar a seqüência de alterações das células, ajudando a identificar os papéis que desempenham no processo de transformação dos fatores ambientais e genéticos.

Outro método para avaliar a exposição dérmica é o uso de traçadores fluorescentes e posterior análise da quantidade visível, ou pelo estudo da imagem em vídeo. Os traçadores são substâncias fluorescentes ou corantes, que podem ser vistos na pele ou na roupa. O método foi proposto por Fenske (1986; 1990), apud Chester (1996) e tem sido muito útil no treinamento de aplicadores, pela demonstração da contaminação conforme a prática de trabalho.

O monitoramento da exposição das mãos também é muito útil. A EPA (1987) desenvolveu método, que consiste na análise de luvas absorventes ou retalhos de luvas ou, ainda, esfregaço ou enxágue das mãos com diferentes

solventes. “Pode ser utilizado, também, o processo normal de lavagem das mãos com água e sabão, acompanhado pelo monitoramento biológico” (Chester, 1996).

A avaliação da exposição inalatória pode ser feita pela técnica da amostragem do ar, através de filtros que permitam a amostragem individual ou de dispositivos na área da respiração.

Conforme referido anteriormente, o estabelecimento de níveis aceitáveis de exposição, as TLVs, foram estabelecidas pela ACGIH, referindo-se à concentração de substâncias químicas no ambiente de trabalho. Posteriormente, a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos da América, estabeleceu os limites aceitáveis para resíduos de pesticidas e aditivos alimentares, propostos por Lehman e Fitzhugh (1954), através do uso de fator de segurança de 100 vezes (EPA, 1995; Lu e Sielken, 1991; WHO, 1987). O JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) criou o conceito de dose diária aceitável (ADI) em reunião realizada em 1961 e que, posteriormente, foi adotada também para os pesticidas (Lu e Sielken, 1991). Todos esses valores tiveram por objetivo o estabelecimento de doses que poderiam representar alguma segurança aos seres humanos, desde que não fossem ultrapassadas.

Nem sempre é fácil obter medidas acuradas do nível de exposição e que pode ser proveniente de várias fontes. Procura-se medir o grau de ingestão e o grau de ligação às macromoléculas, a ocorrência de anormalidades genéticas ou outros efeitos adversos.

O monitoramento da exposição inclui pesquisas quanto aos seguintes aspectos principais:

- uso e mau uso dos produtos – poderão resultar em graus diferentes de exposição;

- a exposição de indivíduos em acidentes envolvendo atividades e tecnologias diferentes – nova metodologia de aplicação, equipamentos desconhecidos;
- as características do meio ambiente, domicílio e local de trabalho – temperatura local, onde e como o trabalho é desenvolvido;
- a água e os alimentos consumidos – presença ou ausência de resíduos de agrotóxicos;
- a dose absorvida e retida – absorção, dinâmica da substância, metabolismo e excreção.

Existem várias propostas para a avaliação da exposição, que, de modo simplificado, poderão ser resumidos da seguinte maneira:

- Método direto para verificar a exposição humana. Por exemplo: uso de monitor pessoal de exposição (PEMs=*personal exposure monitors*) (Wallace e Ott,1982), apud Covello e Merkhofer (1993).
- Método indireto: são mensurados os fatores que afetam a exposição. Por exemplo: a concentração de poluentes no ar; os marcadores biológicos (resíduos nos tecidos, acúmulo em plantas, animais ou órgãos específicos).
- Uso de modelos matemáticos de simulação – que, segundo Covello e Merkhofer (1993), podem ser :
 - a) “Modelos Atmosféricos – modelagem contemplando o transporte e destino do poluente no ar, a sua difusão e a deposição no ambiente.
 - b) Modelos de Águas Superficiais – semelhante ao anterior, porém com referência a presença na água, a partir de fontes pontuais (ex.: rejeitos de indústrias) ou de outros tipos de fontes (ex.: deposição de partículas do ar ou trazidos pela chuva ou enxurradas).
 - c) Modelos de Águas Subterrâneas – estima o destino dos contaminantes que chegam aos lençóis freáticos.

- d) Modelos de Derivação (*Watershed Runoff*) – com respeito ao fato de que muitos poluentes depositados nas plantas, nas pedras ou no solo acabam escorrendo para os rios e lagos.
- e) Modelos de Cadeia Alimentar – quantidades pequenas de substâncias persistentes podem alcançar grandes concentrações no ambiente, se forem capturadas por animais ou plantas e transferidas para outros seres vivos (bióacumulação ou bioconcentração).
- f) Modelos multimeios – se o transporte de um poluente, através do ambiente, envolve transferências e interações entre os vários meios (ex.: da água para o solo e para as águas subterrâneas), o modelo de transporte e destino pode necessitar da reunião de modelos individuais.
- g) Modelos de vias de exposição – usados para focar o problema básico na avaliação de risco: como converter o resultado (*output*) dos modelos transporte e destino de um poluente em doses recebidas pelo indivíduo.
- h) Modelos Populacionais – leva em consideração, principalmente, dois aspectos: a demografia e as atividades da população envolvida”.

Para avaliar a exposição será necessário considerar a intensidade, a via e as condições de exposição, assim como a frequência, a duração e o segmento da população exposta. Como em todo estudo quantitativo, a amostragem constitui ponto importante na monitoração da exposição, a fim de permitir inferência válida para a população-alvo.

“A avaliação da exposição define as fontes de poluição, sua localização e níveis no ambiente, o tempo e a variabilidade da exposição”(Smith, 1991).

A exposição pode ser avaliada, também, através do uso de métodos epidemiológicos. Entretanto, podem ser encontrados obstáculos em sua aplicação devido às dificuldades em identificar e excluir fatores de confusão, bem como os efeitos adversos decorrentes de outros fatores de risco.

Os modelos de avaliação de exposição estimam a incorporação (*intake*) individual de um toxicante. Chester (1996) apresentou a avaliação da exposição como abordagem gradativa ou em série (*tiered*):

- “**Tier 1:** dados gerais da exposição e do nível de efeito adverso observado. Os dados são obtidos dos estudos crônicos por via oral, subcrônicos dérmicos e inalatórios ou outros estudos em que *endpoints* toxicológicos relevantes tenham sido identificados, permitindo verificar que as previsões de exposição estão dentro da margem de segurança. Nesses casos, não haverá necessidade de maiores investigações.
- **Tier 2:** se houver dados de absorção dérmica disponíveis, eles podem ser usados para aprimorar a estimativa da dose absorvida.
- **Tier 3:** nesta etapa, podem ser levadas em consideração, também, as medidas de redução da exposição. Se as margens de segurança forem inadequadas, com base nos dados gerais de exposição e de absorção dérmica, haverá necessidade de realizar estudos sobre a quantificação da exposição e da dose absorvida”.

A avaliação da exposição pode ser classificada em real, retrospectiva ou preditiva:

- **Real** – para se conhecer a exposição verdadeira, haverá necessidade da obtenção de dados de monitoramento das emissões e do uso de modelos matemáticos. É difícil de ser realizada se não houver dados disponíveis e programas especiais para seu cálculo.
- **Retrospectiva** – após a comercialização, as quantidades e os padrões de uso das substâncias pelos indivíduos e a população serão os determinantes da exposição. Pode ser estimada, através da pesquisa do estilo de vida e padrões dietéticos, pesquisa de resíduos nos produtos à venda ao consumidor (*market basket surveys*) ou monitoramento biológico nos tecidos ou fluidos do corpo humano.
- **Preditiva** – é obtida através de dados de fase anterior à comercialização, relacionado com o comportamento no ambiente, o destino dos resíduos, as

características físicas e químicas. Haverá, também, necessidade da aplicação de modelos matemáticos.

Tabela 15 Superfície estimada de partes expostas do corpo, de um indivíduo protegido por roupas comuns.

Superfície desprotegida	Superfície em cm ² (*)	Percentual do total do corpo(**)
Face	650,32	22,0
Mãos	808,26	27,6
Antebraços	1.207,74	41,3
Parte de trás do pescoço	111,48	3,8
Parte da frente do pescoço e "V" do tórax	148,64	5,1

Fonte : Batchelor e Walker, 1954, apud Ecobichon, 1996.

(*) Dado convertido de pés quadrados

(**) Tabela apresentada pelo autor (total = 99,8%)

Tabela 16 - Percentual do total da área de superfície corpórea, representada pelas regiões do corpo, estimada para um homem médio de 1,92 m² de superfície corpórea, altura de 175 cm e peso de 78 kg.

Região do corpo	Área em percentuais
Cabeça	5,60
Pescoço	1,20
Braço	9,70
Antebraço	6,70
Mãos	6,90
Tórax, costas, ombros	22,80
Quadril	9,10
Coxas	18,00
Panturrilhas	13,50
Pés	6,40

Fonte : Spear et al, 1977 apud Ecobichon, 1996.

Hahn e Shapiro (1967), apud Cullen e Frey (1998), descreveram as principais interpretações da probabilidade, que servem de estrutura para as análises probabilísticas quanto a exposição:

- a) "A interpretação empírica ou de frequência de probabilidade: nesta a medida dos valores distribuem-se aleatoriamente. Os dados são coletados seguindo os princípios clássicos da amostragem".
- b) "A interpretação subjetiva da probabilidade: na falta de dados, pode-se efetuar analogias para selecionar o modelo adequado para representar a variação na quantidade. Esta interpretação,

recebeu o nome abordagem subjetiva e tem como base teórica a inferência Bayesiana, do Teorema de Baye, publicado pela primeira vez em 1763 (Box e Tiao, 1973, apud Cullen e Frey, 1998). "O Teorema de Baye envolve o uso da distribuição denominada "*a priori*", expressando o estado de conhecimento ou ignorância sobre os parâmetros do modelo. Sua força está no julgamento combinado com dados coletados posteriormente. Isso pode ser de ajuda no desenho de programas de coleta de dados para situações envolvendo interessados (*stakeholders*) com crenças antecipadas muito diferentes quanto aos riscos associados a determinadas exposições" (Cullen e Frey, 1998).

A construção de modelos matemáticos nem sempre é simples. Como refere Covello e Merkhofer (1993), "nem sempre está claro quando um modelo referente a penetração de um poluente deve ser olhado como modelo de via de exposição (conseqüentemente parte de um modelo de exposição) ou como parte de um modelo dose-resposta (conseqüentemente parte de modelo de avaliação das conseqüências)".

Freqüentemente tem sido referido modelo de simulação "Monte Carlo", que consiste na "técnica de amostragem aleatória para a resolução de equações determinísticas difíceis, originada em Los Alamos do trabalho de Ulam, com Neumann e Fermi" (Hammersley e Handscomb, 1964; Ulam, 1976; Rugen e Callahan, 1996) apud Cullen e Frey (1998). "Nessa simulação o modelo é aplicado repetidamente, usando diferentes valores para cada um dos parâmetros dos *inputs* incertos. Os valores de cada um dos parâmetros de *inputs* incertos são gerados com base na distribuição probabilística para o parâmetro"(Cullen e Frey, 1998). Os resultados são tratados estatisticamente para que deles se possa inferir conclusões.

4.2.5 A CARACTERIZAÇÃO DO RISCO

A caracterização do risco consiste em avaliar as informações e as análises efetuadas nas etapas anteriores, com o objetivo de quantificar o risco à saúde e adotar medidas de segurança para proteger a população. Haverá necessidade de descrever e quantificar a relação entre as exposições e as conseqüências que poderão resultar em danos à saúde da população. Estes podem ser resumidos em: lesões, doenças ou mortes.

De acordo com a União Européia (1993), “a caracterização do risco consiste na estimativa da incidência e da gravidade dos efeitos adversos prováveis de ocorrer em uma população humana ou compartimento ambiental, devido à exposição real ou prevista a uma substância” (Directive 93/67).

“A caracterização do risco necessita de dados quantitativos sobre a exposição humana em uma situação específica. O produto final é um parâmetro quantitativo sobre a proporção de indivíduos afetados em uma população alvo”(Vettorazzi, 1991).

Na inexistência ou escassez de dados humanos utilizam-se dados obtidos em estudos com animais de laboratório ou em estudos *in vitro*, para a previsão dos danos que podem ocorrer. Essa extrapolação supõe passar de dados obtidos em estudos com doses elevadas, administradas aos animais de experimentação ou *in vitro*, para baixas doses a que os seres humanos podem se expor ao longo da vida.

“A caracterização do risco deverá resumir a identificação do perigo, a avaliação e os cálculos do risco para a saúde pública. Devem ser apresentados, também, as principais suposições, os critérios científicos e, dentro do possível, os cálculos das incertezas incorporadas à avaliação”(EPA, 1986).

Para a caracterização do risco são empregados os conhecimentos advindos das etapas anteriores :

1. A identificação do perigo fornece dados sobre a toxicidade e o potencial de periculosidade, quanto a indução de câncer, teratogênese, mutagênese, neurotoxicidade, efeitos hormonais e na reprodução, permitindo a classificação toxicológica das substâncias.
2. A avaliação dose-resposta mostrando os tipos de efeitos causados e as circunstâncias em que podem ocorrer. Os efeitos agudos referem-se a exposição por tempo curto, tais como: as doses letais medianas por via oral ou dérmica; a corrosão ou irritação da pele e dos olhos; a sensibilização dérmica ou crises asmáticas. Os estudos de toxicidade subcrônicos e crônicos geram dados clínicos, identificam as doses umbrais e as doses que não causam efeitos adversos observados (NOAEL). Os estudos em animais permitem verificar a natureza do efeito adverso à saúde e a relação entre a dose e a magnitude do efeito adverso.
3. A avaliação da exposição, através da quantificação direta ou com o uso de modelos matemáticos. A identificação das vias de exposição com maior possibilidade de ocorrência, tais como a oral, a dérmica ou a inalatória. A quantificação da intensidade da exposição e do tempo durante o qual persistiu a exposição.
4. O perigo identificado, a avaliação dose-resposta e a avaliação da exposição permitirão a caracterização do risco, quanto aos efeitos adversos à saúde humana, aqui incluídos a mortalidade, as doenças ou as lesões. Os efeitos à saúde dependem, portanto, da quantidade do agente de risco; da potência ou da toxicidade da substância química; das condições ambientais, que propiciam a exposição; e das condições individuais (genéticas, sexo, idade, estado de saúde, estilo de vida, dieta, eficiência dos mecanismos de defesa do indivíduo).

Os efeitos adversos apresentam diferentes graus, desde leves alterações

fisiológicas até doença grave e morte, e as manifestações podem ocorrer como:

- efeitos emocionais temporários;
- alterações de comportamento;
- doença leve;
- incapacidades temporárias ou permanentes;
- doenças crônicas e morte.

Os efeitos danosos à saúde humana dependem da toxicidade e modo de ação do produto, das condições ambientais que propiciaram a exposição e das condições do indivíduo que o tornaram mais ou menos suscetível. Deve-se considerar, também, a via de penetração da substância química e o seu metabolismo no organismo. Os efeitos podem ser agudos, subcrônicos ou crônicos, com manifestações diferentes: envenenamento agudo, lesões de pele ou mucosas, carcinogênese, mutagênese, teratogênese, alterações hormonais ou neurotoxicidade.

A suscetibilidade individual poderá levar a danos mais ou menos intensos, quanto a gravidade e recuperação dos indivíduos. A suscetibilidade depende, principalmente, dos seguintes fatores:

- fatores genéticos, sexo, idade: determinam diferenças na suscetibilidade, além de aumentar a probabilidade de exposição. A herança genética pode trazer consigo carências enzimáticas importantes para o metabolismo das substâncias químicas. Quanto a idade, principalmente os velhos, infantes e crianças apresentam-se mais frágeis. O sexo pode ser determinante de situações especiais, provocando a variabilidade interindividual na suscetibilidade;
- estado de saúde: o indivíduo com deficiência de seus mecanismos de defesa, pode apresentar um quadro mais grave;

- estilo de vida: a adoção de hábitos diferentes pode aumentar os fatores de exposição ou induzir a carências de fatores relacionados à proteção do organismo;
- dieta: pode aumentar a exposição pelo consumo de alimentos diferentes, como apresentar carência de elementos nutritivos importantes para a defesa do organismo;
- eficiência dos seus mecanismos de defesa (resistência, imunidade); e
- aspectos sócioeconômicos: levam a população a hábitos, dietas e estilo de vida diferentes, que podem constituir fator de risco.

Tabela 17 - Exemplos de grupos com suscetibilidade alterada

População	Fator que afeta a resposta a exposição
Asmáticos	Aumento da resposta das vias aéreas a alérgenos, irritantes respiratórios e agentes infecciosos
Fetos	Sensibilidade dos órgãos em desenvolvimento a toxicantes, podendo resultar em defeitos ao nascer
Infantes e crianças	Sensibilidade do cérebro em desenvolvimento a agentes neurotóxicos, tais como o chumbo
Pessoas com deficiência de α 1-aminotripsina	Deficiência hereditária de proteína que protege contra danos químicos
Deficiência de glutathione-S-transferase	Diminuição da detoxificação de algumas substâncias carcinogênicas e medicamentos
Grupos sócio-econômicos	Deficits nutricionais e acesso difícil a serviços de saúde
Idosos	Diminuição dos mecanismos de detoxificação e eliminação no fígado e rins

Fonte: Commission (*The Pres./Cong. Commission on Risk Asses. and Risk Management*)(1997).

A toxicidade, muitas vezes, será manifestada somente após o agente ultrapassar a barreira de proteção natural e entrar na corrente sanguínea ou linfática, atingindo os órgãos-alvo. Em alguns casos, no entanto, a manifestação é local como nas lesões dérmicas ou oculares, em graus variados.

Os métodos para a estimativa do risco podem estar baseados em modelos diferentes. Covello e Merkhofer (1993) classificam os diferentes modelos, para permitir melhor compreensão, da seguinte maneira:

a) Métodos para quantificar as incertezas:

- Método clássico ou objetivo: vê o risco como propriedade mensurável do mundo físico. Nele são adotados métodos baseados na teoria clássica de probabilidade e estatística. Há quantificação de eventos.
- Método subjetivo ou Bayesiano: vê o risco como produto de percepções. Utiliza-se do teorema de Baye. Ela é mais geral e inclui as percepções de diferentes informações, experiências e teorias individuais.

b) Métodos para divulgar as incertezas através de modelos de risco:

- Métodos de momentos: constituídos por várias técnicas que divulgam e analisam as incertezas utilizando a média, a variância e, às vezes, distribuições de probabilidades de ordem elevada no momento.
- Métodos de Monte Carlo: consistindo em simulações que oferecem abordagem eficiente, na integração e propagação das distribuições de probabilidades. O método consiste na obtenção de resultados, a partir de vários conjuntos de combinações de *inputs*.
- Modelos Superfície-Resposta e Métodos Relacionados: utilizados, às vezes, para reduzir o tempo e o custo de modelos de simulação. A aproximação consiste em combinação linear de funções simples.
- Árvores de Probabilidades: utilizadas no lugar das simulações, se for adotada a abordagem Bayesiana. Permitem visão melhor da dinâmica dos eventos e das dependências probabilísticas, podendo representar incertezas de três ou mais eventos possíveis, cujas probabilidades são quantificadas.

Os ensaios de resíduos nas culturas tratadas fornecem dados sobre os resíduos remanescentes e os níveis aceitáveis, dentro do conhecimento científico atual. Para a caracterização do risco pela ingestão de alimentos tratados, efetua-

se o cálculo da dose máxima teórica ingerida, a TMDI (*theoretical maximum daily intake*), conforme referido anteriormente.

A extrapolação de dados obtidos em animais de laboratório adota como parâmetro para a caracterização do risco a dose sem efeito observado (NOAEL/NOEL/NEL), a *benchmark dose* (BMD) e um fator de segurança (FS) ou fator de incerteza (UF). A adoção desses parâmetros tem por finalidade a determinação de um nível aceitável sem efeito adverso, considerado seguro para os seres humanos.

O fator de segurança ou incerteza é um número arbitrário, múltiplo de 10. O número 10 seria decorrente da extrapolação de dados de animais de laboratório para o homem e outro número 10 decorreria das diferenças entre os indivíduos. Assim, de acordo com os tipos de produtos ou confiabilidade dos testes, o número pode ser 10, 100 ou 1.000, etc, ficando a critério do avaliador a inclusão de mais um múltiplo de 10.

A utilização dos termos fator de segurança ou de incerteza, apesar do mesmo valor teórico, tem sido abordada da seguinte maneira:

- d) fator de segurança: significando que o uso do número múltiplo de 10 representa segurança para o indivíduo.
- fator de incerteza: significando que se procura dar uma margem de segurança, oferecida pelo número múltiplo de 10, diante das incertezas dos fatos.

Na realidade, a utilização do termo fator de incerteza, parece melhor espelhar a situação em que se vivencia a inexistência de dados exatos sobre a segurança da extrapolação de dados obtidos nos estudos com animais de experimentação para o homem.

A extrapolação de dados de animais é realizada convertendo-se as doses administradas para as respostas em níveis equivalentes nos seres humanos. Geralmente os fatores de conversão baseiam-se no peso ou superfície corpórea: mg de ingrediente ativo, por quilograma de peso corpóreo, por dia; ou mg de ingrediente ativo, por metro quadrado de superfície corpórea (mg i.a./kg p.c./dia ou mg i.a./m² s.c./dia). Ou ainda mg de ingrediente ativo, por quilograma de peso corpóreo, por toda a vida (mg i.a./kg p.c./vida).

A extrapolação de dados obtidos experimentalmente com animais para os homens esbarra em várias limitações. Covello e Merkhofer (1993) referem as seguintes:

- “Embora o fígado seja o órgão primário para a detoxificação de substâncias perigosas, tanto nos ratos como nos seres humanos, deve-se considerar que as reações metabólicas específicas podem ser diferentes entre as espécies.
- Os rins removem e excretam as substâncias perigosas da corrente sanguínea. Embora a base de ação seja semelhante para os ratos e os seres humanos, as taxas relativas de excreção podem ser diferentes.
- Os pulmões de ambos, ratos e seres humanos, produzem alguma detoxificação das substâncias perigosas inaladas; entretanto, dependendo da substância em questão, a eficiência dos pulmões dos seres humanos e ratos pode ser diferente, porque os ratos respiram com maior velocidade que os seres humanos, além de seus pulmões terem estrutura um pouco diferente.
- O baço armazena os eritrócitos e atua como defesa imunológica, entretanto, a resposta esplênica às substâncias perigosas pode ser diferente entre os ratos e os seres humanos.
- Outros fatores que podem constituir diferenças interespecies são: herança genética; enzimas que ativam ou desativam as substâncias tóxicas; a bioquímica das membranas e dos receptores; os caminhos de toxicidade intercelular; a absorção, a distribuição, o armazenamento e a excreção; a fisiologia”.

Um fator importante na extrapolação de dados para os seres humanos é o melhor conhecimento dos mecanismos de ação das substâncias químicas no organismo.

Os métodos epidemiológicos podem ser utilizados na caracterização do risco. A epidemiologia analítica, estudando a distribuição e as causas determinantes das doenças e outros efeitos adversos nas populações humanas, pode ser de grande utilidade.

A análise da distribuição e das determinantes de doenças e outros efeitos nas populações humanas, objetivando, segundo Krewski et al. (1978), apud Covello e Merkhofer (1993), “o estabelecimento de associações estatisticamente significativas entre doenças ou efeitos adversos à saúde e a exposição aos agentes de risco”, constitui instrumento de grande utilidade na caracterização do risco.

O método epidemiológico tem sido bem sucedido na análise de:

- dos efeitos à saúde e a exposição;
- taxas de incidência - doenças e mortes - diferentes entre as regiões;
- tendências no tempo, quanto às diferentes taxas de incidência de doenças e mortes associadas a introdução ou remoção de agentes específicos.

Dois tipos de estudos epidemiológicos são especialmente importantes:

- Estudos prospectivos: comparação entre os indivíduos expostos e os não-expostos.
- Estudos caso-controle: comparação entre os grupos que tiveram e os que não tiveram determinada doença.

Nos estudos prospectivos ou de coortes, grupos de pessoas são observadas ao longo do tempo. Ao final, são comparadas as incidências entre os indivíduos expostos e os não-expostos à substância em estudo.

A comparação é feita através dos seguintes coeficientes (Mendes, 1997):

- a) “Risco relativo : quociente entre a incidência nos expostos e a incidência nos não-expostos”.
- b) “Risco atribuível : diferença entre a incidência nos expostos e a incidência nos não-expostos”.
- c) “Razão de mortalidade padronizada (SMR) – comparação da proporção de mortes observadas e as mortes esperadas, por faixa etária e causa, entre uma população considerada não-exposta e a exposta ao agente em estudo”.

$$\text{Risco relativo} = \frac{\text{Incidência nos Expostos}}{\text{Incidência nos Não-expostos}}$$

$$\text{Risco atribuível} = \text{Incidência nos Expostos} - \text{Incidência nos Não-Expostos}$$

$$\text{Razão de mortalidade padronizada} = \frac{\text{Mortalidade Observada} \times 100}{\text{Mortalidade Esperada}}$$

Nos estudos caso-controle, pode-se utilizar o risco relativo estimado ou *odds ratio*, que consiste na “razão que mede a diferença entre o risco dos “expostos e não-expostos”, através da fórmula deduzida por Cornfield (1951), apud Mendes (1997) :

$$\text{Odds ratio} (*) = \frac{A/B}{C/D}$$

Na caracterização do risco, através de estudos epidemiológicos, os pesquisadores terão de enfrentar dificuldades, sobretudo quanto a exclusão de fatores de confusão e a identificação do agente causal.

(*) A = nº. de pessoas com a doença no grupo exposto
B = nº. de pessoas sem a doença no grupo exposto
C = nº. de pessoas com a doença no grupo não-exposto
D = nº. de pessoas sem a doença no grupo não-exposto

A maior dificuldade decorre do princípio em que se baseou a epidemiologia: o estudo para identificar os agentes etiológicos, após a ocorrência de casos. Isto se contrapõe ao proposto pela avaliação do risco toxicológico, que pretende identificar os efeitos adversos passíveis de vir a ocorrer para, antecipadamente, proteger a população.

Atualmente tem sido introduzida a epidemiologia molecular, como nova abordagem dentro da epidemiologia, incorporando a dosimetria molecular (Hattis, 1986) apud Covello e Merkhofer (1993).

Segundo Pereira (1987), apud Covello e Merkhofer (1993), "a epidemiologia molecular propõe a identificação em nível molecular ou bioquímico dos agentes exógenos específicos ou os fatores do hospedeiro, que desempenham papel na etiologia de doença humana".

A epidemiologia molecular procura abordar:

- as técnicas para avaliar fatores do hospedeiro que influenciam a suscetibilidade;
- os ensaios para detectar as substâncias tóxicas nos tecidos, nas células ou nos fluidos humanos;
- os ensaios em nível celular da dose biologicamente efetiva;
- a metodologia para medir respostas pré-clínicas, subclínicas, biológicas ou bioquímicas a substâncias tóxicas.

A epidemiologia molecular, a análise das relações estrutura atividade (SAR) e os dados disponíveis sobre a fisiologia dos animais constituem aspectos promissores para o conhecimento do risco e o estabelecimento de medidas de prevenção aos danos à saúde.

4.2.5 GERENCIAMENTO DO RISCO

“O gerenciamento do risco consiste no processo de identificar, avaliar, selecionar e implementar as ações com vistas a redução do risco à saúde humana e ao ecossistema” *Commission (The Pres/Cong. Commission on Risk Asses. and Risk Management) (1998).*

O gerenciamento procura estudar medidas que visam reduzir os riscos, minimizando os fatores que permitem a exposição a um agente danoso. Isto deve ser realizado de modo claro, científico, com ações envolvendo todos os segmentos interessados no problema, dentro de um cenário específico.

O gerenciamento do risco deve ser proativo, identificando os interessados que possam vir a ser parceiros nas ações preventivas, para evitar os problemas futuros. Esta etapa pode ser considerada, portanto, parte do processo durante o qual as ações políticas para lidar com os riscos identificados, quando da caracterização do risco, serão escolhidas e implementadas.

Será nesta etapa que as instituições de controle ou de produção decidem o que fazer à vista dos dados disponíveis. O produtor pode considerar se o produto deve ou não ser comercializado; o agricultor deve decidir se os riscos a seus trabalhadores compensa ou não, diante da utilidade do produto; ou o órgão governamental deve decidir as condições para autorizar ou não o registro e como melhor proteger a população.

As classes sociais, em cenários diferentes, devem participar da tomada de decisão. No cenário agrícola, por exemplo, podem estar envolvidos os produtores, os aplicadores, os comercializadores e os consumidores de alimentos; no cenário de produção das substâncias, devem estar envolvidos os técnicos das indústrias, os órgãos governamentais, a representação política e a mídia; no da defesa dos

trabalhadores estarão tanto os órgãos governamentais, como os sindicatos dos trabalhadores e representantes das indústrias.

A decisão adequada de gerenciamento do risco deve focar o problema articulando-o dentro de um contexto de saúde pública e de ecologia, com a participação de grupos políticos e de comunicação. A decisão deve estar baseada em análise científica cuidadosa, tendo sempre como objetivo a proteção das pessoas, dentro de um quadro sócio-econômico. Quanto mais estiverem envolvidos os vários segmentos interessados da população, as medidas terão maior aceitação e possibilidade de sucesso. Os interessados podem variar, conforme o problema em foco, constituindo o cenário específico acima descrito.

A conscientização da população quanto ao potencial de efeitos danosos à saúde humana e ao meio ambiente, em decorrência do mau uso de agrotóxicos, está sendo amplamente trabalhada por alguns setores. Isto vem ao encontro da desejada participação no gerenciamento, para a adoção de medidas preventivas por todos os segmentos da população.

No gerenciamento deve-se, sempre, lembrar que quaisquer medidas tomadas necessitam ter como principais componentes os aspectos sociais e culturais da população. As medidas de redução do risco devem englobar, entre outras:

- as medidas de proteção específica às pessoas: instruções de uso, equipamentos de proteção individual, orientações para diminuir a exposição;
- as eventuais alterações das técnicas de aplicação: equipamento adequado, modo de aplicação, como dirigir o produto ao alvo;
- as restrições da aplicação ou da quantidade aplicada: orientações quanto a riscos inerentes ao tipo de aplicação, redução da quantidade ou da concentração, quando estudos indicarem a sua viabilidade;

- as modificações dos tipos de formulações: adoção de formulações que diminuem o risco de exposição;
- o manejo integrado de pragas: consistindo no uso mais racional de produtos, somente quando a infestação justifique a aplicação de agrotóxicos.

No relatório da *Commission (Presidential Commission on Risk Assessment and Risk Management)* (1997), foi referido “em seus princípios para a tomada de decisão no gerenciamento do risco, que a boa decisão de gerenciamento:

- Comunica o problema de modo claramente articulado, em seu contexto de saúde pública e de ecologia.
- Emerge de um processo de tomada de decisão, que esclarece os pontos de vista dos diferentes indivíduos afetados pela decisão, de modo que são considerados as diferentes avaliações técnicas, os valores públicos, os conhecimentos ou as percepções.
- Está baseada na análise cuidadosa do peso da evidência (*weight of evidence*) que apoia as conclusões sobre os riscos potenciais dos problemas para a saúde humana e para o meio ambiente.
- É efetuada após o exame de várias opções de gerenciamento – sejam regulatórias como as não-regulatórias.
- Pode ser implementada de modo efetivo, flexível e com o apoio dos interessados.
- Pode mostrar que tem impacto significativo sobre os riscos que preocupam.
- Pode ser revisada quando novas informações estiverem disponíveis, evitando “a paralisia para análise”.
- Reduz ou elimina os riscos porque:
 - está baseada na melhor informação científica, econômica ou técnicas disponíveis;
 - considera os contextos multifontes, multimeios, multiquímicos e multiriscos;
 - é factível, com benefícios relacionados razoavelmente aos custos;
 - dá prioridade à prevenção de riscos e não apenas ao seu controle;
 - usa alternativas à regulamentação de controle-e-comando, quando aplicável;
 - é sensível às considerações políticas, sociais, legais e culturais;

- inclui incentivos para inovação, avaliação e pesquisa”.

O gerenciamento do risco supõe medidas que envolvem custos, pois haverá necessidade de desenvolver tecnologias e treinamentos para as pessoas utilizarem os produtos. As empresas podem necessitar modificar o tipo de formulação comercializada, implicando em novo registro. Os agricultores poderão precisar de novos equipamentos, adequando-se à nova situação.

A estrutura de atenção à saúde deve ser melhor organizada e orientada, para que se atente para o problema do risco e se adote medidas de prevenção e proteção à saúde. Todos os profissionais de saúde devem ser orientados quanto aos riscos do uso de produtos agrotóxicos, bem como sobre eventuais sintomas e sinais de intoxicações. Os médicos e enfermeiros devem ser treinados quanto a tratamentos adequados ou como obter informações rápidas em caso de necessidade.

Tanto o pessoal de saúde como os usuários dos produtos devem ter conhecimento da importância das instruções contidas na rotulagem, bula ou receituário agrônômicos dos produtos. A sua leitura deve ser incentivada e, se pertinente, deve ser traduzida em linguagem mais simples para compreensão de todos.

Os produtos com validade ultrapassada devem ser coletados, selecionados e transportados, para fins de reciclagem ou desativação. Os comerciantes, as cooperativas e os agricultores devem ser orientados sobre o armazenamento adequado de seu estoque de produtos.

Não é fácil obter o comprometimento de todos os possíveis interessados no problema. Além disso, conforme o tipo de risco, os interessados podem pertencer a grupos diferentes: a população em geral; os trabalhadores de uma

indústria; os usuários ou produtores de determinados equipamentos, a mídia, os políticos e os juristas. O importante em todo o contexto é que as medidas, dentro do possível, visem a ações proativas para prevenir a ocorrência dos danos indesejáveis.

De todo modo, os grupos interessados devem ser chamados a participar nos estágios iniciais da identificação do contexto de risco. Deve-se, também, procurar estudar a melhor maneira do envolvimento de todos, pois, de acordo com o relatório da *Commission (Pres./Cong.Commission on Risk Ass. and Risk Management)* (1997), há sete benefícios do gerenciamento com o comprometimento dos interessados, que devem ser lembrados:

- “Apoia a tomada de decisão democrática.
- Assegura que os valores do público sejam considerados.
- Desenvolve o entendimento necessário para tomar as melhores decisões.
- Incrementa a base de conhecimento para a tomada de decisão.
- Pode reduzir todo o tempo e gastos envolvidos na tomada de decisão.
- Pode aumentar a credibilidade dos responsáveis pelo gerenciamento dos riscos.
- Deve gerar decisões de gerenciamento do risco melhor aceitas e mais rapidamente implementadas”.

Uma das medidas de gerenciamento, já em uso também no Brasil, é a advertência constante dos rótulos, bulas e receituários agronômicos (Port.3/92). Nestes existe espaço reservado para alerta quanto:

- “ao potencial de periculosidade à saúde que o produto pode representar;
- a classificação toxicológica;
- os efeitos quanto a irritação ocular e dérmica;
- os possíveis efeitos danosos aos seres humanos, observados nos estudos com animais de laboratório; e
- o equipamento de proteção individual recomendado”.

Os dados contidos nos rótulos, bulas, folhetos explicativos e no receituário agrônomo devem apresentar as instruções específicas de proteção à saúde e dos cuidados do aplicador. No primeiro caso, estão os dados derivados das propriedades toxicológicas e, no segundo, as instruções para proteção do aplicador, os equipamentos de proteção individual e os cuidados na manipulação e aplicação.

Outra medida de gerenciamento, adotada no Brasil, consiste no estabelecimento do período de carência ou intervalo de segurança e o intervalo de reentrada das pessoas nas culturas tratadas, definidos pela Portaria no. 3/92 da seguinte maneira:

- “Período de carência ou intervalo de segurança: constitui o intervalo entre a última aplicação do agrotóxico e a colheita ou comercialização”.
- “Intervalo de reentrada: número de dias entre a última aplicação de um agrotóxico e a reentrada das pessoas na área tratada sem risco de contaminação”.

Segundo o Annex VI da Council Directive 97/57/EC (EU, 1997), o período de reentrada e de espera ou outras medidas de precaução devem ser tais, que a exposição de expectadores (*bystanders*) ou dos trabalhadores, após a aplicação de produto para proteção de plantas, não exceda o nível de exposição aceitável ao operador (AOEL), estabelecido para o princípio ativo ou compostos toxicologicamente relevantes.

O gerenciamento, no Brasil, está baseado nas instruções acima referidas, de rotulagem e bula, além da fiscalização punitiva, o que a EPA (1997) refere como “programa de regulamentação do comando e do controle”. A principal crítica a essa estratégia é feita por esse organismo americano e deve-se ao fato de, apesar dos bons resultados iniciais, apresentar custos elevados e pouco resultado a longo prazo. O sistema acaba sofrendo desgaste e, com a exclusividade das medidas

de fiscalização, “passa a ser um jogo de gato e rato” (EPA, 1997) entre os órgãos governamentais e os produtores, com prejuízo para a população e a economia.

O novo conceito supõe comprometimento de todos, seja da comunidade científica, dos trabalhadores, dos órgãos públicos, dos políticos e da imprensa. É o envolvimento multidisciplinar, multi-institucional para um objetivo comum, atuando de modo interativo.

Destacam-se como instrumentos importantes no gerenciamento:

- a educação – devendo abranger o pessoal da área da saúde, do meio ambiente e da agricultura, para orientações em geral;
- a informação científica correta, sem vieses, para melhor utilização de produtos e prevenção de danos à saúde;
- os incentivos – para melhor uso de produtos e para engajar as pessoas a auxiliarem na tomada de decisões;
- o monitoramento – que permitirá conhecer o risco no cenário real de utilização dos produtos e dos resíduos encontrados nos alimentos tratados;
- as pesquisas – sejam as sociais como aquelas na área de saúde permitirão maior conhecimento dos efeitos adversos e as suas causas; e
- a vigilância – em saúde, com vistas a registro de casos, de produtos e de uso de equipamentos de proteção.

Uma boa decisão de gerenciamento reduz ou elimina os riscos, uma vez que:

- “está baseada na melhor informação científica, econômica e técnicas disponíveis;
- considera os contextos de multifontes, multimeios, multiquímicos e multiriscos;
- são exequíveis, com benefícios razoavelmente relacionados aos custos;
- dá prioridade à prevenção de riscos e não apenas ao controle;
- usa alternativas à regulamentação de “comando e controle”;

- são sensíveis às considerações políticas, sociais, legais e culturais;
- incluem incentivos para a inovação, avaliação e pesquisa” *Commission (The Pres. Com. on Risk Ass. and Risk Manag.)* (1997).

A decisão de gerenciamento supõe um grupo técnico preparado para a obtenção de informações científicas e técnicas, a par com o desenvolvimento internacional.

Haverá necessidade de proceder a avaliação risco-benefício para pesar a importância ou não do uso de determinados produtos, tendo em vista a presença de pragas cujo controle deve ser realizado.

As fontes de determinadas substâncias devem ser melhor avaliadas, principalmente quando utilizadas em várias situações ou se são resultantes de tipos diferentes de produtos. Devem ser considerados os diferentes produtos utilizados, simultaneamente, em uma cultura, o que pode representar mais de uma fonte de risco.

A população deve ser esclarecida, quanto aos riscos e benefícios decorrentes do uso dos produtos agrotóxicos. A comunicação dos critérios adotados para a avaliação do risco, assim como os resultados encontrados, deve ser clara e transparente a todos os segmentos da população. Do mesmo modo, a população deve ser comunicada e orientada quanto às ações e medidas preventivas adequadas para a proteção da saúde.

A prevenção deve sempre ser considerada prioritária, para evitar ao máximo a ocorrência de danos à saúde.

4.2.6 *COMUNICAÇÃO DO RISCO*

Ao lado do gerenciamento do risco, a sua comunicação constitui parte importante das medidas para diminuir a ocorrência de casos de danos à saúde pelo uso dos produtos fitossanitários ou agrotóxicos, através da educação dos usuários e da população em geral sobre o uso seguro dos produtos.

A comunicação do risco “consiste na troca de informações e opiniões de modo interativo, a respeito do risco, entre os avaliadores do risco, os gerenciadores do risco e outras partes interessadas” (IPCS, 1997). As outras partes interessadas podem ser a comunidade científica, a mídia, os leigos, os sindicatos de trabalhadores, as organizações não-governamentais e demais segmentos da população.

Os usuários devem ter conhecimento dos riscos representados e do modo como os produtos podem ser usados com segurança. A comunicação do risco deve constituir parte do processo de discussões e troca de informações entre todos os interessados, para implementar as medidas de gerenciamento, efetivamente.

A mensagem que chega aos diferentes setores - político, jurídico, científico e população em geral - deve ser clara e honesta permitindo discussões e sugestões de medidas para implementar o gerenciamento e minimizar a ocorrência de danos. Deve haver espaço para informar e para ouvir o que tem sido observado no campo. A comunicação não deve criar medo na população, mas ensiná-la a tomar cuidados no manuseio de produtos químicos e dos possíveis efeitos adversos que podem ocorrer, dando-lhe conhecimento suficiente para que possa optar sobre o uso ou não desses produtos.

A comunicação do risco constitui fator de grande importância para o sucesso das medidas de gerenciamento, sobretudo para que sejam evitadas

situações em que os problemas são magnificados para além da realidade ou, então, de pouco caso face a riscos verdadeiros. Isto porque a população interpreta as informações que lhe chegam, “dentro do contexto de suas crenças” *Commission (The Pres./Cong. Commission on Risk Ass. and Risk Management, 1997).*

Por isso, torna-se de primordial importância trocar informações, orientar sobre o uso dos produtos, ouvir os anseios e conhecer os valores da população. Com isto, os comunicadores aprendem a lidar com as pessoas e também entender melhor a linguagem adequada para transmitir os eventuais problemas que podem ocorrer se não forem tomadas medidas preventivas.

A comunicação deve ocorrer antes da tomada de medidas de gerenciamento, para que haja espaço para a participação da comunidade na escolha da melhor política. Desta maneira, a equipe de comunicação será constituída por grupo multiprofissional trabalhando, realmente, de modo interativo.

Na área específica dos serviços de saúde, a educação em saúde deve desempenhar papel especialmente relevante:

- na educação de todos os trabalhadores de saúde, que atendem ao público em geral;
- na educação dos trabalhadores na agricultura, para que adotem medidas de prevenção adequadas, durante as atividades de manuseio e aplicação de produtos;
- aos borrifadores da área de saúde, os quais aplicam produtos para controle de vetores de doenças, que também devem ser adequadamente orientados;
- à população em geral, que deve ser educada para que envide esforços para melhorar a qualidade de vida, através da mudança de atitudes. Estas atitudes podem ser traduzidas no modo de realizar um trabalho, no tipo de dieta, nos hábitos e no estilo de vida.

É importante selecionar as pessoas para realizar a educação, de modo que o trabalho educativo fique a cargo daquelas que motivem e organizem a população. Os educadores em saúde devem lembrar dos " princípios básicos da assistência primária à saúde, nos quais a educação em saúde incorpora elementos fundamentais. Dentre estes princípios incluem-se: consonância da ação com os modos de vida da população a que se destina; integração das atividades com os diferentes componentes do desenvolvimento sócio-econômico (habitação, atividade produtiva, escolaridade e alimentação); definição de necessidades, a partir de decisões conjuntas da população e profissionais de saúde"(MS, 1981).

A Lei nº. 8078/90 Código de Defesa do Consumidor, em seu artigo 6º estabelece os direitos básicos do consumidor, enfatizando, entre outros aspectos:

- I. "a proteção da vida, saúde e segurança ...
- II. a educação e divulgação sobre o consumo adequado dos produtos ...
- III. a informação adequada e clara sobre os diferentes produtos ...
- IV. a proteção contra a publicidade enganosa e abusiva" ...

No caso específico dos agrotóxicos, a comunicação visando a defesa do consumidor não deve ser esquecida.

5 CONCLUSÕES

A legislação brasileira quanto a agrotóxicos é comparável com a de países considerados desenvolvidos, no que se refere a identificação do potencial de periculosidade. Os dados de toxicidade agudos, subcrônicos e crônicos solicitados obedecem, em grande parte, aos mesmos protocolos.

A comparação das legislações mostra algumas diferenças de interpretação ou de protocolos no Brasil, destacando-se as seguintes:

- a CL₅₀ é solicitada para uma hora de exposição, enquanto na maioria dos países a solicitação é para 4 horas de exposição;
- os testes de irritação ocular não são considerados de acordo com gradações (escores), conforme o tipo e o grau de lesão observada;
- a irritação ocular persistente por mais de 7 dias é considerada irreversível, enquanto em muitos países isto é considerado para a persistência por mais de 21 dias;
- não há dispensa da realização dos testes de irritação ocular e cutânea para os produtos com o pH igual ou abaixo de 2,0 e igual ou superior a 11,5;
- os testes de sensibilização consideram apenas os resultados quanto as reações dérmicas, deixando de lado as reações respiratórias;
- a solicitação de estudos de mutagênese, com os produtos formulados, é única no mundo;
- não são feitas classificações quanto a carcinogênese ou teratogênese;
- o estudo de reprodução é solicitado para 3 gerações sucessivas, quando nos demais países isto ocorre para duas gerações sucessivas;
- a classificação dos produtos em categorias diferentes, de acordo com o grau de toxicidade, é feita obedecendo ao fator mais restritivo, no qual se incluem a DL₅₀ oral e dérmica, os testes de irritação ocular e dérmica e a CL₅₀. A OMS (1996-97) considera somente os dados de DL₅₀ oral e dérmica,

O primeiro passo para a avaliação do risco toxicológico, a identificação do perigo, está sendo efetuado apesar das diferenças apontadas. Este texto considera que as demais etapas devem ser implantadas e é exatamente isto que será proposto a seguir.

A avaliação do risco toxicológico deve ser realizada obedecendo às etapas: identificação do perigo, avaliação dose-resposta, avaliação da exposição, caracterização do risco. Complementando essas etapas, as medidas de gerenciamento e comunicação do risco devem auxiliar na tomada de medidas com vistas a evitar ou minimizar os efeitos danosos, através da orientação dos usuários.

Para a implementação das ações, visando implantar a avaliação do risco toxicológico, efetuar o entrosamento entre os diversos órgãos responsáveis pelas áreas de registro, de vigilância alimentar e de saúde do trabalhador com a comunidade científica, a fim de ampliar o foro de debates e evitar a duplicidade de esforços. Isto permitirá melhor aproveitamento dos recursos humanos capacitados em disponibilidade.

Os dados disponibilizados pelos interessados, quando do requerimento de autorização de registro, são muito ricos em informações. Poucas são utilizadas, devido a sistemática atual de avaliação. As informações poderão ser melhor utilizadas, para o conhecimento dos produtos.

Por exemplo :

- os dados existentes sobre a estrutura da substância : permitem a análise da relação estrutura-atividade (SAR) e o estudo da biologia molecular;
- os dados dos estudos de toxicidade subcrônicos e crônicos : permitem identificar os órgãos-alvo, o tipo de efeito no organismo, a dose sem efeito adverso, a dose umbral e os marcadores biológicos;

- os dados sobre o modo de aplicação e o tipo de equipamento utilizado permitem supor as principais vias de exposição dos trabalhadores ;
- os dados dos estudos de resíduos e de degradação no ambiente mostram o comportamento do produto, permitindo o cálculo da ingestão máxima teórica e o período de reentrada;
- os dados quanto às formulações : tipo de formulação, o número de aplicações necessárias, solventes e adjuvantes componentes da formulação permitem inferir indiretamente a exposição e sugerir medidas de proteção.

Há, portanto, grande quantidade de dados que podem ser utilizados para iniciar a avaliação do risco toxicológico, em especial quanto a avaliação dose-resposta, vias de exposição e alguns aspectos de epidemiologia molecular.

A carência de dados corretos de exposição poderá ser, inicialmente, corrigida indiretamente pela quantidade de produtos comercializados e aplicados nas diferentes áreas. Os tipos de formulações podem indicar a maior ou menor possibilidade de exposição dos trabalhadores e isto deve ser levado em consideração.

Para a avaliação do risco toxicológico, em nível de governo, será necessário pensar o cenário de atividades. Nele deverão participar os técnicos do governo, a comunidade científica, as instituições internacionais e as organizações não-governamentais, uma vez que todos estão preocupados com o risco toxicológico representado pelos agrotóxicos. Deste modo pode-se constituir amplo foro de debates e de estudos para o conhecimento da realidade brasileira.

As tarefas devem ser divididas para que não haja sobrecarga de apenas um dos setores. Sabe-se há muito que os técnicos do governo, com frequência, precisam atuar em várias frentes ao mesmo tempo, sem condições de melhorar

seus conhecimentos através de participações em eventos científicos, devido a grande quantidade de atividades que precisam desenvolver. A parceria com a comunidade científica poderia apoiar seu trabalho, melhorando a sua qualidade técnica. Do mesmo modo, organizações não-governamentais e instituições internacionais poderiam trazer aspectos diferentes que devem ser considerados, ampliando o campo visual quanto aos eventuais problemas a enfrentar.

A conscientização de diferentes segmentos para a participação no diagnóstico e no gerenciamento, com o objetivo de evitar ou minimizar a ocorrência de efeitos danosos à saúde individual e coletiva, deve ser abordada de modo holístico, considerando tanto os benefícios como os riscos para que a produção agrícola e a saúde da população sejam igualmente contempladas.

A representação do risco para os trabalhadores, comerciantes, produtores e outros usuários não está inteiramente consolidada em nosso país. Isto pode ser verificado na falta de cuidados na armazenagem, no manuseio e aplicação, na falta de manutenção dos equipamentos de aplicação e também no descuido quanto a proteção individual.

Implementar a comunicação e o gerenciamento participativo, para que as medidas preventivas tenham sucesso. Para a implementação das medidas preventivas deve-se criar cenário com a participação, também, do pessoal ligado à educação, à mídia e aos trabalhadores da agricultura e da saúde. O grupo pode apresentar a situação existente e contribuir na busca de medidas que propiciem a prevenção de danos à saúde da população. A partir desse núcleo pode-se ampliar a participação e o estudo das medidas de gerenciamento, para o planejamento das ações de saúde.

O risco deve ser comunicado a todos, com critério, para que haja compreensão da realidade e dos cuidados no manuseio e aplicação dos produtos,

bem como das medidas de gerenciamento para proteção da saúde e do meio ambiente.

Dentro desse enfoque, a avaliação do risco toxicológico deve consistir em atividade multiprofissional promovendo a interação entre os diferentes setores interessados na questão dos agrotóxicos.

O modelo de avaliação do risco toxicológico aqui proposto será constituído pelas seguintes etapas e estudos:

1. Identificação do perigo: procede ao conhecimento da toxicidade do produto e sua classificação toxicológica. A interpretação dos dados deve ser revista para viabilizar a sua consonância com os países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América e os países da União Européia.
2. Avaliação dose-resposta: estuda a relação entre a dose e o efeito no organismo, em consequência da exposição ao agrotóxico. Utilizar os dados disponíveis, quanto a NOAEL, dose umbral (*threshold*), órgãos-alvo e biomarcadores efetuando sua extrapolação aos seres humanos. Procurar, ao mesmo tempo, conhecer os diferentes modelos e verificar a possibilidade de construir um modelo brasileiro ou adotar modelo internacional adequado.
3. Avaliação da exposição: estudo das condições do ambiente de trabalho, que permitem o contato dos indivíduos com a substância em estudo e sua quantificação. Utilizar os dados disponíveis de tipo de formulação, dose aplicada e remanescência de resíduos para inferir a probabilidade de exposição. Procurar conhecer os diferentes modelos de avaliação da exposição, verificando a possibilidade de adoção daquele que for julgado adequado ou proceder a construção de modelo brasileiro.
4. Caracterização do risco: determinação dos eventuais danos à saúde, em consequência da toxicidade, da dose-resposta e da exposição. Utilizar os dados disponíveis para proceder a inferências sobre possíveis danos à saúde, quando do uso dos produtos. Procurar conhecer os diferentes

modelos existentes, verificar a viabilidade da adoção de modelo adequado ou criar modelo brasileiro, se julgado pertinente.

5. Gerenciamento do risco: envolve o planejamento e a implementação das medidas, com vistas à prevenção e à redução de danos à saúde da população. Criar cenário com a participação de diferentes segmentos interessados, para estudo e adoção de medidas visando minimizar eventuais danos à saúde humana e planejar as ações preventivas. Incentivar, sobretudo, a participação da comunidade científica e da população sob risco no delineamento das atividades de gerenciamento.
6. Comunicação do risco: informação sobre os riscos do uso dos agrotóxicos aos diferentes segmentos da população, em especial aos trabalhadores, aos consumidores, aos políticos, aos juristas e à mídia. Na comunicação do risco toxicológico, implementar as ações de educação em saúde e criar mecanismos de interação com todos os segmentos envolvidos para a troca de informações, interativamente.

A adoção de modelos matemáticos para a avaliação dose-resposta, avaliação da exposição e a caracterização do risco deve ser muito bem estudada, quanto a sua viabilidade. Poderiam ser melhor analisadas as diferentes variáveis (*inputs*) que devem ser consideradas, diante de nosso cenário social, cultural, econômico, da situação dos serviços de saúde e da necessidade agrícola, para a construção de modelos adequados de quantificação.

A pesquisa deve ser incentivada para que a avaliação do risco toxicológico venha a ser realidade. Igualmente, deveria ser incentivada a criação de grupos de trabalho especializados para a avaliação do risco toxicológico, como ocorre em diferentes países.

A implantação da avaliação do risco toxicológico deve seguir etapas, não ficando restrita ao âmbito governamental, mas envolvendo a comunidade científica, em todos os momentos:

1. Implementar a identificação do perigo: proceder a treinamento dos técnicos e elaborar guias de procedimentos para a interpretação clara dos resultados dos estudos.
2. Criar grupos de trabalho constituídos por especialistas de diferentes setores, visando estudar os modelos existentes em nível internacional e elaborar proposta brasileira.
3. Criar grupos de trabalho com especialistas, de diferentes setores, para efetuar a avaliação do risco toxicológico dos produtos em uso no Brasil.
4. Incentivar a pesquisa junto a comunidade científica para a obtenção de dados, que permitam o conhecimento da realidade quanto a aplicação correta, remanescência de resíduos e ocorrência de danos à saúde.
5. Incentivar a participação dos diferentes segmentos interessados para o gerenciamento e comunicação do risco, visando a adoção de medidas de prevenção dos danos à saúde.

Somente com a avaliação do risco toxicológico será possível conhecer a realidade, planejar as atividades preventivas e elaborar diretrizes adequadas para a autorização de uso de agrotóxicos no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENIST (ACGIH). **2 000 TLVs® and BEIs®: threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.** Cincinnati, ACGIH Worldwide, 2000.189p.
- ALBERT, R.E. Carcinogen risk assessment in the U.S. Environmental Protection Agency. **Crit. Rev. in Toxic.**, **24** (1):75-85, (1994).
- ALVES, A.; KOTAKA, E.T.; ZAMBRONE, F.A.D.; MAZOTINI, H.; BRITTO, J.C.; FOLONI, L.L.; VALADÃO, M.B.; BRAATZ, R. e SCHVARTZMAN, S. (Organizadores). **Avaliação de risco de agrotóxicos: diretrizes e conceitos básicos.** ILSI, São Paulo, 1999. 43p.
- BARKER, D.P.J. ; ROSE, G. **Epidemiology in medical practice.** 2nd Ed., Londres, Churchill e Livingstone, 1979. 148p.
- BERRY, M. Dietary exposure in the USA. In: ENVIRONMENTAL & HUMAN RISK ASSESSMENT FOR AGROCHEMICALS CONFERENCE, Bruxelas, 1998. IBC, Bruxelas, 1998. 17p.
- BLAAUBOER, B.J. Integrating of biokinetic modelling and toxicodynamic data in hazard and risk assessment strategies. In: SYMPOSIUM ON "THE PRACTICAL APPLICABILITY OF TOXICOKINETIC MODELS IN THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS", Haia, 2.000. 22p. [No prelo].
- BOYLAND, E. ; GOULDING, R. (ed.) **Modern trends in toxicology- 1 ; 2.**, Londres, Butterworths, 1968. 2 V. : 317 e 263p.
- BRASIL. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. **Legislação federal de agrotóxicos e afins.** Brasília, 1998. 182p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Encontro de experiências de educação em saúde. **Anais.** Brasília, 1981. 126p.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3, de 16 de janeiro de 1992. **Diário Oficial da União, de 4/2/92**. Brasília, 1992.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 14/92, de 24 de janeiro de 1992. **Diário Oficial da União, de 28.01/92**. Brasília, 1992.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Análise de risco na avaliação toxicológica e ecotoxicológica de substâncias químicas com ação ambiental. Brasília, 1995. 7p. (documento preliminar, não publicado).
- BRASIL. **Lei nº 8.708/90 - Código de Defesa do Consumidor**. Dulce Eugênia de Oliveira-Org.e coord. São Paulo, Editora Rideel, 1998. 56p.
- BURKE, T. A. e col. (ed.). **Regulating risk : the science and politics of risk**. Washington, ILSI Press, 1993. 102p.
- CHESTER, G. Harmonized guidance for the conduct of operator exposition studies. In: **ENVIRONMENTAL AND HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT FOR AGROCHEMICALS CONFERENCE**. Londres, 1996. 21p. [Mimeo].
- COMMISSION (The Presidential / Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management). **Risk assessment in regulatory decision making**. (Final Report). Vol.1. Washington, 1997. 64p.
- COMMISSION (The Presidential / Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management). **Framework for environmental risk management**. (Final Report). Vol. 2. Washington, 1998. 212p.
- COVELLO, V. e MERKHOFFER, M. **Risk assessment methods : approaches for assessing health and environmental risks**. New York, Plenum Press, 1993. 318p.
- CULLEN, A. C.; FREY, H. C. **Probabilistic techniques in exposure assessment: a handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs**. New York, Plenum Press, 1998. 335p.

- DEPARTMENT OF HEALTH. **Guidelines for the testing of chemicals for mutagenicity.** Londres, Her Majesty's Stationary Office, 1989. 99p. (Report on Health and Social Subjects 35).
- DEPARTMENT OF HEALTH. **Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity.** Londres, Her Majesty's Stationary Office, 1991. 80p. (Report on Health and Social Subjects 42).
- DUNAIF, G. E. e col. **Human diet and endocrine modulation : estrogenic and androgenic effects.** Washington, ILSI Press, 1998. 331p.
- ECOBICHON, D. Toxic Effects of Pesticides. In: KLAASSEN, C. Casarett & **Doll's toxicology: the basic science of poisons.** 5th Ed., New York, Int. Ed., 1995. P. 643 - 689.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Pesticide assessment guidelines.** Washington, OPP, 1982. 157p.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guías para evaluar riesgos carcinogenicos.** ECO/ OPAS / OMS, Metepec, 1986a. 42p.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guías para evaluar riesgos de mutagenicidad.** ECO/OPAS/OMS, Metepec, 1986b. 22p.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY - Principles of risk assessment (a nontechnical review). Washington, Env. Corp., 1991. 55p. [Mimeo].
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Evaluación y manejo de riesgos: sistema para la toma de decisiones.** Metepec, ECO/OPAS/OMS, 1992. (traducción). 37p.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. The use of benchmark dose approach in health risk assessment forum, Washington, 1995. 86p.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **The federal insecticide, fungicide, and rodenticide act (FIFRA) and federal food, drug, and**

cosmetic act (FFDCA) as amended by the food quality protection act (FQPA) of August 3, 1996. Washington, 1997. 413p.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Pesticide assessment guidelines - subdivision F hazard evaluation: human and domestic animals (revisão). Washington, 1998.

FAHRIG, R.; LANG, R.; MADEL, S. General strategy for the assessment of genotoxicity . **Mut. Res.**, **252** : 161-163, 1991.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Código internacional de conducta para la distribución y la utilización de plaguicidas** . Roma, 1986. 37p.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Revised guidelines on environmental criteria for the registration of pesticides**. Roma, 1989. 51p.

FAUST, Edgar W. Staying Alive in the 21st Century. In: WORLD ENVIRONMENT ENERGY AND ECONOMIC CONFERENCE, Winnipeg, 1990. 15p.

FAUSTMAN, E.M.; OMENN, G.S. Risk assessment. In: Klaassen, C. **Casarett & Doull's Toxicology**. New York, Int. Ed. McGraw-Hill, 1995, p. 75 - 88.

FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 1987/88 : consumo alimentar "per capita"**. Número 2. Rio de Janeiro, IBGE, 1991. 71p.

GENERAL ACCOUNTING OFFICE. Report to the chairman of the Committee on Agriculture, Nutrition and Forestry of the United States Senate. Washington, 1993. 103p.

GIL, Lionel. Bio-markers as indicators of exposure and susceptibility. In: THE APPLICATION OF RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT IN SOUTH AMERICA CONFERENCE. Rio de Janeiro, 1998. 15p.

- GONZALES-VALERO. Exposure and ecological risk assessment for FENOXICARB: a case study for a realistic environmental risk assessment. In: ENVIRONMENTAL AND HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT FOR CHEMICALS CONFERENCE, Londres, 1998. 25p.
- GOVERNO DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. **Code of Federal Regulations – CFR 40 parts 150 to 189.** Washington, Off. Fed. Reg., Nat. Arch. and Rec. Adm., 1994 e 1997. 680p.
- HART, R. W.; NEUMANN, D.A.; ROBERTSON, R.T. **Dietary restriction implications for the design and interpretation of toxicity and carcinogenicity studies.** Washington, ILSI Press, 1995. 396p.
- HENRIQUES, J. A; ERDTMANN, B. Toxicologia Genética. Porto Alegre, UFRS. [Material apresentado para discussão técnica, no Ministério da Saúde]. 15p.
- HODGSON, E.; MAILMAN, R.B.; CHAMBERS, J.E. **Dictionary of toxicology.** Van Nostrand Reinhold, New York, 1994, p. 395.
- INTERGOVERNMENTAL FORUM ON CHEMICAL SAFETY . Forum II Second Session of the Intergovernmental Forum on Chemical Safety. Ottawa, 1997. 15p. (Final Report).
- INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE (ILSI Europe). **Hazard analysis critical control point concept.** Bruxelas, ILSI Press, 1993. 13p.
- INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Quality management for chemical safety testing.** (Env. Health Crit. 141). Genebra, OMS, 1992. 112p.
- INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Assessing human health risks of chemicals: derivation guidance values for health based exposure limits.** (Env. Health Crit. 170). Genebra, OMS, 1994. 73p.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.** (Env. Health Crit. 70). Genebra, OMS, 1987. 174p.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Glossary of terms relating to pesticides. Patrick Holland (org.). **Pure & Appl. Chem.**, vol. 68, No.5, pp.1167-1193, Londres, 1996.

JAYJOCK, M. The Human Health Risk Assessment Process. In : ENVIRONMENTAL AND HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT FOR CHEMICALS CONFERENCE. Londres, 1998. 21p. [Mimeo]

JOHNSON, E. M. Cross-species extrapolations and the biologic basis for safety factor determinations in developmental toxicology. **Reg. Toxic. and Pharmac.** (8):22-36, 1988.

KLAASSEN, C. D. **Casarett & Doull's toxicology – the basic science of poisons.** New York, Int. Ed., McGraw-Hill, 1995. 111p.

KREBS, B. Assessing Operator Exposure – recent developments. In: ENVIRONMENTAL & HUMAN RISK ASSESSMENT FOR AGROCHEMICALS CONFERENCE. Bruxelas, 1998. 14p. [Mimeo].

KREWSKI, D.; GAYLOR, D.W.; SOMS, A.P. e SKYSZKOWICZ, M. An overview of the report : correlation between carcinogenic potency and the maximum tolerated dose: implications for risk assessment. **Risk Analysis**, 13 (4): 383-398, 1993.

LU, F. C; SIELKEN J. R., R. L. Assessment of safety/risk of chemicals: inception and evolution of the ADI and dose-response modeling procedures. **Toxic. Let.** 59 : 5 – 40, 1991.

LUNDEHN, J. R.; WESTPHAL, D. Uniform principles for safeguarding the health of applicators of plant protection products (uniform principles for operator protection). Berlin, **Heft 277** : 61-90, 1992.

- MARONI, M. Workshop on the use of human exposure and health data for improving toxicological risk assessment of pesticides and their regulatory control. In: **La Medicina del Lavoro**, 81 (6): 451-547. Milão, 1990. [Foreword].
- MENDES, R. **Patologia do Trabalho**. Rio de Janeiro, Ed. Atheneu, 1995. 643p.
- MERCADO COMUM DO CONE SUL. MERCOSUL/GMC/RES 73/94. Requerimentos técnicos para a avaliação e registro de produtos técnicos e formulações, para a região do Mercosul. Montevideo, 1994.
- MERTZ, W.; ABERNATHY, C.O. e OLIN, S.S. (Editores). **Risk assessment of essential elements**. Washington, ILSI Press, 1994. 300p.
- MINISTRY OF AGRICULTURE, FORESTRY AND FISHERIES OF JAPAN (JMAFF). Agricultural chemicals laws and regulations. I e II. Tokyo, **Soc. of Agric. Chem. Ind.**, 1984-1985. 108p.
- MINISTRY OF AGRICULTURE AND RURAL DEVELOPMENT / Plant Protection and Inspection Services / Division of Pesticides, Israel. Criteria for submitting a pesticide registration file on efficacy to the plant protection and inspection services, Israel, 1995a. 7p.
- MINISTRY OF AGRICULTURE AND RURAL DEVELOPMENT / Plant Protection and Inspection Services/Division of Pesticides, Israel. Criteria for submitting toxicology file to interministerial committee for coordination of pesticide use, Israel, 1995b. 6p.
- MINISTRY OF ENVIRONMENT, DANISH ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Statutory Order from the Ministry of the Environment N.º 78, Copenhagen, 1994. 56p.
- MONTELEONE-NETO, R. e col. Reconhecimento do efeito teratogênico sobre o homem. In: Rabello-Gay e col. **Mutagênese, teratogênese e carcinogênese – métodos e critérios de avaliação**. Ribeirão Preto. **Soc. Bras. de Genét. / Revista da Soc. Bras. de Genética**: 197-217, 1991.

- NAVAS, C. C. Enfoque integral e intersectorial de la gestión de productos químicos. In : TALLER SOBRE GESTIÓN RACIONAL DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y PROCEDIMIENTOS DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO PREVIOS (PCP), Pinamar, 1997. [Mimeo].
- NEUMANN, D.A.; KIMMEL, C. (Ed.). **Human variability in response to chemical exposures – measures, modeling, and risk assessment.** Washington, ILSI Press, 1998. 257p.
- ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. **Harmonized integrated hazard classification system for human health and environmental effects of chemical substances - as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals** in Nov., Paris, 1998. (documento de sala ISG3).
- ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. **Guidelines for testing of chemicals**, 1992.
- OLIN, S.; FARLAND, W.; RHOMBERG, L.; SCHEUPLEIN, R.; STARR, T. e WILSON, J. (Ed.). **Low-dose extrapolation of cancer risks issues and perspectives.** Washington, ILSI Press, 1995. 355p.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD. **The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1996-1997.** IPCS/UNEP/ILO/WHO. Ginebra, 1996. 63p.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD. **Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues.** Documento preparado pela *Global Environment Monitoring System-Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/FOOD)* in collaboration with the *Codex Committee on Pesticide Residues*. Ginebra, OMS, 1997. 33p.
- PAUMGARTEN, R. J. R. et al. Risk assessment in reproduction toxicology as practiced in South America. Berlin, 1992, p. 163 - 179.

- RABELLO-GAY, M. N. ; RODRIGUES, M.A.R.; MONTELEONE-NETO, R. (Editores). Mutagênese, teratogênese e carcinogênese : métodos e critérios de avaliação. Soc. Bras. de Genética / **Rev. da Soc. Bras. de Genética**, Ribeirão Preto, 1991. 241p.
- RHOMBERG, L. Risk assessment and the use of information on underlying biologic mechanisms: A perspective. **Mut. Res.**, **365**: 175-189, 1996.
- SMITH, E. Chemical risks to human health and the environment: identification and quantification. Genebra, IPCS/ WHO, 1991. 15p. [Mimeo].
- SMITH, E. Risk assessment for human and environmental health protection. In: OPS/OMS. **Toxicologia prospectiva y seguridad química**, Genebra, p. 35-51.
- TARGA, Hamilton J. Evaluating and managing risks related to chemicals. In: XII INTERNATIONAL CONGRESS ON PLANT PROTECTION. Rio de Janeiro, 1991. 14p.
- TIMBRELL, John A. Biomarkers in toxicology. Elsevier, **Toxicology** **129** (1): 1 - 12, 1998. (Special Issue).
- UNIÃO EUROPÉIA. Commission Directive 92/69/EC, de 31.07.92, adapting to technical progress for the seventeenth time Council Directive 67/348/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. Bruxelas, **Off. J. of the Eur. Com.**, 1992.
- UNIÃO EUROPÉIA. Commission Directive 93/21/CEE, de 27.04.93, que adapta ao progresso técnico, pela décima oitava vez, a Directiva 67/548/CEE do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, embalagem e rotulagem das substâncias perigosas. Bruxelas, **Off. J. of the Eur. Com.**, 1993.

- UNIÃO EUROPÉIA. Commision Directive 94/79/EC, 21.12.94, amending the Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Bruxelas, **Off. J. of the Eur. Com.**, 1994
- UNIÃO EUROPÉIA – Council Directive 97/57/EC, de 22.09.97, establishing Annex VI to Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Bruxelas, **Off. J. of the Eur. Com.**, 1997.
- UNIÃO EUROPÉIA – Council Directive 94/43/EEC, de 27.07.94, establishing Annex VI to Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Bruxelas, **Off. J. of the Eur. Com.**, 1994.
- VAN HEMMEN, J. J.; BROUWER, D. H. Exposure assessment for pesticides: operators and harvesters risk evaluation and risk management. **Med. Fac. Landbow. Univ. Gent. 62** (2ª) : 113-131, 1997.
- VETTORAZZI, G. Risk evaluation of food and environmental contaminants, São Paulo, ITIC, 1991. 42p.
- WILTSE, J.; DALLARCO, V. U.S. Environmental Protection Agency's guidelines for carcinogen risk assessment : past and future. **Mutation Research 365** : 3 – 15, 1996.
- ZAMBRONE , F. A. D. Diretrizes para avaliação de risco de produtos fitossanitários. [Texto apresentado para discussão de grupo do Projeto Avaliação de Risco de Produtos Fitossanitários]. Campinas , 1998. 6p.

GLOSSÁRIO

Agrotóxico, Pesticida, Praguicida ou Produto fitossanitário: quaisquer substâncias ou mistura de substâncias destinadas a prevenir, destruir, repelir ou mitigar quaisquer pragas, ou destinadas a uso como regulador das plantas, desfolhantes ou dessecantes.

Análise do Risco: processo constituído por três componentes: avaliação do risco, gerenciamento do risco e comunicação do risco (CCPR, 1997).

AOEL (*acceptable-operator-exposure-level*) : nível de exposição aceitável ao operador. Nível de exposição que, dentro dos conhecimentos atuais, parece não causar efeitos adversos ao trabalhador.

Avaliação dose-resposta: determinação da relação entre a magnitude da exposição e a probabilidade da ocorrência de efeitos à saúde.

Avaliação da Exposição: quantificação da exposição (dose), em uma população específica, baseada na mensuração das emissões dos níveis ambientais ou pelo monitoramento biológico.

Avaliação do Risco: caracterização científica sistemática dos efeitos adversos potenciais à saúde, resultantes da exposição humana a agentes ou situações perigosas (NRC, 1983). É o processo compreendido pelas etapas de identificação do perigo, avaliação dose-resposta, avaliação da exposição e a caracterização do risco.

"Benchmark dose" (BMD): limite de confiança inferior da dose associada a determinada incidência do efeito estimado, através de cálculos matemáticos, derivado de todos os dados toxicológicos sobre esse efeito num estudo (Crump, 1984).

"Benchmark response": é o nível predeterminado de resposta alterada ou risco, utilizado no cálculo da BMD.

Biomarcador: alteração induzida por uma substância química estranha ao organismo - em componentes, processos, funções ou estruturas celulares - e que pode ser detectada em uma amostra biológica.

Caracterização do Risco: descrição dos diferentes potenciais de efeitos adversos à saúde e a quantificação das relações da dose-efeito e dose-resposta, em sentido científico geral, bem como da magnitude do risco ao ser humano.

Comunicação do risco: processo para tornar as informações da avaliação e gerenciamento do risco compreensíveis a todos os interessados, seja da comunidade científica, dos grupos políticos, organizações não governamentais ou da população em geral.

Concentração referência (RfC): estimativa da exposição inalatória contínua da população humana, que parece não apresentar risco apreciável de ocorrência de efeitos deletérios não carcinogênicos durante toda a vida (EPA, 1995).

Controle da exposição: ações tomadas para manter a exposição abaixo do limite máximo aceitável.

Dose: é a quantidade de substância teste administrada. É expressa como peso da substância, por unidade de peso do animal (mg/kg peso vivo) ou como peso da substância teste pelo peso do alimento ou água (mg/kg alimento ou mg/l água).

Dose administrada: quantidade de substância em contato com as primeiras fronteiras do organismo e que está disponível para absorção. É a quantidade de substância ingerida, inalada ou aplicada na pele.

Dose biologicamente efetiva: é a quantidade de substância tóxica ou agente de risco que reage com alvos celulares críticos. É a quantidade que chega realmente às células, locais ou membranas onde os efeitos ocorrem.

Dose-efeito: é a relação entre a dose e a magnitude do efeito biológico, seja na amostra individual ou populacional.

Dose interna: é a quantidade absorvida e que está disponível para interação com os receptores biologicamente significativos.

Dose liberada: é quantidade transportada para um órgão, tecido ou fluido de interesse.

Dose máxima tolerada (MTD): é a maior dose que se espera não causar aumento da mortalidade, em estudo de período longo. Consiste na maior dose que uma espécie animal pode tolerar, durante a maior parte de sua vida, sem dano significativo ao crescimento, perda de peso ou efeitos tóxicos, exceto pelos efeitos cancerígenos.

Dose metabolizada: quantidade da dose que foi absorvida e que é transformada metabolicamente.

Dose referência (RfD): estimativa de exposição diária da população humana, que, durante toda a vida, parece não apresentar risco apreciável de ocorrência de efeitos deletéreos não-cancerígenos.

Dose-resposta: é a relação entre a magnitude da exposição e a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos.

Efeito adverso: alteração na morfologia, fisiologia, crescimento, desenvolvimento ou tempo de vida de um organismo, como consequência de dano na capacidade funcional ou da capacidade de compensar *stress* adicional ou pelo aumento da suscetibilidade aos efeitos danosos.

Efeito biologicamente significativo: resposta em um organismo ou sistema biológico considerado efeito substancial e notável (positivo ou negativo, quanto ao bem estar do sistema biológico) (EPA, 1995).

Efeito crítico: o primeiro efeito adverso ou seu precursor conhecido, que ocorre à medida que a dose é aumentada.

Efeito estatisticamente significativo: efeito à saúde, observado na análise estatística dos dados, que apresenta diferença entre a população em estudo e o grupo controle, que parece não ser devida ao acaso.

Ensaio de resíduos: estudos científicos nos quais os pesticidas são aplicados nas culturas, em condições específicas, com o objetivo de refletir a prática

comercial, após o que as colheitas são analisadas quanto a remanescente de resíduos.

“End-point”: efeito adverso que se deseja pesquisar. Característica toxicológica mensurável como parâmetro do sistema de teste, que é escolhido como critério de avaliação mais importante.

Esterase neurotóxica (NTE): enzima-alvo da neuropatia por produtos organofosforados. Sua inibição está relacionada com a neurotoxicidade retardada causada por algumas substâncias organofosforadas.

Estimativa do Risco: processo que combina a caracterização do risco, as relações dose-resposta e a estimativa de exposição, para quantificar o risco em determinada população. Segundo a OMS: é a quantificação da dose-efeito e dose-resposta para um agente ambiental, mostrando a probabilidade e a natureza dos efeitos à saúde pela exposição ao agente em sentido geral científico.

Exposição (dose): termo quantitativo que define a "quantidade" de um agente ambiental, que atingiu o indivíduo ou foi absorvido por ele, pelas vias oral, dérmica e inalatória.

Exposição crônica: aquela de longa duração, perdurando de 6 meses a toda a vida.

Exposição subcrônica: aquela que ocorre em tempo não superior a 10% da vida de um organismo.

Extrapolação: resposta estimada ou quantidade estimada num ponto fora da amplitude do dado experimental. Exemplo: uso dos dados em ratos para estimar o potencial de periculosidade para os homens.

Farmacocinética: estudo das relações quantitativas entre a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME) de substâncias químicas no organismo.

Fator de incerteza ou fator de segurança: valor numérico, múltiplo de 10, utilizado como denominador, quando da extrapolação de dados gerados em laboratório, através do qual a NOAEL ou a LOAEL permite a obtenção da ADI. Também utilizada para o cálculo da RfD, usando como numerador a BMD.

Fator de modificação: fator de incerteza adicional, determinado por julgamento profissional, com valor entre 0 -10. Sua inclusão depende da avaliação profissional de incertezas científicas do estudo e da base de dados, não previstos especificamente (por exemplo, número insuficiente de animais testados).

Genotoxina – agente que pode reagir com os ácidos nucleicos levando ao dano, alterando a estrutura primária ou a função da molécula. As genotoxinas podem produzir mutações em organismos ou produzir efeitos que são apenas inibidores dos ácidos nucleicos ou citotóxicos aos mesmos.

Gerenciamento do Risco: processo pelo qual as ações políticas para lidar com os perigos identificados durante a avaliação de risco são selecionados, para proteção da população.

“Hit”: evento celular crítico que deve ocorrer antes da produção de um efeito tóxico.

Identificação do perigo: determinação se uma substância química em particular está ou não ligada, de modo causal, a efeitos adversos específicos à saúde. Estudo do agente químico quanto a seus efeitos adversos, as populações alvo e as condições que podem levar a exposição.

Ingesta diária aceitável (IDA/ADI): quantidade estimada de pesticida no alimento e água de beber, que pode ser ingerida diariamente por toda a vida, por seres humanos, sem risco apreciável à saúde. É expresso, usualmente, em miligramas por quilograma de peso corpóreo.

Ingestão tolerável (TI): estimativa da ingestão ou ingresso de substância que pode ocorrer durante toda a vida, sem risco apreciável à saúde. Pode se referir a diferentes vias de penetração e a estimativa será do ingresso total no organismo (ingestão, inalação e penetração dérmica).

Ingestão diária máxima teórica (TMDI): é a predição da ingestão máxima diária do resíduo de pesticida, assumindo que os resíduos estão presentes no seu limite máximo (MRL/LMR) e que a média diária de consumo de alimentos por pessoa será representada pelas dietas regionais (CCPR,1997).

Ingrediente ativo (a.i. ou i.a.): a substância, o produto ou o agente resultante de processos de natureza química, física ou biológica empregados para conferir eficácia aos agrotóxicos e afins (Lei no. 7802/89). Praguicida presente na formulação descrita pelo nome comum. A parte da formulação do praguicida da qual se obtém o efeito biológico (FAO,1995).

Intervalo de segurança ou carência: é o período de tempo entre a última aplicação de um agrotóxico e a sua colheita ou comercialização.

Margem de segurança: parâmetro calculado a partir da dose sem efeito adverso observado e o fator de segurança ou incerteza.

Monitoramento do Risco: processo de medir a redução do risco, após a tomada de medidas de controle da exposição.

Mutação – alteração estável da sequência primária de nucleotídeo de um gene.

Mutágeno – agente genotóxico que produz mutações, através de alterações qualitativas ou quantitativas nas bases do DNA ou pela quebra ou perda da estabilidade cromossômica (clastogênese).

Nível mais baixo de efeitos adversos observados (LOAEL): menor concentração ou quantidade de substância, encontrada em experimento ou observação, que causa alterações adversas na morfologia, capacidade

funcional, crescimento, desenvolvimento ou tempo de vida nos organismos alvos, diferente dos controles normais.

Nível sem efeito adverso observado (NOAEL): a maior concentração ou quantidade de uma substância, que não causa alterações detectáveis na morfologia, capacidade funcional, crescimento, desenvolvimento ou tempo.

Órgãos-alvo: são os órgãos mais suscetíveis à lesão, aqueles nos quais a substância tem maior potencial em causar dano.

Perigo: termo qualitativo que expressa o potencial de um agente químico em causar dano à saúde.

Relação dose-resposta: relação entre a dose administrada e a extensão do efeito tóxico produzido pela substância química.

Resíduo de agrotóxico: qualquer substância especificada no alimento, produtos agrícolas ou ração animal, resultante do uso de agrotóxicos.

Risco: probabilidade quantitativa da ocorrência de efeito adverso à saúde, devido a exposição a um pesticida, sob condições específicas.

Tolerância ou limite máximo de resíduos: é a concentração máxima de resíduos permitida para um pesticida específico, seus metabólitos ou quebra da molécula, em um produto agrícola não processado.

Toxicidade cumulativa: efeitos adversos decorrentes de doses repetidas, devidos a ações prolongadas, aumento da concentração da substância administrada ou de seus metabólitos em tecidos suscetíveis.

Toxicidade de desenvolvimento: efeitos adversos ao organismo em desenvolvimento, que pode resultar de exposição anterior à concepção ou após o nascimento, até o amadurecimento sexual.

Toxicocinética: processo de absorção de substâncias potencialmente tóxicas pelo organismo, a transformação que elas sofrem, a distribuição nos tecidos e a eliminação das substâncias e de seus metabólitos.

Toxicodinâmica: processo de interação das substâncias químicas com os locais alvos e as subseqüentes reações causando efeitos adversos.

Valor "default"- valor pragmático, fixo ou padrão usado na ausência de dados relevantes.

Valor guia (GV): valor, como as concentrações no ar ou água, obtido através da alocação adequada da TI entre diferentes meios possíveis de exposição.

Valor umbral (*threshold dose*): é a dose de uma substância química abaixo da qual não ocorrem efeitos adversos.

Valor umbral limite (*threshold limit value -TLV*): é o limite superior permissível para concentrações, no ar, das substâncias químicas em ambiente de trabalho.

Variabilidade: conceito de diferença na suscetibilidade aos toxicantes, apresentado em uma população, devido a diferenças individuais, quanto ao metabolismo ou resposta biológica.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE