

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia)

Aplicação dos princípios do RISK21 na avaliação do risco de inseticidas da classe dos  
piretróides

Priscila Maria Fagundes

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Professora Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo

2021

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia)

Aplicação dos princípios do RISK21 na avaliação do risco de inseticidas da classe dos  
piretróides

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CoPGr 6018

Priscila Maria Fagundes

Dissertação para obtenção do Título de Mestre  
Orientador: Professora Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo  
2021

Priscila Maria Fagundes

Aplicação dos princípios do RISK21 na avaliação do risco de inseticidas da classe dos  
piretróides

Comissão Julgadora

da

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr.

Elizabeth de Souza Nascimento

---

1o. examinador

---

2o. examinador

---

3o. examinador

---

4o. examinador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021.

### **Ficha Catalográfica**

Elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação: Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

F151a Fagundes, Priscila Maria  
Aplicação dos princípios do RISK21 na avaliação do  
risco de inseticidas da classe dos piretróides /  
Priscila Maria Fagundes. - São Paulo, 2021.  
166 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas -  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fisiopatologia  
e Toxicologia).  
Orientador: Nascimento, Elizabeth de Souza

1. Praguicida. 2. Toxicologia. 3. Avaliação do  
risco. 4. Piretróides. I. T. II. Nascimento,  
Elizabeth de Souza, orientador.

Ao meu eterno e leal companheiro, Hilton, que sempre esteve ao meu lado, com palavras de apoio e incentivo que foram essenciais para minha chegada até aqui

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Prof<sup>a</sup>. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento, por toda sua disposição em me guiar nesta etapa.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Toxicologia, pela oportunidade de realização da minha pesquisa.

Ao Doug Wolf, pela amizade, incentivo e ensinamentos durante a execução do meu trabalho.

À Syngenta, pela oportunidade e flexibilidade que viabilizou a concretização deste trabalho.

Aos meu amigos e colegas que me ajudaram e apoiaram durante toda a execução do trabalho.

Aos meus pais e amada irmã, pelo amor, paciência, palavras de apoio e incentivo.

## RESUMO

FAGUNDES, P.M. **Aplicação dos princípios do RISK21 na avaliação do risco de inseticidas da classe dos piretróides**. 2021. 166f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

A avaliação do risco é um processo científico e sistemático que incorpora quantitativamente o perigo e a exposição a diversos agentes. O processo de avaliação do risco tem evoluído nos últimos anos, indo além da exposição a únicos agentes e vias de exposição para a caracterização do risco cumulativo a múltiplos agentes. As metodologias para avaliação do risco cumulativo não são harmonizadas o que pode tornar o processo complexo. Nesta linha, a abordagem do RISK21 promovida pelo *Health Environmental Science Institute* (HESI) pode contribuir para desmistificar o tema. A exposição combinada da ingestão de resíduos de praguicidas através da dieta e do uso residencial de produtos a base de piretróides pela população brasileira não são conhecidas. Os piretróides são praguicidas utilizados na lavoura, bem como em ambiente doméstico no controle de pragas. O mecanismo de toxicidade destes agentes é bem conhecido e de relevância para a saúde humana, pois atuam sobre a permeabilidade iônica dos canais de sódio sensíveis a voltagem (CSSV), produzindo efeitos na excitabilidade das terminações nervosas. Como os seres humanos são potencialmente expostos a estes agentes, portanto, torna-se importante compreender os riscos cumulativos da exposição a estes praguicidas pela população brasileira. O objetivo deste trabalho foi conduzir a avaliação do risco dos piretróides registrados no Brasil com base nos princípios do RISK21. A abordagem em etapas proposta pelo RISK21 demonstrou que o risco da ingestão crônica e aguda de resíduos de piretróides foi considerado aceitável. Além disso, não foi observada qualquer preocupação toxicológica decorrente da exposição residencial a estes agentes. Quando combinados os cenários da dieta aguda e residencial, também não foram observados níveis de preocupação, portanto, o risco foi considerado aceitável. A avaliação do risco dos piretróides registrados para o uso agrícola e residencial no Brasil com base nos princípios do RISK21 foi uma importante etapa neste trabalho, uma vez que foi possível avaliar o risco e preocupações para cada um dos praguicidas de maneira rápida e visual. Além disso, mesmo considerando premissas altamente conservadoras, observou-se que a população exposta de maneira combinada a estes agentes não demonstrou um nível de preocupação para o cenário brasileiro.

**Palavras-chave:** Praguicidas; Piretróides; Avaliação do risco; Avaliação do risco cumulativo; RISK21; Ingestão de resíduos por meio da dieta; Exposição residencial.

## ABSTRACT

FAGUNDES, P.M. **The use of RISK21 principles in the risk assessment of pyrethroids.** 2021. 166f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Risk assessment is a scientific and systematic approach that quantitatively incorporates hazard and exposure to agents' evaluation. The risk assessment process has evolved in recent years, going beyond exposure to single agents and pathways to characterize multiple agents' cumulative risk. Cumulative risk assessment methodologies are not harmonized, which can make the process complex. In this line, the RISK21 approach promoted by the Health Environmental Science Institute (HESI) can demystify the subject. The combined exposure of residue intake through diet and residential use of pyrethroid-based products by the Brazilian population is unknown. Pyrethroids are pesticides used in the crop as well as in a domestic environment in pest control. The mechanism of toxicity of these agents is well known and relevant to human health, as they act on the ionic permeability of voltage-sensitive sodium channels (VSSC), producing effects on the excitability of nerve endings. As human beings are potentially exposed to these agents, it is essential to understand the cumulative risks derived from the exposure to these pesticides by the Brazilian population. The objective of this research was to conduct the risk assessment based on the principles of RISK21 of pyrethroids registered in Brazil. The stepwise approach proposed by RISK21 demonstrated that the risk of chronic and acute ingestion of pyrethroid residues was considered acceptable. Furthermore, no toxicological concern stemming from residential exposure to these agents was observed. When acute and residential diet scenarios were combined, no levels of concern were also observed, so the risk was considered acceptable. The risk assessment based on the principles of RISK21 of pyrethroids registered for agricultural and residential use in Brazil was an essential step in this research since it was possible to assess the risk and concerns for each of the pesticides in a fast and visual way. Moreover, from highly conservative premises, it was observed that the population exposed in combination with these agents did not demonstrate a level of concern for the Brazilian scenario.

**Keywords:** Pesticides; Pyrethroids; Risk assessment; Cumulative risk assessment; RISK21; Dietary intake; Residential exposure.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Etapas da Avaliação do Risco .....	19
Figura 2 - Avaliação do Risco Agregada .....	29
Figura 3 - Avaliação do Risco Cumulativa .....	29
Figura 4 - Processo de ARC preliminar proposto pela EPA .....	32
Figura 5 – Exemplo de esquema ilustrativo do agrupamento realizado pelo EFSA para as substâncias que atuam no SNC (EFSA, 2013).....	33
Figura 6 - Roteiro para avaliação com base nos princípios do RISK21.....	39
Figura 7 – Ferramenta do RISK21 disponível em web.....	40
Figura 8 - Exemplo da visualização da matriz do RISK21 .....	41
Figura 9 - Exemplo da visualização da matriz do RISK21 pela abordagem TTC.....	43
Figura 10 - Fundamentos do IPCS-WHO para ARC .....	44
Figura 11 - Esquema conceitual da aplicação do RISK21 para ARC proposto pelo HESI.....	46
Figura 12 - Etapas da FP no contexto de ARC incluindo a etapa de Gatekeeper .....	47
Figura 13 - Abordagem em fases para estimativa de exposição .....	49
Figura 14 - Abordagem em fases para estimativa da toxicidade .....	50
Figura 15 - Exemplo de aplicação da matriz do RISK21 no contexto de ARC.....	51
Figura 16 - – Estrutura molecular de piretróides tipo 1 (ex., aletrina) e tipo 2 (ex., cipermetrina) .....	54
Figura 17 - Efeitos dos piretróides na excitabilidade neuronal.....	55
Figura 18 - Mapa conceitual dos Piretróides para Avaliação do risco .....	59
Figura 19 - Matriz do RISK21 ilustrando o uso do TTC para a priorização dos piretróides para a avaliação do risco dietético crônico agricultura .....	70
Figura 20 - Aplicação da matriz RISK21 na avaliação do risco dos piretróides priorizados na fase de TTC.....	71
Figura 21 - Brassica - Avaliação do Risco Agudo.....	79
Figura 22 - Bulbos - Avaliação do Risco Agudo.....	80
Figura 23 - Cereal - Avaliação do Risco Agudo.....	80
Figura 24 - Citros - Avaliação do Risco Agudo .....	81
Figura 25 - Cucurbitáceas - Avaliação do Risco Agudo .....	81
Figura 26 - Frutas com cascas comestíveis - Avaliação do Risco Agudo.....	81
Figura 27 - Grãos - Avaliação do Risco Agudo.....	82
Figura 28 - Oleaginosas & Pomo - Avaliação do Risco Agudo .....	82
Figura 29 - Raízes e tubérculos - Avaliação do Risco Agudo .....	82
Figura 30 - Café - Avaliação do Risco Agudo .....	83
Figura 31 - Vegetais - Avaliação do Risco Agudo .....	83
Figura 32 - Baga e frutas pequenas - Avaliação do Risco Agudo .....	83
Figura 33 - Folhas - Avaliação do Risco Agudo .....	84
Figura 34 - Frutas com cascas não comestíveis - Avaliação do Risco Agudo .....	84
Figura 35 - Uva - Avaliação do Risco Agudo .....	86
Figura 36 - Alface - Avaliação do Risco Cumulativo Agudo .....	86
Figura 37 - Couve - Avaliação do Risco Cumulativo Agudo.....	86
Figura 38 - Mamão - Avaliação do Risco Cumulativo Agudo .....	87
Figura 39 - Volume de vendas de inseticidas domésticos em 2019 (ABIPLA,2020).....	94
Figura 40 - Avaliação do Risco Residencial – Aplicação, manipulador.....	101
Figura 41 - Avaliação do Risco Residencial Pós-aplicação Aerossol.....	105
Figura 42 - Avaliação do Risco Residencial Pós-aplicação Líquido pronto para uso.....	105
Figura 43 - Avaliação do Risco Residencial Pós-aplicação Repelente Elétrico .....	105

Figura 44 - Avaliação do Risco Residencial - Co-exposição - Adultos .....	118
Figura 45 - Avaliação do Risco Residencial - Co-exposição – Crianças .....	119
Figura 46 - Avaliação do Risco Cumulativo Residencial - Crianças .....	120

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplo de como aplicar o RPF na ARC. ....	35
Tabela 2 - Conversão dos valores de TTC para utilização na matriz RISK21.....	42
Tabela 3 - Fatores de Modulação (FdM).....	52
Tabela 4 - Piretróides considerados na avaliação do risco e que formaram o GAC .....	64
Tabela 5 - Piretróides: <i>endpoint</i> , AD e RPF.....	67
Tabela 6 - Cálculo da Ingestão Máxima Teórica (IDTM) total de piretróides para a população brasileira.....	68
Tabela 7 - Piretróide: comprometimento da IDA – WHO e ANVISA.....	72
Tabela 8 - Piretróides: estimativa da ingestão máxima aguda (IMEA) e informações sobre resíduos.....	73
Tabela 9 - Estimativa da exposição combinada dos piretróides em uva, alface, couve e mamão que foram priorizados na avaliação do risco .....	85
Tabela 10 - Margem de Exposição (MOE) combinada dos Piretróides e %DRfA (deltametrina DRfA: 0,11 mg/kg pc dia; EPA, 2011).....	88
Tabela 11 - Piretróides e recomendações de uso considerados para a forma de aerossol .....	96
Tabela 12 - Piretróides e recomendações consideradas para a forma de líquido pronto para uso .....	97
Tabela 13 - Piretróides e recomendações de uso considerados para a forma de repelente elétrico .....	99
Tabela 14 - Vias de exposição, população e cenários considerados na avaliação do risco residencial para os piretróides .....	100
Tabela 15 - Aerossol: Estimativa da exposição do manipulador e caracterização do risco... ..	102
Tabela 16 - Líquido pronto para uso: Estimativa da exposição do manipulador e caracterização do risco .....	103
Tabela 17 - Repelente elétrico: Estimativa da exposição do manipulador e caracterização do risco .....	103
Tabela 18 - Aerossol - pós-aplicação.....	106
Tabela 19 – Cenários de exposição para líquido pronto para uso pós-aplicação .....	107
Tabela 20 - Repelente elétrico - pós-aplicação.....	107
Tabela 21 - Cenários de Co-exposicao .....	116
Tabela 22 - Estimativa da exposição combinada para adultos.....	117
Tabela 23 - Cálculo da estimativa da exposição combinada para crianças dos piretróides utilizados como aerossol e líquidos .....	119
Tabela 24 - Margem de Exposição (MOE) da exposição combinada dos Piretróides e %AEL para crianças expostas em ambiente doméstico (deltametrina AEL: 0,11 mg/kg p.c. dia; UNITED STATES, 2011). .....	121
Tabela 25 - Piretróides: avaliação do risco residencial dos cenários de exposição combinados .....	122
Tabela 26 - Avaliação do risco combinado dos cenários de co-exposição para adultos .....	122
Tabela 27 - Avaliação do risco cumulativa dos piretróides para a população adulta.....	125

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABAS – Associação Brasileira de Aerossóis e Saneantes

ABIPLA - Associação Brasileira de Indústria de Produtos de Higiene, Limpeza e Saneantes de Uso Doméstico e de Uso Profissional

AD – Absorção Dérmica

AEL – Nível aceitável de exposição

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APVMA - Autoridade Australiana para Pesticidas e Medicamentos Veterinários

ARC – Avaliação do Risco Cumulativo

BMD - Benchmark Dose

CI- Composto Indicador

cRfD – Dose de Referência Crônica

CRI - *Cumulative Risk Index*

CS – Coreoatetose e Salivação

CSSV – Canal de sódio sensível à voltagem

CETESB - Companhia Ambiental de São Paulo

DL<sub>50</sub> – Dose Letal 50

DRfA – Dose de Referência Aguda

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

EC – Comissão Europeia

ECHA - Agencia Europeia dos Produtos Químicos

EFSA - Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

EPA - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da America

EPA NZ - Autoridade de Proteção Ambiental neozelandesa

EPI - Equipamentos de Proteção Individual

FdM – Fator de Modulação

FOB - Bateria de Observação Funcional

FP – Formulação do Problema

GAC – Grupo de Avaliação Comum

GGTOX - Gerência Geral de Toxicologia

GHCOS - Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes

HESI - *Health and Environmental Sciences Institute*

HI – *Hazard Index*

HQ - *Hazard Quotients*

HR – *Highest Residue*

HR-P - *Highest Residue in processed commodity*

i.a. – ingrediente ativo

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDA – Ingestão Diária Aceitável

IDE – Ingestão Diária Estimada

IDTM - Ingestão Diária Máxima Teórica

IMEA - Ingestão Máxima Estimada Aguda

ILSI - *International Life Sciences Institute*

IPCS - *International Programme on Chemical Safety*

LD – Limite de Detecção

LMR – Limite Máximo de Resíduo

LOAEL – Nível mais baixo de efeito adverso observado (menor nível no qual se observa um efeito adverso)

LQ – Limite de Quantificação

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MOE – Margem de Exposição

MOE<sub>t</sub> – Margem de Exposição Total

NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*

NOEL – Maior Nível de dose sem efeito observado (maior dose na qual não se observa efeito)

NRC – *National Research Council*

OECD - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

p.c – peso corporal

PARA - Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos

PBPK - modelos farmacocinéticos baseado em fisiologia

PEF - *Potency Equivalency Factor*

PNCR - Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes

POD - Ponto de Partida

QR – Quociente de Risco

RfD – Dose de Referência

RfPI - *Reference Point Index*

RFP - *Relative Potency Factor*

SNC – Sistema Nervoso Central

SOP - Standard Operating Procedures

STMR – *Supervised Trial Median Residue*

STMR-P - *Supervised Trial Median Residue in processed commodity*

T – Tremores

TEF - *Toxic Equivalency Factor*

UF – Fator de Incerteza

WHO – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1. Avaliação do Risco.....	18
1.2. Avaliação do Risco através da dieta .....	23
1.3. Avaliação do Risco Residencial.....	25
1.4. Avaliação do Risco Agregado e Cumulativo .....	28
1.5. HESI – <i>Health and Environmental Sciences Institute</i> .....	36
1.6. RISK21 .....	36
1.6.1. RISK21: Avaliação do Risco Cumulativo.....	43
1.6.1.1.Etapa 1 - <i>Gatekeeper</i> .....	46
1.6.1.2.Etapa 2 – Formulação do Problema (FP) .....	47
1.6.1.3.Etapa 3 – Avaliação e coleta das informações de exposição e toxicidade ....	48
1.6.1.3.1.Estimativa da Exposição.....	49
1.6.1.3.2.Estimativa da Toxicidade .....	50
1.6.1.4.Etapa 4 – Aplicação da matriz RISK21 para avaliar o risco .....	50
1.6.1.5 Etapa 5 – Aplicação dos Fatores de Modulação .....	52
1.7. Piretróides.....	53
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>60</b>
1.1. Geral .....	60
1.2. Específicos.....	60
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>61</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>63</b>
4.1. Piretróides considerados na avaliação do risco e seus parâmetros.....	63
4.2. Avaliação do Risco Dietético Crônico.....	688
4.3. Avaliação do Risco Dietético Agudo .....	73
4.4. Avaliação do Risco Residencial.....	93
4.5 Avaliação do risco residencial cumulativa .....	115
4.6. Avaliação do Risco Cumulativa: Dieta e Residencial.....	123
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>128</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>133</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>149</b>
<b>ANEXO 1 – PRINCIPAIS PIRETRÓIDES SOB A FORMA DE AEROSSOL COMERCIALIZADOS NO BRASIL</b> .....	<b>150</b>

<b>ANEXO 2 – PRINCIPAIS PIRETRÓIDES SOB A FORMA DE LÍQUIDO PRONTO PARA USO COMERCIALIZADOS NO BRASIL.....</b>	<b>154</b>
<b>ANEXO 3 – PRINCIPAIS PIRETRÓIDES SOB A FORMA DE REPELENTE ELÉTRICO COMERCIALIZADOS NO BRASIL.....</b>	<b>156</b>
<b>ANEXO 4 – ALIMENTOS ANALISADOS NO PARA 2013-2015 E 2017-2019 E PIRETRÓIDES DETECTADOS NAS AMOSTRAS ANALISADAS.....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXO 5 – CÁLCULO DA INGESTÃO DIÁRIA MÁXIMA TEÓRICA (IDTM) DOS PIRETROIDES DE USO AGRÍCOLA.....</b>	<b>159</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os praguicidas são substâncias sintéticas ou naturais que tem a função de controlar, repelir e destruir pragas indesejadas, sendo utilizados para as mais diversas finalidades, como por exemplo, na agricultura, em ambientes domésticos e na saúde pública, para o controle de vetores, saúde humana e animal. (WHO, 1990; HORSACK et al., 2005; RIGHI; BERNARDI; PALERMO-NETO, 2008; COSTA, 2013)

Os seres humanos têm utilizado os praguicidas desde épocas muito remotas, sendo que alguns documentos históricos registram o uso destes agentes desde a antiga Civilização Egípcia (1500 a.c). Mas foi a partir do século XX que o uso dos praguicidas se tornou mais extensivo, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, com a introdução de agentes sintéticos como o inseticida organoclorado diclorodifeniltricloroetano (DDT) (RIGHI; BERNARDI; PALERMO-NETO, 2008; COSTA, 2013; MAKSYMIV, 2015).

O uso dos praguicidas trouxe muitos benefícios e vantagens para a proteção da população humana, animal e para a lavoura. Na agricultura, por exemplo, o uso dos praguicidas proporcionou a diminuição de perda nas lavouras e, como consequência, aumento da produtividade e disponibilidade de alimentos. No controle de vetores para a saúde pública, os praguicidas contribuíram para a redução do número de indivíduos infectados pelo mosquito da dengue e mortalidades relacionadas (WHO, 1990; POPP; PETŐ; NAGY, 2012; MAKSYMIV, 2015).

Notavelmente, os praguicidas exercem uma importante função e proporcionam uma significativa melhora da condição de vida das pessoas. No entanto, são agentes que não são apenas seletivos para seus alvos, podendo permanecer no ambiente como potenciais fontes de exposição para os seres humanos. Desta forma, a busca pelo uso seguro destes agentes tem sido de grande interesse para a comunidade científica e para autoridades regulatórias pelo mundo.

O processo de avaliação do risco é uma abordagem que tem sido muito utilizada, visando estabelecer o uso seguro de agentes químicos, sendo pertinente no caso dos praguicidas, ou seja, na identificação e quantificação dos potenciais efeitos adversos sobre a saúde humana em decorrência da exposição a um agente.

O processo de avaliação do risco tem evoluído ao longo do tempo. Por exemplo, no processo clássico da avaliação do risco, considera-se a exposição a um único agente ou via de exposição. No entanto, as pessoas podem estar expostas concomitantemente a diferentes agentes por diferentes vias. Desta forma, legisladores e pesquisadores têm debatido a respeito das melhores metodologias de avaliação do risco para determinar a segurança dos indivíduos na exposição combinada a agentes químicos.

## 1.1. Avaliação do Risco

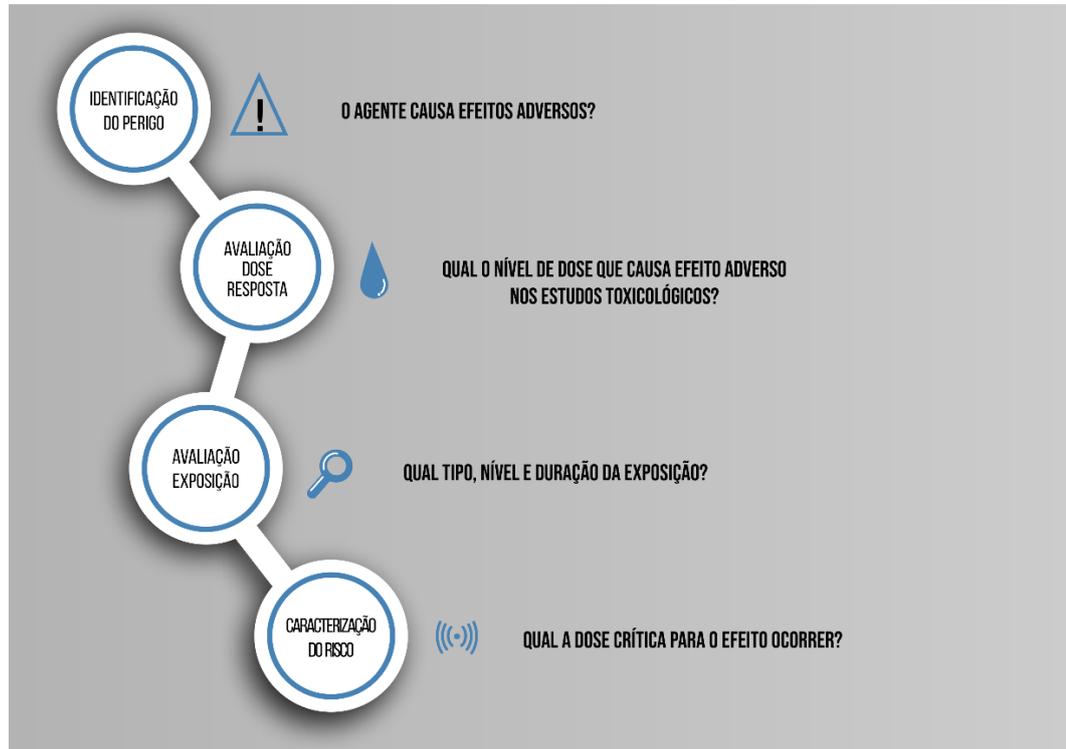
A avaliação do risco é a ferramenta mais adequada para proteger a população humana, pois se trata de um processo sistemático que considera quantitativamente tanto o perigo toxicológico como a exposição (NRC, 1983; FAUSTMAN; OMENN, 2001). A avaliação do risco usa as informações factuais disponíveis para definir os efeitos que resultam da exposição individual ou populacional a material ou circunstâncias “perigosas”.

É importante esclarecer alguns conceitos como perigo e risco porque estes têm impacto tanto na regulamentação das substâncias químicas como na percepção que a população desenvolve sobre a nocividade que determinado agente e/ou grupo químico pode exercer sobre sua vida diária. Esses conceitos vieram à luz em 1983, através de publicação do *National Research Council* (NRC), denominado “*Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*”, que propôs a sistematização do processo de avaliação do risco e a consequente gestão do risco encontrado (NRC, 1983).

O perigo é definido como o potencial que um agente tem de causar efeitos adversos em um sistema biológico, ou seja, trata-se de uma capacidade nociva intrínseca do agente. Havendo exposição a esse agente, o risco é definido como a probabilidade da ocorrência de um efeito adverso, dependendo da exposição ou nível de dose a que o sistema alvo foi submetido. Isto é, “exposição ou dose” são os fatores que ligam as entidades “perigo” e “risco”. Ambos são conceitos essenciais da avaliação do risco que, por sua vez, deve sustentar as ações regulatórias para uso do composto e segurança da população exposta a ele. Essas ações são baseadas em dois elementos distintos: a avaliação do risco e o gerenciamento do risco, essa segunda etapa da ação regulatória não sendo objeto do presente trabalho (NRC, 1983).

O processo de avaliação do risco consiste em quatro etapas que, em conjunto, fornecem bases científicas para as decisões a respeito do uso de agentes químicos e o gerenciamento do risco. A figura 1 apresenta estas 4 etapas.

**Figura 1 - Etapas da Avaliação do Risco**



Fonte: Elaboração da autora.

Na etapa da Identificação do perigo, o objetivo é verificar se o agente de interesse provoca ou não efeitos sobre a saúde e quais seriam eles. As informações que suportam esta etapa são derivadas de estudos toxicológicos em animais de experimentação, estudos *in vitro* ou de estrutura-atividade, além do uso de dados epidemiológicos. Um fator importante durante a identificação do perigo é a avaliação da qualidade e robustez das informações oriundas dos estudos toxicológicos. Protocolos internacionais e normas de boas práticas são importantes ferramentas que auxiliam nesta avaliação. Por último, para determinar se o efeito adverso representa um perigo para a saúde humana, ênfase deve ser dada ao peso da evidência das informações coletadas, como, por exemplo, se os efeitos observados nos estudos experimentais são similares entre as espécies ou se compostos estruturalmente relacionados apresentam similar toxicidade (NRC, 1983; BARNES et al., 1988; IPCS, 2000; FAUSTMAN; OMENN, 2001; EC, 2004; EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS, 2009; JARDIM; CALDAS, 2009; WHO, 2010; REYES, 2012).

A Avaliação dose-resposta determina a relação entre a magnitude da exposição e a probabilidade de ocorrência de efeitos. Nesta etapa, busca-se quantificar o perigo identificado na fase anterior e determinar a relação entre o efeito e a sua incidência. A quantificação do perigo permite que sejam derivados os *endpoints* (desfechos toxicológicos) que tenham

relevância para a avaliação do risco. Além disso, nesta etapa também são definidos os fatores de incerteza (UF) que, em geral, são usados para extrapolar os dados de animais de laboratório para os humanos (NRC, 1983; BARNES et al., 1988; IPCS, 2000; FAUSTMAN; OMENN, 2001; LEWIS et al., 2002; EC, 2003; CORRÊA et al., 2009; JARDIM; CALDAS, 2009; WHO, 2010; REYES, 2012).

A seleção de *endpoints* é uma etapa importante, pois são consideradas a disponibilidade dos dados de toxicidade e da relação dose-resposta para uma substância química, avaliadas dentro da abordagem do peso da evidência, com o intuito de se determinarem os efeitos relevantes e/ou pertinentes, bem como os níveis de dose (por exemplo, o NOAEL), para uso na avaliação do risco em questão. O NOAEL selecionado para a avaliação do risco deve ser protetor para os efeitos críticos, assim como para todos os outros *endpoints* relevantes observados no banco de dados toxicológicos (CANADA, 2007).

A seleção de *endpoints* que visa a identificação do efeito crítico deve ser realizada com critério científico. O avaliador deve considerar se o *endpoint* é de relevância para o homem, se a espécie selecionada é um bom modelo na extrapolação para humanos, se apresenta significância toxicológica e se foi observada progressão dos eventos que acarretam alguma lesão. Por último e não menos importante, deve-se considerar se a duração dos estudos experimentais apresenta relação e significância com o tempo de exposição humana (ECOBICHON, 1997; HAMERNIK, 2003; ROWLAND, 2004; CORRÊA, 2012).

Na avaliação do cenário da exposição por meio da dieta, existe um consenso na comunidade científica da adoção de valores de referência, sendo um deles a Ingestão Diária Aceitável (IDA) e Dose de Referência Aguda (DRfA).

A IDA, considerado um parâmetro toxicológico, pode ser definida como a quantidade máxima dos níveis de um contaminante no alimento que pode ser ingerido diariamente durante toda a vida de um indivíduo sem que este apresente qualquer efeito adverso. Esta estimativa é aceita internacionalmente e utilizada por diversas autoridades regulatórias, inclusive as brasileiras. Os Estados Unidos utilizam como parâmetro a estimativa de dose de referência crônica (cRfD). No entanto, a definição e o uso são os mesmos que a IDA (IPCS, 2000; CORRÊA, 2012; FAUSTMAN; OMENN, 2012; BRASIL, 2017a; 2019b).

A DRfA também é considerada um parâmetro toxicológico, que pode ser definida como a quantidade máxima de um contaminante no alimento que pode ser ingerida num período de 24 horas por um indivíduo sem que este apresente efeito adverso (FAO, 2002, BRASIL, 2017a; 2019a).

Na avaliação da exposição residencial, um dos valores de referência utilizado pode ser o Nível Aceitável de Exposição (AEL), que é uma estimativa do limiar de exposição de uma população a uma substância química e que provavelmente não apresentara efeitos adversos. O AEL pode ser estabelecido com base nos períodos de exposição relevantes, como por exemplo, aguda, e curto e longo prazos (ECHA, 2007a).

Sendo assim, é um consenso que o cenário e a duração da exposição são fatores determinantes para a condução de uma apropriada avaliação do risco. Uma detalhada avaliação dos dados toxicológicos das substâncias químicas deve ser realizada para a correta seleção do *endpoint* que melhor represente o cenário de exposição e sua duração. Em casos de exposição aguda, ou seja, um período de até 24 horas, idealmente os estudos toxicológicos devem contemplar doses únicas ou repetidas que demonstrem efeitos agudos relevantes, como por exemplo, o estudo de neurotoxicidade aguda. No entanto, para exposição de curto prazo, ou seja, exposição repetida por um período de até seis meses, o NOAEL pode ser selecionado com base em estudos de toxicidade repetida, como por exemplo, 28 e 90 dias em roedores. Para a exposição crônica, aquela que pode ocorrer repetidamente por um longo período, geralmente maior que seis meses, recomenda-se que os efeitos adversos avaliados sejam de relevância para este tipo de exposição. Em geral, são selecionados os estudos de longo prazo, como 2 anos em roedores (ECHA, 2007).

A etapa da caracterização do risco deve considerar também a seleção de fatores de incerteza. Conforme definido por Corrêa (2012, p. 5) e suportado pelas principais agências regulatórias, como por exemplo, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) (UNITED STATES, 2002) e WHO (2010), os fatores de incerteza podem ser utilizados como:

[...]a extrapolação interespécie e variabilidade intraespécie, cada um com valores padrão de 10 vezes. A extrapolação interespécie é projetada para responder à incerteza envolvida na extrapolação dos dados do animal para o homem. O fator de incerteza intraespécie é aplicado considerando a variabilidade potencial na susceptibilidade entre os membros da população humana, incluindo crianças. Na suposição de que são variáveis independentes, os fatores individuais são multiplicados (10 x 10), gerando um valor padrão de 100.

Os valores da dose de referência acima discutidos são, em geral, calculados pela divisão dos valores do NOAEL, por UF. O termo fator de incerteza denota fatores associados com extrapolação interespécie, variação intraespécie, uso de dose de nível mais baixo de efeito adverso observado (LOAEL) ao invés de NOAEL, extrapolação pela duração do tratamento e deficiências no banco de dados de referências utilizadas. O termo fator de segurança é reservado

principalmente para representar a gravidade de um efeito num determinado *endpoint* ou mesmo preocupações em relação à sensibilidade ligada à idade (CORRÊA, 2012; FAUSTMAN; OMENN, 2012).

Além da utilização dos valores de referência na caracterização do risco, existe uma abordagem amplamente utilizada na comunidade científica, conhecida como Margem de Exposição (MOE). A MOE faz uma comparação direta da exposição e toxicidade, sendo que esta abordagem não fornece valores de referência ou limites de exposição, mas serve primeiramente como um instrumento para a caracterização do risco. Os princípios para a seleção dos *endpoints* relevantes para o cálculo da MOE são os mesmos já discutidos para o estabelecimento dos valores de referência. Neste tipo de abordagem, o avaliador do risco deve concluir se a exposição a uma substância representa um nível de preocupação. Se a MOE é maior que o nível de preocupação determinado, portanto, a exposição será considerada aceitável. Se for inferior, o risco será considerado inaceitável, sendo necessárias medidas de refinamento e mitigação (ECHA, 2007). O cálculo da MOE é realizado conforme a fórmula a seguir:

(1)

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

A etapa de Avaliação da exposição busca determinar a extensão da exposição humana ao agente. O avaliador deve considerar fatores essenciais como duração e vias de exposição, magnitude e natureza da exposição. Em geral, como dito anteriormente, os cenários em que uma população pode estar exposta aos praguicidas seriam por meio da dieta, ocupacional e também pelo uso destes agentes em ambiente doméstico. Nesta etapa o avaliador pode utilizar abordagem probabilística ou determinística. Na abordagem probabilística, são utilizados valores de distribuição de exposição, variabilidade, probabilidade que um evento possa ocorrer, bem como incorpora fatores de incerteza. Este tipo de técnica, muito sofisticada, tem sido utilizada em níveis mais altos de refinamento dos dados na avaliação do risco. A abordagem determinística utiliza pontos de estimativa na equação de exposição, sendo utilizada para avaliações preliminares ou mesmo quando exigem alto grau de refinamento (NRC, 1983; IPCS, 2000; CORRÊA; ALONZO; FAUSTMAN; OMENN, 2001; TREVISAN, 2003c; EC, 2003; WHO, 1999; 2010b; 2010d; JARDIM; CALDAS, 2009; REYES, 2012).

Por fim, a etapa de Caraterização do risco descreve o risco humano quanto sua natureza e magnitude, incluindo consideração sobre a incerteza da avaliação. Em geral, nesta etapa são realizadas comparações entre os valores de referência estabelecidos para o agente químico com a estimativa da exposição dos cenários investigados. Na caracterização do risco, o avaliador deve descrever a incerteza em relação às informações disponíveis e à variabilidade que pode estar atrelada à exposição ou à resposta (NRC, 1983; IPCS, 2000; FAUSTMAN; OMENN, 2001; EC, 2003; WHO, 1999; 2010b; JARDIM; CALDAS, 2009; REYES, 2012).

A avaliação do risco pode ser conduzida para esclarecer os níveis de preocupação para diferentes cenários ou situações. Nesse trabalho, os cenários de exposição investigados foram limitados à dieta e ao uso dos praguicidas em ambiente doméstico. A avaliação do risco é um processo em constante desenvolvimento e vem se tornando cada vez mais complexo. Naturalmente, desde que foi proposto, esse sistema de avaliação do risco vem apresentando uma série de modificações para aumentar sua efetividade que, contudo, não alteraram sua concepção original (IPCS, 2000; EC, 2003).

## **1.2. Avaliação do Risco através da dieta**

A ingestão de resíduos através da dieta pode ser considerada uma das principais fontes que contribuem para a exposição da população em geral. Portanto, é muito relevante compreender os possíveis riscos associados a um determinado agente ou grupo de agentes químicos.

A avaliação da exposição por meio da dieta é realizada determinando a quantidade de resíduos do agente químico ingerido com os alimentos. A ingestão de resíduos presente em um determinado alimento é obtida multiplicando-se o nível de resíduo pela quantidade consumida daquele alimento, considerando o peso corpóreo da população avaliada. O propósito da avaliação da dieta pode levar em consideração a exposição aguda ou crônica. No entanto, as variáveis resíduos, consumo e peso corpóreo são comuns para ambas as avaliações (JARDIM; CALDAS, 2009).

Para a exposição crônica, a ingestão diária estimada (IDE) é resultante da somatória das ingestões de todos os alimentos que poderiam conter resíduos dos compostos sendo considerados na avaliação. No caso da exposição aguda, a avaliação é conduzida para culturas individuais tratadas com um único praguicida, sendo que nesta abordagem o propósito é avaliar

o risco da ingestão de um agente em altas concentrações, geralmente num período de 24 horas (WHO, 2009a; JARDIM, 2012; PAIS; VALÉRIO, 2015a; VALÉRIO, 2018;).

Segundo Valério (2018) vários índices podem ser usados para prever o consumo de resíduos de determinado praguicida:

- STMR – *Supervised Trial Median Residue*, que é a mediana dos resíduos encontrados em amostras provenientes de ensaios supervisionados em campo, expressa em mg/kg;
- STMR-P – *Supervised Trial Median Residue in processed commodity*, definida como a mediana dos resíduos encontrada em alimentos processados, expressa em mg/kg;
- HR – *Highest Residue*, definida como a maior concentração de resíduo encontrada nos alimentos provenientes de ensaios supervisionados em campo, expressa em mg/kg;
- HR-P – *Highest Residue in processed commodity*, maior concentração de resíduos encontrada em alimentos processados, expressa em mg/kg;
- LMR – Limite Máximo de Resíduo, quantidade máxima de resíduos de determinado praguicida legalmente aceita nos alimentos em decorrência da aplicação adequada conforme estabelecido na rotulagem do produto, desde seu plantio até o seu consumo, e é expresso em miligramas da substância por quilo de alimento (mg/kg).

O consumo de determinado alimento é um parâmetro imprescindível para a avaliação do risco da ingestão de resíduos pela dieta. Idealmente, os dados devem ser provenientes do local onde estão sendo conduzidas as avaliações. No Brasil, o consumo de alimentos pode ser obtido a partir de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), nos quais é apresentado o consumo alimentar domiciliar per capita (IBGE, 2004; 2011).

Na avaliação do risco crônico, o cálculo da ingestão é realizado pela multiplicação das concentrações de resíduos que podem ser derivadas dos índices de STMR, STMR-P ou LMR pela média diária de consumo per capita daquela determinada cultura. A partir deste cálculo é determinado o valor de Ingestão Diária Máxima Teórica (IDTM), definida como a quantidade máxima de resíduo diária de praguicida no alimento, expressa em mg/kg pc (FAO, 2003; BRASIL, 2019a).

Para a avaliação do risco agudo, são definidos os valores de Ingestão Máxima Estimada Aguda (IMEA), definida como a quantidade máxima estimada de resíduo de praguicida

ingerida durante um período de até 24 horas, expressa em mg/kg pc. Os dados de consumo da população devem ser levados em consideração bem como os índices de resíduos, para este cenário deve-se considerar o *Highest Residue* (HR) ou *Highest Residue in processed commodity* (HR-P) (FAO, 2003; PAIS; VALÉRIO, 2015a; BRASIL, 2019b).

A avaliação de segurança de uma praguicida tanto para ingestão crônica quanto para ingestão aguda é demonstrada quando a exposição não excede os valores de referências previamente definidos, como a IDA ou DRfA.

### **1.3. Avaliação do Risco Residencial**

Como os praguicidas são também utilizados como agentes no controle de praga em ambiente doméstico, não pode ser descartada a exposição dos seres humanos a estes tipos de produtos. Como mencionado anteriormente, a avaliação do risco é a principal ferramenta que determina o nível de segurança de uma substância e, para produtos de uso doméstico, não seria diferente.

No Brasil, um praguicida de uso residencial pode ser vendido diretamente ao consumidor, conhecido como produto de “venda livre”, bem como para profissionais que fazem o uso em ambiente doméstico ou comercial, conhecido como “produto de venda restrita”. Em geral, o produto de venda livre tem baixas concentrações do ingrediente ativo e deve ser disponibilizado ao consumidor final na forma pronta para o uso. Este tipo de uso, objeto deste trabalho, será referenciado como “produto de uso residencial e/ou doméstico”. Já os de venda restrita podem ser vendidos em forma concentrada, o que requer preparo e diluição de caldas para aplicação nos ambientes (BRASIL,2010).

Os praguicidas de uso residencial podem ser inseticidas, herbicidas, fungicidas ou raticidas e a aplicação pode ser realizada em ambiente interno ou externo como, por exemplo, um cômodo da casa ou na área externa, jardim/quintal. Existem várias formas disponíveis para a venda destes praguicidas, sendo as mais populares os inseticidas sob a forma de aerossol, iscas raticidas e para baratas, ou repelentes elétricos que, pelo calor, emitem vapores contendo praguicidas em cômodos da casa (DIEL; FACCHINI; DALLAGNOL, 2003, ABIPLA, 2020).

A avaliação da exposição para os produtos de uso residencial pode trazer certa complexidade pela variedade dos tipos de aplicação. Em alguns casos, estes produtos podem ser aplicados como agentes espaciais no controle de insetos voadores, bem como podem ser aplicados em fendas ou rachaduras ou em carpetes para o controle de pulgas. Em todos os casos,

o avaliador deve compreender a natureza da exposição, determinar potenciais vias e população exposta (WHITFORD et al., 2016).

O indivíduo que faz a aplicação do produto, em geral adulto, pode estar exposto aos resíduos dos praguicidas pelas vias dérmica e inalatória. Outro indivíduo com potencial exposição é aquele que reentra uma área previamente tratada com um praguicida, em geral adulto ou criança. Para este cenário as potenciais vias de exposição são dérmica, inalatória e oral (incidental – crianças) (UNITED STATES, 2012a; ECHA, 2013; WHITFORD et al., 2016).

Os principais fatores que podem influenciar durante a avaliação da exposição residencial são a frequência (única ou repetida) e duração da exposição (minutos ou horas), características dos produtos e suas propriedades físico-químicas, bem como a atividade dos indivíduos — uma situação que pode servir de exemplo é a de crianças que engatinham e brincam sobre pisos e carpetes, podendo inalar vapores emitidos destas superfícies com maior facilidade.

Desde 1997, a EPA tem avaliado a exposição da população que utiliza praguicidas para uso residencial. A EPA desenvolveu um documento com orientações de como avaliar a exposição destes produtos, intitulado *Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessment* (SOP). O SOP fornece uma metodologia determinística para avaliar a exposição, incorporando em seus modelos os principais cenários de exposição da população americana e procedimentos estatísticos. Por ser uma metodologia baseada em cenários, são fornecidas planilhas com algoritmos e unidades de exposição para que então sejam realizados os cálculos para cada um dos cenários. A metodologia também recomenda que as exposições, ao final, sejam agregadas (UNITED STATES, 2012a).

As metodologias disponíveis no SOP são relevantes para avaliar exposições de curta (até 30 dias), média (30 dias a 6 meses) e crônica (> 6 meses) duração; e abrange diversas populações, adultos e crianças de diferentes idades, como por exemplo, crianças < 2 anos ou de 3 a 6 anos de idade, entre outros. Embora o SOP não compreenda exposições agudas, a metodologia para curta duração pode ser considerada e utilizada como substituta.

Os cenários cobertos pelo SOP incluem os de gramado e campos de golf, jardins, repelentes, *fogging*, pets, tintas e preservativos, ambiente interno e externo. Importante mencionar que são estimadas as exposições do indivíduo que manipula o produto e aquele que reentra a área tratada, denominada como: pós- aplicação dérmica, pós- aplicação inalatória e pós-aplicação oral (UNITED STATES, 2012a).

A EPA, na caracterização do risco, utiliza o cálculo da MOE que é a razão do nível de efeito adverso, ou Ponto de partida (POD) pela estimativa da exposição. O risco é considerado aceitável quando a MOE estimado for superior ao nível de preocupação previamente estipulado. Destaca-se que a EPA recomenda que as exposições residenciais sejam agregadas. A equação, a seguir, indica a caracterização do risco usando a MOE como parâmetro.

$$MOE_{agregado} = 1(1/MOE_{dérmico}) + (1/MOE_{inalatório}) + (1/MOE_{oral}) \quad (2)$$

Na Europa, todos os produtos destinados ao uso residencial no controle de pragas são enquadrados como biocidas e antes de serem comercializados devem ser avaliados pela Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA). A agência europeia utiliza uma abordagem baseada na avaliação do risco para demonstrar a segurança destes produtos. Desde 2013, está em vigor um documento que fornece requisitos e metodologias para a avaliação do risco destes tipos de produtos (EC, 1998; ECHA, 2013).

Similar a EPA, o guia da ECHA abrange a população que manipula e reentra a área tratada, considera como relevantes as exposições dérmica, inalatória e oral. No entanto, o ECHA fornece orientações para a avaliação ocupacional, o que não abrange o documento do EPA. Para estimar a exposição de praguicidas para uso residencial o ECHA recomenda o uso do ConsExpo, um software que contém um conjunto de modelos que permitem estimar e avaliar a exposição de produtos que são utilizados em ambientes internos. O software de domínio público contém fichas técnicas para cada tipo de cenário de uso incorporando unidades de exposição e cálculos estatísticos. Em geral as fichas técnicas fornecem cenários e parâmetros padrões que servem como ponto de partida para a estimativa da exposição (RIVM, 2006, 2014b; ECHA, 2013).

Para a caracterização do risco, o ECHA utiliza valores de referência, conhecidos como AEL que são estabelecidos nas fases iniciais do processo de avaliação do risco. Em seguida, é realizada uma comparação do AEL com os níveis de exposição estimados, sendo que o uso é considerado aceitável se a exposição não exceder o AEL.

No Brasil, não estão disponíveis metodologias ou dados de exposição que reflitam o cenário nacional, portanto, na ausência de modelos nacionais, os guias da EPA e ECHA são opções a serem utilizadas para a construção e o entendimento do risco da população brasileira quando expostos a produtos de uso residencial.

#### **1.4. Avaliação do Risco Agregado e Cumulativo**

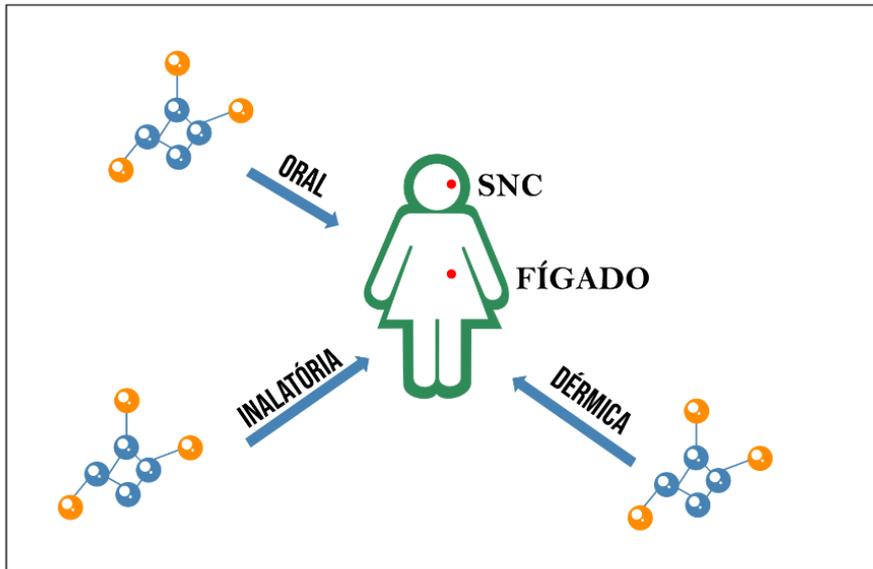
Os avaliadores têm considerado que além da identificação do perigo e caracterização do risco de substâncias únicas, a avaliação de exposições combinadas por diversas vias e agentes se tornou importante, particularmente porque traduz as circunstâncias reais de exposição das populações humanas. Este cenário pode ser caracterizado principalmente por duas ferramentas de avaliação do risco. A primeira conhecida como risco agregado e a segunda como risco cumulativo. Importante destacar que ambas as metodologias aplicam as quatro etapas de avaliação do risco acima mencionadas.

A avaliação do risco agregado é definida como a soma do risco associado a exposição a um único agente químico por diversas vias e rotas de exposição. Em geral, a natureza da exposição agregada é originada pela exposição do uso de praguicidas em ambiente agrícola, residencial ou mesmo pela presença de resíduos em água. As potenciais vias de exposição como a dérmica, oral e inalatória são agregadas no fim do processo de avaliação do risco, permitindo ao avaliador uma visualização precisa a respeito da contribuição total das exposições e possíveis níveis de preocupação que o agente químico pode proporcionar ao indivíduo. (UNITED STATES, 2001, IPCS, 2009; LENTZ et.al, 2015; OECD, 2018a). A figura 2 ilustra um exemplo de exposição agregada

A caracterização do risco pode ser realizada pela abordagem da MOE agregada, conforme discutido anteriormente, ou mesmo pela soma das exposições e direta comparação com os valores de referência estabelecidos, como por exemplo, o AEL em cenário residencial.

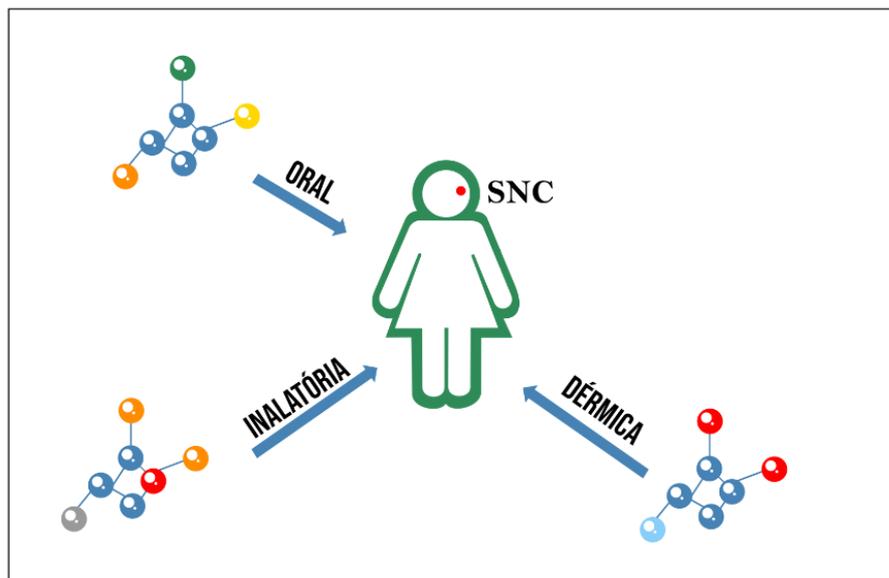
A EPA, define risco cumulativo como o risco combinado de exposições agregadas a múltiplos agentes. Além disso, entende que a avaliação do risco cumulativo (ARC) como uma análise, ou seja, caracterização e possível quantificação de risco combinado para a saúde humana e ou ao meio ambiente (UNITED STATES, 2002). A Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) define a avaliação do risco combinado como exposição simultânea de uma população a agentes químicos que compartilham o mesmo modo de ação (EFSA, 2008a). A figura 3 ilustra as exposições cumulativas a diferentes agentes químicos que atuam em um mesmo órgão-alvo.

**Figura 2 - Avaliação do Risco Agregada**



Fonte: Adaptado de UNITED STATES, 2020a.

**Figura 3 - Avaliação do Risco Cumulativa**



Fonte: Adaptado de UNITED STATES, 2020a.

De acordo com as definições das principais agências mundiais, fica evidente que ambas consideram a importância da avaliação do risco cumulativo e, reconhecendo que o processo é multifacetado, propuseram protocolos guias para a realização da ARC. Estes protocolos fornecem um modelo conceitual para identificar os elementos fundamentais para avaliar o risco

cumulativo de exposições combinadas a agentes químicos potencialmente nocivos (MORETTO et al., 2016).

Atualmente, não existe um consenso harmonizado a respeito das abordagens para a condução da ARC. Em geral, os agentes químicos são agrupados com base em similaridade estrutural, toxicidade comum e co-exposição da população a estes compostos. Uma característica da ARC é a formação do Grupo de Avaliação Comum (GAC), que é definido como um grupo de agentes químicos que apresentam características similares que o permitem agrupar, pela estrutura química, mecanismo de toxicidade ou efeito adverso. Para a quantificação do risco cumulativo, a comunidade científica considera que a combinação da exposição dos agentes químicos pode exercer uma resposta que aumente ou diminua a toxicidade uns dos outros sendo a premissa fundamental para a apropriada condução do ARC (UNITED STATES, 2002; EFSA, 2008a; OECD, 2018a).

Em 2003, o EPA (2003e) publicou um documento “*Framework for Cumulative Risk Assessment*”, cujo objetivo principal foi promover um entendimento e padronização acerca da metodologia de ARC entre os seus programas de avaliação. Neste protocolo, a agência descreve os principais conceitos e etapas da ARC que foram resumidas por Williams, Dotson e Maier (2012), da seguinte forma:

1. Planejamento, definição do escopo da avaliação do risco e formulação do problema (FP) - consiste no estabelecimento das propostas, objetivos, e escopo da avaliação, como resultado são desenvolvidos como referência um mapa conceitual e plano de análise;
2. Análise – integração do perigo dos agentes, exposição e dose-resposta para caracterizar os efeitos combinados dos múltiplos agentes, e desenvolver perfis e estimativas de exposição cumulativa;
3. Interpretação e caracterização do risco – descrição de hipóteses, limitações e incertezas associadas com a avaliação do risco, visando interpretar a estimativa do risco cumulativo no contexto da sua significância e confiabilidade.

A EPA reconhece que a condução de ARC nos moldes clássicos requer extensivos recursos, número massivo de dados toxicológicos e exposição, bem como sofisticadas modelagens. No entanto, a agência americana acredita que nem todas ARC precisam ser conduzidas neste nível de profundidade, recomendando que uma avaliação preliminar conduzida em etapas, ou seja, em camadas crescentes de refinamento, pode ser perfeitamente aplicável nesta temática (MEEK et. al 2011; UNITED STATES, 2016a).

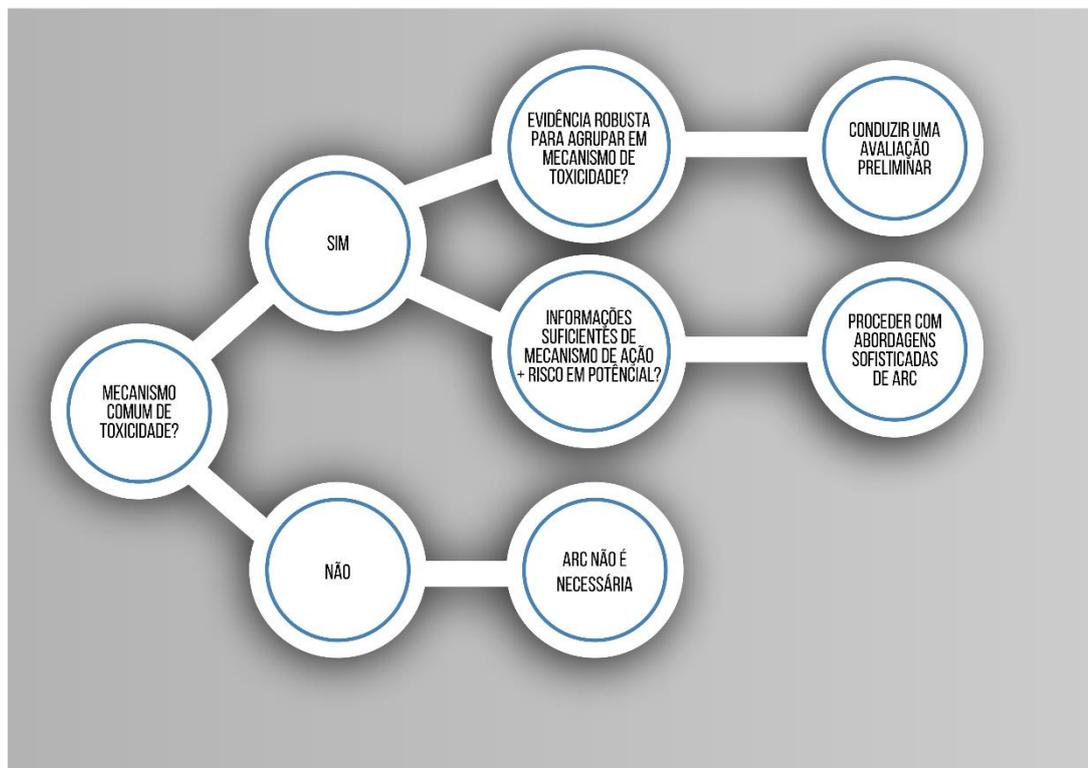
A abordagem da EPA para a condução da ARC norteia-se principalmente pela identificação do mecanismo comum de toxicidade do grupo dos agentes químicos avaliados. Nesta etapa, o avaliador deve identificar o efeito tóxico comum dos agentes que compartilham o mesmo mecanismo de toxicidade. Fatores como relação estrutura-atividade dos compostos, mecanismo de ação praguicida, perfil toxicológico e efeito tóxico comum são cruciais para o agrupamento dos agentes (UNITED STATES, 1999, 2002; 2016a).

Os esforços para a condução de uma ARC preliminar pela EPA culminaram na publicação do protocolo que fornece orientações de como conduzir uma avaliação do risco cumulativo preliminar utilizando como referência todo conhecimento existente e disponível dos agentes investigados. As informações consideram que os praguicidas sejam agrupados de acordo com seu mecanismo de toxicidade, o que pode determinar a necessidade ou não da condução da ARC. Os parâmetros aplicados neste protocolo se baseiam em premissas altamente conservadoras, pois não consideram, por exemplo, aspectos temporais, sazonalidade ou probabilísticas de co-exposição, focando principalmente em pontuais estimativas de exposição, em geral, por abordagem determinística. Segundo o EPA, se a ARC preliminar não exceder o nível de preocupação estipulado, não são necessários investimentos e recursos adicionais para refinamento da avaliação. A figura 4 ilustra as etapas propostas para a condução de uma ARC preliminar proposta pela EPA (UNITED STATES, 2016a).

A EPA tem sido pioneira em incorporar a ARC no processo de avaliação de praguicidas. No período de 2006 a 2011, a agência estabeleceu cinco grupos de praguicidas que compartilham mecanismo comum de toxicidade e conduziu a ARC para tais agentes. Entre eles podemos destacar: organosforados, triazinas, cloroacetanilida, carbamatos e piretróides (UNITED STATES, 2006a, 2006b, 2006c, 2007, 2011).

A EFSA também tem desenvolvido metodologias para a condução de ARC para lidar com preocupações relacionados a ingestão de resíduos de praguicidas pela dieta. Similarmente à EPA, autoridade europeia, incorporou em seus protocolos os princípios de FP, avaliação da exposição, perigo e, por fim, a caracterização do risco incluindo análises de incerteza. Além disso, também defende que uma avaliação em fases pode ser aplicável em muitos casos e, se demonstrado risco aceitável nas etapas iniciais, ou seja, com suposições simples e premissas conservadoras, evitaria gastos de recursos e esforços, possibilitando ao avaliador que focasse em pontos que fossem relevantes para a segurança da população (EFSA, 2019a).

**Figura 4 - Processo de ARC preliminar proposto pela EPA**



Fonte: Elaboração da autora.

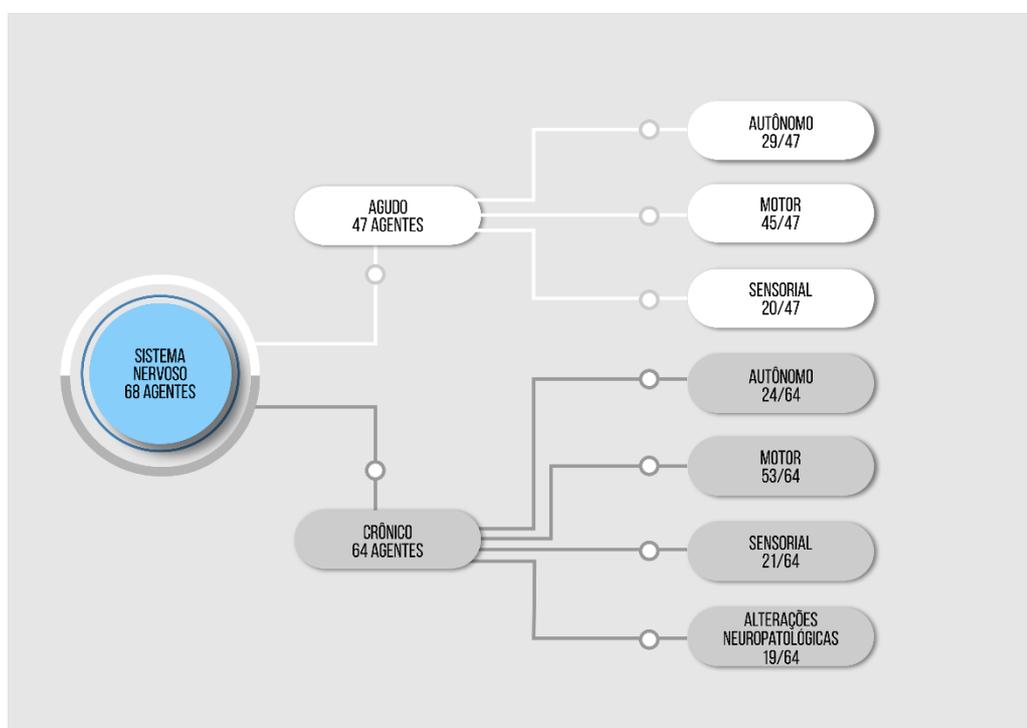
A metodologia da EFSA para o agrupamento dos praguicidas considera uma abordagem em fases, sendo que inicialmente deve-se considerar os efeitos toxicológicos nos órgãos alvos, em seguida, deve ser realizado um refinamento, considerando as alterações fenotípicas ou patológicas destes efeitos, para então serem considerados o mecanismo de ação e de toxicidade comum entre os agentes (EFSA, 2013; 2019a).

Utilizando esta abordagem, a EFSA concluiu duas ARC, consideradas pela agência como piloto. Foram investigados os efeitos crônicos sobre a tireoide de quase 130 praguicidas de diferentes classes, bem como os efeitos agudos sobre o sistema nervoso central de 68 agentes, sendo que em todas as avaliações ficou demonstrado risco aceitável para a população europeia (EFSA, 2013; 2019b).

A abordagem utilizada pela EFSA traz para processo de ARC um certo grau de complexidade, como pode ser evidenciado pelo agrupamento dos praguicidas que exercem respostas sob o sistema nervoso central (SNC) (EFSA, 2013). Num primeiro momento, a agência focou nos principais alvos e priorizou a divisão do SNC em áreas funcionais, como motor, sensorial e autônoma. Na sequência, considerou os efeitos neuroquímicos e neuropatológicos que estes agentes poderiam exercer. Um total de 68 substâncias foram

identificadas e tiveram seus efeitos divididos de acordo com a temporalidade, sendo agudo ou crônico. Embora a EFSA apresente uma ARC em etapas, não ficam evidentes os critérios para inclusão dos efeitos das substâncias nos grupos, como, por exemplo, se os efeitos são evidenciados em altas doses ou são secundários ao tratamento. A figura 5 ilustra o número de agentes identificados, os efeitos sobre cada função do SNC e as doses ou concentrações dos praguicidas que exercem tais efeitos.

**Figura 5 – Exemplo de esquema ilustrativo do agrupamento realizado pelo EFSA para as substâncias que atuam no SNC (EFSA, 2013)**



Fonte: Elaboração da autora.

Independentemente da abordagem adotada para ARC, as metodologias para quantificar o risco são comuns para todas as situações. Em geral, as metodologias incorporam a soma das exposições aos agentes químicos e normalizam a potência de cada agente. As principais metodologias são discutidas a seguir e foram principalmente embasadas na publicação do EFSA (2008b).

1. HI (*Hazard Index*): definido como a soma dos HQ (*Hazard Quotients*), ou seja, é a razão entre a exposição e os valores de referência para cada um dos agentes avaliados que então são somados. O risco é considerado aceitável quando o HI é menor que 1. A equação 3 apresenta o racional do cálculo do HI

(3)

$$HI = \frac{Exp1}{VR1} + \frac{Exp2}{VR2} etc$$

2. RfPI (*Reference Point Index*): definida como a soma das exposições de cada praguicida expresso como a fração de seus respectivos RfPI. Quando o RfPI multiplicado pelo fator de incerteza do grupo for menor que 1 o risco combinado pode ser considerado aceitável. A equação 4 representa o cálculo do risco combinado pelo RfPI.

(4)

$$RfPI = \frac{Exp1}{RfPI1} + \frac{Exp2}{RfPI2} etc$$

3. MOE<sub>T</sub> (MOE Total): é calculado pela soma de cada MOE. A MOE<sub>T</sub> deve ser sempre superior ao nível de preocupação previamente definido no processo de avaliação do risco. A seguir, a equação 5 que representa o cálculo da MOE<sub>T</sub>.

(5)

$$MOET = \frac{1}{(1/MOE1) + (1/MOE2)}$$

4. CRI (*Cumulative Risk Index*): O índice de risco de um agente químico pode ser estimado ou pela divisão da MOE pelos fatores UF ou pela divisão do valor de referência pela exposição. O CRI é recíproco a soma dos HQ. Quando o CR é maior que 1 o risco combinado é considerado aceitável.
5. TEF (*Toxic Equivalency Factor*) /PEF (*Potency Equivalency Factor*) / RFP (*Relative Potency Factor*): expressa a razão da potência de um dado agente químico que pode variar entre os demais que pertencem ao GAC. Para estimar o risco cumulativo do GAC, a potência de cada composto deve ser apresentada dentro de uma escala comum, de modo que exposição possa ser normalizada. As metodologias requerem que um Composto Indicador (CI) seja selecionado. Em geral, o CI é selecionado com base na dose-resposta, robustez e qualidade de seus dados. A tabela 1 apresenta um exemplo como RPF pode ser utilizado.

**Tabela 1 - Exemplo de como aplicar o RPF na ARC.**

<b>Compostos</b>	<b>NOAEL (mg/kg pc)</b>	<b>RPF (a)<sup>1</sup></b>	<b>Exposição (mg/kg pc dia) (b)</b>	<b>Exposição em relação ao CI (a x b)</b>
I	76,30	0,19	0,004	0,0008
II	14,3	1,01	0,005	0,005
<b>CI</b>	<b>14,5</b>	<b>1,0</b>	0,008	0,008
<b>Total da Exposição equivalente a ser comparado com CI</b>				<b>0,021</b>

1: NOAEL( de cada composto)/NOAEL (CI)

No Brasil, não estão disponíveis procedimentos publicados por autoridades regulatórias para a ARC. Em 2017, na Nota Técnica 02/2017, a ANVISA (BRASIL, 2017a), divisão da Gerência Geral de Toxicologia (GGTOX), reconheceu que o tema é de grande relevância no que se refere a resíduos de praguicidas em alimentos. Alguns avanços neste tema foram realizados pela ANVISA (BRASIL, 2019a), como parte do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). A agência conduziu uma ARC aguda através da dieta, considerando os resíduos detectados nas culturas monitoradas e concluiu que a exposição cumulativa não excedeu a DRfA para qualquer um dos grupos químicos avaliados (BRASIL, 2019a).

No processo de ARC, é de extrema relevância a etapa de agrupamento dos agentes químicos. Os efeitos devem estar sempre relacionados à exposição, ser específicos ao órgão-alvo e demonstrar que são adversos. O critério do peso da evidência deve estar presente em todas as etapas do processo, indicando que o órgão-alvo é realmente afetado. Além disso, deve demonstrar que tem relevância para a saúde humana.

Tanto em exposições a únicos agentes químicos como combinadas é consenso que a avaliação do risco é um processo sistemático que visa quantificar e caracterizar o risco destes agentes garantindo a segurança da população exposta. As abordagens para ARC não estão harmonizadas internacionalmente, o avaliador pode optar em conduzir avaliações por critérios mais complexos como aqueles determinados pela EFSA, ou por critérios mais utilizados na comunidade científica, que incorpora o mecanismo comum de toxicidade alinhado com os princípios do EPA. No Brasil ainda não estão estabelecidos critérios próprios para uma ARC, e publicações neste tema ainda são limitadas. Para uma melhor compreensão a respeito da exposição da população brasileira, é imprescindível que mais pesquisadores se engajem no tema e proponham metodologias adequadas para a caracterização do risco.

As abordagens em fases estabelecidas pelas agências permitem diminuir a complexidade do processo de ARC, possibilitando conduções de avaliações preliminares sob premissas altamente conservadoras. Neste âmbito, algumas metodologias e propostas vêm se destacando, entre elas a proposta do RIKS21, que incorpora uma abordagem em fases, com foco principal na FP, o que pode determinar ou não a necessidade de ARC. O RISK21 visa utilizar todo o conhecimento existente em relação aos agentes, permitindo ao avaliador do risco focar e priorizar recursos e esforços em processos que têm maior potencial para proteger a saúde pública.

### **1.5. HESI – *Health and Environmental Sciences Institute***

O *Health and Environmental Sciences Institute* (HESI) é uma instituição sem fins lucrativos fundada em 1989 que tem como objetivo atuar de maneira colaborativa com órgãos não governamentais, universidades, indústria e autoridades regulatórias na promoção de discussões e soluções a respeito de problemas de saúde pública e ambiental (HESI, 2021a).

Atualmente, a instituição conta com a parceria de mais de 250 organizações públicas e privadas ao redor do mundo que contribuem de maneira efetiva em seus programas científicos, entre elas a Universidade de São Paulo.

A instituição encoraja o desenvolvimento de pesquisas que sejam significativas, endereçando questões pertinentes e de relevância prática, tanto para a saúde como para o ambiente, de forma estruturada para tomada de decisões. Os resultados dos programas apoiados pelo HESI são facilmente implementáveis e visam melhorar globalmente a saúde humana e o ambiente. O RISK21 está entre as iniciativas promovidas pelo HESI, que visa desenvolver uma abordagem científica, transparente e eficiente dentro do processo de avaliação do risco (HESI, 2021a).

### **1.6. RISK21**

O HESI desenvolveu uma abordagem baseada nos princípios do RISK21, que é o objeto de discussão deste trabalho (PASTOOR et al., 2014; MORETTO et al., 2016). É essencial contextualizar os princípios do RISK21 e sua importância no processo de avaliação do risco.

A abordagem proposta pelo HESI é em fases e fundamentada em princípios que abrangem a FP e utiliza uma abordagem orientada pela exposição, obtenção e utilização dos

dados existentes que fundamentam as decisões acerca da segurança da saúde humana. Finalmente, fornece uma abordagem que incorpora as estimativas de exposição e toxicidade e suas incertezas, que irão nortear o processo de tomada de decisão (PASTOOR et al., 2014). Para utilizar a abordagem do RISK21, a etapa da FP é crucial e uma das mais importantes dentro do processo de avaliação do risco. Via de regra, a FP é uma etapa em que é estabelecida a proposta, o escopo, e o plano para coletar e avaliar as informações das substâncias em pesquisa que auxiliarão no uso eficiente dos recursos em cada fase do processo de avaliação do risco (EMBRY et al., 2014; PASTOOR, 2014). Essa etapa é fundamental na proposta de ARC utilizando a abordagem do HESI (MORETTO et al., 2016; SOLOMON et al., 2016).

A etapa da FP define o cenário para a avaliação do risco, identifica as informações existentes sobre as substâncias em pesquisa, a ocorrência e/ou uso, a via de exposição, a população humana a ser considerada e a natureza do risco a ser avaliada, entre outros itens relevantes (EMBRY et al., 2014; SAUVE-CIENCIEWICKI et al., 2019). De maneira geral, esta etapa auxilia o avaliador a estabelecer e responder questões fundamentais sobre o que já é conhecido a respeito do problema e mesmo lacunas a serem preenchidas. Importante mencionar que a etapa FP não é fixa e pode ser revisitada e refinada sempre que o avaliador julgar necessário.

Outro aspecto fundamental do RISK21 é a utilização das informações existentes a respeito das substâncias. Atualmente, é possível conduzir as avaliações de agentes químicos com base em similaridades. Por exemplo: agrupar por semelhanças estruturais, potencial de toxicidade, modo de ação e características de exposição. Ao coletar e explorar o vasto conhecimento adquirido sobre as substâncias químicas já testadas experimentalmente, é possível extrapolar este conhecimento para outras substâncias para as quais existem poucas ou nenhuma informação disponível (EMBRY et al., 2014; PASTOOR et al., 2014). Este tipo de abordagem subsidia a tomada de decisão, permitindo o foco da geração de dados específicos e estritamente necessários, o que está em linha com os princípios de bem-estar animal.

Conforme mencionado, o RISK21 é orientado pela exposição, ou seja, a etapa da FP deve estar focada nos cenários de exposição de maior nível de preocupação. O RISK21 enfatiza o papel crucial de estimar a exposição humana o mais cedo possível na avaliação do risco. As estimativas de exposição orientam o desenvolvimento de informações sobre toxicidade e caracterizam a segurança humana. Em qualquer caso, o risco não pode ser avaliado sem o conhecimento adequado da exposição e da população exposta (PASTOOR et al., 2014).

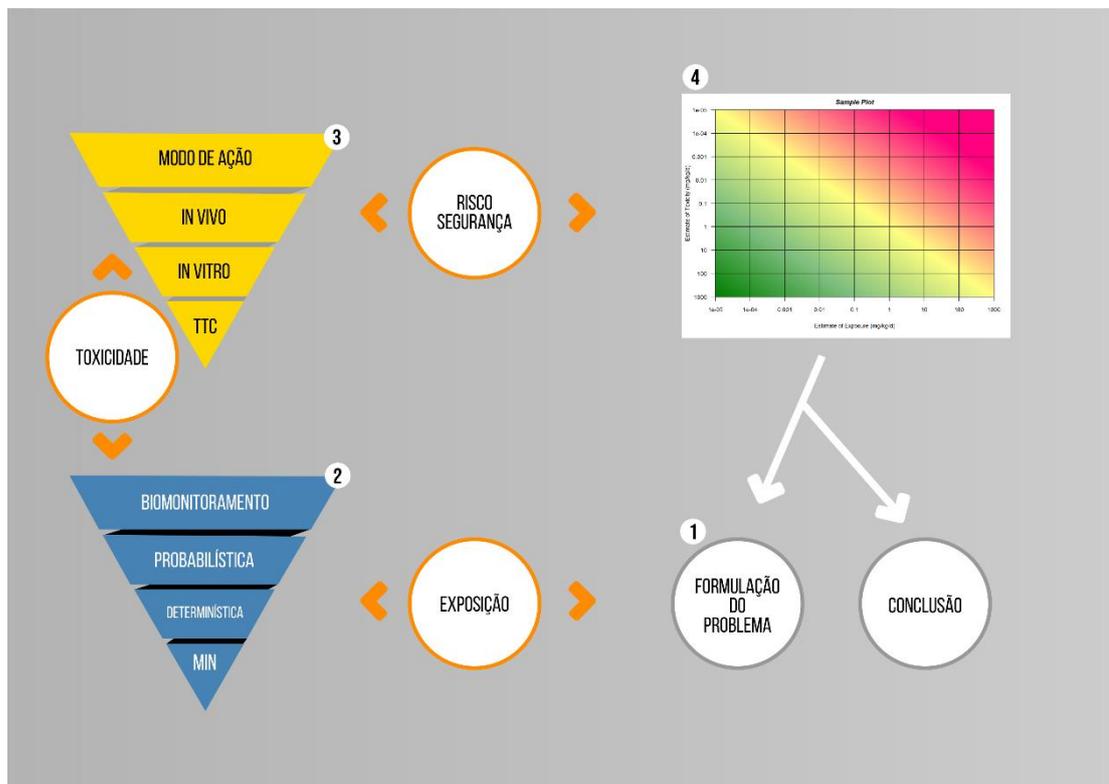
O RISK21 utiliza uma abordagem em fases estruturadas tanto para exposição quanto para a toxicidade. A vantagem é que permite a otimização dos recursos limitados e estabelece

critérios para o uso das informações que serão consideradas na tomada de decisão. É relevante e desejável obter o máximo de informação possível antes da tomada de decisão pelo avaliador do risco em relação à proteção da saúde humana. No entanto, muitas vezes isto pode levar a utilização inapropriada dos recursos e pode atrasar a tomada de decisão. Assim, é primordial utilizar uma abordagem com critérios embasados em julgamento científico que auxiliem na geração de dados, quando estes são realmente necessários (EMBRY et al., 2014; PASTOOR et al., 2014, WOLF et al., 2015a; MORETTO et al., 2016).

Meek et al. (2011) também concordam que uma abordagem em fases é fundamental para acelerar o processo de avaliação do risco cumulativo. O ponto fundamental que norteia o processo de ARC discutido pelos autores é a etapa da FP, aqui anteriormente discutida. Geralmente, a primeira fase começa com hipóteses simples, mas altamente conservadoras, tanto para a exposição e quanto para a toxicidade. Tais hipóteses são refinadas e substituídas por dados e modelos cada vez mais detalhados e sofisticados apenas quando necessário. Assim, se não houver motivo para preocupação com base na avaliação no nível inicial usando padrões conservadores, nenhum recurso adicional deve ser investido. No entanto, se os resultados de uma avaliação inicial forem conservadores, indicando risco excessivo, a avaliação é refinada, incorporando dados adicionais e modelos mais precisos.

De acordo com os princípios que fundamentam o RISK21, foi desenvolvido pelo HESI uma espécie de roteiro que expressa de maneira visual e ilustrativa a interseção de exposição e toxicidade em uma matriz que identifica claramente o grau de risco e nível de preocupação acerca da segurança da população. A figura 6 apresenta o roteiro ilustrativo do RISK21 e seus princípios. Este diagrama é uma representação esquemática da ferramenta, os triângulos invertidos para exposição e toxicidade representam os recursos necessários para investimento em cada etapa.

**Figura 6 - Roteiro para avaliação com base nos princípios do RISK21**



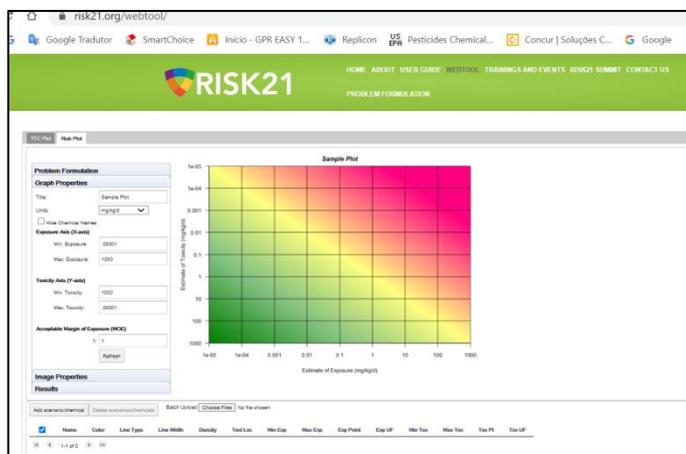
Fonte: Adaptado de PASTOOR et al., 2014.

Onde:

1. Formulação do problema
2. Estimativa de exposição
3. Estimativa de toxicidade
4. Matriz

A ferramenta do RISK21 é de domínio público e pode ser acessada pela internet (<https://risk21.org/webtool/>), conforme ilustrado na figura 7. O uso da matriz é muito simples e intuitivo. A ferramenta permite ao avaliador decidir qual abordagem que será aplicada na avaliação do risco, que pode ser “*Risk Plot*”, onde são inseridos os dados de exposição e toxicidade na matriz; ou “*TTC Plot*”, geralmente utilizada em avaliações preliminares de vários agentes considerando limiares de exposição previamente definidos. A seguir, são apresentadas informações suficientes para compreensão das abordagens que o avaliador pode selecionar.

**Figura 7 – Ferramenta do RISK21 disponível em web**

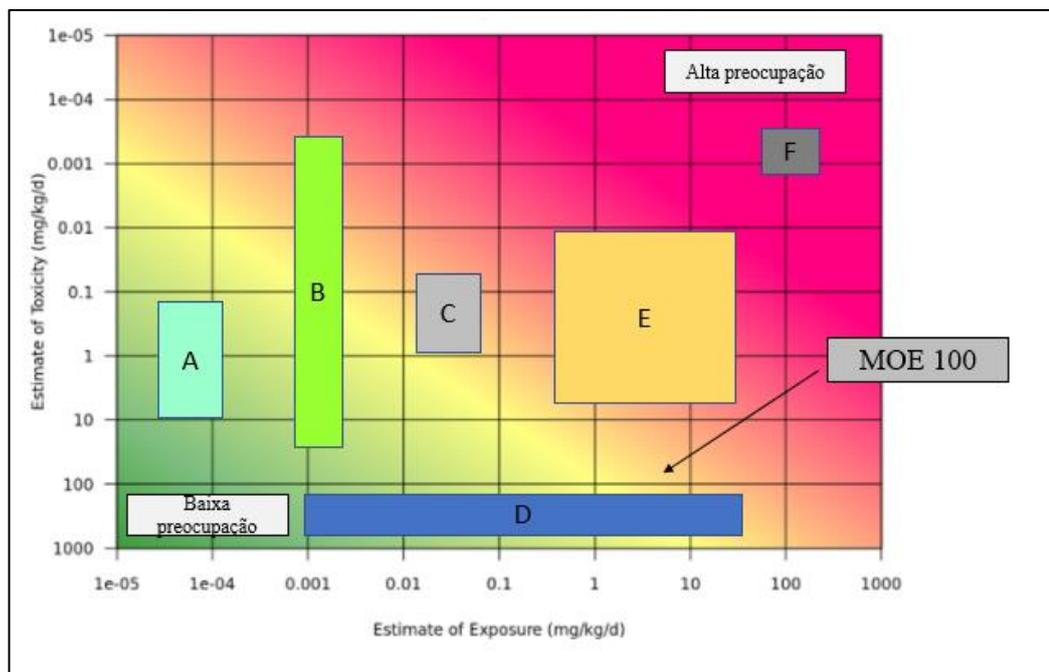


Fonte: HESI, 2021b.

Inicialmente, se o avaliador optar pelo “*Risk Plot*”, ao utilizar a matriz do RISK21 é imprescindível que sejam estabelecidas as unidades de exposição e toxicidade que devem ser as mesmas porque juntas produzem a estimativa do risco. Um parâmetro fundamental a ser considerado na utilização da matriz é a decisão a respeito da MOE aceitável. As informações a respeito do agente ou cenário investigados devem ser inseridas bem como fornecidas as informações de toxicidade e exposição nos campos relacionados. A matriz instantaneamente atualiza cada inserção de dados, desta forma, o avaliador rapidamente visualiza o risco dos seus agentes.

A matriz está dividida em zonas coloridas que definem os níveis de preocupação. A área verde pode ser definida como “Baixa Preocupação” e a área vermelha como “Alta preocupação”. A linha amarela que divide a matriz refere-se a MOE. A figura 8 ilustra um exemplo de como a matriz pode ser utilizada e interpretada. Neste exemplo, são fornecidos 6 agentes químicos hipotéticos. Nota-se que as substâncias estão distribuídas na matriz em diferentes níveis de preocupação. Por exemplo, o agente A tem baixa toxicidade e exposição e o risco foi considerado aceitável, neste caso não seriam necessários investir mais recursos para este agente. Por outro lado, o agente E apresenta alta toxicidade e exposição. Neste exemplo, como mitigação, o avaliador poderia solicitar a geração de mais dados toxicológicos como um estudo de mecanismo de ação. O agente D tem baixa toxicidade, mas alta exposição. Neste caso, uma opção para refinamento seria reduzir a exposição, como, por exemplo, diminuir a dose de aplicação de um praguicida no campo.

**Figura 8 - Exemplo da visualização da matriz do RISK21**



Fonte: Elaboração da autora

Conforme mencionado, a matriz também é uma ferramenta que pode ser utilizada para priorização de avaliação de agentes químicos. Nesta linha, a aba “*TTC Plot*” tem também uma excelente funcionalidade, visto que incorpora o princípio de Limiar de Preocupação Toxicológica (TTC).

Em princípio, a abordagem de TTC pode ser considerada para a avaliação de segurança de qualquer substância que não esteja coberta pelos critérios de exclusão na atual abordagem, para o qual informações sobre a estrutura química estão disponíveis e para o qual é possível fazer uma estimativa da exposição humana. A mesma permite avaliar se a exposição humana é tão baixa que uma avaliação mais aprofundada não é necessária, ou se dados específicos de toxicidade da substância química e/ou controle da exposição humana são necessários. Os valores de TTC também podem ser usados para definir um limite máximo de exposição humana para um composto na ausência de dados de ingestão (EFSA, 2016).

De maneira sucinta, os valores de TTC são derivados de NOAEL expressos em mg/kg peso corporal (p.c.) por dia, para cada composto categorizado dentro da classe de Cramer. O banco de dados utilizado para derivar os valores de TTC compreende uma gama de estudos subcrônicos, crônicos e toxicidade sobre a reprodução e desenvolvimento de mais de 600 substâncias. O POD para cada composto foi inserido com base na classe estrutural de Cramer e valores correspondentes a 5 percentil do nível de dose na qual não foi observado nenhum

efeito (NOEL). Esses valores foram multiplicados por 60 kg (a média do peso corporal de um adulto) e divididos por UF de 100 para calcular o limiar de exposição para a população, ou seja, o TTC. O valor de TTC calculado para as substâncias classificadas estruturalmente na classe Cramer I é de 1800 µg/dia, para classe Cramer II é de 540 µg/dia e classe Cramer III é de 90 µg/dia (MUNRO et al., 1996; WOLF et al., 2015a). A tabela 2 apresenta os valores de TTC convertidos para mg/kg/pc dia (WOLF et al., 2015a):

**Tabela 2 - Conversão dos valores de TTC para utilização na matriz RISK21**

<b>Classe Cramer</b>	<b>TTC (µg/dia)</b>	<b>TTC (conversão, mg/kg p.c. dia 60 kg)</b>
Classe I	1800	0,03
Classe II	540	0,009
Classe III	90	0,0015

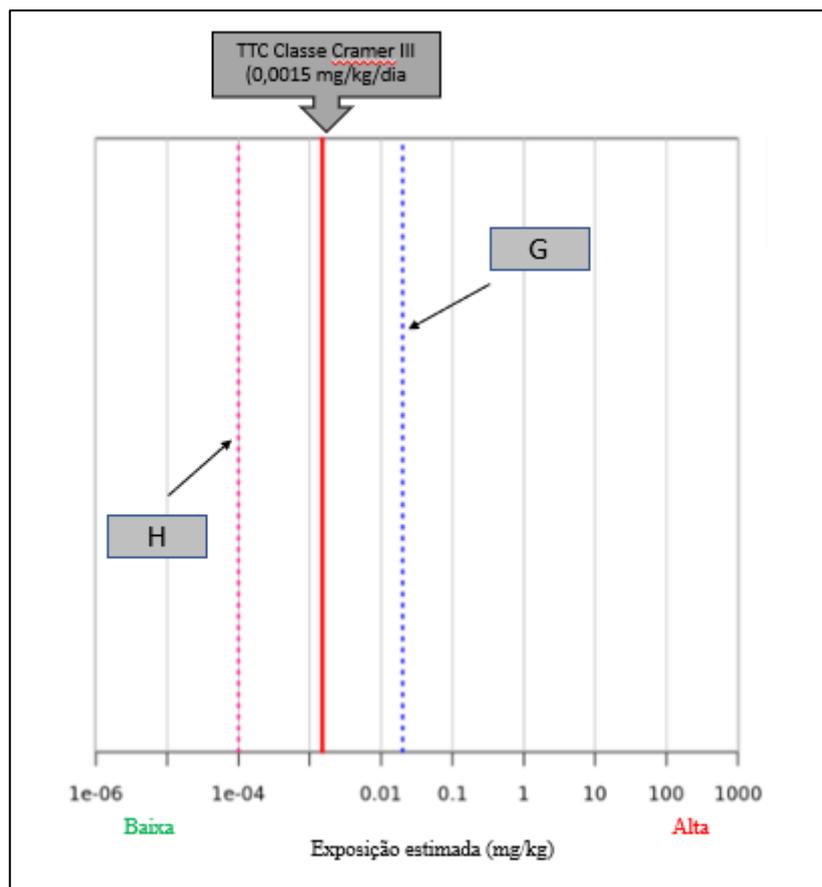
A abordagem de TTC, tal como atualmente aplicada, é uma ferramenta de triagem válida e baseada em conceitos técnicos e científicos, útil para a priorização de produtos químicos e para aplicações na avaliação do risco.

Na abordagem do RISK21, todos estes conceitos estão contemplados na abordagem do “TTC Plot”. O avaliador deverá selecionar a classificação Cramer que será utilizada como referência, estabelecer as unidades de exposição e, por fim, incluir as informações a respeito da exposição dos agentes químicos no campo específico. A figura 9 ilustra um exemplo de como pode ser utilizada a matriz do RISK21 pela abordagem TTC na priorização de agentes químicos. Neste exemplo, a classificação Cramer de referência foi III (0,0015 mg/kg/dia) destacada em vermelho. O agente H, por exemplo, apresentou níveis de exposição muito abaixo do TTC estabelecido. Este resultado permite concluir que este agente não precisa ser priorizado para avaliação adicional. Enquanto para o agente G, o valor da exposição está acima do limiar de TTC para a classe III. Assim sendo, esta substância deve ser priorizada para uma análise mais detalhada sobre a toxicidade e exposição.

Ambos os exemplos fornecidos acima demonstraram como a matriz do RISK21 pode ser utilizada e aplicada. A vantagem do modelo RISK21 é a otimização do uso e aplicabilidade dos dados existentes e a integração de novos dados, usando métodos convencionais ou emergentes, quando relevantes. Além disso, o foco é no nível de preocupação acerca da exposição e, em seguida, no perigo. A matriz que foi desenvolvida é altamente visual, flexível

e muito transparente, permitindo que seja realizada a comunicação do risco de maneira eficaz. A abordagem pode ser aplicada para diferentes finalidades, como estabelecimento de prioridades, avaliação da necessidade de dados específicos (permitindo um melhor delineamento do estudo e uso de recursos), solicitação de aprovação de uso de agentes químicos em um novo cenário de exposição, além da comparação de diferentes opções para mitigação de risco, dentre outros fins.

**Figura 9 - Exemplo da visualização da matriz do RISK21 pela abordagem TTC**



Fonte: Adaptado de WOLF, 2015a

### 1.6.1. RISK21: Avaliação do Risco Cumulativo

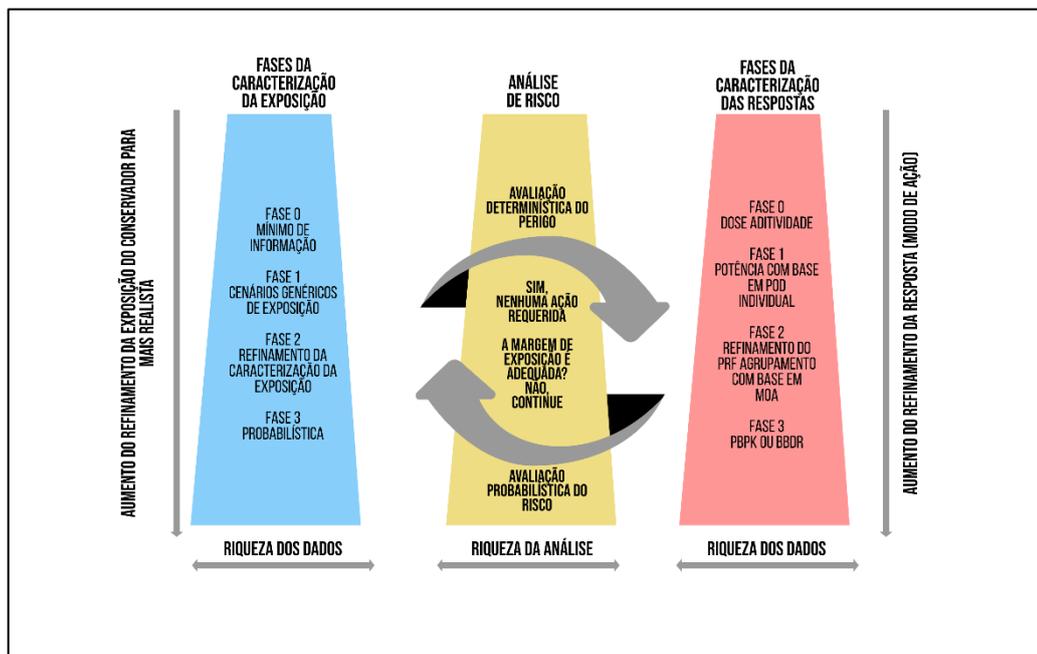
Os princípios do RISK21 foram também considerados dentro do processo de ARC. Neste contexto, visa fornecer um modelo para avaliar os possíveis efeitos adversos à saúde humana de uma exposição combinada a múltiplos agentes químicos, biológicos e físicos (MORETTO et al., 2016).

O interesse em compreender os riscos cumulativos após exposição a múltiplos agentes químicos por diferentes vias de exposição tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. O tema ainda apresenta complexidade e não há um consenso harmonioso pelas agências regulatórias de quando e como utilizar a abordagem de ARC como previamente discutido.

Muitos esforços no meio científico têm sido realizados para o desenvolvimento de ferramentas e propostas para ARC em que possam utilizar as informações conhecidas e existentes sobre a exposição e toxicidade dos agentes químicos de interesse. Assim, em 2007, o *International Programme on Chemical Safety* (IPCS) (MEEK et al., 2011) reuniu-se com diversos grupos para discussão de propostas e ferramentas que pudessem ser utilizadas para maximizar eficiências na consideração do uso e geração de informações disponíveis para avaliação. A intenção do grupo foi garantir que recursos para este tema não fossem investidos além do necessário para a tomada de decisão. Nota-se que a abordagem proposta por Meek et al. (2011) é em fases e cada uma é dependente das informações disponíveis sobre exposição e toxicidade das substâncias, incluindo também a etapa de FP.

A abordagem proposta por Moretto et al. (2016) foi fundamentada pelos princípios descritos por Meek et al. (2011) e a figura 10 apresenta um esquema ilustrativo do processo (WOLF, 2016b).

**Figura 10 - Fundamentos do IPCS-WHO para ARC**



Fonte: Adaptado de WOLF, 2016b

A abordagem de ARC pelos princípios do RISK21 foi construída de uma maneira em que as informações existentes sobre a exposição e toxicidade dos agentes químicos pudessem ser utilizadas dentro do contexto de FP. O processo deve ser iniciado apenas se houver evidência de co-exposição e mecanismo comum de toxicidade do grupo de agentes químicos estudados. Um diferencial é que primeiramente se realiza uma avaliação do risco individual dos agentes químicos para então seguir para a etapa de ARC.

A abordagem de ARC permite que agentes químicos sejam agrupados dentro de um grupo aqui definido como GAC. De acordo com Moretto et al. (2016). O GAC pode ser definido como um grupo de agentes químicos que exercem dose aditividade e como consequência uma resposta de aditividade, além disso, compartilham evidência de co-exposição.

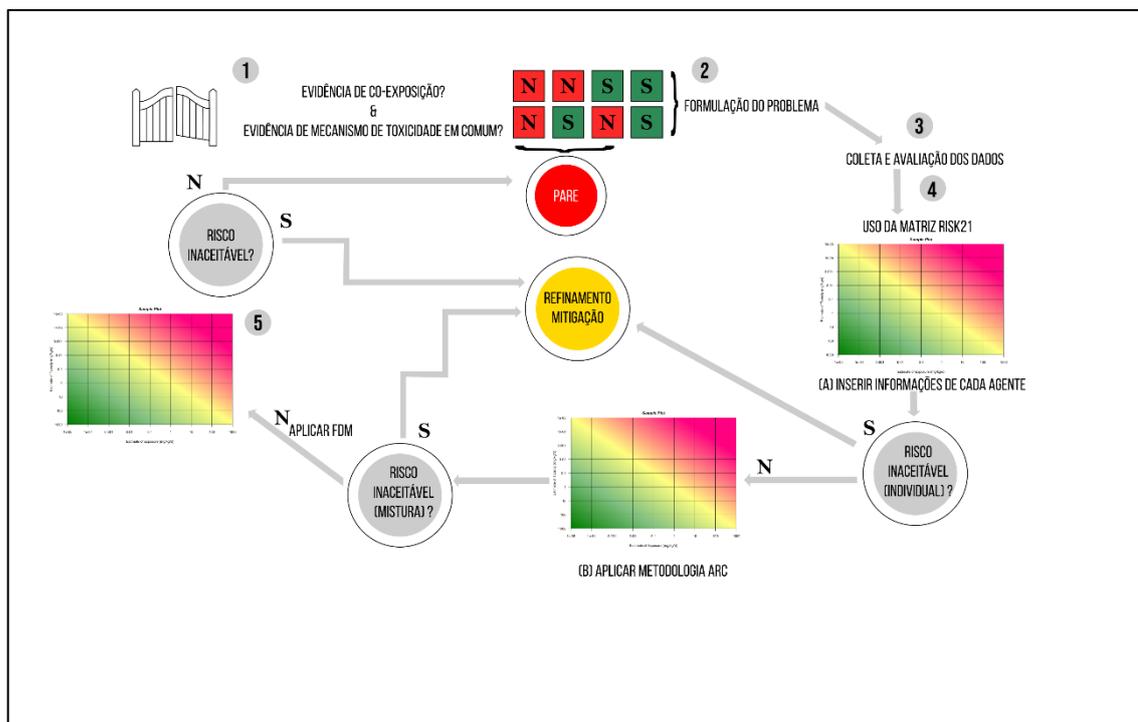
Durante o processo de identificação do risco, o reconhecimento de condições específicas que possam minimizar sua magnitude contribui de maneira significativa para as decisões de gerenciamento do risco. Com isto, são reduzidas ou eliminadas decisões e esforços possivelmente dispendiosos que serviriam apenas para desviar a atenção de problemas mais significativos e que de fato impactam a saúde pública. A aplicação da ferramenta RISK21 propicia a identificação e a precisão necessárias para a tomada de decisão (MORETTO et al., 2016).

No âmbito de ARC, a abordagem em fases tanto para exposição e toxicidade é também aplicada, podendo ser iniciada em qualquer etapa dependendo das informações disponíveis e das necessidades do gerenciamento do risco. Um ponto importante é que não há necessidade para seguir para uma próxima etapa se a tomada de decisão pode ser feita com base em informações limitadas (EMBRY et al., 2014; MORETTO et al., 2016).

A condução de uma ARC utilizando os princípios do RISK21 deve seguir cinco etapas-chave que também estão ilustradas na figura 11.

1. *Gatekeeper* - Avaliação da necessidade da condução do ARC
2. Formulação do problema
3. Avaliação e coleta de informações sobre toxicidade e exposição em uma abordagem em etapas
4. Uso da matriz RISK21 para avaliar o risco:
  - a. Avaliação individual do agente químico
  - b. Avaliação do risco cumulativo
5. Aplicação dos Fatores de Modulação

**Figura 11 - Esquema conceitual da aplicação do RISK21 para ARC proposto pelo HESI.**



Fonte: Adaptado de Moretto et al. (2016)

As etapas 1 e 2 na ARC, nos princípios do RISK21, podem ser consideradas as mais relevantes porque, com base nos dados obtidos e hipótese levantadas, irão nortear todo o processo de ARC.

### 1.6.1.1. Etapa 1 - *Gatekeeper*

A Etapa 1 é definida como *Gatekeeper*, ou seja, fase em que se realiza uma avaliação da necessidade da condução da ARC. Nesta etapa, é crucial que sejam identificadas evidências de co-exposição e mecanismo de toxicidade comum dos praguicidas, que é base da ARC sob os princípios do RISK21. Esta etapa define o mínimo de informações e condições que justificariam a necessidade da condução da ARC.

Solomon et al. (2016) identificam a necessidade da condução da ARC a partir de duas questões fundamentais que devem ser respondidas:

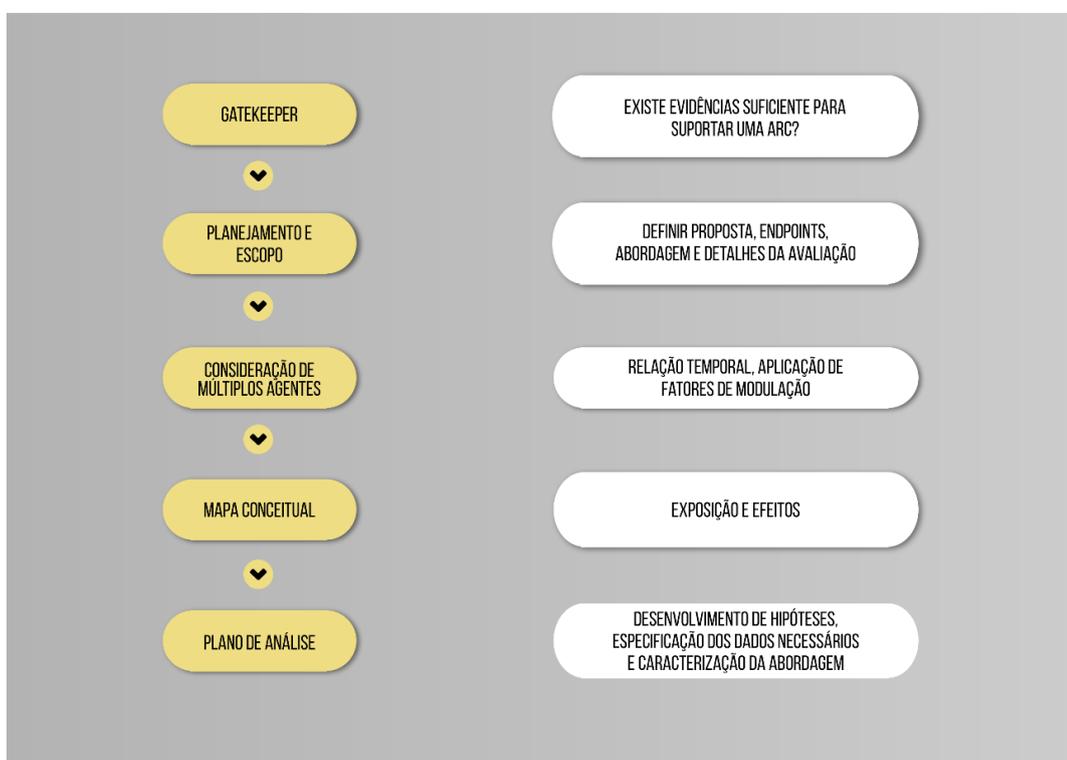
- 1) Com base nos dados de toxicidade, existe um racional que permita incluir os compostos em um GAC?
- 2) Com base nos dados de exposição, existe um racional para incluir os compostos em um GAC?

Ao responder Sim para as duas questões, a ARC seria justificada, portanto, a fase de FP deve ser iniciada.

### 1.6.1.2. Etapa 2 – Formulação do Problema (FP)

Conforme já discutido, a etapa da FP é um processo em que hipóteses preliminares são levantadas a respeito da ocorrência de efeitos adversos e exposição a vários agentes químicos bem como determina a relevância da avaliação do risco. Em geral, para construir a FP, é necessário seguir as etapas conforme o diagrama esquemático na figura 12 (SOLOMON et al., 2016).

**Figura 12 - Etapas da FP no contexto de ARC incluindo a etapa de Gatekeeper**



Fonte: Adaptado de SOLOMON et al. (2016)

Na fase de planejamento e escopo, o principal objetivo é identificar claramente o nível de proteção desejado para a saúde humana. Além disso, os *endpoints* devem ser determinados para quantificar o risco ou danos. Nesta fase, já são eliminados os agentes ou vias de exposição que não representem um nível de preocupação para a saúde humana o que está em linha com a proposta do RISK21 para ARC (MORETTO et al., 2016; SOLOMON et al., 2016).

Para uma efetiva construção da FP, algumas importantes considerações devem ser levadas em conta quando se trata de múltiplas substâncias no contexto de ARC. Para agentes químicos, Solomon et al. (2016) recomendam que informações a respeito das interações destes

agentes no indivíduo exposto devem ser identificadas. Portanto, informações sobre mecanismo e modo de ação, bem como toxicocinética e toxicodinâmica são componentes chave para determinar a co-ocorrência destes agentes nos órgão-alvo, sua persistência e temporalidade.

Sobre a relação temporal dos agentes, em geral, a co-exposição entre dois ou mais agentes pode ser o principal fator para a consideração de efeito e resposta aditivas. No entanto, exposições consecutivas ou parcialmente sobrepostas são também importantes e podem ser consideradas nesta etapa. A relação temporal irá influenciar a duração da resposta, latência e recuperação dos efeitos. Os fatores de modulação (FdM) adicionam complexidade para ARC, e nesta etapa devem ser considerados porque podem eventualmente exercer um efeito cumulativo. Os FdM se enquadram nas seguintes categorias: hospedeiro, estilo de vida e fatores ambientais. Na etapa de FP, não há necessidade de detalhamento das possíveis interações dos FdM, porque são detalhados nas etapas da ARC (SOLOMON et al., 2016).

Até aqui, informações sobre exposição e perigo dos agentes foram coletadas e consideradas na construção da FP e juntas culminam num modelo conceitual que pode ser de exposição ou efeito. O modelo conceitual de exposição define as vias, quantidade, frequência, e intensidade da exposição. Além disso, determina a probabilidade de co-exposição dos agentes químicos. No que diz respeito ao modelo conceitual de efeito, devem-se considerar todos aqueles efeitos que individualmente acarretam uma numa população e determinar se os agentes químicos quando combinados desencadeiam uma resposta aditiva (SOLOMON et al., 2016).

A etapa final da FP consiste no desenvolvimento do plano de análise. Os modelos conceituais gerados na etapa anterior servem de referências para determinar os dados a serem coletados e como eles serão caracterizados. No plano de análise, é importante considerar os pontos fortes dos métodos, bem como as informações em que se baseiam, como a relevância para o problema que está sendo investigado e as incertezas dos cenários a serem avaliados. Outro ponto a ser considerado no plano de análise é a relevância dos dados obtidos para a avaliação do risco (SOLOMON et al., 2016).

Uma FP bem conduzida e desenvolvida nas etapas iniciais define se uma ARC é necessária bem como sua relevância para a saúde pública. Uma vez finalizada a etapa da FP, e a ARC justificada, deve ser iniciada a próxima etapa.

### **1.6.1.3. Etapa 3 – Avaliação e coleta das informações de exposição e toxicidade**

Conforme previamente discutido, o RISK21 utiliza uma abordagem em fases estruturadas tanto para exposição quanto para a toxicidade, incorporando em cada uma delas

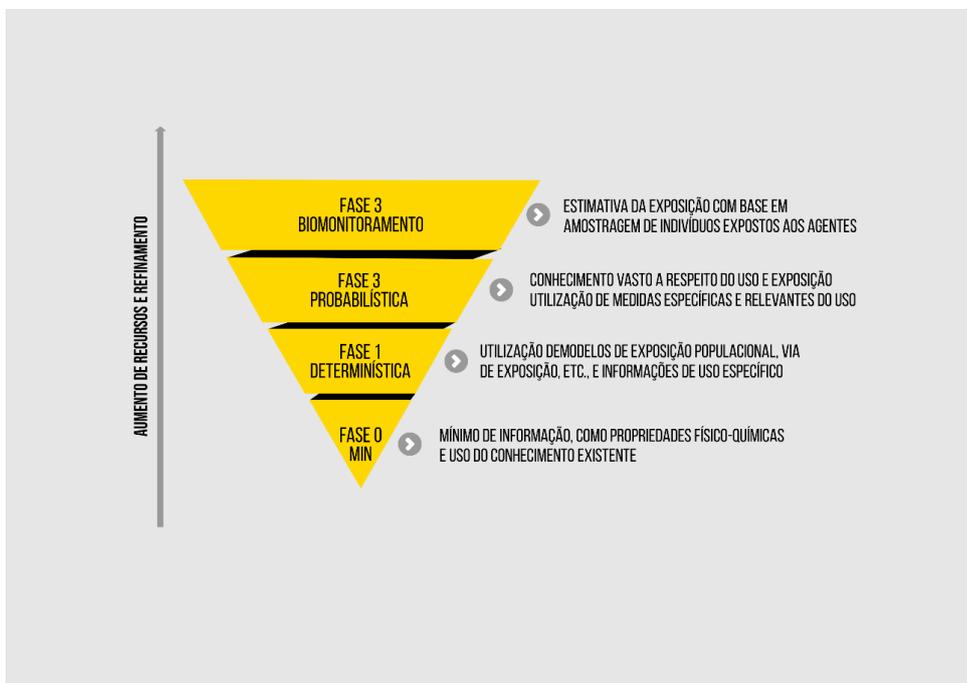
critérios científicos que norteiam o avaliado para uma melhor compreensão acerca dos recursos necessários para refinamento ou mitigação auxiliando na tomada de decisão.

### 1.6.1.3.1. Estimativa da Exposição

Conforme mencionado anteriormente, a abordagem em fases foi incorporada pelo RISK21 para a estimativa da exposição e também norteia o processo de ARC (EMBRY et al., 2014; PASTOOR et al., 2014; DELLARCO et al., 2017). Vale lembrar que a exposição é o fundamento básico para dar início a uma avaliação usando a proposta do RISK21. Neste contexto, a estrutura das etapas é organizada de acordo com nível de informações sobre o conhecimento acerca da exposição.

Ainda neste contexto, o RISK21 desenvolveu um modelo conceitual e ilustrativo que representa as etapas da estimativa da exposição (Figura 13). Observa-se que é um triângulo invertido que vai se alongando à medida que se aumenta o conhecimento e domínio dos dados de exposição. Em cada parte do triângulo, constam as etapas acima descritas.

**Figura 13 - Abordagem em fases para estimativa de exposição**



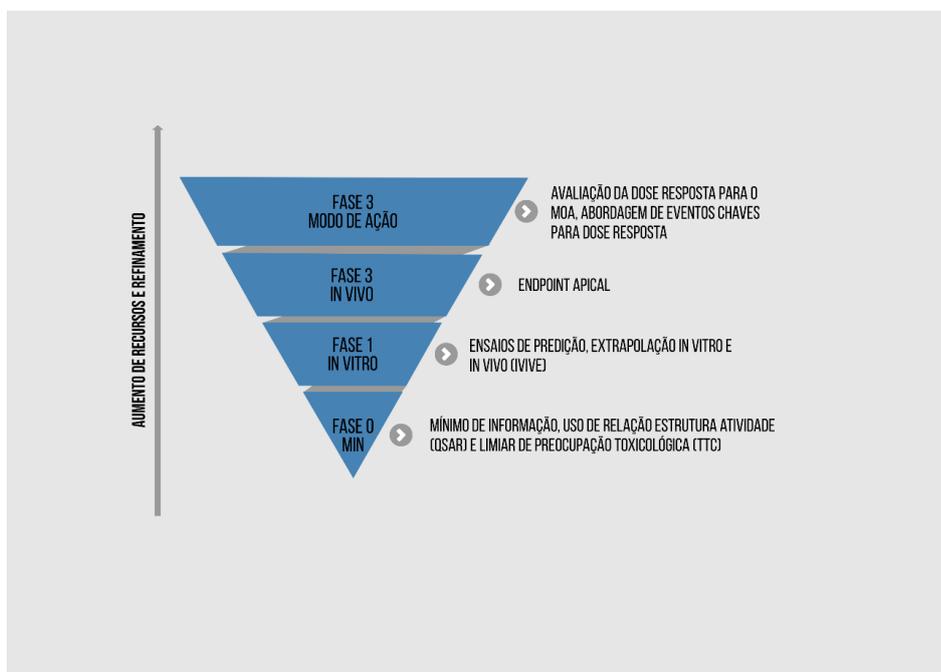
Fonte: Adaptado de EMBRY et al. (2014).

### 1.6.1.3.2. Estimativa da Toxicidade

A estimativa da toxicidade leva em consideração especificamente o perigo, ou seja, a característica intrínseca dos agentes químicos de causar dano ao organismo, cuja etapa é fundamental para o processo de avaliação do risco.

Similar ao esquema ilustrativo da estimativa da exposição, o processo de estimativa de toxicidade também é faseado e é representado por um triângulo invertido que indica o conceito de que, quanto maior é o nível de informação, maior a precisão. Um esquema ilustrativo desenvolvido pelo RISK21 está representado na figura 14 para a estimativa de toxicidade (EMBRY et al., 2014).

**Figura 14 - Abordagem em fases para estimativa da estimativa da toxicidade**



Fonte: Adaptado de EMBRY et al. (2014).

### 1.6.1.4. Etapa 4 – Aplicação da matriz RISK21 para avaliar o risco

Esta etapa consiste na direta comparação das estimativas de exposição e toxicidade. A matriz fornece uma representação visual de como a exposição e toxicidade se sobrepõem, a intersecção entre ambas é a MOE (EMBRY et al., 2014).

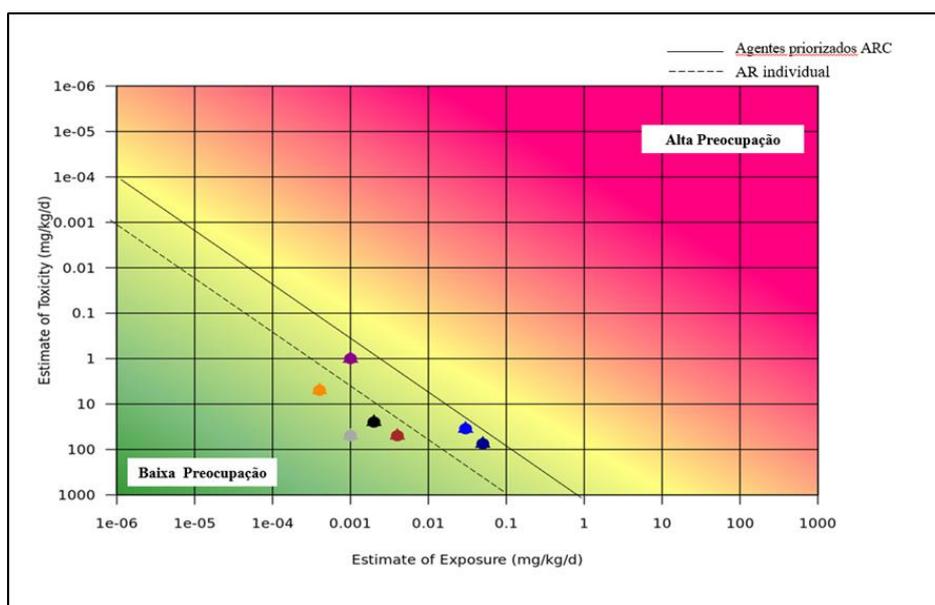
A etapa 4 é subdividida em duas, denominadas como “4a” e “4b”. Da maneira como a proposta de Moretto et al. (2016) foi delineada, na etapa 4, primeiramente há a necessidade de uma avaliação do risco individual, porque uma vez evidenciado qualquer nível preocupação

nesta etapa, haverá a necessidade de refinamento ou mitigação e todo o processo de avaliação deverá ser reiniciado. É fundamental que qualquer potencial nível de preocupação seja considerado antes de seguir para o processo de ARC. Caso seja evidenciado risco aceitável, em seguida realiza-se a etapa 4b, em que é aplicada a abordagem de ARC. Conforme discutido anteriormente, neste momento são aplicadas as abordagens de ARC, como o RPF, por exemplo.

A abordagem do RISK21 é altamente flexível e não prescritiva, portanto, ao aplicar a matriz, faz-se necessário elucidar o porquê das decisões e interpretações do gráfico.

A figura 15 apresenta um exemplo do esquema ilustrativo da aplicação da matriz RISK21 na priorização de agentes que seriam avaliados no contexto de ARC. O gráfico contém duas linhas: a pontilhada refere-se a uma MOE de 100, ou seja, que foi determinado para a avaliação do risco individual de cada agente (referente a etapa 4a) e a sólida representa uma MOE de 1000, ou seja, o nível e preocupação em caso de aditividade deste grupo de agentes. Nota-se que não há presença de qualquer substância na área vermelha do gráfico, desta forma, não houve necessidade de qualquer mitigação ou refinamento. Os agentes químicos que estão à esquerda da linha pontilhada apresentam baixa exposição e baixa toxicidade, não representam nível de preocupação, e, portanto, podem ser descartados da ARC. Os compostos que estão entre as linhas pontilhada e sólida demonstram que, quando se aplica a teoria de aditividade, alguns agentes podem indicar um nível de preocupação e, desta forma, devem ser priorizados e deve ser realizada a ARC.

**Figura 15 - Exemplo de aplicação da matriz do RISK21 no contexto de ARC**



Fonte: Elaboração da autora.

Ao seguir para a priorização dos agentes que farão parte da ARC, devem ser aplicadas as metodologias apropriadas para a quantificação do risco. Uma vez realizada a ARC, se o risco foi considerado aceitável, a próxima etapa proposta por Moretto et al. (2016) visa considerar fatores que possam modular a resposta e exercer efeito cumulativo: deve ser iniciada a etapa 5.

### 1.6.1.5 Etapa 5 – Aplicação dos Fatores de Modulação

Os FdM acrescentam maior complexidade ao processo de ARC, já que nesta etapa são consideradas possíveis interações de outros fatores na resposta, sendo caracterizadas de acordo com os efeitos biológicos e eventos chave dentro MOA. Os FdM são categorizados como: indivíduo exposto, estilo de vida e fatores ambientais.

Os FdM devem ser postulados na etapa da FP e idealmente devem estar relacionados ao modo de ação. No entanto, nem sempre informações específicas estão disponíveis, de modo que deve ser realizada uma avaliação qualitativa e, quando possível, uma (semi)quantitativa (MORETTO et al., 2016). A tabela 3 apresenta alguns exemplos de ModFs sugeridos por Solomon et al., (2016).

**Tabela 3 - Fatores de Modulação (FdM)**

<b>Categoria</b>	<b>Sub-categoria</b>	<b>Aspectos</b>
<b>Indivíduo exposto</b>	Variação genética	Polimorfismos
	Doenças	Crônica Aguda
	Mecanismos de defesa	Reparo de DNA Proliferação celular Morte celular
	Fisiologia	Gênero Tempo de vida, idade, desenvolvimento ADME Hormônios
<b>Estilo de vida</b>	Dieta	Calorias, gordura
	Dieta suplementar	Vitaminas e antioxidantes
	Exercícios	Frequência e ou intensidade
	Fármacos	Uso
	Tabaco e álcool	Uso
	Drogas ilícitas	Uso
<b>Fatores ambientais</b>	Ocupação	Duração
	Outros agentes	Outros químicos Poluição do ar Condição fisiológica e mental Temperatura Socioeconômicos

Fonte: SOLOMON et al., 2016

Para a categoria dos fatores intrínsecos ao indivíduo, a atenção especial deve ser focada na vulnerabilidade dos indivíduos a exposição e efeitos, sendo que podem diferir entre os grupos como consequência das diferenças genéticas, doenças preexistentes, mecanismos de defesa e fisiologia. O estilo de vida pode ser considerado um FdM porque condições como obesidade ou deficiência de vitaminas podem alterar processos bioquímicos e fisiológicos dos efeitos dos compostos que podem exacerbar a resposta. Os fatores ambientais devem ser considerados, podendo interferir nas condições físicas, como por exemplo radiação, ou mesmo fatores socioeconômicos, como a dificuldade de acesso ao sistema de saúde. Por último, outros agentes químicos devem ser investigados. No entanto, devem ser cuidadosamente avaliados os efeitos e os níveis de dose em que ocorrem (SOLOMON et al., 2016).

Uma vez identificados os FdM que podem contribuir com efeito cumulativo, estes podem ser incluídos diretamente no GAC como um todo ou individualmente. A vantagem de acrescentar esta etapa na ARC é que a quantificação dos efeitos dos FdM pode indicar a exclusão de um agente do GAC porque não representa risco para a população. Em alguns casos, as MOE podem ser tão altas que os FdM, se somados, não mudariam a resposta em ordem de magnitude que representasse um nível de preocupação. Desta forma, o impacto dos FdM pode ser excluído do processo (MORETTO et al., 2016; SOLOMON et al., 2016).

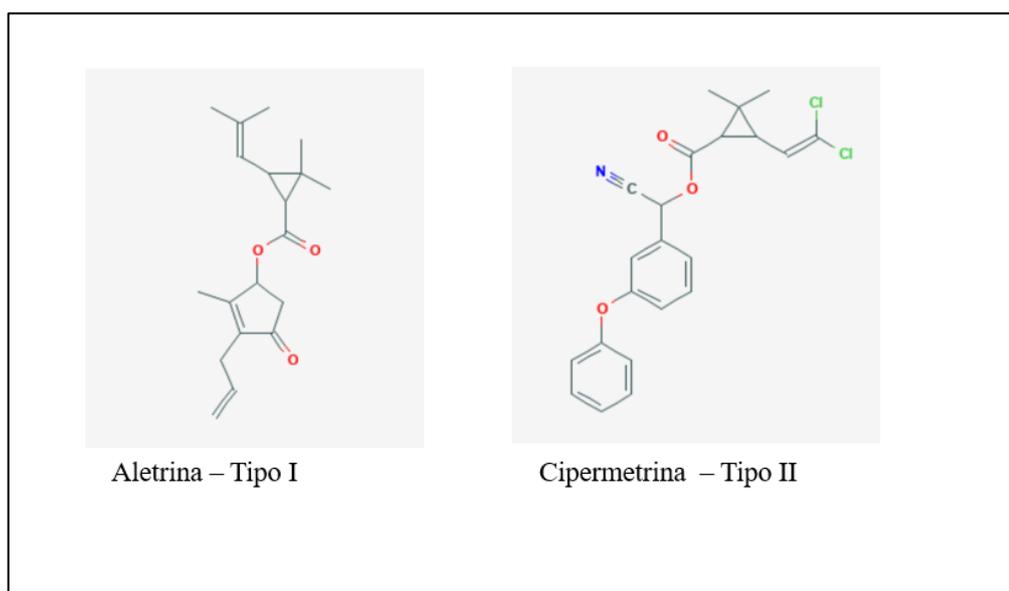
A proposta da ARC sob o contexto do RISK21 pode ser considerada uma excelente ferramenta para a caracterização do risco de diversas classes de praguicidas utilizadas no Brasil, incluindo os piretróides.

## **1.7. Piretróides**

Os inseticidas da classe dos piretróides são produtos sintéticos que foram desenvolvidos e otimizados com base na estrutura das piretrinas, compostos naturais derivados das flores de *Tanacetum cinerariaefolium* (também conhecidas como *Chrysanthemum cinerariaefolium* ou *Pyrethrum cinerariaefolium*). Nos anos 1970, cientistas concluíram as investigações a respeito da estrutura química das piretrinas e, a partir de então, iniciaram-se esforços para modificação estrutural destes compostos. O desenvolvimento dos piretróides englobou um processo de modificação estrutural com o objetivo de identificar compostos com maior fotoestabilidade, potência e atividade inseticida, além de baixa toxicidade aguda para mamíferos (KANEKO, 2010; SODERLUND, 2010; BURNS; PASTOOR, 2018).

Os piretróides sintetizados quimicamente são divididos em tipos I e II. Os do tipo I contém em sua estrutura os radicais ciano-3-fenoxibenzil e álcoois (exemplos, aletrina, piretrinas), instáveis no meio ambiente. Os piretróides do tipo II são definidos pela estrutura química, que contém um álcool  $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil. A inclusão da cadeia  $\alpha$ -ciano aumenta a atividade inseticida cerca de 10 vezes neste tipo de compostos. A figura 16 ilustra as estruturas químicas destes agentes, apresentando exemplos de piretróides tipo 1, como a aletrina e tipo 2, a cipermetrina (SODERLUND, 2002; ATSDR, 2003; DAVIES et al., 2007).

**Figura 16 - – Estrutura molecular de piretróides tipo 1 (ex., aletrina) e tipo 2 (ex., cipermetrina)**



Fonte: Adaptado de SHAFER et al. (2005).

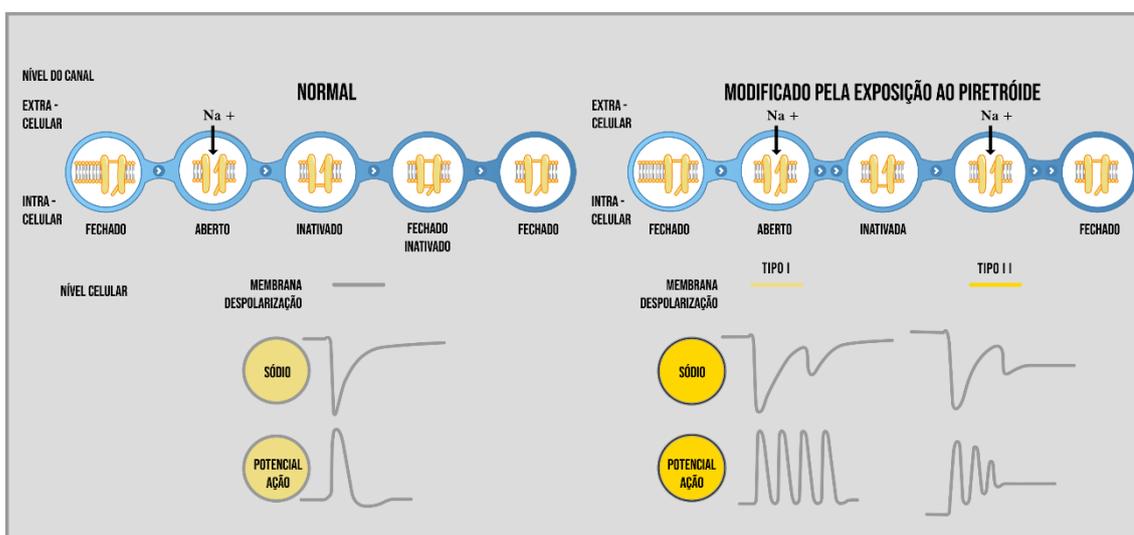
Os piretróides são amplamente utilizados no controle de pragas na agricultura, ambientes domésticos, no controle de vetores para finalidade de saúde pública bem como medicamentos para saúde humana e uso veterinário. Dados do Boletim de 2019 do IBAMA, entre os inseticidas utilizados para a finalidade agrícola, existem quatro ingredientes ativos registrados vendidos neste ano e que juntos movimentaram cerca de 5.000 mil toneladas, entre eles: lambda-cialotrina, bifentrina, cipermetrina e permetrina (BRASIL, 2020a).

Os piretróides são agentes muito estudados na comunidade científica, o mecanismo de ação destes agentes é bem elucidado, bem como os aspectos toxicológicos amplamente investigados e discutidos.

Em relação ao mecanismo de ação, destaca-se que estes agentes atuam sobre a permeabilidade iônica, produzindo uma série de efeitos na excitabilidade das terminações

nervosas, dependendo do seu tipo e estrutura. O do tipo I amplifica a frequência da abertura do canal de sódio sensível a voltagem (CSSV) e, como resultado, ocorre o aumento do influxo de íons de sódio para dentro do neurônio, o que produz uma despolarização do neurônio seguida de inativação (fechamento dos canais de sódio), levando a disparos suficientes para causar potenciais de ações repetitivos. Os piretróides do tipo II atrasam a inativação CSSV, o que permite que os canais fiquem mais tempo abertos, tornando impossível a geração de um novo potencial de ação (SODERLUND, 2002; SHAFFER et al., 2005; RIGHI et. al., 2008). A figura 17 ilustra o mecanismo de ação dos dois tipos de piretróides.

**Figura 17 - Efeitos dos piretróides na excitabilidade neuronal**



Fonte: Adaptado de SHAFER et al. (2005).

O mecanismo de ação e as diferenças na duração da abertura dos canais são hipóteses que contribuem para explicar as diferenças entre as duas síndromes reportadas em literatura como de Tremores (T) e do “Coreoatetose e Salivação” (CS), que são do tipo I e II, respectivamente. A síndrome T é induzida após a exposição a piretróides do tipo I, sendo caracterizada por tremores, sensibilidade a estímulos sensoriais, ataxia, convulsões e em alguns casos, paralisia. Os piretróides do tipo II induzem a síndrome conhecida como síndrome CS, caracterizada por presença de hipersensibilidade a estímulos externos, contrações involuntárias, salivação e em alguns casos paralisia (WHO, 2003a; SHAFER et al., 2005;).

Nos aspectos toxicológicos, os piretróides são compostos que apresentam rápida absorção, metabolização, distribuição e excreção. As principais enzimas envolvidas no seu

metabolismo são as carboxiesterases microsossomais não específicas e outras oxidases (SODERLUND, 2002; ATSDR, 2003; HANSEN, 2006; RIGHI et al., 2008).

De maneira geral, os piretróides podem ser considerados como moderadamente tóxicos pela via oral, apresentando Dose Letal 50 (DL<sub>50</sub>) em ratos entre 50 e 500 mg/kg de peso corporal (p.c.). Os principais sintomas observados nos animais de experimentação após exposições agudas são aqueles característicos das síndromes T e CS (SODERLUND, 2010).

Os piretróides não são considerados compostos mutagênicos ou teratogênicos. Alguns estudos de carcinogenicidade demonstraram a formação de tumores ocasionais em ratos, no entanto, sem relevância para humanos ou para avaliação do risco. Diferentemente dos estudos agudos, não foi observada nos estudos de longo prazo qualquer indicação de outros efeitos adversos que fossem característicos da classe dos piretróides. Desta forma, todos os efeitos observados de neurotoxicidade em conjunto com o mecanismo de ação dos piretróides sugerem que a exposição aguda seria de maior preocupação e relevância para a investigação do risco da população exposta a estes agentes (SODERLUND, 2002; KANEKO, 2011)

Devido ao uso extensivo dos piretróides por décadas, existem ainda casos documentados de intoxicação aguda em humanos. O sintoma mais frequentemente observado após a exposição ocupacional à piretróides é parestesia facial, uma condição caracterizada por dormência, coceira, ardor ou formigamento na pele, geralmente sem eritema, edema, vesiculação, ou outros sinais de irritação dérmica. Essa parestesia é uma condição transiente e reversível algumas horas após a exposição. Os sintomas sistêmicos incluem tontura, dor de cabeça, náusea, anorexia e fadiga; em casos mais severos, contração e rigidez muscular (WHO, 2003a; SODERLUND, 2010).

A população em geral está exposta aos piretróides por diversas formas, principalmente em função de resíduos destes praguicidas nos alimentos, pelo uso destes agentes para controlar pragas domésticas em ambiente residencial, no controle de pragas para a saúde veterinária e até mesmo pelo uso de alguns destes agentes como medicamento.

As principais vias de exposição em que a população esta potencialmente exposta aos piretróides são a oral, dérmica e inalatória. A exposição oral seria pela ingestão de resíduos em alimentos ou água, bem como incidental decorrentes do uso de produtos em ambientes doméstico. As exposições dérmica e inalatória podem ser decorrentes da aplicação dos produtos na lavoura ou em ambiente doméstico. Todas estas exposições devem ser avaliadas e o gerenciamento do risco deve ser apropriadamente conduzido pelas autoridades outorgantes. Pelo extensivo uso dos piretróides em atividade agrícola e residencial, estes dois cenários foram contemplados neste trabalho.

Como resultado da atividade agrícola, a ingestão de resíduos de piretróides nas culturas tratadas representa uma das maiores fontes de exposição da população brasileira, tanto adultos e crianças. Coordenado pela ANVISA desde 2003, o PARA cujos objetivos visam monitorar e avaliar os níveis de resíduos nas culturas tratadas com praguicidas, tem contribuído imensamente para esclarecer a exposição da população brasileira. Nos relatórios que abrangeram monitoramentos nos períodos de 2013 - 2015 e 2017 – 2019, os piretróides foram detectados nas amostras analisadas, como por exemplo, em abacaxi foram detectados bifentrina e lambda-cialotrina em níveis inferiores ao LMR (BRASIL, 2016; 2019a).

Desde 2008, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) também coordena uma iniciativa similar ao PARA, denominada como Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCR), onde são investigados e monitorados resíduos de agentes químicos ou biológicos em produtos de origem vegetal e animal. Em 2019, o MAPA publicou os resultados do PNCR/Vegetal para uma variedade de culturas e alguns piretróides foram detectados nas amostras analisadas. Na banana, por exemplo, a bifentrina foi detectada em níveis ligeiramente superiores ao LMR, enquanto que a ciflutrina foi encontrada em amostras de pimentão, sendo que não tem seu uso aprovado para esta cultura. O PNCR/Animal também avaliou a presença de praguicidas em alimentos de origem animal como aves de corte, boi, leite e ovos. Todos os piretróides registrados no Brasil foram monitorados, os resultados demonstraram que todas as amostras apresentaram resíduos em conformidade (BRASIL, 2019c, 2020b).

Ambos os programas de monitoramento são importantes ferramentas para a determinação da exposição dos piretróides pela população brasileira porque os resultados das análises permitem que as autoridades avaliem as irregularidades, bem como identifiquem o risco em que a população estaria exposta, sugerindo assim, medidas mitigatórias e de gerenciamento do risco.

Raramente resíduos de piretróides são detectados em água, principalmente pelas suas características físico-químicas, como baixa solubilidade e alta afinidade de se ligar ao solo, o que permite desconsiderar esta fonte de exposição. Tal conclusão pode ser sustentada pela recente publicação da Companhia Ambiental do São Paulo (CETESB), um relatório a respeito da contaminação de águas superficiais, subterrâneas e sedimentos por praguicidas no estado de São Paulo entre 2015-2016. Entre a variedade de praguicidas avaliados, um piretróide foi monitorado, a deltametrina, cujos resíduos não foram detectados. Um outro estudo que teve como objetivo monitorar e avaliar o risco de praguicidas em água superficial e subterrânea em Guará, no estado de São Paulo; e também não detectou a presença de lambda-cialotrina nas

amostras analisadas (FILIZOLA et al., 2002; ATSDR, 2003; UNITED STATES, 2011; SÃO PAULO, 2019).

Além da exposição oral pela ingestão de resíduos, os adultos estão expostos aos piretróides pelas vias dérmica e inalatória, em decorrência do uso destes praguicidas na atividade agrícola, plantas de manufatura, na aplicação dos produtos em ambiente doméstico, comercial ou em animais. Estudos de biomonitoramento detectaram metabólitos de piretróides na urina de dezena de trabalhadores agrícolas, demonstrando potencial exposição desta população a estes agentes. Existe também a exposição secundária da população que vive ao redor de áreas de cultivo ou de áreas onde os piretróides foram aplicados com finalidade de saúde pública, conhecida como *bystander* (ATSDR, 2003).

De maneira muito semelhante aos adultos, as crianças também estão expostas aos piretróides. No entanto, o comportamento da criança pode influenciar o nível de exposição a estes agentes, o que é mais proeminente após a aplicação dos piretróides em ambiente doméstico ou em pets. A criança pode rolar sobre o piso ou carpetes, colocar a mão na boca várias vezes ao dia, pode passar mais tempo em área externa sobre gramados, além de não apresentar um julgamento a respeito do perigo como os adultos (ATSDR, 2003).

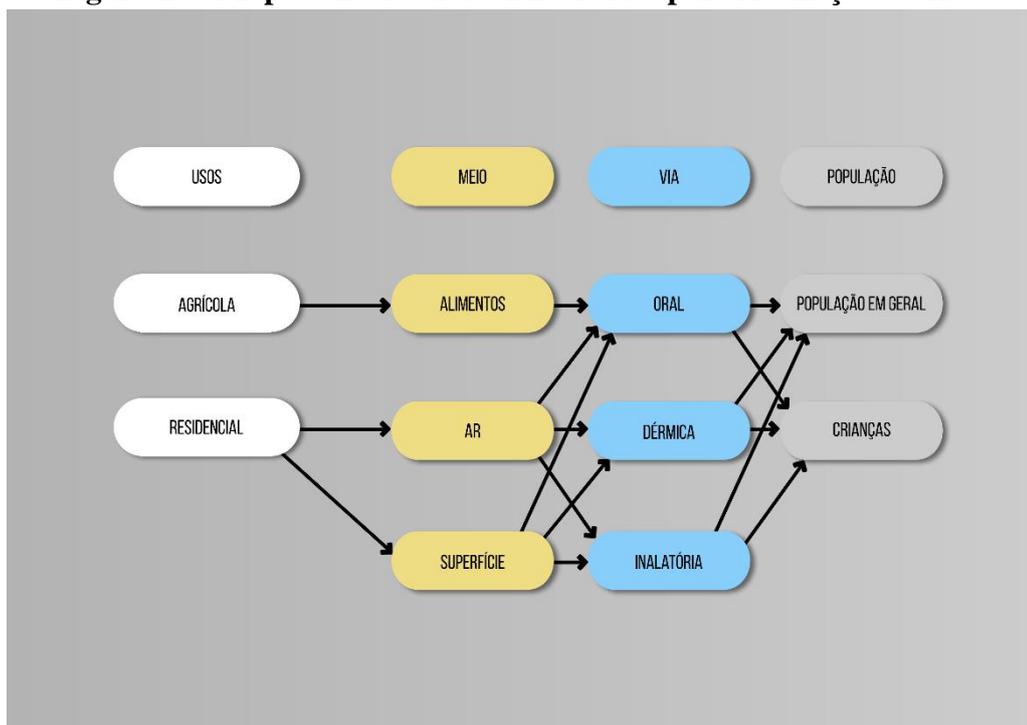
Por serem uma das classes de inseticidas mais utilizadas, o risco dos piretróides sobre a saúde humana vem sendo investigado por diversos pesquisadores e autoridades regulatórias. As publicações são mais abundantes para avaliação do risco tradicional, ou seja, avaliação de um único agente e via de exposição. O risco cumulativo também tem sido investigado, no entanto, as referências são mais escassas. Isso se deve por ser uma abordagem ainda não harmonizada entre autoridades regulatórias e comunidade científica.

Em 2011, a EPA conduziu uma ARC preliminar para os piretróides utilizando princípios bem semelhantes aos do RISK21, pois incorporou como parte do processo o mecanismo de toxicidade comum dos praguicidas bem como a co-exposição. Nesta avaliação, a EPA considerou a exposição da população pela dieta, água e do uso residencial destes agentes, concluindo, com base em premissas altamente conservadoras, que a exposição cumulativa da população americana a esta classe de piretróides não seria um problema de saúde pública (UNITED STATES, 2011).

No Brasil, o risco cumulativo que incorpore exposição pela dieta e residencial nos moldes da EPA não estão disponíveis. No entanto, destaca-se que o tema tem sido discutido no âmbito da exposição dietética. Jardim (2012) conduziu uma ARC agudo através da dieta para diversas classes de praguicidas, incluindo os piretróides. De acordo com os resultados obtidos, também não foi evidenciado nível de preocupação para a saúde humana.

Até o presente momento, avaliações do risco para os piretróides em que são empregados os princípios do RISK21 não estão disponíveis. Com base nas informações de toxicidade e exposição a esta classe de praguicidas, fica evidente a necessidade de caracterizar o risco da população brasileira. Com base nos princípios de Moretto et al. (2016), um mapa conceitual foi desenvolvido para a nortear o processo de avaliação do risco. A figura 18 ilustra o mapa conceitual com as potenciais vias de exposição, população e usos considerados neste trabalho.

**Figura 18 - Mapa conceitual dos Piretróides para Avaliação do risco**



Fonte: Elaboração da autora.

A exposição a piretróides não pode ser descartada, portanto, a avaliação do risco é a melhor abordagem para demonstrar a segurança destes agentes. O tema ainda está em discussão no país e alguns avanços foram observados, principalmente na área de avaliação da ingestão de resíduos pela dieta. Até o momento, não estão disponíveis no Brasil metodologias e processos que avaliam o risco cumulativo de praguicidas. Sendo assim, a proposta deste trabalho que visa integrar os princípios do RIKS21 como ferramenta para avaliação do risco cumulativo dos piretróides é de grande relevância, principalmente para demonstrar e elucidar o nível de preocupação da exposição dos brasileiros a esta classe de praguicidas.

## **2 OBJETIVOS**

Nesta seção, abordaremos os objetivos geral e específicos desta pesquisa.

### **2.1 Geral**

Avaliar e caracterizar o risco da exposição dietética e residencial da população brasileira aos piretróides utilizando os princípios do RIKS21.

### **2.2. Específicos**

a) Avaliar o risco crônico da ingestão de resíduos dos piretróides por meio da dieta da população brasileira.

b) Avaliar o risco agudo da ingestão de resíduos dos piretróides por meio da dieta da população brasileira.

c) Avaliar o risco residencial pelo uso desses praguicidas.

d) Avaliar o risco cumulativo, considerando os cenários de exposição por meio da dieta e residencial do uso destes praguicidas.

e) Verificar se a abordagem proposta pelo HESI para avaliação do risco é adequada e apropriada para uma visualização rápida e concisa dos riscos da exposição pela população brasileira aos piretróides.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Para obtenção dos piretróides que fariam parte do GAC, primeiramente foi realizada uma busca no banco de dados do AGROFIT, bem como nas monografias disponibilizadas no site da ANVISA. No que diz respeito aos praguicidas de uso residencial, não está disponível uma ferramenta de banco de dados como o AGROFIT. Portanto, foi realizada uma busca de produtos formulados a base de piretróides em *websites* das maiores empresas deste segmento (BRASIL, 2003; BRASIL; 2021c).

Os desfechos toxicológicos, os fatores de absorção dérmica (AD) bem como o RPF para a condução da ARC foram derivados principalmente da avaliação conduzida pelo EPA (UNITED STATES, 2011). Na ausência de informações a respeito de um determinado piretróide na avaliação da EPA, foram realizadas buscas por opiniões de agências regulatórias como EFSA e ECHA para derivação dos *endpoints* e fator de AD.

Para avaliação do risco agudo ou crônico pela dieta, planilhas de Excel foram construídas para a derivação dos cálculos com base nas informações de consumo e resíduos de cada agente investigado. Para avaliação do risco dietético, foram consideradas as culturas que compõem 80% da cesta brasileira (IBGE, 2011). As culturas foram agrupadas de acordo com os grupos estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* (FAO, 2012). As informações a respeito dos resíduos foram obtidas dos dados brutos dos relatórios do PARA dos períodos de 2013-2015 e 2017-2019 (1º ciclo) e dos dados de LMR (mg/kg dia) para cada uma das culturas e piretróide investigado (ANVISA, 2016g, 2019b; 2021k).

Tanto para avaliação do risco agudo quanto para a avaliação do risco crônico o consumo da população brasileira para maiores de 10 anos foi estimado com base na publicação “Avaliação do Consumo de Alimentos *In Natura* da População Brasileira por Meio da Pesquisa de Orçamentos Familiares - Bloco de Consumo Alimentar Pessoal (POF 2008/2009)” do ILSI Brasil – *International Life Science Institute*, que utilizou como base os dados do IBGE publicados na Análise de Consumo Alimentar Pessoal no Brasil (POF 2008-2009) (PAIS; VALÉRIO 2015a,b). As estimativas da ingestão de resíduos de piretróides é expressa em mg/kg/dia.

Para avaliação do risco residencial, foram utilizadas as planilhas e modelos do SOP (UNITED STATES, 2012a) para os produtos sob a forma de aerossol e líquidos prontos para uso. Para os repelentes elétricos, foi utilizado o modelo da ConsExpo Web (RIVM, 2021). Os cenários de aplicação e pós-aplicação foram considerados nas avaliações do risco.

Para as avaliações do risco da dieta e residencial o peso corporal (p.c.) de adultos e crianças foram considerados nos cálculos da exposição. Para adulto foi definido como 65 kg (PIRES, 2013); crianças com > 2 anos foi obtido do cálculo da mediana do IBGE (2011) e definido como 12kg; e para crianças > 1 ano foi obtido do ConsExpo (RIVM, 2006) e definido como 8,7 kg.

Uma vez que os parâmetros de toxicidade e exposição foram definidos nas etapas anteriores, o próximo passo foi caracterizar o risco da população brasileira aos piretróides. A matriz do RISK21 foi utilizada como a ferramenta primordial para a caracterização do risco da população (HESI, 2021b). Adicionalmente, foi realizada uma comparação direta das estimativas de exposição com os valores de referência de cada praguicida nos cenários avaliados. As informações dos valores de referências foram obtidas da ANVISA e WHO.

Na situação em que não foi observado nível de preocupação da exposição combinada dos piretróides, não foi aplicada uma ARC de acordo com a proposta de Moretto et al (2016). No entanto, optou-se por realizar uma avaliação combinada para os piretróides que contribuíram para maior estimativa do risco, evidenciados pelo cálculo da margem de exposição. Para caracterizar o risco nesta etapa, foram utilizados como referência os praguicidas com as menores MOE.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, serão apresentados e discutidos os resultados deste trabalho.

### 4.2. Piretróides considerados na avaliação do risco e seus parâmetros

Uma das etapas iniciais do trabalho consistiu na determinação dos piretróides que formariam o GAC e, por consequência, ter seu risco quantificado.

Primeiramente, foi realizada uma busca dos ingredientes ativos para uso agrícola no AGROFIT e monografias da ANVISA que resultou em 16 piretróides. Em seguida, foi realizada uma busca nos sítios das maiores empresas que comercializam inseticidas para uso doméstico, resultando em 13 ingredientes ativos. Os Anexos 1 ao 3 apresentam um detalhamento dos produtos comerciais encontrados nesta busca, empresas detentoras de registro e seus respectivos usos. Importante mencionar que alguns dos piretróides podem ser utilizados para ambas as finalidades, agrícola e residencial. Para a formação do GAC, foram adotados alguns critérios de inclusão ou exclusão dos piretróides identificados nas buscas realizadas.

Os piretróides que apresentaram monografia na ANVISA, mas que não apareceram em bulas de produtos formulados comercializados segundo o site AGROFIT foram excluídos da avaliação: é o caso da acrinatrina e do fluvalinato, por exemplo. Os agentes que apresentaram baixa toxicidade nos ensaios de neurotoxicidade aguda, ou seja, ausência de efeito sobre o comportamento em doses de até 5000 mg/kg p.c (UNITED STATES, 2011) — como no caso de d-tetrametrina — também foram excluídos.

Outro critério adotado foi o agrupamento dos piretróides que apresentaram, dentre as misturas racêmicas, maior atividade inseticida, como no caso do esfenvalerato e fenvalerato. O composto é uma mistura racêmica de 4 isômeros, sendo que o esfenvalerato está numa proporção de 84% e o fenvalerato, 22%. Desta forma, o esfenvalerato pode ser considerado o composto principal e ambos podem ser agrupados (PUBCHEM, 2021a). Além disso, o critério de isomeria foi utilizado no agrupamento, como, por exemplo, a cipermetrina, que foi selecionada como o composto principal caracterizando o risco do seus respectivos isômeros, alfa, beta e zeta-cipermetrina. Ainda sob este critério, a aletrina foi considerada como agente representante dos seus isômeros D-aletrina, esbiotrina (WHO, 2003b; UNITED STATES, 2009; LEWIS et al., 2016; PUBCHEM, 2021b; 2021c; RITTER; GREENELES, 2021).

Após a análise detalhada, para a avaliação da dieta foram considerados 10 ingredientes ativos com uso agrícola, entre eles: beta-ciflutrina, bifentrina, ciflutrina, cipermetrina,

deltametrina, esfenvalerato, fempropatrina, gama-cialotrina, lambda-cialotrina e permetrina. Para a avaliação do uso residencial, foram considerados 10 piretróides, entre eles: aletrina, bifentrina, cifenotrina, cipermetrina, esbiotrina, imiprotrim, lambda-cialotrina, permetrina, praletrina e transflutrina. A tabela 4 apresenta os ingredientes ativos encontrados nas buscas e informa quais destes praguicidas foram considerados na avaliação do risco e formaram o GAC.

**Tabela 4 - Piretróides considerados na avaliação do risco e que formaram o GAC**

Piretróide	Tipo	Uso		Incluir no GAC?	Comentários
		Agrícola	Residencial		
Acrinatrina	I	x	-	Não	Não tem produto formulado comercializado
Alfa-cipermetrina	II	x	x	Não	Agrupado por isomeria, representado pela cipermetrina
Aletrina	I	-	x	Sim	-
Beta-ciflutrina	II	x	-	Sim	-
Beta-cipermetrina	II	x	-	Não	Agrupado por isomeria, representado pela cipermetrina
Bifentrina	I	x	x	Sim	-
Cifenotrina	II	-	x	Sim	-
Ciflutrina	II	x	x	Sim	-
Cipermetrina	II	x	x	Sim	-
D-aletrina	I	-	x	Não	Agrupado por isomeria, representado pela Aletrina
Deltametrina	II	x	x	Sim	-
D-tetrametrina	II	-	x	Não	Baixa toxicidade
Esbiotrina	I	-	x	Não	Agrupado por isomeria, representado pela Aletrina
Esfenvalerato	I/II	x	-	Sim	-
Fempropatrina	I/II	x	-	Sim	-
Fenvalerato	I/II	x	-	Não	Representado pelo esfenvalerato que tem maior atividade inseticida
Fluvalinato	II	x	-	Não	Não tem produto formulado comercializado

Piretróide	Tipo	Uso		Incluir no GAC?	Comentários
		Agrícola	Residencial		
Gama-cialotrina	II	x	-	Sim	-
Imiprotrim	I	-	x	Sim	-
Lambda-cialotrina	II	x	x	Sim	-
Permetrina	I	x	x	Sim	-
Transflutrina	I	-	x	Sim	-
Zeta-cipermetrina	II	X	-	Não	Agrupado por isomeria, representado pela cipermetrina

Conforme mencionado, o documento da EPA (UNITED STATES, 2011) foi utilizado como a principal referência para a seleção dos *endpoints*, fatores de potência relativa e de absorção dérmica da maioria dos piretróides investigados neste trabalho.

A EPA utilizou os *endpoints* dos estudos conduzidos por Herberth (2009) e Weiner et al. (2009), que avaliaram os dados neurocomportamentais constantes na bateria de observação funcional (FOB) de quinze piretróides. A avaliação dose-resposta foi calculada pela abordagem de benchmark dose (BMD), que envolve uma modelagem matemática da curva dose-resposta para interpolar uma dose estimada que corresponda a um nível particular de resposta (por exemplo, a dose que causou um aumento de 10% na incidência de tumores – BMD10). O uso de BMD elimina qualquer limitação relacionada ao experimento e diminui a necessidade de se aplicarem fatores de segurança adicionais. Para os piretróides, a EPA utilizou como limiar o BMD20, ou seja, a dose que induziu alterações neurocomportamentais em 20% dos animais quando comparado ao controle. A agência considerou os efeitos dos piretróides sobre o neurocomportamento em estudos de neurotoxicidade aguda em ratos e, dentre os 46 parâmetros avaliados, apenas 5 foram selecionados para determinar os desfechos para os piretróides, tais como: temperatura corporal, tremores, convulsões, salivação e redução de mobilidade (UNITED STATES, 2012b; JARDIM, 2012).

A EPA derivou um fator AD de 5% com base na similaridade estrutural dos piretróides avaliados. Além disso, a agência considerou que, pela baixa absorção dos piretróides na pele, este fator foi muito conservador e poderia ser extrapolado para toda a classe. Este fator de AD também foi aplicado para os piretróides considerados na avaliação do risco. Para a exposição oral e inalatória foi considerado um fator de absorção de 100%.

Todos estes parâmetros foram considerados na avaliação do risco dos piretróides investigados neste trabalho. Dos praguicidas que compõem o GAC, apenas a transflutrina não foi avaliada pela EPA, já que não tem uso aprovado nos Estados Unidos. No entanto, este agente tem uso aprovado pela Comunidade Europeia (EC) para uso doméstico (EC, 2013, 2014).

O dossiê da ECHA demonstrou que, entre os estudos toxicológicos conduzidos com a transflutrina, foram evidenciados sinais clínicos relacionados a neurotoxicidade, como tremores e convulsões nos animais testados em doses altas por vias oral, dérmica ou inalatória, exposição única ou repetida. Estes sintomas são indicativos de neurotoxicidade a piretróides do Tipo I. Embora o estudo de neurotoxicidade aguda esteja disponível em ratos, este apresenta inúmeros desvios do protocolo da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), como, por exemplo, ausência de teste de bateria funcional e detalhamento de sinais clínicos. Apenas o estudo sobre o neurodesenvolvimento em ratos investigou alterações no teste de bateria funcional e concluiu que não houve qualquer efeito relacionado ao tratamento (EC, 2013, 2014).

Uma vez que os estudos toxicológicos não preenchem completamente os critérios estabelecidos pela EPA (UNITED STATES, 2011) para a inclusão GAC, optou-se por uma abordagem conservadora para a seleção do *endpoint* para a quantificação do risco. Portanto, a dose 10 mg/kg p.c. dia oriunda do estudo de neurotoxicidade aguda em ratos foi utilizada na avaliação do risco. O fator de AD foi determinado como padrão pelo EC, 10%.

Para ARC, é fundamental que o efeito tóxico de cada piretróide seja considerado. Portanto, a normalização deve ser realizada com relação ao efeito de um CI. Para este trabalho foi considerado o RPF calculado pela EPA (UNITED STATES, 2011) bem como foi utilizado como CI a deltametrina. A deltametrina foi selecionada como CI na avaliação da EPA porque, além da robusta disponibilidade de estudos em literatura e estudos toxicológicos, nos estudos investigados de Herberth (2009) e Weiner et al. (2009) foram empregadas três doses com bom espaçamento entre elas, o que permitiu determinar de maneira precisa os efeitos observados da menor à maior dose. O valor do *endpoint* calculado pela abordagem BMD para o CI utilizado na ARC foi de 11,1 mg/kg p.c. dia. A tabela 5 apresenta os *endpoints*, fatores de AD e RPF para cada um dos piretróides do GAC. O RPF para a transflutrina foi calculada como 1.4. O cálculo foi realizado pela divisão do *endpoint* da deltametrina pelo da transflutrina.

**Tabela 5 - Piretróides: *endpoint*, AD e RPF**

<b>Praguicida</b>	<b>Tipo</b>	<b>Endpoint (mg/kg p.c. dia)</b>	<b>AD (%)</b>	<b>RPF</b>	<b>Referência</b>
Aletrina	I	135	5	0,11	UNITED STATES, 2011
Beta-ciflutrina	II	12,6	5	1,15	UNITED STATES, 2011
Bifentrina	I	14,3	5	1,01	UNITED STATES, 2011
Cifenotrina	II	100	5	0,15	UNITED STATES, 2011
Ciflutrina	II	12,6	5	1,15	UNITED STATES, 2011
Cipermetrina	II	76,3	5	0,19	UNITED STATES, 2011
Deltametrina	II	14,5	5	1,0	UNITED STATES, 2011
Esfenvalerato	I/II	40,5	5	0,36	UNITED STATES, 2011
Fempropatrina	I/II	29	5	0,50	UNITED STATES, 2011
Gama-cialotrina	II	8,9	5	1,63	UNITED STATES, 2011
Imiprotrim	I	750	5	0,02	UNITED STATES, 2011
Lambda-cialotrina,	II	8,9	5	1,63	UNITED STATES, 2011
Permetrina	I	156	5	0,09	UNITED STATES, 2011
Praletrina	I	150	5	0,10	UNITED STATES, 2011
Transflutrina	I	10	10	1,4*	EC, 2014

AD: Absorção Dérmica; RPF: Fator de Potência Relativa; \*RPF = 14.5/10 = 1.4

Os cenários de exposição selecionados para este trabalho foram a ingestão de resíduos de piretróides por meio da dieta crônica e aguda; e a exposição de residentes em decorrência do uso de inseticidas de uso doméstico.

#### 4.2. Avaliação do Risco Dietético Crônico

Já foi demonstrado que, para a grande maioria dos piretróides, não há um aumento ou incremento do perigo após exposições repetidas ou crônicas. Desta forma, as estimativas e *endpoints* para a exposição aguda seriam protetivas para exposições repetidas. Assim, uma avaliação do risco cumulativo crônico a estes agentes não é justificada. Portanto, a finalidade desta pesquisa foi demonstrar principalmente qual seria a estimativa da exposição crônica da população brasileira. Uma avaliação do risco dietético crônico foi realizada para cada um dos praguicidas para efeito informativo.

O valor IDMT de todos os piretróides foi calculado multiplicando-se o máximo de resíduo esperado do praguicida nas culturas (LMR estabelecido pela ANVISA e publicado na monografia) pelo consumo alimentar médio per capita da população brasileira. Os valores do consumo diário médio per capita de cada cultura que possui proposta de uso no Brasil para os piretróides deste trabalho, estão detalhados no Anexo 5.

De maneira sumarizada, a tabela 6 apresenta o cálculo IDTM de todos os piretróides registrados no Brasil que foram utilizados para derivar a estimativa da exposição a estes praguicidas. A metodologia que resultou em uma maior exposição aos resíduos de praguicidas foi conservadoramente adotada nesta avaliação.

**Tabela 6 - Cálculo da Ingestão Máxima Teórica (IDTM) total de piretróides para a população brasileira**

Praguicida	Ingestão de ingrediente ativo calculada (mg/pessoa/dia)
Beta-ciflutrina	0,001030566
Bifentrina	0,003476189
Ciflutrina	0,00008
Cipermetrina	0,003067505
Deltametrina	0,005282697
Esfenvalerato	0,004451968
Fempropatrina	0,004621605
Gama-cialotrina	0,000559952
Lambda-cialotrina	0,006481508
Permetrina	0,000693435

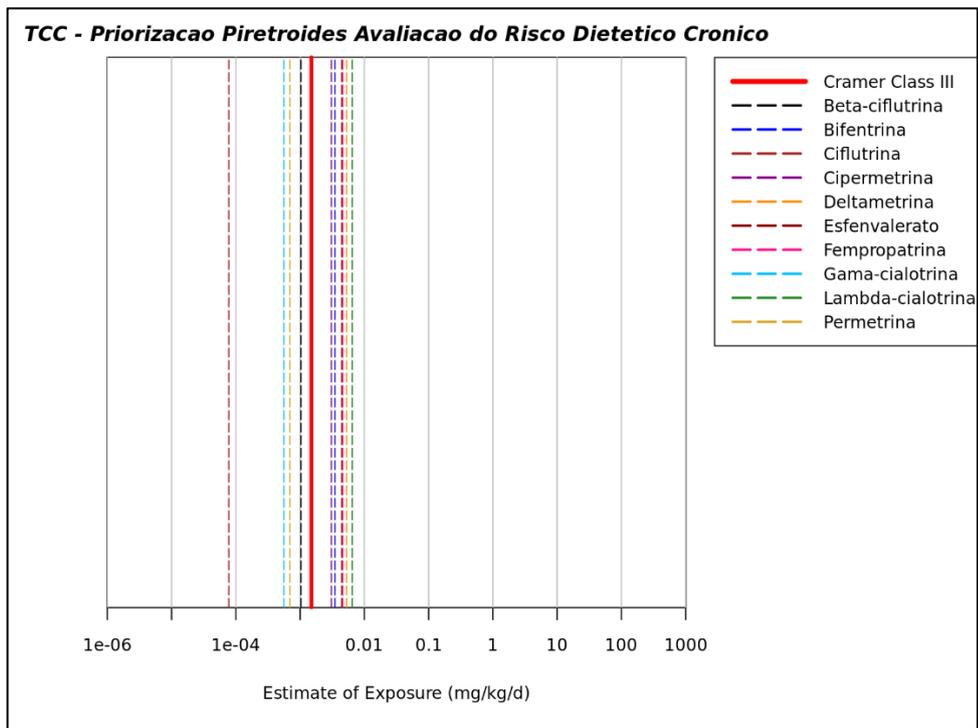
O banco de dados dos piretróides é robusto e apropriado para a seleção de *endpoints* para a avaliação do risco, no entanto, conforme discutido anteriormente, a exposição crônica a estes agentes químicos não apresenta preocupações toxicológicas. As principais agências regulatórias que avaliaram estes agentes selecionaram diferentes *endpoints*, alguns provenientes de exposições de curto ou longo prazo. A ANVISA, por exemplo, não compartilha os desfechos selecionados para estabelecer a IDA, o que dificulta a compreensão a respeito dos critérios adotados. Visto que não há uma harmonização a respeito da seleção de *endpoints* para a avaliação crônica e levando em conta que este tipo de exposição não levanta preocupações toxicológicas, julgou-se apropriado utilizar a abordagem de TTC do RISK21 para uma avaliação preliminar da exposição crônica.

Para a avaliação dos piretróides utilizados com finalidade agrícola, a classificação de Cramer foi determinada utilizando o ToxTree v.3.1.0 que determinou, com base em sua estrutura química, que todos os piretróides de uso agrícola no Brasil pertencem à classe Cramer III. Para esta classe Cramer, o valor de limiar correspondente aceitável é de 0,0015 mg/kg p.c. dia. Ao determinar a classificação de Cramer para cada um dos piretróides, o próximo passo foi inserir as estimativas calculadas da exposição da ingestão de resíduos por meio da dieta na modalidade TTC do RISK21.

A figura 19 permite a visualização dos piretróides utilizados na agricultura que pertencem à classe Cramer III. Nota-se uma linha vermelha na imagem, sendo que esta linha determina o limiar de exposição que é o de 0,0015 mg/kg dia. Todos os piretróides que estão à esquerda da linha representam baixo nível de preocupação e não precisam ser considerados na priorização. Todos os praguicidas à direita da linha indicam um nível de preocupação, pois a estimativa da exposição está acima do valor determinado de TTC para as substâncias que pertencem a esta classe, desta forma, deve ser realizada uma avaliação mais refinada destes praguicidas. São eles: bifentrina, cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, fempropatrina e lambda-cialotrina.

Assim, o uso da matriz RISK21 para TTC demonstrou ser uma excelente ferramenta para a visualização rápida e concisa dos piretróides em relação ao nível de preocupação do risco toxicológico. A avaliação foi iniciada com dez piretróides para uso agrícola e, após o refinamento com o TTC, restaram apenas seis piretróides que foram priorizados para a próxima etapa do processo. Este tipo de resposta permite ao avaliador do risco maior agilidade na tomada de decisão e permite que os esforços para o gerenciamento sejam realizados de maneira apropriada e focada. A segunda fase consistiu no refinamento das informações destes praguicidas que foram tratados na matriz do RISK21.

**Figura 19 - Matriz do RISK21 ilustrando o uso do TTC para a priorização dos piretróides para a avaliação do risco dietético crônico agricultura**



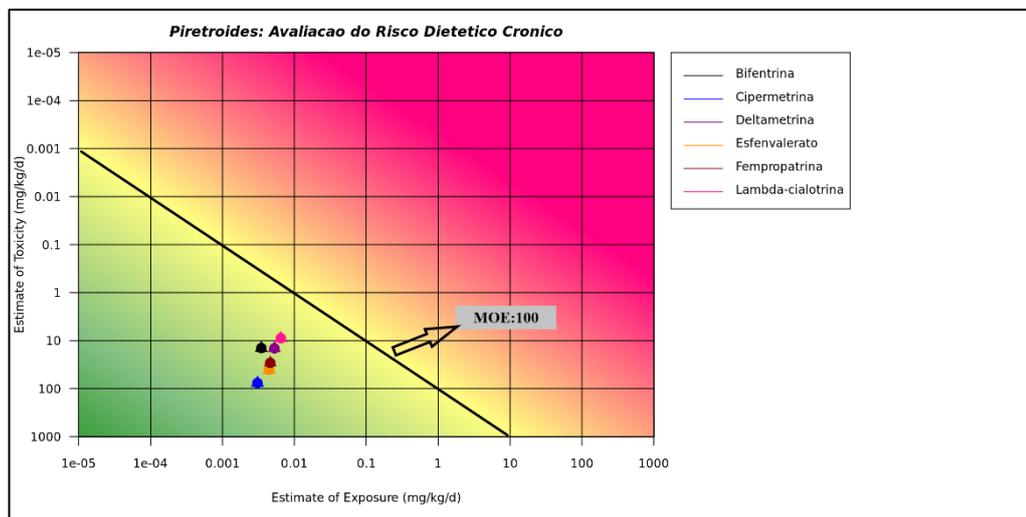
Fonte: Elaboração da autora.

Na etapa anterior, uma vez que foi evidenciado um nível potencial de preocupação, ou seja, estimativa de exposição acima dos limiares toxicológicos definidos pela abordagem TTC, seis piretróides foram priorizados. Assim, fez-se uma avaliação do risco destes praguicidas utilizando a matriz do RISK21. Portanto, na matriz foram inseridos no eixo de exposição as informações oriundas do cálculo da ingestão de resíduos de piretróides pela dieta (IDTM) e, no eixo de toxicidade, os *endpoints* estabelecidos EPA (UNITED STATES, 2011) de cada um dos piretróides. Também, é essencial determinar a MOE, que foi estabelecida como 100. Este valor pode ser considerado protetivo para a população e tem sido amplamente utilizado por diversos avaliadores do risco.

A figura 20 apresenta o esquema ilustrativo da aplicação da matriz RISK21 dos seis piretróides que foram incluídos no refinamento da etapa anterior. Entre os praguicidas priorizados, observa-se que todos estão localizados na área verde do gráfico, demonstrado que não há nível de preocupação relacionado à exposição crônica da população brasileira a estes agentes. Avaliação do risco também realizada pela ANVISA (BRASIL, 2016; 2019a) também demonstrou baixo nível de preocupação oriundos da exposição crônica a estes praguicidas. Os resultados desta avaliação são corroborados pelas avaliações conduzidas por autoridades como EFSA e WHO. Vale salientar que os *endpoints* utilizados nas avaliações variaram entre si, no

entanto, os dados suportam a conclusão de que os piretróides não apresentaram qualquer nível de preocupação em relação a dieta crônica (EFSA, 2014a; 2014b; 2018; FAO, 2002).

**Figura 20 - Aplicação da matriz RISK21 na avaliação do risco dos piretróides priorizados na fase de TTC**



Fonte: Elaboração da autora.

Para a estimativa da toxicidade, optou-se em utilizar os *endpoints* selecionados pela EPA (UNITED STATES, 2011), porém, a principal desvantagem em aplicar os *endpoints* estabelecidos pela agência é que eles provêm de estudos de exposições únicas, o que não é usual; no entanto, alguns autores conduziram avaliações do risco cumulativo crônico considerando os *endpoints* da agência americana, sendo também demonstrado um risco aceitável (QUIJANO et al., 2016).

Uma vez que a principal finalidade da avaliação do risco dietético crônico para os piretróides foi apenas demonstrar a exposição da população brasileira a estes agentes, também foi realizado um cálculo demonstrativo do comprometimento da IDA estabelecida pela ANVISA e pela WHO. Neste momento, é importante mencionar que não foi realizada uma estimativa da exposição de resíduos de piretróides na água de consumo. Sabe-se que estes praguicidas têm baixa solubilidade em água e alta afinidade em se ligar ao solo (UNITED STATES, 2011). Portanto, não se espera que a água seja a principal via de exposição de preocupação para estes praguicidas. A fempropatrina não tem IDA estabelecida pela WHO, desta forma, a avaliação de limitou a direta comparação com a IDA da ANVISA.

Quando informações sobre os resíduos de agentes químicos em água não estão disponíveis, a WHO (2008) recomenda que fatores sejam aplicados para refletir a contribuição da água no total da ingestão diária aceitável. Em geral, aloca-se um fator de 20% da IDA, que

representa um nível de exposição razoável e protetivo. A fim de melhor caracterizar o risco dietético pela ingestão de resíduos no alimento e ainda garantir um nível de segurança pela exposição pela água, estabeleceu-se como aceitável um nível de comprometimento da IDA de até 80%.

O cálculo para estabelecer o comprometimento da IDA (%) se baseou na divisão do IDTM pela IDA multiplicando-se por 100. A tabela 7 apresenta o comprometimento da IDA em % para cada um dos praguicidas priorizados na fase de TTC.

**Tabela 7 - Piretróide: comprometimento da IDA – WHO e ANVISA**

<b>Ingrediente Ativo</b>	<b>IDMT (mg/pessoa/dia)</b>	<b>IDA WHO</b>	<b>%IDA WHO</b>	<b>IDA ANVISA (2021k)</b>	<b>%IDA ANVISA</b>
Bifentrina	0,00347619	0,01 (WHO,2009b)	34,8	0,02	17,4
Cipermetrina	0,00306750	0,02 (WHO,2006)	15,3	0,05	6,1
Deltametrina	0,00528270	0,01 (FAO, 2002)	52,8	0,01	52,8
Esfenvalerato	0,00445197	0,02 (WHO, 2002)	25,4	0,02	25,4
Fempropatrina	0,00462160	-	-	0,03	15,4
Lambda-cialotrina	0,00648151	0,02 (WHO,2007)	32,4	0,05	13,0

De acordo com os resultados obtidos, observa-se que o comprometimento das IDA esteve muito abaixo de 80% para todos os praguicidas avaliados. Portanto, pode-se inferir que a exposição estimada crônica é inferior aos valores de referência estabelecidos por ambas as agencias, o que denota baixo nível de preocupação. Embora tenham sido avaliados 80% dos alimentos que compõem a cesta brasileira, não se espera que o acréscimo das demais culturas registradas para cada um dos praguicidas e seus respectivos consumos ultrapasse esses valores de referência.

Em conclusão, o risco da ingestão de resíduos crônica dos piretróides priorizados da dieta que compõem 80% do consumo per capita brasileiro foi considerado de baixo nível de preocupação para uma população acima de 10 anos de idade.

### 4.3. Avaliação do Risco Dietético Agudo

Este item discute a avaliação do risco da ingestão aguda dos resíduos de piretróides por meio da dieta pela população brasileira. Neste tipo de avaliação, a premissa é que o indivíduo ingira uma considerável quantidade de um alimento num período de 24 horas e que estes alimentos tenham concentrações de resíduos em níveis elevados. Como na avaliação do risco crônico, nesta etapa não foram considerados fatores de processamento dos alimentos.

Uma vez que as concentrações de resíduos foram analisadas e definidas, o próximo passo foi realizar o cálculo da estimativa da ingestão aguda, o IMEA, a resíduos dos piretróides que compõem GAC. A ingestão de resíduos presente em um determinado alimento é obtida multiplicando-se o nível de resíduo pela quantidade consumida desse alimento. A tabela 8 apresenta a IMEA e as concentrações de resíduos consideradas para cada praguicida utilizadas na avaliação do risco dietético agudo.

**Tabela 8 - Piretróides: estimativa da ingestão máxima aguda (IMEA) e informações sobre resíduos.**

Grupos	Alimento	Praguicida	Resíduos (mg/kg)	HR / LMR	IMEA (mg/kg pc/dia)
Bagas e frutas pequenas	Morango	Bifentrina	0,1	HR	0,0004854
		Cipermetrina	0,13	HR	0,0006311
		Deltametrina	0,03	HR	0,0001456
		Lambda-cialotrina	0,19	HR	0,0009223
	Uva	Bifentrina	0,34	HR	0,0050334
		Cipermetrina	1,04	HR	0,0153962
		Deltametrina	0,1	HR	0,0014804
		Lambda-cialotrina	0,59	HR	0,0087344
Brassica	Brocolis	Bifentrina	0,01	HR	0,0001337
		Cipermetrina	0,02	LMR	0,0002675
		Deltametrina	0,05	HR	0,0006686
		Lambda-cialotrina	0,1	LMR	0,0013373
	Repolho	Cipermetrina	0,014	HR	0,0001042
		Lambda-cialotrina	0,014	HR	0,0001042
Bulbos	Alho	Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0000532
		Fempropatrina	0,01	HR	0,0000053
	Cebola	Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0003278
		Gama-cialotrina	0,05	LMR	0,0001639

Grupos	Alimento	Praguicida	Resíduos (mg/kg)	HR / LMR	IMEA (mg/kg pc/dia)
Cereal	Arroz	Beta-ciflutrina	0,05	LMR	0,0002913
		Bifentrina	0,02	HR	0,0001165
		Cipermetrina	0,04	HR	0,0002330
		Fempropatrina	0,01	HR	0,0000583
		Permetrina	0,02	HR	0,0001165
	Aveia	Bifentrina	0,7	LMR	0,0010572
		Cipermetrina	0,5	LMR	0,0007551
		Fempropatrina	0,06	LMR	0,0000906
		Lambda-cialotrina	0,2	LMR	0,0003020
	Milho	Beta-ciflutrina	0,05	LMR	0,0004086
		Deltametrina	0,01	HR	0,0000817
		Gama-cialotrina	0,05	LMR	0,0004086
	Trigo	Beta-ciflutrina	0,05	LMR	0,0002379
		Bifentrina	0,2	HR	0,0009514
		Cipermetrina	0,05	HR	0,0002379
		Deltametrina	0,12	HR	0,0005709
		Gama-cialotrina	0,1	LMR	0,0004757
		Lambda-cialotrina	0,5	LMR	0,0023786
Citros	Citros	Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0016586
		Bifentrina	0,05	HR	0,0013205
		Cipermetrina	0,15	HR	0,0039614
		Fempropatrina	0,05	HR	0,0013205
		Gama-cialotrina	0,1	LMR	0,0026409
		Lambda-cialotrina	0,03	HR	0,0007923
Cucurbitáceas	Abobrinha	Cipermetrina	0,01	LMR	0,0002478
		Lambda-cialotrina	0,01	LMR	0,0002478
	Chuchu	Cipermetrina	0,01	LMR	0,0000844
		Lambda-cialotrina	0,01	LMR	0,0000844
	Pepino	Bifentrina	0,02	LMR	0,0001161
		Cipermetrina	0,05	LMR	0,0002903
		Lambda-cialotrina	0,01	LMR	0,0000581
Folhas	Alface	Beta-ciflutrina	0,04	HR	0,0001742
		Bifentrina	0,59	HR	0,0025689
		Ciflutrina	2,67	HR	0,0116255
		Cipermetrina	2,3	HR	0,0100145
		Deltametrina	0,09	HR	0,0003919

Grupos	Alimento	Praguicida	Resíduos (mg/kg)	HR / LMR	IMEA (mg/kg pc/dia)	
	Couve	Lambda-cialotrina	1,43	HR	0,0062264	
		Beta-ciflutrina	1	LMR	0,0086566	
		Ciflutrina	0,05	HR	0,0004328	
		Cipermetrina	5,29	HR	0,0457933	
		Deltametrina	0,72	HR	0,0062327	
		Gama-cialotrina	0,05	HR	0,0004328	
		Lambda-cialotrina	1,24	HR	0,0107342	
Frutas com cascas comestíveis	Goiaba	Bifentrina	0,01	HR	0,0001650	
		Ciflutrina	0,13	HR	0,0021456	
		Cipermetrina	0,31	HR	0,0051165	
		Lambda-cialotrina	0,08	HR	0,0013204	
Frutas com cascas não comestíveis	Abacaxi	Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0019065	
		Bifentrina	0,01	HR	0,0001907	
		Cipermetrina	0,57	HR	0,0108672	
		Lambda-cialotrina	0,02	HR	0,0003813	
	Banana	Bifentrina	0,12	HR	0,0008501	
		Ciflutrina	0,02	HR	0,0001417	
		Cipermetrina	0,04	HR	0,0002834	
		Deltametrina	0,01	HR	0,0000708	
		Lambda-cialotrina	0,11	HR	0,0007793	
	Mamão	Bifentrina	0,18	HR	0,0029348	
		Cipermetrina	0,28	HR	0,0045652	
		Lambda-cialotrina	0,07	HR	0,0011413	
	Manga	Bifentrina	0,02	HR	0,0002730	
		Ciflutrina	0,04	HR	0,0005460	
		Cipermetrina	0,18	HR	0,0024571	
		Lambda-cialotrina	0,03	HR	0,0004095	
	Maracujá	Cipermetrina	0,02	LMR	0,0000345	
		Lambda-cialotrina	1	LMR	0,0017242	
	Grãos	Feijão	Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0004720
			Bifentrina	0,31	HR	0,0014632
Ciflutrina			0,01	HR	0,0000472	
Cipermetrina			0,02	HR	0,0000944	
Deltametrina			0,06	HR	0,0002832	
Gama-cialotrina			0,05	LMR	0,0002360	

Grupos	Alimento	Praguicida	Resíduos (mg/kg)	HR / LMR	IMEA (mg/kg pc/dia)
	Soja	Lambda-cialotrina	0,01	HR	0,0000472
		Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0001452
		Bifentrina	0,02	LMR	0,0000290
		Ciflutrina	0,01	LMR	0,0000145
		Cipermetrina	0,05	LMR	0,0000726
		Deltametrina	0,5	LMR	0,0007262
		Esfenvalerato	0,05	LMR	0,0000726
		Fempropatrina	0,05	LMR	0,0000726
		Gama-cialotrina	0,05	LMR	0,0000726
		Lambda-cialotrina	0,05	LMR	0,0000726
		Permetrina	0,01	LMR	0,0000145
		Oleaginosas	Amendoim	Beta-ciflutrina	0,1
Bifentrina	0,05			LMR	0,0000853
Ciflutrina	0,01			LMR	0,0000171
Cipermetrina	0,05			LMR	0,0000853
Deltametrina	0,5			LMR	0,0008535
Fempropatrina	0,01			LMR	0,0000171
Lambda-cialotrina	0,02			LMR	0,0000341
Pomo	Maçã	Beta-ciflutrina	0,02	HR	0,0002654
		Deltametrina	0,01	HR	0,0001327
		Esfenvalerato	0,05	HR	0,0006634
		Lambda-cialotrina	0,04	HR	0,0005307
Raizes e Tuberculos	Batata	Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0007103
		Bifentrina	0,03	LMR	0,0002131
		Cipermetrina	0,05	LMR	0,0003552
		Esfenvalerato	0,01	LMR	0,0000710
		Gama-cialotrina	0,01	LMR	0,0000710
		Lambda-cialotrina	0,05	LMR	0,0003552
	Batata-doce	Bifentrina	0,03	HR	0,0005173
	Beterraba	Bifentrina	0,01	HR	0,0000719
	Cenoura	Ciflutrina	0,01	HR	0,0000537
		Cipermetrina	0,01	HR	0,0000537
		Deltametrina	0,05	HR	0,0002683
		Lambda-cialotrina	0,02	HR	0,0001073
	Mandioca	Permetrina	0,01	HR	0,0000537
		Beta-ciflutrina	0,1	LMR	0,0010617

Grupos	Alimento	Praguicida	Resíduos (mg/kg)	HR / LMR	IMEA (mg/kg pc/dia)
		Cipermetrina	0,04	HR	0,0004247
		Permetrina	0,09	HR	0,0009555
Sementes para bebidas	Café	Beta-ciflutrina	0,05	LMR	0,0000316
		Bifentrina	0,05	LMR	0,0000316
		Ciflutrina	0,01	LMR	0,0000063
		Cipermetrina	0,3	LMR	0,0001897
		Deltametrina	1	LMR	0,0006324
		Esfenvalerato	0,05	LMR	0,0000316
		Fempropatrina	0,5	LMR	0,0003162
		Gama-cialotrina	0,05	LMR	0,0000316
		Lambda-cialotrina	0,05	LMR	0,0000316
		Permetrina	0,01	LMR	0,0000063
		Vegetais, não cucurbitaceas	Pimentao	Beta-ciflutrina	0,18
Bifentrina	0,12			HR	0,0001399
Ciflutrina	2,67			HR	0,0031138
Cipermetrina	0,92			HR	0,0010729
Deltametrina	0,07			HR	0,0000816
Esfenvalerato	0,04			HR	0,0000466
Fempropatrina	0,76			HR	0,0008863
Lambda-cialotrina	0,18			HR	0,0002099
Quiabo	Bifentrina		0,3	LMR	0,0018551
	Cipermetrina		0,02	LMR	0,0001237
	Fempropatrina		0,2	LMR	0,0012367
	Lambda-cialotrina		0,2	LMR	0,0012367
Tomate	Beta-ciflutrina		0,1	LMR	0,0006657
	Bifentrina		0,04	HR	0,0002663
	Ciflutrina		0,28	HR	0,0018638
	Cipermetrina		0,2	HR	0,0013313
	Deltametrina		0,02	HR	0,0001331
	Esfenvalerato		0,05	LMR	0,0003328
	Fempropatrina		0,24	HR	0,0015976
	Gama-cialotrina		0,05	LMR	0,0003328
	Lambda-cialotrina	0,07	HR	0,0004660	

A etapa seguinte consistiu na inserção das estimativas de toxicidade e exposição na matriz do RISK21. Da maneira como a proposta de Moretto et al., (2016) foi delineada, nesta etapa, primeiramente há a necessidade de uma avaliação do risco individual, porque uma vez

evidenciado qualquer nível preocupação nesta fase, haveria a necessidade de refinamento ou mitigação e todo o processo de avaliação deveria ser reiniciado.

Para a avaliação do risco individual, tendo em vista a gama de informações disponíveis de toxicidade e exposição, a MOE foi estabelecida como 100. Este valor pode ser considerado protetivo para a população e tem sido amplamente utilizado por diversos avaliadores para a caracterização do risco (REFSTRUP et al., 2010; UNITED STATES, 2011). Para a priorização dos praguicidas e culturas que seguiriam para a ARC, tendo em vista que os piretróides apresentam um mecanismo de toxicidade bem definido e podem exercer aditividade, foi aplicado uma MOE de 1000. Para o estabelecimento desta MOE, considerou-se que em casos de exposição a grandes quantidades de resíduos num período de 24 horas seria observada uma resposta de aditividade exacerbando assim os sinais de neurotoxicidade na população possivelmente exposta.

Para a visualização e comparação na matriz do RISK21, na área de estimativa da exposição, foram inseridos nos gráficos os valores em faixas, ou seja, da menor a maior exposição calculada para cada alimento. Na estimativa da toxicidade foi adotada a mesma abordagem, ou seja, da menor à maior toxicidade, considerando os *endpoints* dos praguicidas usados naquela cultura. Nas figuras que contêm os gráficos gerados pela matriz do RISK21, destacam-se algumas linhas que determinam áreas específicas. Por exemplo, a linha fixa no gráfico, refere-se a MOE 100, ou seja, a avaliação do risco agudo individual; enquanto a linha tracejada refere-se a MOE de 1000, que trata do potencial nível de preocupação em casos de exposições combinadas que pudessem exercer aditividade e então exacerbar uma resposta de neurotoxicidade.

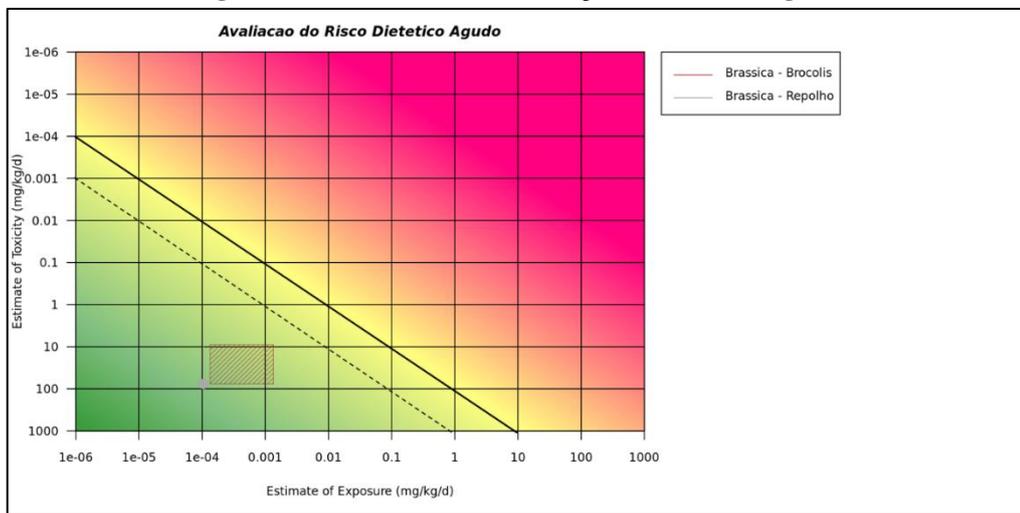
As figuras 21 a 34 apresentam a matriz do RIKS21 que permite visualizar a avaliação do risco individual para cada cultura que compõem a cesta brasileira e os piretróides dos grupos avaliados.

Tal como a matriz do RISK21 foi desenvolvida, vale relembrar que existem áreas bem definidas nos gráficos. A primeira a área é definida como “Alta Preocupação”, ou seja, a área após a linha sólida, vermelha. Nota-se que nenhum dos alimentos ultrapassou esta linha, de onde se conclui que os praguicidas utilizados nos respectivos alimentos quando avaliados individualmente não apresentaram um nível de preocupação. Desta forma, não houve necessidade de qualquer mitigação ou refinamento. A segunda é definida como “Baixa Preocupação”, área verde no gráfico, que é onde os praguicidas está localizados na sua maioria. Finalmente, a terceira área é aquela entre as linhas sólida e pontilhada. Os praguicidas presentes

entre estas linhas podem apresentar um nível de preocupação quando ocorrer exposição combinada, portanto, seguiram para a etapa de ARC conforme proposto por Moretto et al. (2016).

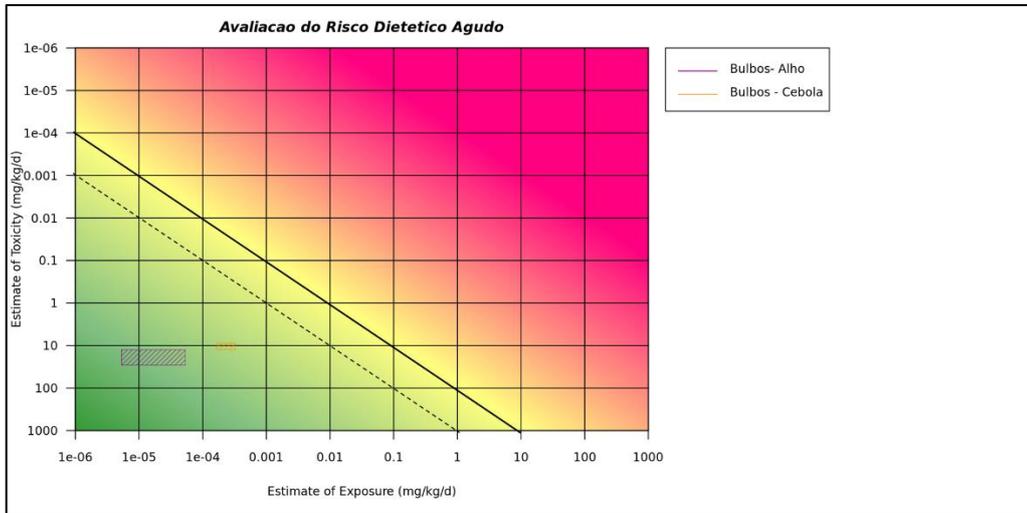
Quando o nível de preocupação foi elevado pela teoria da aditividade, ou seja, a MOE de 1000, observou-se que os alimentos que mais contribuiriam para a exposição e que poderiam representar um nível de preocupação toxicológica foram: uva, alface, couve e mamão, representados nas figuras 32, 33 e 34. Estes alimentos encontram-se entre as linhas sólida e pontilhada, portanto, seguiram para a próxima etapa prescrita por Moretto et al (2016) que consistiu na avaliação do risco cumulativo.

**Figura 21 - Brassica - Avaliação do Risco Agudo**



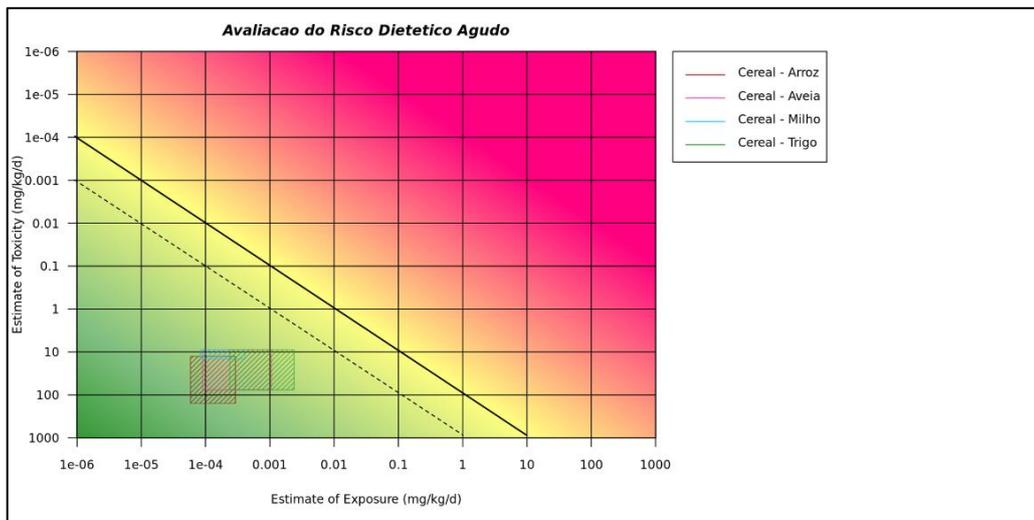
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 22 - Bulbos - Avaliação do Risco Agudo**



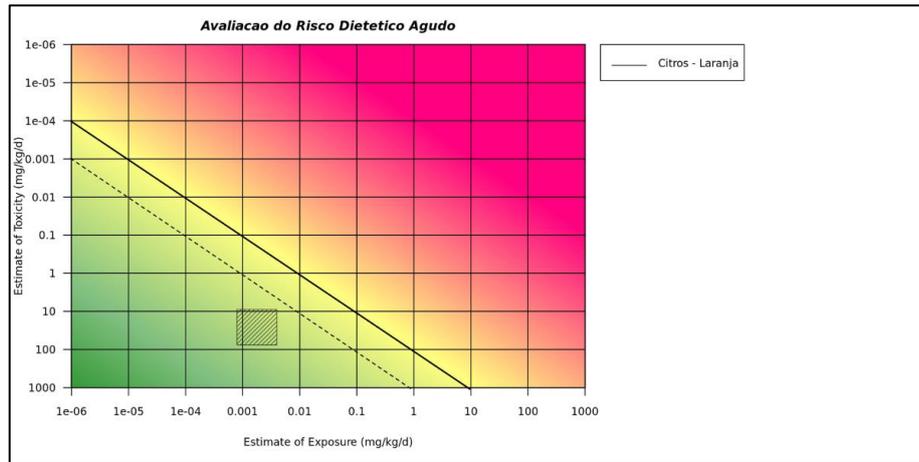
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 23 - Cereal - Avaliação do Risco Agudo**



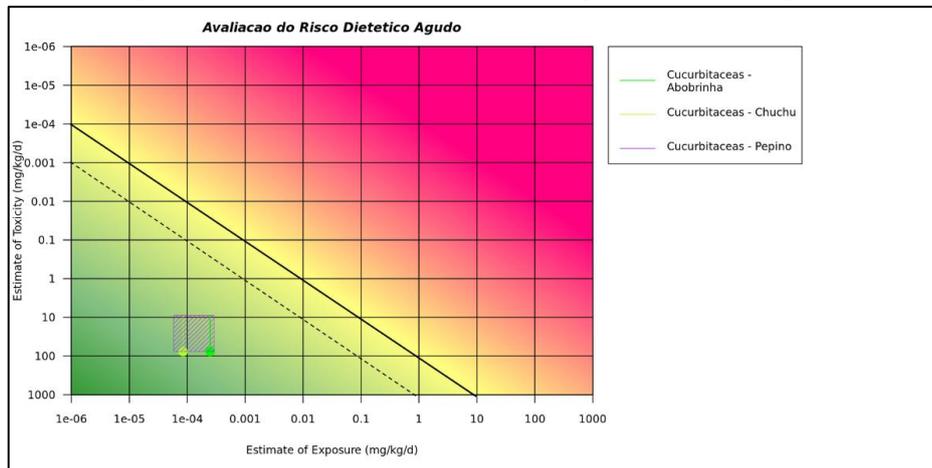
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 24 - Citros - Avaliação do Risco Agudo**



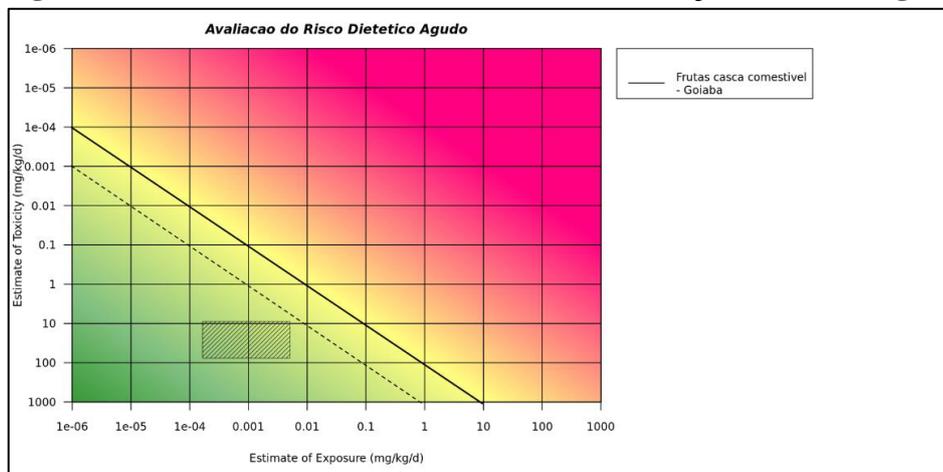
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 25 - Cucurbitáceas - Avaliação do Risco Agudo**



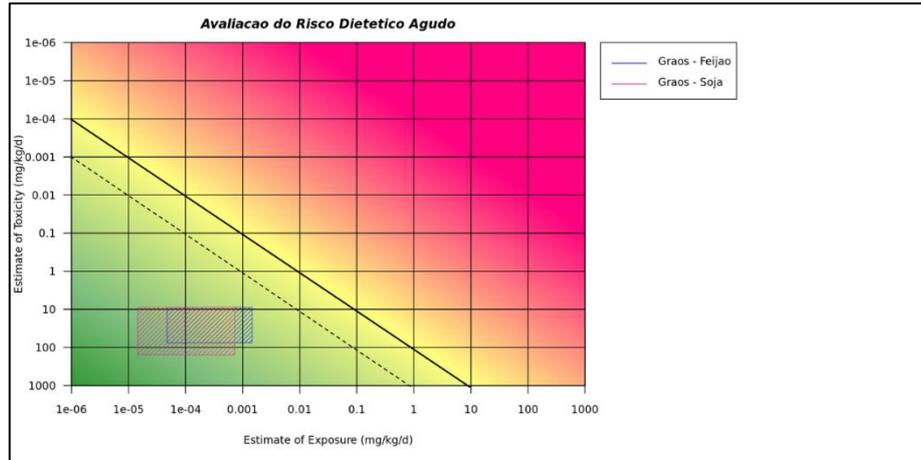
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 26 - Frutas com cascas comestíveis - Avaliação do Risco Agudo**



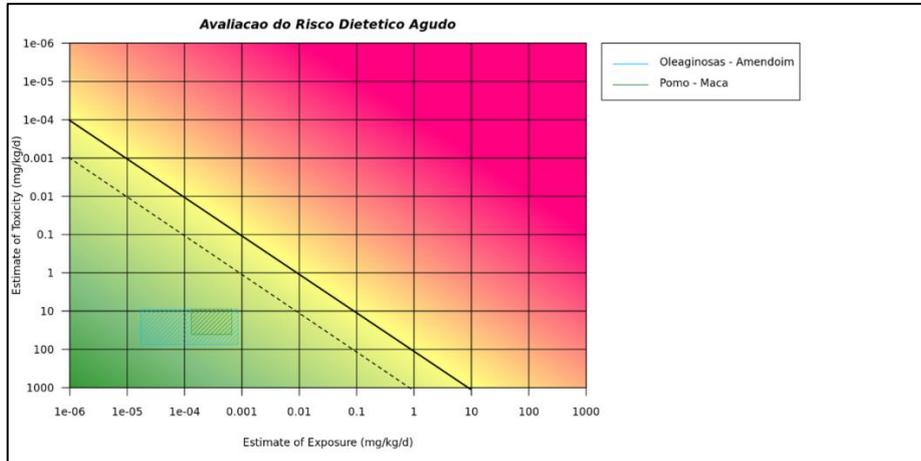
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 27 - Grãos - Avaliação do Risco Agudo**



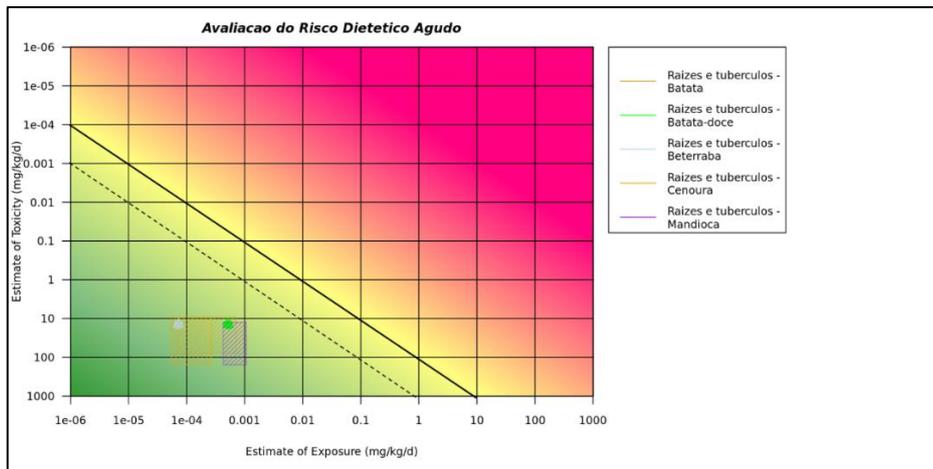
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 28 - Oleaginosas & Pomo - Avaliação do Risco Agudo**



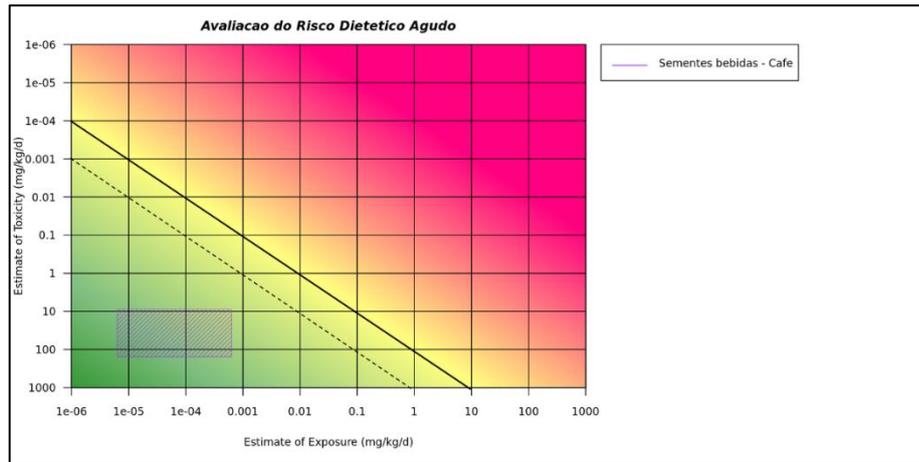
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 29 - Raízes e tubérculos - Avaliação do Risco Agudo**



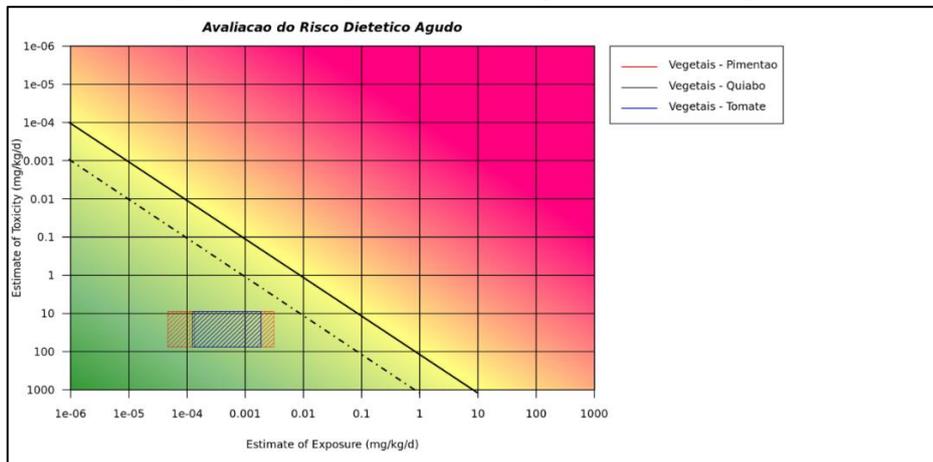
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 30 - Café - Avaliação do Risco Agudo**



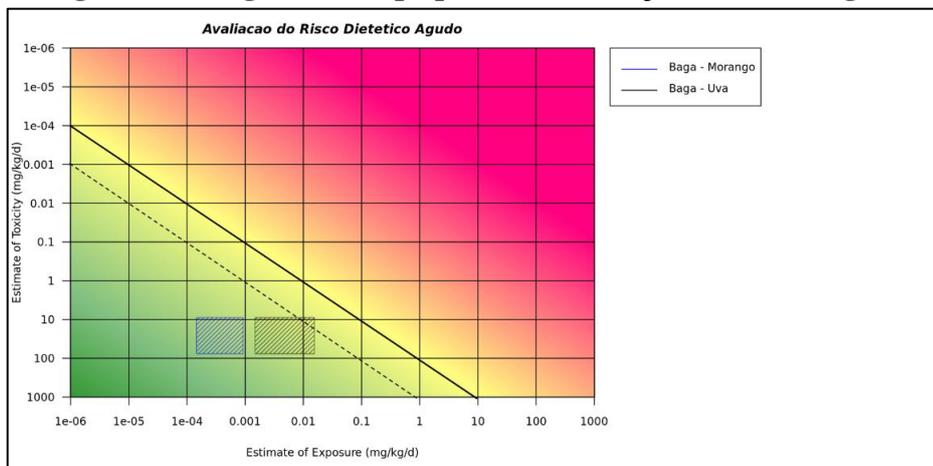
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 31 - Vegetais - Avaliação do Risco Agudo**



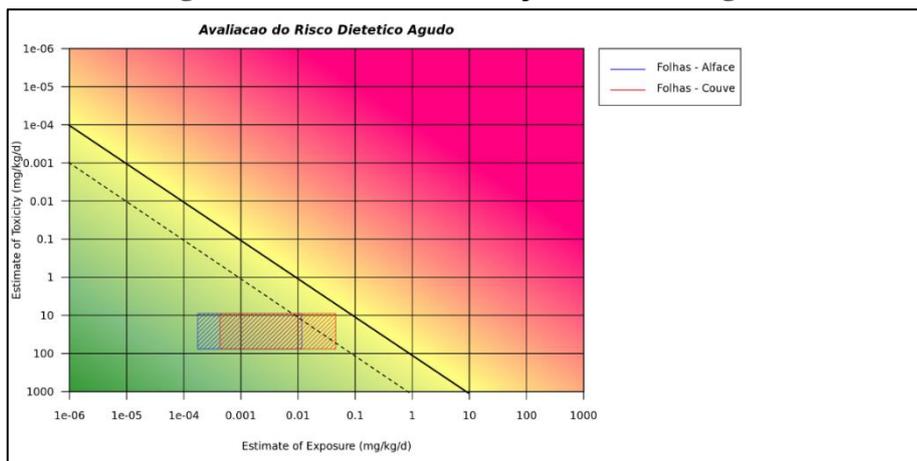
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 32 - Baga e frutas pequenas - Avaliação do Risco Agudo**



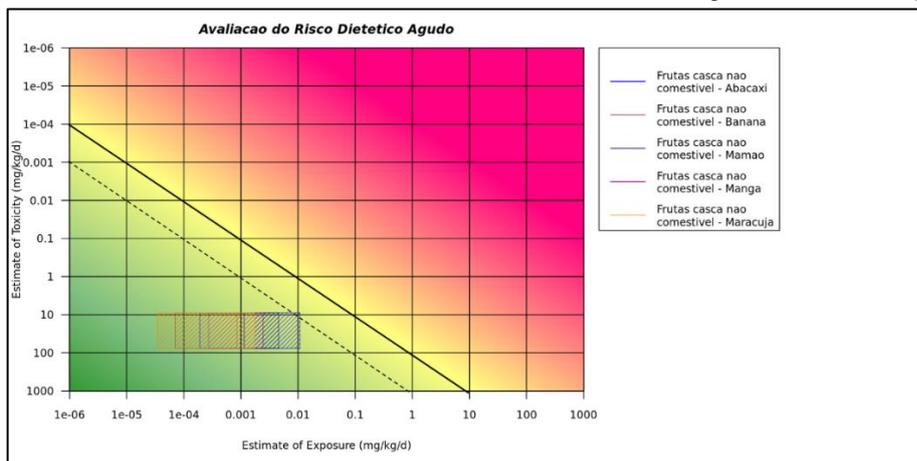
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 33 - Folhas - Avaliação do Risco Agudo**



Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 34 - Frutas com cascas não comestíveis - Avaliação do Risco Agudo**



Fonte: Elaboração da autora.

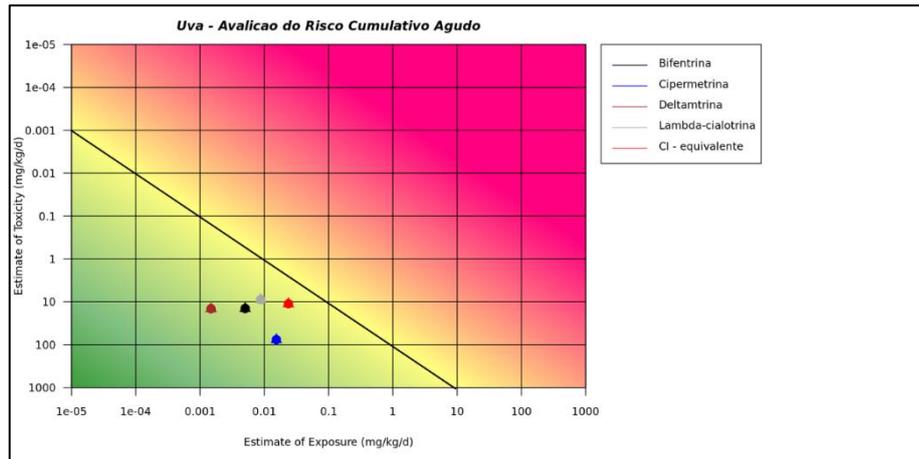
Para a condução da ARC foram utilizados como referência o CI e RPF estabelecidos pela EPA (UNITED STATES, 2011). Lembrando que a deltametrina foi considerada como CI e o POD foi estabelecido como 11.1 mg/kg pc dia. A tabela 9 apresenta o cálculo da estimativa da exposição combinada dos piretróides em uva, alface, couve e mamão que foram priorizados na avaliação do risco.

**Tabela 9 - Estimativa da exposição combinada dos piretróides em uva, alface, couve e mamão que foram priorizados na avaliação do risco**

Alimento	Praguicida	POD (mg/kg pc dia)	RPF	IMEA (mg/kg p.c./dia)	Exposição equivalente CI (mg/kg p.c. dia)	Total Exposição equivalente CI (mg/kg p.c. dia)
Uva	Bifentrina	14,3	1,01	0,005033382	0,005083716	0,02372647
	Cipermetrina	76,3	0,19	0,015396226	0,002925283	
	Deltametrina	14,5	1	0,001480406	0,001480406	
	Lambda- cialotrina	8,9	1,63	0,008734398	0,014237068	
Alface	Beta-ciflutrina	12,6	1,15	0,000174165	0,00020029	0,02860798
	Bifentrina	14,3	1,01	0,00256894	0,00259463	
	Ciflutrina	12,6	1,15	0,011625544	0,013369376	
	Cipermetrina	76,3	0,19	0,010014514	0,001902758	
	Deltametrina	14,5	1	0,000391872	0,000391872	
	Lambda- cialotrina	8,9	1,63	0,006226415	0,010149057	
Couve	Beta-ciflutrina	12,6	1,15	0,008656581	0,009955068	0,04358848
	Ciflutrina	12,6	1,15	0,000432829	0,000497753	
	Cipermetrina	76,3	0,19	0,045793313	0,00870073	
	Deltametrina	14,5	1	0,006232738	0,006232738	
	Gama- cialotrina	8,9	1,63	0,000432829	0,000705511	
	Lambda- cialotrina	8,9	1,63	0,01073416	0,017496681	
Mamão	Bifentrina	14,3	1,01	0,002934757	0,0029641	0,0056918
	Cipermetrina	76,3	0,19	0,004565178	0,0008674	
	Lambda- cialotrina	8,9	1,63	0,001141294	0,0018603	

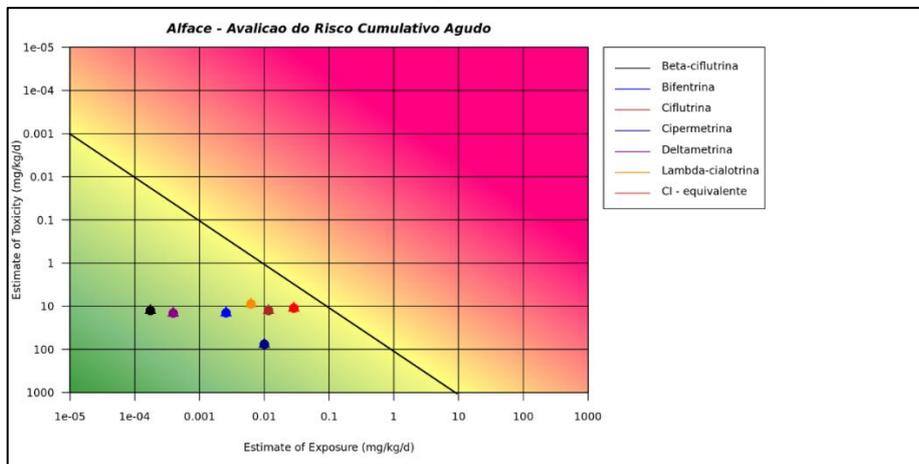
O passo seguinte foi inserir na matriz do RISK21 as informações da exposição de cada um dos praguicidas e cultura, a somatória da exposição equivalente do CI e os *endpoints* para a direta comparação e visualização do risco combinado. Uma vez que estão disponíveis informações robustas a respeito do mecanismo da toxicidade dos piretróides e que não estão sendo considerados os fatores de processamento, que diminuem ainda mais a concentração de resíduos nos alimentos, a MOE estabelecido foi de 100. As figuras 35, 36, 37 e 38 ilustram a direta comparação de cada um dos praguicidas e culturas em relação ao CI.

**Figura 35 - Uva - Avaliação do Risco Agudo**



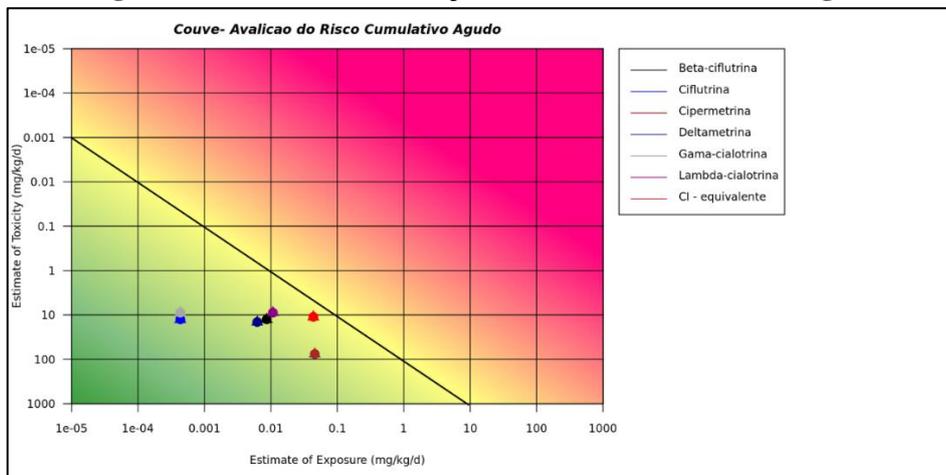
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 36 - Alface - Avaliação do Risco Cumulativo Agudo**



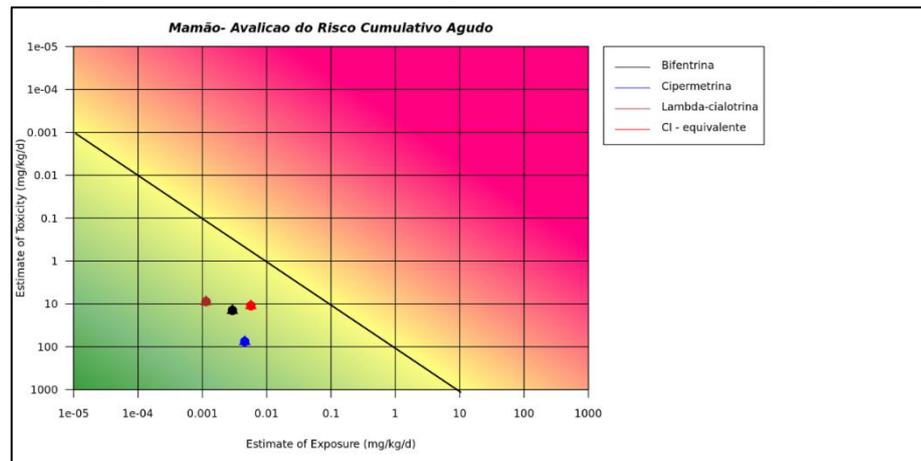
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 37 - Couve - Avaliação do Risco Cumulativo Agudo**



Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 38 - Mamão - Avaliação do Risco Cumulativo Agudo**



Fonte: Elaboração da autora.

Vale notar que, nas culturas para as quais foram realizados os cálculos da exposição equivalente em relação ao CI, os valores são inferiores ao valor de referência de CI. Isto quer dizer que o risco seria aceitável se uma pessoa ingerisse a maior quantidade de alimentos tratados com diversos piretróides num período de 24 horas, mesmo que tais alimentos contivessem concentrações de resíduos em níveis elevados.

O cálculo da margem de exposição combinada para cada alimento apresentado na tabela 10 demonstra efetivamente a caracterização do risco neste caso. Além disso, foi calculada a % DRfA considerado para o CI, deltametrina como 0.11 mg/kg pc dia. Este valor foi obtido pela divisão do POD pelo UF (11,1/100). Uma vez que a MOE se mostrou acima de 100 para todos os alimentos, fica evidenciado que o risco combinado é considerado aceitável. Observa-se também que a exposição cumulativa aguda aos piretróides variou de 5 a 40% da DRfA para a população geral, indicando risco aceitável para aqueles que consomem elevadas concentrações de resíduos em um curto período de tempo.

**Tabela 10 - Margem de Exposição (MOE) combinada dos Piretróides e %DRfA (deltametrina DRfA: 0,11 mg/kg pc dia; EPA, 2011)**

<b>Alimento</b>	<b>Ingrediente Ativo</b>	<b>CI Endpoint (mg/kg pc dia)</b>	<b>Total Exposição equivalente CI (mg/kg pc dia)</b>	<b>MOE</b>	<b>%DRfA</b>
Uva	Bifentrina	11,1	0,02372647	470	22
	Cipermetrina				
	Deltametrina				
	Lambda-cialotrina				
Alface	Beta-ciflutrina	11,1	0,02860798	390	26
	Bifentrina				
	Ciflutrina				
	Cipermetrina				
	Deltametrina				
	Lambda-cialotrina				
Couve	Beta-ciflutrina	11,1	0,04358848	250	40
	Ciflutrina				
	Cipermetrina				
	Deltametrina				
	Gama-cialotrina				
	Lambda-cialotrina				
Mamão	Bifentrina	11,1	0,0056918	2000	5
	Cipermetrina				
	Lambda-cialotrina				

Importante mencionar que a proposta do RISK21 é otimizar o processo de avaliação do risco, proporcionando uma visualização rápida e sistemática dos níveis de preocupação de determinados cenários de exposição por meio de etapas bem definidas que proporcionam uma priorização das substâncias e cenários avaliados.

Na primeira etapa em que foi realizada uma avaliação do risco agudo individual dos praguicidas para cada alimento, não foi observado nível de preocupação toxicológica. Isto permitiu seguir para a próxima etapa, em que o nível de preocupação da exposição combinada foi elevado, uma vez que pode ocorrer exposição combinada a diversos piretróides num curto período. Neste cenário, observou-se que, mesmo com uma margem de exposição muito

conservadora, a maioria dos alimentos que compõem a cesta brasileira não apresenta nível de preocupação, ou seja, uma exposição combinada a estes alimentos teria o risco aceitável. No entanto, alguns alimentos, como uva, alface, couve e mamão, foram os que mais contribuíram para a ingestão de resíduos de piretróides pela população brasileira e demonstraram um nível de preocupação a uma margem de exposição conservadora. Assim, o risco cumulativo da exposição combinada aos praguicidas que compõem o GAC para estes alimentos foi investigado.

Nos processos de ARC em que o RPF é utilizado, o CI é uma excelente abordagem para nortear e prover informações a respeito da exposição combinada, uma vez que, neste processo, a exposição de cada substância que compõe o GAC é normalizada e somada. O POD para o CI é determinado com base na robustez dos dados, mecanismos de toxicidade bem definidos e clara relação dose-resposta. Na etapa de ARC para os piretróides, o nível de exposição combinado aos alimentos como uva, alface, couve e mamão foram comparados a exposição do CI equivalente a deltametrina. Conforme demonstrado pela matriz do RISK21, não foi observado nível de preocupação toxicológica.

A última etapa da ARC sob os princípios do RISK21 preconiza a aplicação do FdM sobre a magnitude das respostas e exposição em relação aos riscos identificados. Os FdMs que eventualmente poderiam alterar a resposta dos piretróides estão mais relacionados à exposição a outros agentes químicos. A eventual exposição a inseticidas que também atuam em canais de sódio poderia contribuir para o efeito cumulativo dos piretróides. Além disso, como os piretróides são majoritariamente metabolizados no fígado, substâncias que possam inibir a ação das carboxilesterase e monooxigenases poderiam contribuir para elevação da toxicidade dos piretróides. Outro fator que poderia contribuir para maior ingestão de resíduos de piretróides pela dieta seria o incremento de dieta de origem vegetal pelo aumento do vegetarianismo (CASIDA et al., 1983; SODERLUND, 2002; SOCIEDADE VEGETARIANA BRASILEIRA, 2019).

Os FdMs considerados utilizaram uma abordagem qualitativa, o que está em acordo com os princípios de Moretto et al. (2016), embora este mesmo autor reconheça que uma abordagem (semi)quantitativa deva ser aplicada para conferir mais robustez ao processo de ARC. No entanto, sob premissas altamente conservadoras, os resultados deste trabalho demonstraram que foram obtidas grandes margens de exposição pela dieta, recordando que na dieta não foram considerados apenas produtos in natura e nenhum fator de processamento foi adicionado. Assim, mesmo que os FdM fossem quantificados, estes não poderiam contribuir significativamente aumentando o impacto dos riscos cumulativo da ingestão aguda de resíduos

de piretróides. Portanto, a avaliação do risco com base nos princípios do RISK21 parou nesta etapa, e o risco cumulativo foi considerado aceitável.

Jardim (2012) conduziu uma avaliação da exposição da população brasileira aos resíduos de piretróides na dieta utilizando uma abordagem probabilística. Vale mencionar que a EPA (2011) na ARC aos piretróides também utilizou este tipo de análise para caracterizar o risco da exposição da população americana. Esta abordagem incorpora uma análise da distribuição e caracterização nos níveis de exposição entre os indivíduos e a susceptibilidade ao desenvolvimento dos efeitos adversos na população investigada, tudo isso a depender da quantidade e tipo de alimento consumido e variação de concentrações de resíduos presentes. Esta abordagem permite, de maneira mais sofisticada e realista, identificar a combinação praguicida-alimento que mais contribuem para a exposição cumulativa (EFSA, 2008a; VAN KLAVEREN et al., 2009).

Na avaliação do risco com base nos princípios do RISK21, a estimativa de exposição probabilística também é considerada dentro do processo. No entanto, esta abordagem é considerada como Fase 2, uma vez que se tem conhecimento acerca da distribuição da exposição e dados de monitoramento mais robustos como os demonstrado por Jardim (2012) e pela EPA (UNITED STATES, 2011).

A avaliação do risco com base em princípios determinísticos que foram empregados nesta pesquisa está incorporada no RISK21. No entanto, na Fase 1, ou seja, pressupõe-se que há conhecimento limitado da exposição e do uso dos piretróides (EMBRY et al., 2014). Embora tenham sido utilizados dados de monitoramento do PARA para os alimentos, também foram utilizados dados de LMR na ausência de informações para alguns dos alimentos que compunham a cesta brasileira. Esta pesquisa também não considerou a distribuição probabilística da exposição, partindo de pressupostos altamente conservadores. Assim, adotou-se que, se o risco fosse aceitável na Fase 1, pela abordagem determinística, pressupõe-se que, para a seguinte fase, o probabilístico, o risco também seria aceitável. Isto pode ser verificado pelos resultados obtidos nesta pesquisa, bem como por aqueles encontrados por Jardim (2012) e EPA (UNITED STATES, 2011). Portanto, fica evidente que a abordagem em fases da matriz do RISK21 pode ser usada com o mínimo de informações para a ARC. Em casos em que são identificadas necessidades para refinamentos ou maiores informações, podem ser aplicadas modelagens mais realistas, como as probabilísticas ou utilização de dados de biomonitoramento.

Os resultados obtidos nesta pesquisa demonstraram que o consumo agudo cumulativo de elevadas concentrações de resíduos em alimentos tratados com piretróides pela população

em geral apresentam risco aceitável. O menor valor de MOE obtido foi de 250 para a couve, e a variação da %DRfA foi de 5 a 40%. Na investigação realizada por Jardim (2012), a média obtida %DRfA foi de 15,1% para população geral (10-104 anos) e 18,6% para adolescentes (12-18 anos). Já a EPA obteve o menor valor de MOE de 2300 para crianças com idade inferior a 1 ano (UNITED STATES, 2011). Nota-se uma diferença entre os valores obtidos para cada abordagem MOE e %DRfA, entretanto, isso pode ser atribuído principalmente à metodologia utilizada pelos autores, que aplicaram uma abordagem probabilística que tem a capacidade de gerar cenários de exposições mais realistas aplicando fatores de distribuição.

Li et al. (2016) conduziu uma avaliação do risco cumulativo agudo para maçã, pera, pêssigo e uva tratados com sete piretróides considerando o cenário e a população da China. Os resultados obtidos por este autor demonstraram que, quando avaliadas individualmente, a %DRfA dos piretróides investigados variou de 0,039 a 82% para população geral e, para crianças (1 a 6 anos), de 0,10 a 174% da DRfA. Ao utilizar a abordagem probabilística, a %DRfA variou entre 0,0059 a 15% para população em geral e 0,017 a 39% para crianças (1 a 6 anos). Observa-se que, ao utilizar a abordagem determinística para caracterizar o risco do cenário chinês, houve uma superestimativa do nível de preocupação em comparação ao método probabilístico principalmente para crianças.

Diferentemente da metodologia utilizada neste trabalho, por Jardim (2012) e pela EPA (UNITED STATES, 2011), que utilizou o RPF, Li et al. (2016) utilizou o HI para a avaliação do risco cumulativo. O HI é uma abordagem também utilizada para ARC, sendo definido como a soma dos coeficientes de perigo, ou seja, a razão entre a exposição e o valor de referência de cada componente a ser avaliado. Quando o HI é menor que 1, o risco combinado é considerado aceitável (EFSA, 2008a; MORETTO et al., 2016). Os resultados da ARC de Li et al. (2016) demonstraram que o HI para a população em geral foi menor que 1, indicando risco aceitável, enquanto para crianças foi maior que 1, sugerindo que refinamento seria necessário. Os autores destacam que seria importante uma melhor compreensão dos cenários de exposição e modelagens, bem como a aplicação de fatores de processamento nos alimentos. Embora a metodologia aplicada por Li et al. (2016) seja diferente daquela utilizada nesta pesquisa, os resultados fornecem peso da evidência que o risco é aceitável para a população geral exposta a piretróides em diferentes cenários quando avaliados por abordagem determinística. Incontestavelmente, uma limitação da presente pesquisa é ausência da caracterização do risco para crianças com idade inferior a 10 anos.

Importante destacar que a ANVISA também conduziu uma avaliação do risco para os praguicidas detectados nos alimentos monitorados no 1º ciclo do PARA. Foi realizada uma

avaliação do risco agudo individual e cumulativa para as substâncias. Como nesta pesquisa, a ANVISA também realizou o cálculo do IMEA para cada alimento e comparou com a %DRfA. De acordo com os resultados obtidos da avaliação do risco agudo individual, apenas a bifentrina e cipermetrina apresentaram uma variação de 40 a 60% da DRfA, sendo que a uva foi o alimento que mais contribuiu para a exposição para ambos os praguicidas. Para os demais piretróides avaliados pela ANVISA, não foi observado que nas amostras analisadas as concentrações de resíduos extrapolaram a DRfA definida pela agência (BRASIL, 2019a).

A avaliação do risco cumulativo conduzida pela ANVISA também não demonstrou qualquer nível de preocupação toxicológica para a população brasileira. No entanto, não estão detalhadas as abordagens adotadas pela agência para a caracterização do risco. Os avaliadores consideram que o tema é de grande importância e que não há um consenso internacional acerca da metodologia a ser utilizada. O relatório faz menções sobre a abordagem utilizada nesta pesquisa, que focou na caracterização do risco cumulativo agudo pela dieta para substâncias que apresentam um mecanismo de toxicidade comum. Infelizmente, não fica claro se esta abordagem foi adotada pela agência. No entanto, os resultados obtidos podem ser considerados como um peso da evidência de que o risco da população brasileira exposta a concentrações elevadas de resíduos de piretróides por meio da dieta pode ser considerado aceitável.

Em conclusão, os resultados desta pesquisa indicaram que, para a classe dos piretróides, a exposição combinada aguda pela ingestão de elevadas concentrações de resíduos na dieta pela população brasileira acima de 10 anos ficou abaixo dos parâmetros toxicológicos definidos como seguros. A caracterização do risco para a população com idade inferior a 10 anos é uma importante lacuna deste trabalho, que pode ser investigada a partir do momento que dados mais robustos sobre o consumo deste grupo estiverem disponíveis.

A abordagem em fases determinadas pelo RISK21 foi uma importante etapa para este trabalho, pois foi possível priorizar os alimentos que compõem a cesta brasileira e que pudessem contribuir na exposição da população. Inicialmente, foram avaliados individualmente 36 alimentos, cujo o risco foi considerado aceitável, e que ao aumentar o nível de preocupação toxicológica apenas 4 alimentos seguiram para ARC. Os resultados obtidos neste trabalho estão em linha com atuais pesquisas realizadas com abordagens muito mais refinadas (UNITED STATES, 2011; JARDIM, 2012; LI et al., 2016), portanto, a proposta do RISK21 que consiste em conduzir avaliações do risco com o mínimo de informações disponíveis pode ser considerada uma ferramenta importante e pode ser amplamente utilizada pelos avaliadores em etapas iniciais da avaliação do risco.

#### 4.4. Avaliação do Risco Residencial

A avaliação do risco residencial caracteriza o risco da exposição resultante do uso não ocupacional de substâncias químicas no controle de pragas domésticas. Estas substâncias podem ser utilizadas em diversos cenários de uso, como por exemplo, ambiente interno, gramado ou jardinagem. Esta pesquisa discute a avaliação do risco residencial do uso de produtos à base de piretróides no controle de pragas domésticas pela população brasileira.

Uma das maiores dificuldades enfrentadas nesta pesquisa foi o acesso a informações sobre os inseticidas registrados para uso doméstico no Brasil. Embora as monografias autorizadas da ANVISA sejam fontes para consulta, as informações nelas contidas pautam-se apenas em concentrações máximas permitidas e cenários de uso aprovados, como por exemplo, uso profissional ou de venda livre. A Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes (GHCOS), uma das unidades administrativas da ANVISA, disponibiliza um sítio de consulta a produtos registrados, no entanto, os critérios de pesquisa são muito específicos, sendo necessário que o pesquisador tenha em mãos o nome comercial do produto, número de registro ou processo (ANVISA, 2021). Tais critérios dificultam o acesso a informações. A proposta deste trabalho foi investigar o nível de preocupação em decorrência da exposição a inseticidas da classe dos piretróides utilizados no Brasil. Portanto, para um melhor delineamento dos cenários de exposição que sejam mais representativos, um critério mais genérico de busca seria essencial, idealmente, por classe de substâncias ou por ingrediente ativo, similar ao AGROFIT (BRASIL, 2003).

Uma vez que são escassas as ferramentas de busca por produtos registrados de uso doméstico, foram realizadas consultas nos sítios da Associação Brasileira de Aerossóis e Saneantes (ABAS, 2021) e Associação Brasileira de Indústria de Produtos de Higiene, Limpeza e Saneantes de Uso Doméstico e de Uso Profissional (ABIPLA, 2020) para a busca de empresas associadas. Além disso, foram realizadas consultas em *websites* das principais empresas do setor que comercializam inseticidas de uso doméstico no Brasil.

De acordo com estas fontes, os principais tipos de inseticidas que têm sido comercializados no Brasil para venda livre, ou seja, direta ao consumidor, não se limitam apenas a aerossóis, mas também a líquidos prontos para uso, repelentes elétricos, iscas, pós e espirais. Vale destacar que existem inseticidas de venda direta para finalidade de uso veterinário e saúde humana, como por exemplo, xampus e talcos para controle de pulgas, ou loções ectoparasitárias, no entanto, estes usos não foram contemplados nesta pesquisa.

O anuário de 2020 da ABIPLA (2020), destaca que as vendas de inseticidas para uso doméstico movimentaram cerca de 1.200 bilhão de reais em 2019. Os inseticidas na forma de aerossol e repelentes elétricos foram os que mais movimentaram, representando cerca de 70% e 20% do volume de vendas, respectivamente. Estes dados fornecem informações relevantes para o delineamento do cenário da exposição da população brasileira a inseticidas de uso domésticos. O gráfico representado na figura 39 a seguir apresenta os valores em R\$ mil em vendas para cada tipo de inseticida no ano de 2019.

**Figura 39 - Volume de vendas de inseticidas domésticos em 2019 (ABIPLA,2020)**



Fonte: adaptado de ABIPLA, 2020

Pesquisas acadêmicas sobre inseticidas domésticos e padrões de usos considerando o cenário brasileiro são escassas. As informações obtidas por Diel et al. (2003) são as mais representativas neste âmbito pois demonstraram que as formas mais presentes nos domicílios de Pelotas foram os aerossóis e repelentes elétricos da classe dos piretróides. Uma pesquisa semelhante foi conduzida no município de Picos no Piauí (OLIVEIRA et al., 2015). Foram realizadas entrevistas em pelo menos 700 domicílios e o autor constatou que pelo menos 85% das pessoas usavam algum tipo de inseticida, sendo que a apresentação mais utilizada foi aerossol (70%). No entanto, nesta pesquisa não foram detalhadas as classes dos inseticidas.

Ao serem considerados todos estes dados a respeito do padrão de uso de inseticidas em alguns municípios do Brasil juntamente com a movimentação de vendas em 2019 (ABIPLA, 2020), nota-se que a população brasileira tem maior exposição a inseticidas sob a forma de aerossol e repelente elétrico. No que diz respeito a esta pesquisa, optou-se em avaliar o risco dos inseticidas que representam a maior exposição da população brasileira, portanto, foram consideradas as formas de aerossol, repelente elétrico e líquidos prontos para uso. Embora as

iscas representem a terceira forma de inseticida mais vendida segundo a ABIPLA (2020), em geral, este tipo de produto controla infestação de ratos e, quando destinada para insetos, o composto ativo fica alocado dentro de uma embalagem própria minimizando o contato da pessoa com a substância.

Para delinear o cenário que melhor representasse a exposição pela população brasileira, foi realizada uma análise detalhada das recomendações de uso de cada um dos produtos, onde, inicialmente, foram agrupados por forma, ou seja, aerossol, repelente elétrico ou líquido pronto para uso. Na sequência, os produtos que continham os mesmos ingredientes ativos foram agrupados para uma análise dos teores de concentrações e recomendações de uso. Para o cálculo da estimativa da exposição optou-se em selecionar o ingrediente ativo que representasse o pior cenário, que em geral esteve relacionado a maior concentração de ativo na formulação.

Para os inseticidas na forma de aerossol optou-se em avaliar apenas os produtos que recomendavam aplicação espacial para ambiente interno e a busca resultou em 7 produtos comerciais. Entre estes produtos foram identificados 9 piretróides como parte de suas composições em concentrações inferiores a 0,5%. Os seguintes ativos foram considerados: cifenotrina, cipermetrina, d-aletrina (isômero da aletrina), Esbiotrina (isômero da aletrina), imiprotrim, permetrina, praletrina e transflutrina. Dois produtos comerciais continham a D-tetrametrina e D-fenotrina, no entanto, os ativos não foram considerados na avaliação do risco, visto que apresentam baixa toxicidade atendendo o critério de exclusão definido neste trabalho.

Em geral, as recomendações disponíveis nos rótulos dos produtos comerciais fornecem uma clara direção de uso. A aplicação espacial para o controle de insetos variou de 3 a 9 segundos e o período de reentrada de 15 a 20 minutos. Destaca-se também que as recomendações de uso dos aerossóis também contemplam aplicações pontuais, ou seja, diretamente sobre o inseto. No entanto, para a proposta desta pesquisa este cenário não foi considerado. O cálculo da dose considerou a concentração de ativo em cada produto comercial e a massa da lata, que foi padronizada como 453,6 g, representado como g i.a./lata.

No que diz respeito aos produtos sob a forma líquida, 5 foram identificados, sendo compostos por até 5 piretróides em concentrações inferiores a 0,5%. Os piretróides considerados para os líquidos prontos para uso foram: bifentrina, cipermetrina, imiprotrim, lambda-cialotrina e praletrina. As recomendações consideradas foram para uso interno e variaram entre: aplicação diretamente sobre os insetos, esconderijos, ou mesmo aplicação espacial. O período de reentrada de 15 minutos está disponível para apenas três ingredientes ativos. O cálculo da dose considerou o volume da embalagem e concentração de ingrediente ativo presente em cada produto comercial, representado por g i.a./frasco.

Foram encontrados dois produtos compostos por diferentes piretróides sob a forma de repelentes elétricos, em concentrações de até 1,6%. Para a avaliação da exposição decorrente do uso de repelentes elétricos, foram considerados os ativos: praletrina e transflutrina. As recomendações de uso não variaram muito, o produto se usado por até 8h por noite tem uma duração de 30 e 45 noites. O cálculo da dose foi realizado com base na concentração de ativo liberada por 8 horas por noite de acordo com duração e conteúdo da embalagem, representado g i.a./dia. Os detalhes de cada produto, empresa e recomendação de uso estão disponíveis nos Anexos 1 ao 3.

Após a análise de cada produto comercial, foram selecionadas as recomendações de uso que representavam o cenário mais crítico de exposição para cada ingrediente ativo. Vale destacar que não foi realizada uma avaliação do risco dos produtos comerciais encontrados, mas sim uma avaliação para os ingredientes ativos que compõem estes produtos, sendo selecionados com base em critérios já discutidos. As tabelas 11, 12 e 13 apresentam os ingredientes ativos considerados na avaliação do risco residencial e as recomendações de uso para cada tipo de formulação.

**Tabela 11 - Piretróides e recomendações de uso considerados para a forma de aerossol**

<b>Praguicida</b>	<b>Concentração de i.a.</b>	<b>Recomendações de Uso</b>	<b>Dose*</b>	<b>Produto Referência</b>
Aletrina	0,10%	Aplicação espacial (spray) de 4 a 6 segundos em todas as direções. Período de Reentrada: 20 minutos.	0,45 g i.a./Lata	D'Fim Aerossol Multi Uso
Cifenotrina	0,13%	Aplicação espacial (spray) de 4 a 6 segundos em todas as direções. Período de Reentrada: 20 minutos.	0,59 g i.a./Lata	D'Fim Aerossol Multi Uso
Cipermetrina	0,10%	Aplicação espacial (spray) de 7 a 9 segundos em todas as direções Período de Reentrada: 20 minutos.	0,45 g i.a./Lata	Baygon Acao Total
Imiprotrim	0,03%	Aplicação espacial (spray) de 7 a 9 segundos em todas as direções Período de Reentrada: 20 minutos.	0,14 g i.a./Lata	Baygon Acao Total
Permetrina	0,05%	Aplicação espacial (spray) de 3 a 6 segundos em todas as direções.	0,23 g i.a./Lata	SBP Aerossol Anti Aedes

Praguicida	Concentração de i.a.	Recomendações de Uso	Dose*	Produto Referência
		Período de Reentrada: 20 minutos		
Praletrina	0,10%	Aplicação espacial (spray) de 8 a 10 segundos em todas as direções. Período de Reentrada: 15 minutos	0,45 g i.a./Lata	Baygon Multi Insetos
Transflutrina	0,04%	Aplicação espacial (spray) de 3 a 6 segundos em todas as direções. Período de Reentrada: 20 minutos	0.18 g i.a./Lata	SBP Aerossol Anti Aedes

\*Concentração ingrediente ativo (i.a.) x 453.6 g

**Tabela 12 - Piretróides e recomendações consideradas para a forma de líquido pronto para uso**

Praguicida	Concentração i.a.	Volume da embalagem	Recomendações de Uso	Dose*	Produto Referência
Bifentrina	0,06%	900 mL	Aplicar diretamente sob madeira com pulverizador ou em orifícios	0,54 g ai/frasco	Cupinol Lata 900 mL
Cipermetrina	0,10%	475 mL	Pulverize lentamente em todas as direções, mantendo cerca de 1 metro de distância das paredes, móveis e tecidos. Para ambientes de tamanho médio (20 m <sup>2</sup> ), pulverize em todas as direções a partir do centro do local de 10 a 15 vezes. Período de Reentrada: 15 minutos.	0,48 g ai/frasco	Baygon Acao Total

<b>Praguicida</b>	<b>Concentração i.a.</b>	<b>Volume da embalagem</b>	<b>Recomendações de Uso</b>	<b>Dose*</b>	<b>Produto Referência</b>
Imiprotrina	0,05%	475 mL	Pulverize lentamente em todas as direções, mantendo cerca de 1 metro de distância das paredes, móveis e tecidos. Para ambientes de tamanho médio (20 m <sup>2</sup> ), pulverize em todas as direções a partir do centro do local de 10 a 15 vezes. Período de Reentrada: 15 minutos	0,24 g ia/frasco	Baygon Acao Total
Lambda-cialotrina	0,075%	500 mL	Pulverize o produto diretamente sobre os esconderijos dos insetos	0,4 g ia/frasco	Scorpmax
Praletrina	0,05%	475 mL	Pulverize lentamente em todas as direções, mantendo cerca de 1 metro de distância das paredes, móveis e tecidos. Para ambientes de tamanho médio (20 m <sup>2</sup> ), pulverize em todas as direções a partir do centro do local de 10 a 15 vezes. Período de Reentrada: 15 minutos	0,24 g ia/frasco	Baygon Acao Total

\*Concentração de i.a. \* Volume da Embalagem

**Tabela 13 - Piretróides e recomendações de uso considerados para a forma de repelente elétrico**

<b>Praguicida</b>	<b>Concentração i.a.</b>	<b>Volume da Embalagem</b>	<b>Recomendações de Uso</b>	<b>Dose*</b>	<b>Produto Referência</b>
Praetrina	1,6%	22 ml	Conectar o aparelho diretamente na tomada. Duração de 30 noites se usado 8 horas/dia	0,011 g ia/dia	Raid Elétrico Líquido 30 noites
Transflutrina	0,8%	35 ml	Conectar o aparelho diretamente na tomada. Duração de 45 noites se usado 8 horas/dia.	0,06 g ai/dia	SBP Repelente elétrico líquido 45 noites aparelho e refil 35 ml

\*Concentração i.a. x Volume da Embalagem/duração (noites)

Os cenários selecionados para esta avaliação do risco representam os usos mais críticos em que a população brasileira estaria exposta decorrente do uso de inseticidas à base de piretróides em ambiente doméstico, conforme demonstrado por ABIPLA (2020), Oliveira et al (2015) e Diel et al. (2003). Vale destacar que estão sendo considerados que todos os domicílios brasileiros façam uso de inseticidas sob estas formas e que todos sejam da classe dos piretróides.

Primeiramente, foi conduzida uma avaliação do risco para cada piretróide. Na avaliação do risco residencial, a caracterização do risco deve ser analisada para cada indivíduo potencialmente exposto. Portanto, para esta pesquisa foram considerados os indivíduos que manipulam o produto, ou seja, durante aplicação; e aqueles indivíduos que retornam a área tratada, aqui denominada como pós-aplicação. As vias de exposição consideradas foram: dérmica, inalatória e oral. Para a proposta deste trabalho, optou-se por caracterizar o risco combinado das vias de exposição, ou seja, uma somatória da exposição de cada uma das vias consideradas para o indivíduo e cenários investigados. A tabela 14 apresenta os cenários, vias de exposição e população avaliada.

**Tabela 14 - Vias de exposição, população e cenários considerados na avaliação do risco residencial para os piretróides**

Cenário	População	Manipulador		Pós-aplicação		
		Dérmica	Inalatória	Dérmica	Inalatória	Oral
Aerossol	Adulto	x	x	x	x	-
	Crianças	-	-	x	x	x
Líquidos	Adulto	x	x	x	x	-
	Crianças	-	-	x	x	x
Repelente Elétrico	Adulto	-	x	-	-	-
	Crianças	-	-	x	x	x

Para a determinação da estimativa e caracterização do risco, foi realizado o cálculo da estimativa da exposição para cada um dos praguicidas considerando as doses e recomendações de uso. A margem de exposição foi calculada e foi considerada aceitável quando a MOE estimado foi superior a 100. Também foi determinado o AEL para cada um dos piretróides avaliados e uma direta comparação da exposição sistêmica foi realizada em cada tipo de formulação. Seguindo a proposta de Moretto et al. (2016), foi aplicada a matriz do RISK21, para a visualização do risco individual.

A avaliação do risco residencial para cada piretróide foi conduzida considerando o indivíduo que manipula o produto, aqui denominado como manipulador. A exposição do manipulador refere-se ao cenário pelo qual o indivíduo está exposto durante o preparo e aplicação do produto, sendo as vias dérmica e inalatória de maior preocupação. Assumiu-se que o manipulador seja um indivíduo adulto que no momento de aplicação esteja usando camiseta de manga curta, calção, meias e sapatos. Os produtos considerados nesta pesquisa são formulações prontas para uso, não requerendo preparo antes de aplicação.

As planilhas do SOP (UNITED STATES, 2012) foram uma excelente ferramenta para determinar a exposição aos produtos sob a forma de aerossol e líquidos prontos para uso. O cálculo foi realizado pela multiplicação da unidade de exposição pela estimativa de ingrediente ativo manipulado por dia. A unidade de exposição utilizada nos cálculos é derivada do documento do EPA (UNITED STATES, 2012) e variaram de acordo com cada cenário empregado na avaliação. A dose de aplicação foi calculada com base na concentração de ingrediente ativo na lata de aerossol ou do frasco do produto líquido.

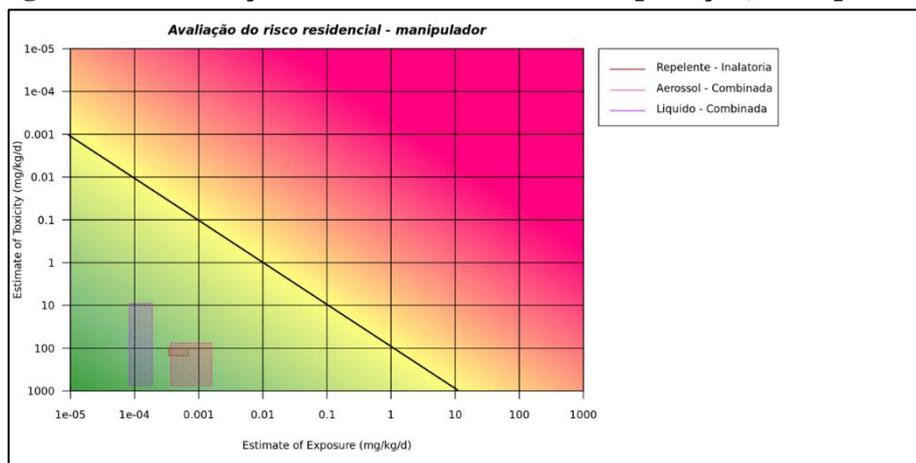
A estimativa da exposição de adultos e crianças aos piretróides sob a forma de repelentes elétricos foi calculada por meio da ferramenta *online* ConsExpo Web (RIVM, 2021). A

ferramenta disponibiliza modelos para estimativa da exposição para diversos produtos em diferentes cenários. O *software* disponibiliza fichas técnicas com parâmetros de exposição padronizados. Para os repelentes elétricos, a ficha técnica “*Pest Control Products Fact Sheet*” foi utilizada como referência para a estimativa da exposição (RIVM, 2006).

Com base nos piretróides considerados nesta pesquisa e suas recomendações de uso, a exposição estimada da população brasileira para inseticidas sob a forma de aerossol variou de 0,000371 a 0,001593 mg/kg p.c. dia. Para os líquidos, a exposição variou de 0,000083 a 0,000189 mg/kg p.c. dia e, para os repelentes elétricos, de 0,00034 a 0,00068 mg/kg p.c. dia.

Em conjunto com os dados de toxicidade para cada um dos piretróides considerados na avaliação do risco residencial, foram inseridos os valores de exposição na matriz do RISK21, lembrando que as estimativas de toxicidade e exposição foram inseridas em faixas. A margem de exposição estabelecida para este cenário foi de 100, representada pela linha sólida no gráfico. A figura 40 ilustra a caracterização do risco decorrente para o cenário de aplicação. Nota-se que o nenhum dos praguicidas utilizados sob a forma de aerossol, líquido ou repelente elétrico ultrapassaram esta linha, podendo-se concluir que os praguicidas quando avaliados individualmente não apresentaram um nível de preocupação e, desta forma, não houve necessidade de qualquer mitigação ou refinamento. Portanto, o risco para o indivíduo que manipula os piretróides no momento da aplicação foi considerado aceitável.

**Figura 40 - Avaliação do Risco Residencial – Aplicação, manipulador**



Fonte: Elaboração da autora.

Embora a matriz do RISK21 tal qual está delineada forneça uma clara visualização do risco, abordagens adicionais para sua caracterização não seriam necessárias. Mesmo assim, um cálculo da MOE foi realizado para cada um dos praguicidas, bem como o nível aceitável de exposição sistêmica, o AEL.

Para os aerossóis, não foram identificados níveis de preocupação toxicológica para o manipulador, uma vez que a MOE foi de 63.000 a 2.000.000. O nível aceitável de exposição sistêmica também foi calculado e, para todos os praguicidas, o comprometimento do AEL foi inferior a 0,2%, demonstrando também risco aceitável. A cifenotrina contribui com a maior estimativa do risco para o manipulador, ou seja, apresentou a menor MOE (63.000), bem como maior exposição sistêmica combinada (0,16%). A tabela 15 apresenta a estimativa da exposição e caracterização do risco dos piretróides sob a forma de aerossol.

**Tabela 15 - Aerossol: Estimativa da exposição do manipulador e caracterização do risco**

Praguicida	POD (mg/kg dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	AEL <sup>1</sup> (mg/kg/dia)	%AEL <sup>2</sup>
Aletrina	135	0,001170	120.0000	1,35	0,09
Cifenotrina	100	0,001593	63.000	1,00	0,16
Cipermetrina	76,3	0,001170	65.000	0,76	0,15
Imiprotrim	750	0,000371	2.000.000	7,50	0,005
Permetrina	156	0,000616	250.000	1,56	0,04
Praletrina	150	0,001170	130.000	1,50	0,08
Transflutrina	100	0,000517	190.000	1,00	0,05

<sup>1</sup>: POD/UF, exemplo: 135/100 = 1,35; <sup>2</sup>: Exposição combinada\*100/AEL

Os ingredientes ativos usados sob a forma de líquidos prontos para uso não apresentaram níveis de preocupação toxicológica para o manipulador, uma vez que a MOE variou entre 62.000 a 9.000.000. O nível aceitável de exposição sistêmica também foi calculado e, para todos os praguicidas, os comprometimentos do AEL foram inferiores a 0.2%, demonstrando risco aceitável. A lambda-cialotrina contribui com a maior estimativa do risco para o manipulador, ou seja, apresentou o menor MOE (62.000) bem como maior exposição sistêmica combinada (0,16%). A tabela 16 apresenta a estimativa da exposição e caracterização do risco dos piretróides sob a forma líquida.

**Tabela 16 - Líquido pronto para uso: Estimativa da exposição do manipulador e caracterização do risco**

Praguicida	POD (mg/kg dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	AEL <sup>1</sup>	%AEL <sup>2</sup>
Bifentrina	14,3	0,000189	76.000	0,14	0,13
Cipermetrina	76,3	0,000156	490.000	0,76	0,02
Imiprotrím	750	0,000083	9.000.000	7,50	0,001
Lambda-cialotrína	8,9	0,000143	62.000	0,09	0,16
Praletrína	150	0,000083	1.800.000	1,50	0,006

<sup>1</sup>: POD/UF, exemplo: 14,3/100 = 0,14; <sup>2</sup>: Exposição combinada\*100/AEL

A via de exposição dérmica para o manipulador, no caso do uso do repelente elétrico, foi considerada negligenciável, portanto, não foi considerada na avaliação. A praletrina e transflutrina não apresentaram níveis de preocupação toxicológica para o manipulador quando se considera a via inalatória, uma vez que as MOE encontrados foram 220.000 e 290.000, respectivamente. A Praletrina contribuiu com a maior estimativa do risco para o manipulador, ou seja, apresentou a menor MOE (220.000), bem como maior exposição sistêmica (0.04%). A tabela 17 apresenta a estimativa da exposição e caracterização do risco dos piretróides, quando considerada sob a forma de repelente elétrico.

**Tabela 17 - Repelente elétrico: Estimativa da exposição do manipulador e caracterização do risco**

Praguicida	POD (mg/kg dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	AEL <sup>1</sup>	%AEL <sup>2</sup>
Praletrína	150	0,000680	220.000	1,50	0,04
Transflutrina	100	0,000340	290.000	1,00	0,03

<sup>2</sup>: POD/UF, exemplo: 150/100 =1,50; <sup>2</sup>: Exposição \*100/AEL

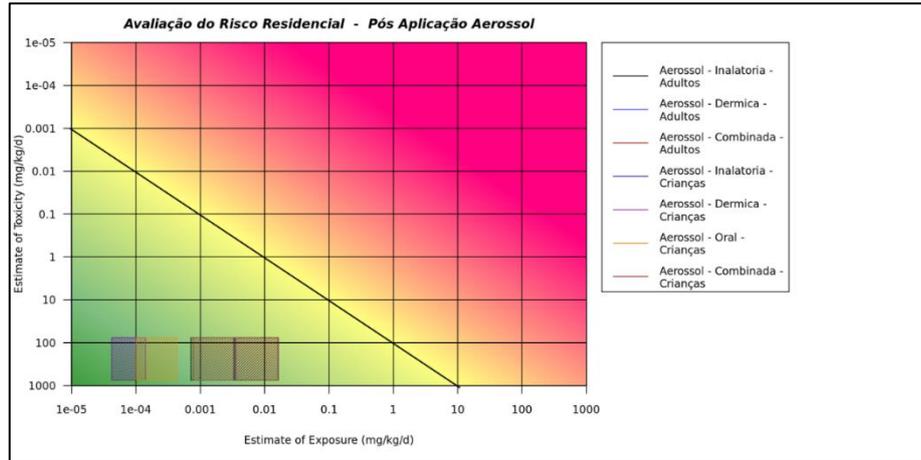
Em seguida, após ser caracterizado o risco do indivíduo durante a aplicação dos praguicidas, o segundo passo foi estimar a exposição e caracterizar o risco pós-aplicação para cada um dos piretróides. O indivíduo pode se expor por via dérmica, inalatória e/ou oral (incidental) após reentrar uma área tratada previamente com um praguicida. Para este cenário, assumiu-se que os indivíduos podem ser adultos e crianças. Para a proposta desta avaliação apenas crianças < 2 anos de idade foram consideradas para os cenários aerossol e líquidos prontos para uso, e < 1 ano para repelente elétrico. Também se assumiu que o indivíduo esteja vestindo camiseta de manga curta, calção, meias e sapatos.

A pós-aplicação dérmica depende dos resíduos presentes nas superfícies após aplicação dos inseticidas que podem ser transferidos para a pele. Já a pós-aplicação inalatória depende da concentração de ingrediente ativo na atmosfera após o tratamento, bem como das taxas de inalação do indivíduo. A pós-aplicação oral depende da ingestão de resíduos que são transferidos da mão para a boca, objeto para a boca ou pela ingestão de solos (EPA, 2012b). Para a proposta deste trabalho, apenas a pós-aplicação oral (mão para a boca) foi avaliada uma vez que representa o cenário mais crítico. Vale ressaltar, que a estimativa da exposição de cada via foi combinada e aqui representada.

Em geral, os piretróides utilizados sob a forma de aerossol são aplicados como agentes espaciais, ou seja, aplicação difusa. A exposição combinada destas vias resultou no nível de exposição para adultos de 0,000777 a 0,003440 mg/kg dia; e, para as crianças, variou de 0,003567 a 0,0165700 mg/kg p.c. dia. Os produtos comercializados avaliados nesta pesquisa sob a forma líquida são geralmente aplicados de maneira pontual em superfícies ou, em alguns casos, como agente espacial. A estimativa da exposição combinada para adultos variou de 0,001300 a 0,002500 mg/kg p.c. dia, enquanto para as crianças variou de 0,005051 a 0,010001 mg/kg p.c. dia. Os repelentes elétricos são usados diariamente em geral no período da noite e, em função do calor, os vapores contendo piretróides são distribuídos para todo o cômodo da casa. A exposição combinada para adultos foi  $\leq 0,001420$  mg/kg p.c. dia e para as crianças, 0,008530 mg/kg p.c. dia.

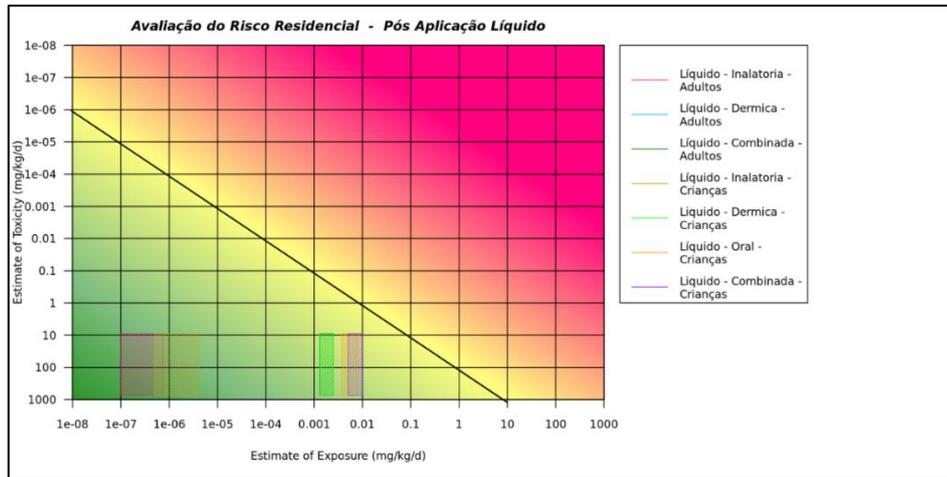
A matriz do RISK21 foi utilizada para a direta visualização do risco para cada um dos praguicidas e vias de exposição, utilizando a mesma MOE de 100, representado pela linha sólida. Foram inseridas nas matrizes as estimativas de exposição para cada via, dérmica e inalatória, bem como a representação de ambas as vias quando somadas, aqui denominada como “combinada”. Como para o manipulador, as estimativas de exposição e toxicidade foram inseridas nos gráficos em faixas. Ao aplicar a matriz do RISK21 para a visualização do risco, observou-se que todos os piretróides usados sob a forma de aerossol, líquido e repelente elétrico estiveram localizados na área verde do gráfico, denominada como “Baixa Preocupação”. Portanto, quando avaliados individualmente para o cenário de pós-aplicação tanto para adultos e crianças, os piretróides não apresentaram um nível de preocupação, não havendo necessidade de qualquer mitigação ou refinamento. Desta forma, o risco para o indivíduo que reentra uma área tratada com piretróide sob estas formas foi considerado aceitável. As figuras 41, 42 e 43 apresentam respectivamente a caracterização do risco para os piretróides sob a forma de aerossol, líquido e repelente elétrico para o cenário de pós-aplicação.

**Figura 41 - Avaliação do Risco Residencial Pós-aplicação Aerossol**



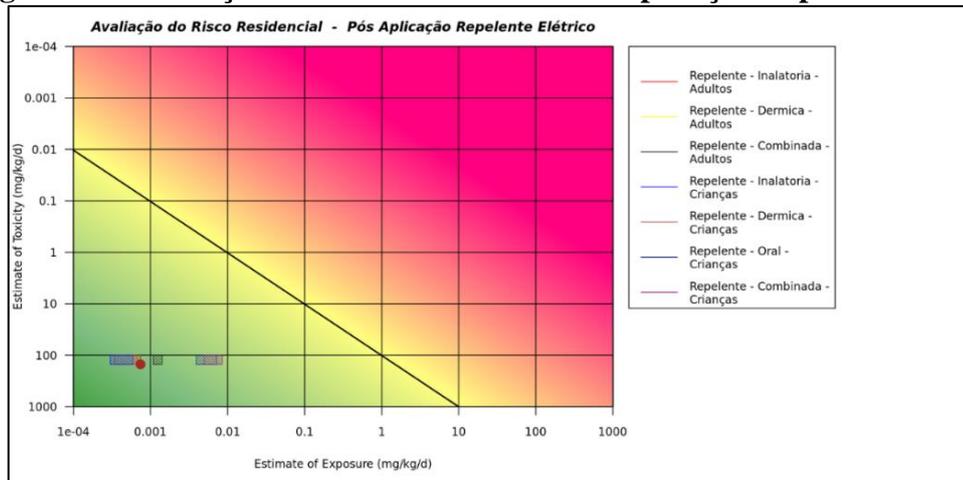
Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 42 - Avaliação do Risco Residencial Pós-aplicação Líquido pronto para uso**



Fonte: Elaboração da autora.

**Figura 43 - Avaliação do Risco Residencial Pós-aplicação Repelente Elétrico**



Fonte: Elaboração da autora.

Além da direta comparação da toxicidade e exposição visualizada pela matriz do RISK21, também se calculou a MOE e AEL para o cenário de pós-aplicação.

Para o cenário de pós-aplicação não foram identificados níveis de preocupação para todas as populações avaliadas, adultos ou crianças. A MOE para adultos variou entre 27.000 a 991.000. Enquanto para crianças a MOE variou de 5.700 a 190.000. A cipermetrina contribui com a maior estimativa do risco para o cenário de pós-aplicação para ambas as populações avaliadas, ou seja, apresentou a menor MOE (adulto, 27.000 e criança, 5.700), bem como maior exposição sistêmica combinada (0,36% adulto e 1,75% crianças). A tabela 18 apresenta a estimativa da exposição da população aos piretróides sob a forma de aerossol no cenário de pós-aplicação.

**Tabela 18 - Aerossol - pós-aplicação**

Praguicida	População	POD (mg/kg/dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	AEL (mg/kg/dia) <sup>1</sup>	%AEL <sup>2</sup>
Alettrina	Adulto	135	0,0018840	72.000	1,35	0,14
	Crianças		0,0086330	16.000		0,64
Cifenoctrina	Adulto	100	0,0024088	42.000	1,00	0,24
	Crianças		0,0114383	8.700		1,14
Cipermetrina	Adulto	76,3	0,0027840	27.000	0,76	0,36
	Crianças		0,0133330	5.700		1,75
Imiprotrim	Adulto	750	0,0008220	910.000	7,50	0,01
	Crianças		0,0038720	190.000		0,05
Permetrina	Adulto	156	0,0009520	160.000	1,56	0,06
	Crianças		0,0044720	35.000		0,29
Praletrina	Adulto	150	0,0034400	44.000	1,50	0,23
	Crianças		0,0165700	9.100		1,10
Transflutrina	Adulto	100	0,0007770	130.000	1,00	0,08
	Crianças		0,0035670	28.000		0,36

<sup>1</sup>: POD/UF, exemplo: 135/100 = 1.35; <sup>2</sup>: Exposição combinada\*100/AEL

Quando aplicados sob a forma de líquidos pronto para uso, os piretróides também não apresentaram nível de preocupação para ambas as populações avaliadas, uma vez que a MOE para adultos variou de 4.700 a 580.000. Para crianças, a variação da MOE foi de 1.200 a 150.000. A lambda-cialotrina contribui com a maior estimativa do risco para o cenário de pós-aplicação para ambas as populações avaliadas, ou seja, apresentou a menor MOE (adulto, 4.700 e criança, 1.200) bem como maior exposição sistêmica combinada (2,14% adultos e 8,46% crianças). A tabela 19 apresenta a estimativa da exposição da população aos piretróides sob a forma líquida no cenário de pós-aplicação.

**Tabela 19 – Cenários de exposição para líquido pronto para uso pós-aplicação**

Praguicida	População	POD (mg/kg/dia)	Exposição combinada (mg/kg/dia)	MOE Combinado	AEL (mg/kg/dia) <sup>1</sup>	%AEL <sup>2</sup>
Bifentrina	Adulto	14,3	0,001501	9.500	0,143	1,05
	Crianças		0,006004	2.400		4,20
Cipermetrina	Adulto	76,3	0,002500	31.000	0,763	0,33
	Crianças		0,010001	7.600		1,31
Imiprotrím	Adulto	750	0,001300	580.000	7,5	0,02
	Crianças		0,005052	150.000		0,07
Lambda-Cialotrína	Adulto	8,9	0,001900	4.700	0,089	2,14
	Crianças		0,007533	1.200		8,46
Praletrína	Adulto	150	0,001300	120.000	1,5	0,09
	Crianças		0,005051	30.000		0,34

<sup>1</sup>: POD/UF, exemplo: 14.3/100 = 0.14; <sup>2</sup>: Exposição combinada\*100/AEL

Para a exposição decorrente da utilização de repelentes elétricos, o cenário de pós-aplicação também não demonstrou nível de preocupação toxicológica tanto para crianças quanto para adultos. Vale destacar que a exposição estimada para adultos durante a aplicação foi considerada no cenário de pós-aplicação. A MOE para adultos variou entre 93.000 a 110.000. Para crianças foi de 18.000 a 20.000. Para os adultos, a transflutrina contribuiu para maior estimativa do risco, com uma MOE de 93.000 e exposição sistêmica de 0.11% do AEL. No que diz respeito às crianças, a praletrina contribuiu para a maior estimativa do risco, MOE de 18.000 e exposição sistêmica de 0,57% do AEL. A tabela 20 apresenta a estimativa da exposição da população aos piretróides sob a forma de repelente elétrico no cenário de pós-aplicação.

**Tabela 20 - Repelente elétrico - pós-aplicação**

Praguicida	Populacao	POD (mg/kg/dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	AEL (mg/kg/dia) <sup>1</sup>	%AEL <sup>2</sup>
Praletrina	Adulto	150	0,001420	110.000	1,5	0,09
	Crianças		0,008530	18.000		0,57
Transflutrina	Adulto	100	0,001080	93.000	1	0,11
	Crianças		0,004940	20.000		0,49

<sup>1</sup>: POD/UF, exemplo: 150/100 = 1.5; <sup>2</sup>: Exposição combinada\*100/POD

A caracterização do risco visualizada pela matriz do RISK21 tanto para os cenários de aplicação, quanto pós-aplicação, demonstrou baixo nível de preocupação toxicológica. Isto também pode ser confirmado e demonstrado pelo cálculo da MOE, que para todos os piretróides apresentou uma ampla margem de exposição. Além disso, quando comparadas as estimativas

da exposição sistêmica com os valores de referência, observou-se baixo comprometimento do AEL.

Alguns estudos indicam que piretróides são frequentemente detectados em ambientes domésticos, como superfícies, poeiras ou até mesmo pela quantificação de metabólitos em urina após exposição a estes compostos. No entanto, a maioria destes estudos não fez uma caracterização do risco destes compostos. Estes estudos fornecem informações importantes no que diz respeito a exposição de indivíduos aos piretróides. No entanto, a relevância destes achados no contexto de avaliação do risco não foi demonstrada por nenhum autor. As literaturas em que associam perigo, exposição e, por fim, a caracterização do risco dos piretróides são escassas, se limitam a poucos pesquisadores e relatórios de autoridades regulatórias que legislam com base em risco (BERGER-PREIß et al., 2009; KEENAN et al., 2009; NAKAGAWA et al., 2019).

Vesin et al. (2013) conduziram uma avaliação do risco agudo para a transflutrina sob a forma de repelente elétrico. Os repelentes elétricos avaliados consideraram formulações sólidas e líquidas, sendo a última em concentração semelhante àquela avaliada neste trabalho (0,88%). Após uma hora de exposição, a concentração média inalada foi de 8.3 ug/m<sup>3</sup>. O *endpoint* selecionado foi via-específica oriundo de um estudo com camundongos expostos por 45 minutos a partículas de aerossol de transflutrina, sendo estimado como 11 mg/kg p.c. dia. Com base no nível de exposição e POD, a MOE foi estimado como 1300. Os autores consideraram que as via oral e dérmica foram negligenciáveis, no entanto, acreditam que uma avaliação integrada das vias de exposição no contexto de avaliação do risco seria importante para uma melhor caracterização do risco da transflutrina.

Existem diferenças metodológicas entre as avaliações do risco conduzidas nesta pesquisa e aqueles empregados por Vesin et al. (2013): a mais notável se baseia no conservadorismo na seleção dos *endpoints* pelos autores. Embora a seleção tenha se dado por via-específica, o que muitas vezes denota mais robustez e relevância no processo de avaliação do risco, não foi fornecida uma discussão a respeito dos critérios da sua seleção, como por exemplo o efeito adverso que determinou o NOAEL. Além disso, os autores buscavam a caracterização do risco crônico, mas também não foi fornecido um detalhamento a respeito da duração do estudo. No entanto, os resultados são de grande relevância para o peso da evidência em relação a segurança do uso da transflutrina como repelente elétrico.

Li et al. (2016) conduziram uma avaliação do risco para a aletrina, cipermetrina, dimeflutrina e tetrametrina sob diferentes formas, inclusive aerossol e repelente elétrico. Uma vez que a Aletrina e cipermetrina foram utilizadas também sob a forma de aerossol, apenas

estes compostos foram os objetos de discussão nesta seção. No que diz respeito à concentração de ativos nos produtos avaliados, a cipermetrina continha 0,15%, enquanto aquela avaliada neste trabalho foi de 0,10%. Além disso, na China recomenda-se que a cipermetrina seja aplicada espacialmente em jatos de até 6 segundos, enquanto no Brasil este tempo eleva-se para 9 segundos. Para a Aletrina não estão disponíveis informações a respeito do uso.

Embora os autores tenham estimado a exposição agregada dos compostos (oral + dérmica + inalatória), a avaliação focou apenas na caracterização do risco da exposição por via inalatória em crianças de diferentes faixas etárias. Os valores de referências utilizados para cipermetrina e aletrina foram provenientes de estudos crônicos pela via inalatória; e os níveis de preocupação foram estabelecidos respectivamente como 300 e 1000. Uma lacuna importante na pesquisa foi a ausência da discussão a respeito da seleção de *endpoints*, efeitos adversos e fatores de segurança aplicados sob valores de referência.

Para estimar a exposição, Li et al. (2016) aplicaram os produtos de acordo com as recomendações de uso no mesmo ambiente por 3 noites consecutivas. Em seguida, amostras de ar foram coletadas e quantificadas por cromatografia gasosa. O total da exposição agregada em crianças com idade inferior a 1,5 ano foi de 0,00007 mg/kg dia para a aletrina e 0,00004 mg/kg dia para a cipermetrina. As estimativas obtidas pelos autores são inferiores àquelas obtidas neste trabalho em 30X inferior para a cipermetrina e 12X para a aletrina. Esta diferença pode ser atribuída as metodologias adotadas para os cálculos de exposição, que aqui foram determinísticas, enquanto os autores utilizaram uma abordagem mais sofisticada, que coletou em tempo real partículas dos compostos no ar que, em seguida, foram quantificadas por meio de cromatografia gasosa.

Para a caracterização do risco, os autores usaram a metodologia de quociente de risco (QR), uma abordagem que tem sido amplamente utilizada no processo de avaliações do risco, sendo mais popularmente utilizada na avaliação ambiental (UNITED STATES, 2017a). De maneira geral, baseia-se no cálculo da razão da exposição e toxicidade, sendo que, geralmente, valores superiores a 1 indicam potencial preocupação. Os autores optaram por não discutir os critérios para o estabelecimento do QR, no entanto, concluíram que o risco para aletrina e cipermetrina foi negligenciável, sendo o  $QR < 1$  para todas as populações avaliadas. Embora o estudo apresente algumas lacunas metodológicas, as informações e resultados obtidos proporcionam uma melhor compreensão a respeito destes dois compostos e podem ser considerados dentro do peso da evidência.

Muitos dos piretróides considerados neste trabalho tiveram seus usos avaliados por agências regulatórias internacionais que regulam o uso de produtos por meio de avaliação do

risco. Entre elas podemos destacar a EPA, ECHA, Autoridade Australiana para Pesticidas e Medicamentos Veterinários (APVMA) e a Autoridade de Proteção Ambiental neozelandesa (EPA NZ). Algumas agências disponibilizam relatórios contendo os detalhes das avaliações conduzidas, como o caso da EPA e ECHA. Enquanto APVMA e EPA NZ apenas disponibilizam bulas e sucintas informações a respeito da segurança — mesmo assim, os dados obtidos fornecem valiosos dados a respeito do uso destes produtos nestes países.

A EPA realizou uma avaliação do risco residencial da exposição aos piretróides como parte da investigação do risco cumulativo destes agentes (UNITED STATES, 2011). Como nesta pesquisa, a agência também avaliou o risco destes praguicidas sob a forma de aerossol e líquidos para uso doméstico. No que diz respeito aos aerossóis, os ingredientes ativos como aletrina cipermetrina e Imiprotrim também foram avaliados pela EPA (UNITED STATES, 2011), demonstrando, nas condições avaliadas, o uso seguro para a população. A modalidade de uso empregada na avaliação da EPA foi de aplicação em fendas ou rachaduras onde os insetos se escondem. Este tipo de aplicação requer que a lata de aerossol contenha um bico de jato direcionador geralmente em forma de agulha. Em geral, são aplicadas pequenas quantidades de inseticidas em locais de difícil acesso, o que diminui a disponibilidade de praguicidas no ar e em superfícies, e, conseqüentemente, diminuindo a exposição dos indivíduos a estes agentes.

Diferentemente da avaliação da EPA (UNITED STATES, 2011), os ingredientes ativos mencionados, foram avaliados nesta pesquisa como aplicação espacial. As unidades de exposição dérmica, inalatória e/ou oral são similares às dos produtos aplicados em fendas ou como agentes espaciais. A principal diferença entre as modalidades está relacionada à quantidade de produto manipulada, que em fendas equivale a 0,5 lata/dia lata enquanto aplicação espacial e de 0,25 lata/dia (UNITED STATES, 2012a). Esta diferença tem impacto direto sob o aumento da estimativa do risco para os cenários de aplicação e pós-aplicação. Embora as formas de aplicação difiram entre si, a avaliação da EPA (UNITED STATES, 2011) para aletrina, cipermetrina e imiprotrim pode ser considerada mais crítica devido ao fato da maior exposição dos indivíduos que manipulam os compostos ou reentram nas áreas tratadas.

A EPA também constatou o uso seguro dos ingredientes ativos bifentrina, cipermetrina e praletrina utilizados sob a forma de líquido (UNITED STATES, 2011). No entanto, estes piretróides são comercializados sob a forma de líquidos concentrados o que requer diluição de acordo com a dose recomendada em rotulo. Além disso, o sistema de aplicação para o controle de pragas recomenda o uso de equipamentos mais sofisticados, como equipamento manual de pressão, enquanto, nesta pesquisa, foram considerados líquidos prontos para uso aplicados por

frascos com gatilho. Uma direta comparação entre as formas de aplicação não pode ser realizada uma vez que as unidades de exposição diferem entre si. No entanto, os resultados obtidos pela EPA (UNITED STATES, 2011) fornecem valiosas informações e peso da evidência no que diz respeito ao uso destes agentes sob a forma líquida e sua segurança.

O uso da Cifeno-trina sob forma de aerossol foi avaliado pela Comissão Europeia (EC) em cenários mais conservadores que aqueles avaliados neste trabalho. Esta comissão considerou o uso profissional e elevadas concentrações de ingrediente ativo. Além disso, a avaliação do risco considerou POD e fatores de AD mais conservadores. O AEL foi estimado com base em estudo de curta duração em cães, cuja espécie foi considerada a mais sensível, sendo calculado como 0,008 mg/kg p.c. dia. Na ausência de estudos específicos para derivar os fatores de AD, a agência optou em utilizar um valor padrão de 75% (EC, 2018).

No uso profissional, espera-se que o indivíduo que faça a aplicação de cifenotrina esteja usando Equipamentos de Proteção Individual (EPI), como luvas, camisa e calças compridas, minimizando a exposição. Para o manipulador, a estimativa da exposição a Cifeno-trina foi cerca de 2 vezes maior que aquela calculada para uso doméstico neste trabalho; e o comprometimento do AEL foi de 41%. Obviamente, alguns padrões usados nas avaliações do risco diferem, como por exemplo o peso dos indivíduos e fatores de AD que na EC usou 60 kg e fator de AD de 75%, enquanto neste trabalho adotou-se o peso de 65 kg e fator de AD de 5%.

Neste trabalho a EC avaliou o risco da exposição secundária, ou seja, os indivíduos que reentram a área tratada com cifenotrina. A estimativa da exposição para os adultos foi similar àquela estimada nesta pesquisa (0,0027 mg/kg dia), com um comprometimento do AEL de 3,4%. Para crianças, a estimativa da exposição foi menor que a avaliada neste trabalho, cerca 1,5x, no entanto, com um comprometimento de AEL de 104%. Embora o risco tenha sido considerado inaceitável para crianças, a própria agência reconhece que foram utilizadas premissas conservadoras, principalmente pelo uso do fator AD de 75%. No final, a agência europeia concluiu que o produto poderia ser usado com segurança, desde que inseridas recomendações pertinentes para proteção de crianças no rótulo e bula (EC, 2018).

Mesmo usando premissas altamente conservadoras, a avaliação do risco conduzida pela EC demonstrou uso aceitável. O uso seguro do ingrediente ativo também foi demonstrado em adultos e crianças, no cenário de pós-aplicação. Embora os usos sejam diferentes, um profissional e o outro, uso doméstico, os resultados da avaliação do risco conduzida pela EC fornecem informações relevantes do uso seguro da cifenotrina para uso profissional e que podem servir de peso da evidência quanto à segurança deste ingrediente ativo quando usado em ambiente residencial (EC, 2018).

Em 2020, a EPA publicou os resultados das avaliações do risco conduzidas para cipermetrina para diversos usos, incluindo o residencial. O cenário de aplicação espacial por aerossol não foi contemplado, no entanto, a agência americana avaliou o risco pelo uso da modalidade do tipo *fogger*. Tanto para o indivíduo que manipula a cipermetrina durante a aplicação quanto para os cenários de pós-aplicação, não foram identificados níveis de preocupação (UNITED STATES, 2020b).

No que diz respeito a permetrina, a EPA julgou que a exposição dérmica não era relevante devido à ausência de efeitos adversos nos estudos experimentais, no entanto, para avaliar o risco da exposição pela via inalatória e oral, a agência optou utilizar estudos em ratos tratados por esta via. Assim, os POD diferem ligeiramente daqueles utilizados neste trabalho, sendo da EPA (2020q) mais conservador. Além disso, com base nos dados atuais de PBPK para os piretróides, a agência reduziu o fator de segurança de 100 para 30 para a via inalatória. Mesmo utilizando abordagens diferentes, a EPA também obteve amplas margens de exposição, sendo que para o manipulador a MOE foi de 38.000 e para crianças a MOE foi estimado como 8.600. Tais resultados também corroboram para o peso da evidência acerca do uso seguro da permetrina (UNITED STATES, 2020b).

O uso profissional da praletrina sob a forma de aerossol foi avaliado pela EPA, no entanto, com finalidade para uso profissional em áreas comerciais. Neste tipo de modalidade, a quantidade manipulada de produto por um indivíduo é muito superior quando comparado ao uso de venda livre. Como padrão, o modelo para uso profissional estabelece que, para aplicações em ambiente confinado, até 10 latas de aerossóis são manipuladas por dia, enquanto no ambiente residencial seria de 0.25 lata/dia (aplicação espacial). Portanto, espera-se que a exposição do indivíduo que faça a aplicação seja proporcionalmente superior, sendo que a exposição pode ser mitigada pelo uso de EPIs. Os resultados demonstraram uso seguro da Praletrina quando aplicada por profissionais. O cenário de pós-aplicação também demonstrou risco aceitável para adultos e crianças (UNITED STATES, 2020c).

Na mesma abordagem da permetrina, a EPA também fez uma revisão dos *endpoints* e fatores de incerteza da praletrina para aplicação na avaliação do risco. Diferentemente da abordagem adotada nesta pesquisa, todos os estudos selecionados para a praletrina foram via-específica, a agência manteve o nível de preocupação de 100 para via dérmica e oral e reduziu para 30 no caso da via inalatória. Vale mencionar que a EPA indica que foram verificados os usos residenciais, incluindo aerossol como agente espacial. Embora os detalhes dos critérios aplicados na avaliação do risco não estejam disponibilizados, segundo a agência, não foram

identificados níveis de preocupação tanto para adultos quanto para crianças (UNITED STATES, 2020c).

A agência regulatória neozelandesa também avaliou o risco do uso da praletrina sob a forma de aerossol para aplicações em ambiente interno, sendo aplicação espacial, pontual ou em superfícies. A concentração de Praletrina no produto formulado foi de 0.2%, sendo recomendado cerca de 33 segundos para aplicação espacial. A determinação dos valores de referência e fatores de absorção dérmica foram mais conservadores do que aqueles estabelecidos neste trabalho, sendo 0,0025 mg/kg p.c. dia e 30%, respectivamente. O uso seguro foi demonstrado para adultos e crianças expostos a resíduos de praletrina após aplicação espacial (NEO ZELAND, 2019).

O risco oriundo do uso da versão em repelente elétrico contendo praletrina também foi investigado pela agência neozelandesa. Em contraste com a avaliação para o aerossol, a autoridade julgou que a exposição da população a esta forma de produto foi negligenciável e valores de referência não foram derivados, permitindo o uso do produto na Nova Zelândia (NEO ZELAND, 2019).

A APVMA também tem uso aprovado para a praletrina sob a forma de aerossol em concentrações superiores e recomendações de usos mais críticas aos produtos avaliados neste trabalho. Embora os detalhes da avaliação do risco para o composto não estejam disponíveis, é importante mencionar que aprovações de uso na Austrália são efetivadas somente quando fica claramente indicado o uso seguro dos ingredientes ativos por meio de processo da avaliação do risco (AUSTRALIA, 2021).

O uso da transflutrina sob a forma de aerossol não foi avaliado pela EPA, visto que seu o ingrediente ativo não tem registro no país. Na Nova Zelândia, o uso da transflutrina foi aprovado em 2018 para uso em inseticidas de emissão de aerossol automático na concentração de 0,56%. A agência de monitoramento concluiu que o risco da população exposta é negligenciável e nenhum valor de referência foi estabelecido. APVMA também tem uso aprovado para a transflutrina sob diversas formas, incluindo aerossol e repelentes elétricos em concentrações superiores aos produtos avaliados neste trabalho. Como para a Praletrina, os detalhes da avaliação do risco não estão disponíveis, no entanto, como a agência regula os produtos por processo de avaliação do risco, infere-se que tenha sido demonstrado o uso seguro para a transflutrina (NEO ZELAND, 2018; AUSTRALIA, 2021).

Uma avaliação do risco agudo do uso da transflutrina como repelente elétrico conduzida pela EC constatou o uso seguro para adultos e crianças. A recomendação de uso dos produtos avaliados foi similar ao considerado nesta pesquisa, exposição de 8h/dia por 45 noites. Destaca-

se que a EC caracterizou o risco agudo para as vias inalatória e dérmica considerando endpoints via-específicos, estabelecendo valores de referência para cada via, sendo AEL inalatório de 0,5 mg/m<sup>3</sup> e o AEL dérmico de 10 mg/kg dia. Com base nos critérios da EC, o comprometimento do AEL inalatório foi inferior a 10% e para o AEL dérmico foi inferior a 1%. O comprometimento do AEL obtido para a transflutrina nesta pesquisa foi inferior a 1% para ambas as populações, enfatizando que foram utilizadas as estimativas de exposição sistêmica para a condução da avaliação do risco. Este tipo de abordagem pode ser considerado mais refinado, pois leva em consideração os fatores de absorção oral, inalatória e dérmica dentro do processo da caracterização do risco (EC, 2013; 2014).

Em 2016, a EPA conduziu uma avaliação do risco do uso de Imiprotim sob a forma líquida. A dose de aplicação de 0,24 g ia/frasco foi ligeiramente superior a dose utilizada neste trabalho (0.20 g ia/frasco). Com base nas novas informações de PBPK, a EPA reduziu o nível de preocupação de 100 para 30 para caracterizar o risco pela via inalatória. A EPA demonstrou uso seguro com amplas margens de exposição para o manipulador (MOE inalatório 4.000.000) e para crianças (MOE oral 17.000). A avaliação por via dérmica não foi conduzida, uma vez que a agência considerou esta via como de baixa preocupação. A conclusão a respeito do uso seguro da Imiprotim pelo EPA suporta os resultados obtidos nesta pesquisa (UNITED STATES, 2016b).

No que diz respeito a lambda-cialotrina, em 2017 a agência americana conduziu uma reavaliação que abrangue vários usos residenciais, incluindo produtos sob a forma de líquidos prontos para uso. Importante destacar que, neste processo, a agência selecionou os POD com base no estudo de Moser et al (2016) porque considerou que foi demonstrado claramente um padrão dose resposta no ensaio experimental, denotando uma maior confiança e robustez na determinação do BMD. Além disso, a agência reteve fatores e estabeleceu o nível de preocupação de 100 e 300 para adultos e crianças, respectivamente. A agência americana desconsiderou a via inalatória do processo de avaliação, visto que não foram detectados no ar partículas de piretróides em um estudo de monitoramento, considerando a exposição inalatória negligenciável, portanto de baixa preocupação (UNITED STATES, 2017b).

A dose de aplicação avaliada foi de 0,3 g lambda-cialotrina/frasco que foi considerada ligeiramente inferior à avaliada neste trabalho (0,40 g i.a./frasco). Para adultos, foi demonstrado uso seguro para ambos os cenários, aplicação e pós-aplicação. Para as crianças, uma MOE de 288 foi estimado para o cenário de pós-aplicação que, na ocasião, demonstrou potencial nível de preocupação para esta população (MOE < 300). Em 2019 (UNITED STATES, 2019), a EPA conduziu uma reavaliação dos UFs para os piretróides, concluindo que deveria ser mantida

retenção de 1X para todas as populações. Desta forma, de acordo com a recente conclusão da EPA, a lambda-cialotrina não representaria preocupação para a saúde da população. Ademais, importante mencionar que o composto tem baixa pressão de vapor (PUBMED, 2021d), o que minimiza a exposição a vapores destas substâncias em superfície, bem como apresenta baixa absorção dérmica (>3%). Portanto, um nível de preocupação de 100 pode ser justificado e considerado protetivo para a população, inclusive a brasileira.

Na APVMA estão aprovadas várias formulações líquidas prontas para uso a base de lambda-cialotrina, as concentrações são de 0,005%, com direções de uso semelhantes as investigadas neste trabalho. Conforme mencionado anteriormente, embora os detalhes da avaliação do risco não estejam disponíveis, a agência australiana garante o registro de produtos quando se constata o uso seguro dos produtos (AUSTRALIA, 2021).

Com base nos resultados das avaliações do risco conduzidas pelas agências internacionais pesquisadas, destaca-se que quando os piretróides são avaliados individualmente foi demonstrado uso seguro para adultos e crianças. Estas informações são de grande valia pois fornecem um peso da evidência robusto a respeito da segurança destes praguicidas. A mesma conclusão aplica-se aos resultados obtidos das avaliações do risco conduzidas por Vesin et al. (2013) e Li et al. (2016).

A determinação da significância toxicológica de praguicidas deve ser demonstrada pela avaliação do risco porque, de maneira sistemática, engloba o perigo e exposição a estes agentes. Mesmo utilizando uma abordagem determinística e premissas altamente conservadoras, os resultados obtidos neste trabalho demonstraram uso seguro para os piretróides quando avaliados individualmente. Devido ao fato do limitado acesso às informações, nem todos os ingredientes ativos e usos foram avaliados nesta pesquisa, portanto, para um completo panorama a respeito da segurança dos piretróides, é crucial que sejam incorporados os demais compostos e usos aprovados no Brasil.

#### **4.5 Avaliação do risco residencial cumulativa**

Conforme demonstrado, os piretróides quando avaliados individualmente demonstraram uso seguro. A avaliação conduzida foi do tipo clássica, ou seja, considerou-se que a população estaria exposta a um único composto em um único momento. No entanto, na realidade, as pessoas podem ser expostas ao mesmo tempo a diferentes tipos de inseticidas por diferentes vias de exposições. Como próximo etapa, este trabalho conduziu uma avaliação do

risco combinado dos piretróides em cenários em que a população estaria potencialmente co-exposta.

As premissas para determinar os potenciais cenários de co-exposição foram altamente conservadoras, uma vez que se pautou apenas em estimativas de exposição pontuais por metodologia determinística. Além disso, foi considerado que todos os domicílios brasileiros utilizem ao menos dois tipos de inseticidas e que ambos sejam da classe de piretróides. Por exemplo, num mesmo dia, um adulto pode ser exposto aos piretróides durante a aplicação de aerossol e ainda utilizar um repelente elétrico durante a noite. Por outro lado, uma criança pode ter contato dérmico ou oral com resíduos de praguicidas em carpetes ou pisos em decorrência do uso de aerossol e ser exposta a vapores dos repelentes elétricos utilizados durante a noite. A tabela 21 apresenta os potenciais cenários de co-exposicao e respectivas vias considerados nesta pesquisa.

**Tabela 21 - Cenários de Co-exposicao**

População	Cenário Co-exposição		Aplicação		Pós-aplicação		
			Dérmica	Inalatória	Dérmica	Inalatória	Oral
Adultos	1	Aerossol	x	x	x	x	-
		Repelente Elétrico	-	x	x	x	-
	2	Aerossol	x	x	x	x	-
		Líquido	x	x	x	x	-
Crianças	3	Aerossol	-	-	x	x	x
		Repelente Elétrico	-	-	x	x	x
	4	Aerossol	-	-	x	x	x
		Líquido	-	-	x	x	x

A estimativa da exposição combinada foi obtida somando-se os níveis da atividade de aplicação e pós-aplicação para cada um dos piretróides. No que diz respeito às crianças, uma vez que não está prevista atividade de aplicação, a exposição esteve limitada apenas para o cenário de pós-aplicação conforme demonstrado na seção anterior. Para os adultos, como estão previstas as atividades de aplicação e reentrada, foi calculada a estimativa da exposição para cada um dos praguicidas. As maiores exposições combinadas foram: aerossol, praletrina estimada em 0,0046100 mg/kg dia; líquidos, cipermetrina estimada em 0,002656 mg/kg dia; e

repelentes elétricos, praletrina estimada em 0,009210 mg/kg dia. A tabela 22 apresenta os cálculos da exposição combinada dos piretróides dos cenários de aplicação e pós-aplicação para os adultos

**Tabela 22 - Estimativa da exposição combinada para adultos**

Tipo de Formulação	Praguicida	Exposição (mg/kg/dia)		Exposição combinada cenários (mg/kg/dia) <sup>1</sup>
		Aplicação	Pós-Aplicação	
Aerossol	Aletrina	0,001170	0,0018840	0,0030540
	Cifenoctrina	0,001593	0,0024088	0,0040018
	Cipermetrina	0,001170	0,0027840	0,0039540
	Imiprotrim	0,000371	0,0008220	0,0011930
	Permetrina	0,000616	0,0009520	0,0015680
	Praletrina	0,001170	0,0034400	0,0046100
	Transflutrina	0,000517	0,0007770	0,0012940
Líquido	Bifentrina	0,000189	0,001501	0,001690
	Cipermetrina	0,000156	0,002500	0,002656
	Imiprotrim	0,000083	0,001300	0,001383
	Lambda-cialotrina	0,000143	0,001900	0,002043
	Praletrina	0,000083	0,001300	0,001383
Repelente elétrico	Praletrina	0,000680	0,008530	0,009210
	Transflutrina	0,000340	0,004940	0,005280

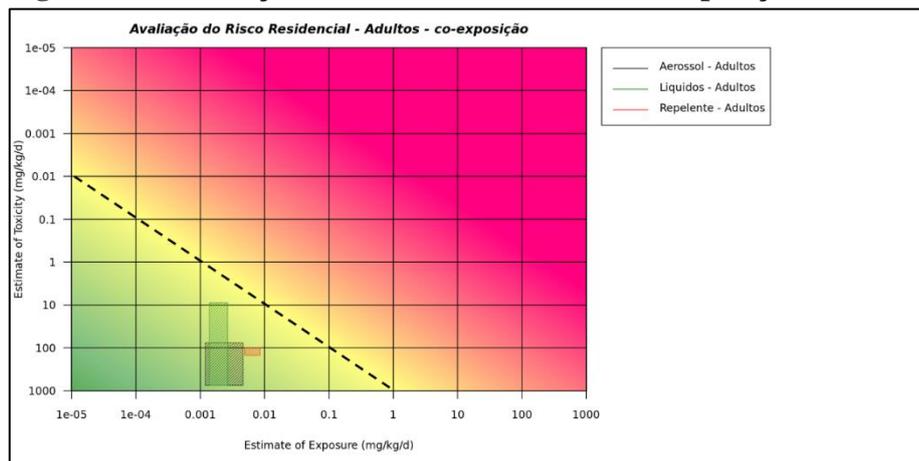
<sup>1</sup>: soma dos cenários: aplicação+pos-aplicacao

A próxima etapa consistiu na inserção das estimativas de exposição e toxicidade para os cenários de co-exposição na matriz do RISK21. Na matriz foram inseridos os dados da exposição combinada para cada população e tipo de formulação, bem como seus respectivos POD. Seguindo a mesma abordagem da avaliação do risco dietético agudo, neste momento, para a priorização dos praguicidas que deveriam seguir para ARC, uma MOE de 1000 foi aplicado sobre os potenciais cenários de co-exposição, representado na matriz em linhas pontilhadas. Embora os cenários de co-exposição estejam limitados a dois tipos de produtos, matriz do RISK21 representou os três produtos combinados.

No momento em que o nível de preocupação dos possíveis cenários de co-exposição se mostrou elevado, ou seja, ao se aplicar a MOE de 1000, observou-se que para adultos, mesmo se utilizados conjuntamente, nenhum dos praguicidas contribuiu para uma co-exposição que poderia aumentar o nível de preocupação. Conforme demonstrado, existe uma ampla margem de exposição entre os praguicidas bem como uma baixa exposição sistêmica, mesmo que

combinadas as exposições dificilmente contribuiriam para um aumento do risco cumulativo. Portanto, julgou-se desnecessária uma avaliação do risco cumulativo pela metodologia proposta por Moretto et al (2016) sob os princípios do RISK21 para a população adulta. A figura 44 apresenta a caracterização do risco derivado dos cenários de co-exposição para adultos propostos nesta pesquisa pela abordagem do RISK21.

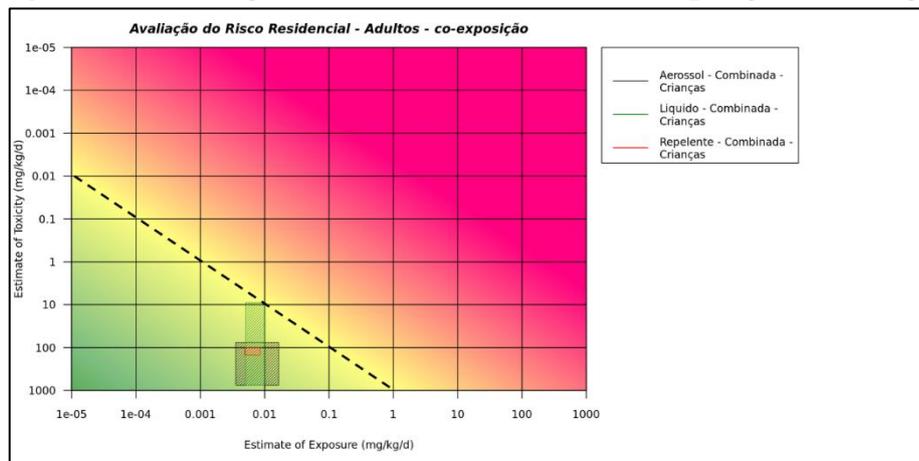
**Figura 44 - Avaliação do Risco Residencial - Co-exposição - Adultos**



Fonte: Elaboração da autora.

Para as crianças, quando os cenários de aerossol e repelentes elétricos foram combinados, também não foram observados níveis de preocupação toxicológica que pudessem desencadear risco cumulativo. No entanto, para o cenário combinado de aerossol e líquido, observou-se que alguns dos praguicidas sob a forma líquida ficaram bem próximos da MOE estipulado como 1000. Quando avaliados individualmente, foi demonstrado que a exposição desta população aos piretróides é baixa, e amplas margens de exposição e baixa exposição sistêmica foram observadas. Assim, para dar sequência na ARC, ao invés de avaliar todos os piretróides do cenário, optou-se em priorizar apenas os praguicidas que apresentaram maior estimativa do risco, sendo que para o aerossol foi a cipermetrina e, para os líquidos, a lambda-cialotrina. A figura 45 apresenta a caracterização do risco derivado dos cenários de co-exposição para crianças propostos nesta pesquisa pela abordagem do RISK21.

**Figura 45 - Avaliação do Risco Residencial - Co-exposição – Crianças**



Fonte: Elaboração da autora.

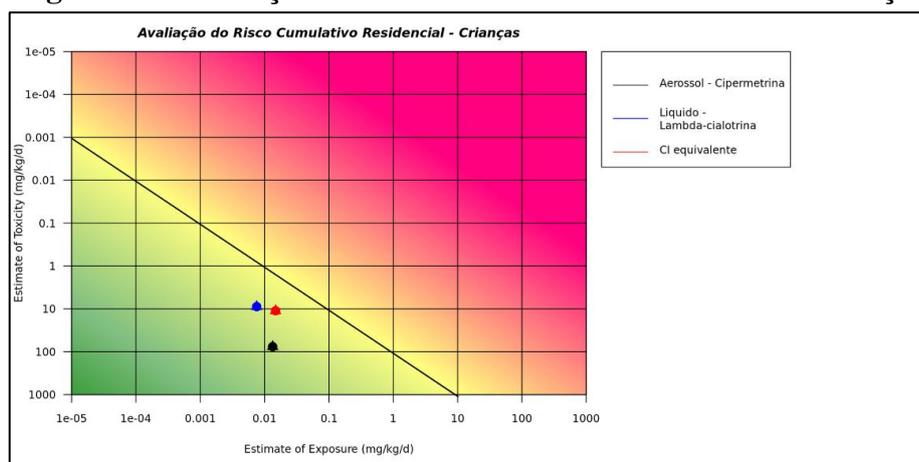
Para a condução da ARC, também foram utilizados como referência o CI e RPF estabelecidos pela EPA (UNITED STATES, 2011). A tabela 23 apresenta o cálculo da estimativa da exposição cumulativa dos piretróides do cenário de co-exposição “Aerossol + Líquido”, representados pela cipermetrina e lambda-cialotrina utilizados como aerossol e líquido, respectivamente.

**Tabela 23 - Cálculo da estimativa da exposição combinada para crianças dos piretróides utilizados como aerossol e líquidos**

Cenário Co-exposição	Praguicida	POD (mg/kg p.c. dia)	RPF	Exposição (mg/kg p.c. dia)	Exposição Equivalente ao CI (mg/kg p.c. dia)	Total Exposição equivalente CI (mg/kg p.c. dia)
Aerossol	Cipermetrina	76,3	0,19	0,013333	0,002533	<b>0,014811</b>
Líquido	Lambda-cialotrina	8,9	1,63	0,0075325	0,012278	

O passo seguinte foi inserir na matriz do RISK21 as informações da exposição de cada um dos praguicidas e cenário, a somatória da exposição equivalente do CI e os *endpoints* para a direta comparação e visualização do risco cumulativo; e a MOE estabelecido foi de 100. Este valor pode ser justificado pelo mecanismo de toxicidade dos piretróides bem como a recente publicação do EPA que reavaliou os UFs para todos os piretróides. A figura 46 demonstra a direta comparação de cada um dos praguicidas em relação ao CI.

**Figura 46 - Avaliação do Risco Cumulativo Residencial - Crianças**



Fonte: Elaboração da autora.

A exposição das crianças a resíduos de piretróides derivados do uso de aerossol e líquidos foi muito inferior ao valor de referência do CI, indicando que, se um indivíduo reentrar em uma área previamente tratada com estes praguicidas, assumindo-se que estes locais apresentem níveis elevados de resíduos em superfície e ar, o risco ainda seria aceitável. Uma vez que a caracterização do risco foi realizada com duas substâncias que apresentaram maior estimativa do risco, ou seja, o pior cenário de exposição, assume-se que para os demais praguicidas avaliados o risco também seria aceitável.

Como na ARC para a dieta, os FdM devem ser considerados na última etapa do processo. No cenário de reentrada para crianças também foram obtidas amplas margens de exposição; e mesmo que os FdM fossem quantificados e somados ao CI dificilmente contribuiriam significativamente para aumentar a ordem de magnitude da resposta ou exposição. Desta forma, a ARC pode ser encerrada sob o contexto dos princípios do RISK21.

Para suportar os resultados obtidos da ARC sob os princípios do RISK21, foi realizado também o cálculo da margem de exposição conforme apresentado na tabela 25. Além disso, foi calculado a % AEL equivalente ao CI, deltametrina como 0,11 mg/kg p.c. dia. Este valor foi obtido pela divisão do POD pelo UF (11,1/100). Uma vez que a MOE encontrado está acima de 100 (MOE 750), fica evidenciado que o risco combinado é considerado aceitável. Observa-se também que a exposição cumulativa aos piretróides foi de 13% do AEL do CI, indicando risco cumulativo aceitável para aqueles que são expostos a elevadas concentrações de resíduos em um curto período de exposição. A tabela 24 apresenta a Margem de Exposição (MOE) da exposição combinada dos Piretróides e % AEL para crianças expostas em ambiente doméstico (deltametrina AEL: 0,11 mg/kg p.c. dia; UNITED STATES, 2011).

**Tabela 24 - Margem de Exposição (MOE) da exposição combinada dos Piretróides e %AEL para crianças expostas em ambiente doméstico (deltametrina AEL: 0,11 mg/kg p.c. dia; UNITED STATES, 2011).**

Cenário Co-exposição	Praguicida	POD CI (mg/kg p.c. dia)	Total Exposição equivalente CI (mg/kg p.c. dia)	MOE	%AEL
Aerossol	Cipermetrina	11,1	0,014811	750	13
Líquido	Lambda-cialotrina				

Apesar da indicação de que uma ARC pela abordagem do RISK21 não seria necessária para adultos, visto que ficou evidente o baixo nível de preocupação decorrentes do cenário de co-exposição, para a proposta desta pesquisa, foi incorporada também uma avaliação do risco agregado dos cenários de aplicação e pós-aplicação para aqueles piretróides que apresentaram maior estimativa do risco para esta população.

Para caracterizar o risco dos cenários em que pode haver co-exposição para os piretróides que mais contribuíram para a estimativa do risco, primeiramente foram selecionados os praguicidas que apresentaram as menores margens de exposição para cada tipo de formulação. Importante mencionar que os praguicidas selecionados com maiores estimativas de risco, ou seja, uma menor MOE, são aqueles mais potentes, podendo atuar como *benchmark* para os demais praguicidas do grupo, sendo assim, o risco estimado no final da avaliação pode ser extrapolado para os demais inseticidas. Destaca-se que esta não é uma abordagem de ARC, no entanto, o uso de substâncias como *benchmark* e uma abordagem amplamente utilizadas e pode ser aplicada principalmente em etapas iniciais de avaliação do risco (UNITED STATES, 2011).

Os adultos estão envolvidos em ambas as atividades, aplicação e pós-aplicação, e podem estar expostos a resíduos de piretróides pelas vias dérmica e inalatória. Assim, foram combinadas as MOE obtidas para cada uma das vias e cenário de exposição. Neste caso, considerou-se a MOE de 100.

Para o aerossol, a cifenotrina apresentou a maior estimativa do risco no cenário de aplicação (MOE, 63.000) e a cipermetrina para o cenário de pós-aplicação (MOE, 27.000). Quando estes cenários foram combinados, a MOE calculada foi 19.000. No que diz respeito às formulações líquidas, a lambda-cialotrina apresentou a maior estimativa do risco tanto para o cenário de aplicação quanto para pós-aplicação, a MOE combinada foi estimada como 4.400. Para o repelente elétrico, a Praletrina apresentou a maior estimativa do risco para o cenário de

aplicação (MOE, 220.000) e a transflutrina para o cenário de pós-aplicação (MOE, 93.000), quando ambos os cenários foram combinados a MOE estimada foi de 65.000. A tabela 25 apresenta os piretróides que apresentaram a maior estimativa do risco e a MOE combinada para cada cenário.

**Tabela 25 - Piretróides: avaliação do risco residencial dos cenários de exposição combinados**

Produto	Aplicação				Pos-aplicação				MOE combinado dos cenários
	Praguicida	POD (mg/kg p.c. dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	Praguicida	POD (mg/kg p.c. dia)	Exposição (mg/kg/dia)	MOE	
Aerossol	Cifenotrina	100	0,001593	63.000	Cipermetrina	76,3	0,002784	27.000	19.000
Líquido	Lambda-cialotrina	8,9	0,000143	62.000	Lambda-cialotrina	8,9	0,00190045	4.700	4.400
Repelente elétrico	Praletrina	150	0,00068	220.000	Transflutrina	100	0,00108	93.000	65.000

Uma vez que as exposições foram agregadas para cada cenário, a etapa seguinte consistiu na caracterização do risco dos cenários de co-exposição pelo cálculo das margens de exposição entre os cenários. Quando o cenário de uso de aerossol e repelente elétrico foram combinados a MOE calculada foi de 15.000. Em caso de co-exposição em decorrência do uso de aerossol e líquidos, a MOE foi estimada como 3.600. Todas as MOE estabelecidas foram superiores a 100, demonstrando risco aceitável para todos os cenários de co-exposição. A tabela 26 apresenta a avaliação do risco combinada entre os cenários de co-exposição para adultos.

**Tabela 26 - Avaliação do risco combinado dos cenários de co-exposição para adultos**

Cenario co-exposição		MOE	MOE <sub>T</sub>
1	Aerossol	19.000	15.000
	Repelente elétrico	65.000	
2	Aerossol	19.000	3.600
	Líquido	4.400	

A avaliação do risco residencial para os piretróides selecionados para este trabalho demonstrou que o risco da população exposta no momento da aplicação ou na reentrada em áreas previamente tratadas foi considerado aceitável. Quando o nível de preocupação foi

elevado para os cenários de co-exposição, ficou demonstrado que o risco de uma exposição combinada aos piretróides seria aceitável para adultos e crianças (cenário aerossol + repelente). Apenas o cenário de co-exposição para crianças (aerossol + líquido) seguiu para ARC conforme a proposta do RISK21, demonstrando também risco aceitável. Como na avaliação do risco dietético, esta abordagem permitiu priorizar os cenários e praguicidas focando apenas naqueles que indicaram nível de preocupação toxicológica.

Embora os cenários de co-exposição para os adultos não seguiram para ARC pela abordagem do RISK21, foi realizada uma caracterização do risco combinada, utilizando compostos como *benchmark*. Mais uma vez, o risco foi considerado aceitável. Destaca-se que tanto por esta abordagem quanto para ARC proposta por Moretto et al (2016), o risco dos demais piretróides que pertencem ao GAC não estão sendo negligenciados. Todos os piretróides apresentaram amplas margens de exposição e baixa exposição sistêmica, portanto, em um cenário hipotético e improvável, se todos os piretróides fossem combinados e utilizados ao mesmo tempo, tal exposição não apresentaria uma contribuição significativa para o risco cumulativo. Pesquisas a respeito do risco combinado aos piretróides são limitadas, portanto, os resultados desta avaliação são corroborados pelos dados obtidos na avaliação do risco conduzido pelo EPA (UNITED STATES, 2011).

Em conclusão, o risco da combinação da exposição a elevadas concentrações de resíduos de piretróides decorrentes do uso de inseticidas sob a forma de aerossol, líquidos e repelentes elétricos em ambiente residencial foi considerado de baixo nível de preocupação para adultos e crianças.

#### **4.6. Avaliação do Risco Cumulativa: Dieta e Residencial**

Até este momento, os resultados obtidos nesta pesquisa demonstraram que o risco cumulativo da população brasileira quando exposta a piretróides pela dieta ou pelo uso destes inseticidas em ambientes domésticos foi considerado aceitável. No entanto, é reconhecido que a exposição pode ocorrer de forma combinada, por exemplo, num mesmo dia, um indivíduo pode ingerir elevadas concentrações de resíduos em uva e utilizar um piretróide como agente espacial para o controle de insetos. Desta forma, se faz necessária uma caracterização do risco combinado destes cenários de exposição.

Conforme mencionado, uma lacuna importante desta pesquisa é a caracterização do risco dietético para crianças com idade inferior a 10 anos. A avaliação do risco residencial focou numa população com idade inferior a 2 anos de idade, este grupo apresenta maior exposição

pela natureza de sua atividade, como, por exemplo, engatinhar ou colocar a mão na boca com certa frequência, assim visto que o risco foi aceitável para tal população ele foi extrapolado para as demais faixas etárias. Como dados a respeito da dieta infantil não estão disponíveis, uma avaliação do risco combinado (dieta + residencial) não foi conduzida para esta população. A partir do momento que dados mais robustos sobre o consumo deste grupo estiverem disponíveis deveria ser realizada uma avaliação e caracterização do risco combinado dos cenários dietético e residencial. Assim, esta pesquisa focou na avaliação do risco para a população adulta.

Para a avaliação do risco residencial, quando os cenários de co-exposição foram considerados e avaliados sob uma margem de exposição de 1000, não foram identificados níveis de preocupação toxicológica, desta forma, não foi necessária uma ARC seguindo a abordagem do RISK21. No entanto, foi realizada uma avaliação dos compostos que apresentaram maior estimativa do risco pela combinação das MOE de para cada cenário (aplicação + pos-aplicação), demonstrando também risco aceitável.

Visto que uma ARC pelos princípios do RISK21 não foi necessária no cenário residencial para adultos, para a demonstração da caracterização do risco combinado da dieta e residencial optou-se em utilizar os cenários com a maior estimativa do risco, pelo cálculo agregado das MOE obtidos para cada cenário. Esta abordagem foi também aplicada pela EPA para a avaliação do risco cumulativo dos piretróides da população americana (UNITED STATES, 2011). Entre os alimentos que foram priorizados na ARC, a couve foi que mais contribuiu para estimativa do risco pela dieta, com uma MOE estimado em 250. Para o uso residencial a MOE obtida da exposição de cada cenário de co-exposição foi utilizada na caracterização do risco. A MOE considerada aceitável foi de 100. Os seguintes cenários foram avaliados:

- a) Dieta + Aerossol;
- b) Dieta + Aerossol + Líquido;
- c) Dieta + Aerossol + Repelente elétrico.

Para os cenários combinados de “dieta + aerossol”, e “dieta + aerossol + repelente elétrico”, as margens de exposição estimadas foram de 250. Para o cenário “dieta + aerossol + líquido” a MOE foi de 230. Uma vez que foram obtidas MOE maiores que 100, o risco foi considerado aceitável. Os resultados demonstram que a dieta foi a via que mais contribuiu para a exposição da população adulta. Quando combinados, os cenários residenciais por apresentarem amplas margens de exposição pouco contribuíram para o aumento do nível de preocupação. A tabela 27 apresenta a avaliação combinada do risco dietético e residencial para os piretróides pelo cálculo agregado das MOE para a população adulta.

**Tabela 27 - Avaliação do risco cumulativa dos piretróides para a população adulta**

População	Via de exposição				MOE <sub>T</sub> (dieta + residencial)
	Dieta		Residencial		
	Cenário	MOE	Cenários Combinados	MOE	
Adultos	Dieta (couve)	250	Aerossol	19.000	250
			Aerossol + Líquido	3.600	230
			Aerossol + Repelente elétrico	15.000	250

Os resultados demonstraram que o risco cumulativo dos piretróides avaliados neste trabalho não representam um nível de preocupação toxicológica para a população brasileira.

Embora a temática de avaliação do risco cumulativa seja amplamente pesquisada, são escassas as literaturas que dedicaram atenções aos piretróides, alguns autores focaram na quantificação da exposição agregada e cumulativa e são raros os estudos que demonstram significância toxicológica. A ARC realizada pelo EPA e uma exceção sendo considerada uma das mais completas neste contexto (UNITED STATES, 2011).

Darney et al. (2018) investigaram a exposição agregada em adultos expostos a permetrina para as vias oral (dieta e incidental), dérmica e inalatória. Foi realizada uma comparação dos dados de biomonitoramento com aqueles estimados em modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia (PBPK) que majoritariamente utilizaram metabólitos urinários como biomarcadores de exposição a piretróides. A via que mais contribuiu para a exposição foi a oral, sendo a dieta como a maior fonte, seguida da via dérmica e inalatória. Os pesquisadores não demonstraram a significância toxicológica destes achados no contexto da avaliação do risco e reconhecem que tais esforços seriam necessários.

Uma avaliação do risco agregada e cumulativa foi conduzida com ciflutrina, deltametrina, cipermetrina e permetrina na França. No entanto, esta avaliação focou na exposição crônica (Vanacker et al., 2020). As fontes de exposição consideradas foram a dieta, água, poeira doméstica, ar (ambiente interno e externo), medicamentos para saúde humana e animal. Os autores optaram em utilizar *endpoints* relacionados para cada efeito de neurotoxicidade sendo os principais: alterações motoras, sensoriais e autônomas. Este tipo de abordagem não é muito utilizado no processo clássico de avaliação do risco cumulativa, no entanto, fica evidente que os autores consideraram mecanismos de toxicidade comum. Os fatores de absorção oral e dérmica foram os mesmos do que aqueles aplicados neste trabalho, como 100% oral e 5% AD. Mais uma similaridade entre os trabalhos é a utilização do RPF

como abordagem para avaliação do risco cumulativo e margem de exposição indicando uso seguro como maior que 100.

Vanacker et al. (2020) conduziram a ARC com base em efeitos específicos. Ao serem considerados 50% da população adulta exposta, não foram observadas variações significantes nos efeitos motores, sensoriais ou autônomos, sendo que a maior contribuição foi dada pela dieta, chegando a 99%, seguida pela via dérmica, que variou de 0,77 a 1,7% e inalatória, que variou de 0,03% a 0,15%. As margens e exposição obtidas foram superiores a 100 indicando risco crônico aceitável para a população francesa.

Em geral, os efeitos adversos de neurotoxicidade observados em animais de experimentação ocorrem em altas doses e dentro de um período de até 8 horas da exposição aos piretróides. Além disso, em geral os compostos são rapidamente metabolizados e eliminados do organismo, assim, não se espera que sejam observados efeitos cumulativos crônicos de neurotoxicidade relacionados aos piretróides. A EPA considerou que a exposição crônica não é relevante e focou os esforços para elucidar os riscos cumulativos da exposição única ou de curto prazo (UNITED STATES, 2011). Os critérios utilizados para a seleção dos *endpoints* não foram discutidos por Vanacker et al. (2020), o que dificulta o julgamento da relevância dos resultados para o cenário crônico. Apesar desta limitação, a pesquisa do grupo francês é a mais recente neste assunto e trouxe para a luz do conhecimento atual da caracterização do risco deste grupo seletivo de piretróides.

A avaliação do risco conduzida neste trabalho utilizou abordagem determinística, considerando estimativas de exposição pontuais em geral por meio de premissas conservadoras. Além disso, não foram considerados aspectos temporais do uso residencial dos produtos comerciais e sazonalidade da dieta. Todos estes fatores em conjunto superestimam o nível de exposição.

Os níveis de exposição podem ser refinados por meio de abordagens probabilísticas trazendo um contexto realista e provável acerca da exposição. A EPA utilizou uma abordagem híbrida e considerou a abordagem probabilística para a dieta e determinística para o cenário residencial. Para uma avaliação do risco cumulativo, a EPA também acredita que abordagens mais refinadas poderiam ser incorporadas e mitigariam as altas estimativas de exposição obtidas na sua avaliação (UNITED STATES, 2011). Destaca-se também que alguns pesquisadores utilizaram dados de biomonitoramento e diretas comparações com doses internas obtidas a partir de PBPK. Este tipo de abordagem pode ser considerada mais refinada e avançada no processo de avaliação do risco (ZARTARIAN et al., 2012; DARNEY et al., 2018; VANACKER et al., 2020).

Amplas margens de exposição foram obtidas neste trabalho o que está em consonância com os dados obtidos pela EPA (UNITED STATES, 2011) e Vanacker et al. (2020). Diferentemente das matrizes empregadas deste trabalho, estes autores também incorporaram uma avaliação da ingestão de resíduos de piretróides através da água e, além disso, o grupo francês utilizou os resíduos de piretróides encontrados em leite de vaca para a caracterização do risco pela via oral e medicamentos para saúde humana e animal para a via dérmica. Mesmo ao serem adicionadas complexas matrizes no processo de avaliação do risco cumulativo, ficou evidente o uso seguro destes compostos.

Destaque especial dá-se pela aplicabilidade dos princípios do RIKS21 na avaliação do risco. Os resultados demonstraram que ao serem aplicadas as abordagens propostas por Moretto et al. (2016) não se fez necessária uma ARC para os piretróides em população adulta. Portanto, o avaliador poderia interromper a ARC, visto que o risco foi considerado aceitável. Para efetiva demonstração desta conclusão, foram incluídas abordagens comparativas como cálculo de MOE e comparação de estimativa de exposição sistêmica com valores de referência, que com muito sucesso demonstrou o uso seguro para estes agentes. Assim, a ARC com base nos princípios do RISK21 mostrou-se uma excelente ferramenta para avaliação, podendo ser utilizada para esta finalidade.

Ao serem considerados os usos avaliados neste trabalho em conjunto com suas margens de exposição também suportados pelos dados em literatura, observou-se que o risco cumulativo é de baixa preocupação. Mesmo que matrizes mais complexas ou novos piretróides, desde que menos potentes do aqueles avaliados neste trabalho, sejam incluídos no processo de avaliação do risco, espera-se que tais não contribuam significativamente para o risco cumulativo. No entanto, é de extrema relevância que, para uma apropriada caracterização do risco cumulativo, outras formas de piretróides usados em ambiente doméstico sejam avaliados, por exemplo, aqueles utilizados em ambiente externo. Além disso, uma vez que os piretróides são também utilizados em produtos para a saúde humana e animal, seria de grande relevância a consideração destes cenários para a caracterização do risco cumulativo destes compostos no âmbito nacional.

## 5. CONCLUSÃO

A avaliação do risco de praguicidas é de extrema relevância para o conhecimento dos possíveis efeitos derivados da exposição a estes agentes químicos pela população brasileira. A caracterização do risco de únicos agentes por uma determinada via contém metodologias harmonizadas que têm sido aplicadas pelas principais autoridades regulatórias e pela comunidade científica. No que tange a avaliação do risco cumulativo, o tema é complexo e não há uma harmonização das metodologias para sua condução entre as principais autoridades regulatórias, incluindo o Brasil, tornando o processo demorado e oneroso para o gerenciamento do risco.

A proposta do HESI para avaliação do risco que utiliza como fundamento os princípios do RISK21 procura desmistificar a complexidade do tema, incorporando estimativas de exposição, toxicidade e níveis de incerteza que guiam a tomada de decisão. A estrutura em fases permite ao avaliador determinar se um agente ou vários agentes devem ser avaliados com toda sua complexidade.

De acordo com os parâmetros estabelecidos para a execução deste trabalho, foi possível caracterizar o risco da exposição da população brasileira aos piretróides por meio da dieta e do uso residencial destes agentes utilizando os princípios do RISK21.

Pela própria característica intrínseca dos piretróides, não são esperados potenciais níveis de preocupações derivados de exposições repetidas por agentes desta classe. Isto pode ser demonstrado pela caracterização do risco da ingestão crônica de resíduos de piretróides através da dieta que foi considerado aceitável para uma população acima de 10 de anos de idade. Os princípios do RISK21 que também incorporam o TTC foram uma importante etapa deste trabalho pois permitiram que fossem priorizados e avaliados em toda sua complexidade apenas os piretróides que estiveram acima do limiar previamente estabelecidos.

Destaca-se também que a ingestão aguda de resíduos de piretróides foi considerada de baixo nível de preocupação para uma população acima de 10 anos de idade. Para este cenário, a proposta do HESI para ARC mostrou-se bastante eficiente porque permitiu a exclusão das culturas e praguicidas que apresentaram baixo nível de preocupação logo nas etapas iniciais. Esta abordagem em fases permitiu a priorização das culturas e piretróides que efetivamente demonstraram nível de preocupação decorrente da exposição combinada. Ao ser aplicada a metodologia de RPF para determinação do risco combinado, foram descartados os níveis de preocupação oriundos da exposição combinada destes agentes.

Para a avaliação do risco residencial foram considerados os piretróides comumente utilizados em ambiente doméstico no Brasil, ou seja, os aerossóis, líquidos prontos para uso e repelentes elétricos. De acordo com as recomendações de uso disponíveis em rótulos destes produtos, o risco foi considerado aceitável para adultos e crianças. Similar às demais avaliações, o processo de ARC que incorpora os princípios do RISK21 foram também de grande relevância para priorizar os cenários e populações que demonstraram nível de preocupação de exposição combinada, o que pode ser evidenciado apenas no cenário de reentrada para crianças. No entanto, para adultos, não foram identificados níveis de preocupação mesmo que hipoteticamente esta população fosse exposta a todos piretróides, desta forma, uma ARC não se fez necessária para esta população. Com base nos princípios do RISK21, a avaliação poderia parar nesta fase.

Para a ARC, todos os cenários e populações devem ter seu risco caracterizado apropriadamente, no entanto, uma vez que não estão disponíveis dados de consumo que permitam caracterizar o risco da ingestão de resíduos através da dieta em crianças, a ARC foi conduzida para os indivíduos com mais de 10 anos de idade.

Os princípios do RISK21 não foram aplicados para a exposição combinada dos cenários de dieta e residencial, principalmente porque para adultos não foram identificados níveis de preocupação. No entanto, para estabelecer efetivamente a caracterização do risco cumulativo que a população brasileira estaria exposta, optou-se em demonstrar o risco combinado dos praguicidas que apresentaram a maior estimativa do risco para cada cenário, ou seja, uma menor MOE. Os resultados demonstraram que o risco combinado foi considerado aceitável e que a adoção da abordagem que utilizou compostos como *benchmark* também foi de grande relevância para o processo de avaliação do risco.

O nível de preocupação da exposição individual ou combinada da população brasileira aos piretróides por meio da dieta e do uso residencial foram esclarecidos e os riscos caracterizados por meio de metodologia de avaliação do risco que incorpora uma abordagem em fases permitindo maior agilidade na tomada de decisão durante o processo de avaliação. Os princípios do RISK21 podem contribuir imensamente para o processo de avaliação do risco, principalmente na priorização da avaliação de uma gama de agentes químicos.

Um aspecto interessante na aplicabilidade desta ferramenta é que ela permite que sejam conduzidas avaliações com o mínimo de informação disponível e fazer uso do conhecimento existente em relação a um determinado agente, isto é uma vantagem principalmente em pesquisas iniciais quando dados ainda estão sendo gerados.

Os resultados obtidos neste trabalho podem fornecer subsídios para o gerenciamento do risco e para regulamentação dos piretróides ou mesmo de eventuais novos produtos da mesma família pela agência governamental outorgante.

Devido à ausência de informações a respeito do consumo alimentar de indivíduos com idades inferiores a 10 anos, a caracterização do risco tanto individual quanto cumulativo da população brasileira como um todo não pode ser investigada. A partir do momento que dados estiverem disponíveis, julga-se apropriada a inclusão desta parcela da população no processo de avaliação do risco.

A seleção de relevantes *endpoints* para a avaliação do risco é crucial e critérios como temporalidade e efeito devem ser considerados. Neste contexto, observa-se aqui um limitante: a idiosincrasia entre as principais agências regulatórias na seleção de *endpoints* para exposição crônica. Desta forma, julgou-se apropriado o uso do TTC para priorizar os piretróides que poderiam ser de nível de preocupação crônica. O TTC demonstrou ser uma ferramenta adequada pois utiliza *endpoints* oriundos de estudos de toxicidade crônica para agentes químicos variados e é uma abordagem altamente conservadora. Para os praguicidas que foram priorizados na última etapa da avaliação do risco sobre os princípios do RISK21, uma posterior revisão sobre a toxicidade em longo prazo destes compostos pode ser de grande relevância para uma melhor compreensão dos riscos.

Em virtude da carência de acesso a informações a respeito dos piretróides comercializados para uso residencial, seus respectivos ingredientes ativos ou mesmo um banco de dados de busca, os cenários para caracterizar o risco da exposição do uso dos piretróides em ambiente doméstico foi limitada aos aerossóis, líquidos e repelentes elétricos, cujas formas são a mais utilizadas no Brasil. Embora o risco dos piretróides sob estas três formas de produtos proporcionem uma excelente visibilidade a respeito da exposição da população brasileira, aconselha-se que outras formas de produtos a base de piretróides sejam incluídos no processo para que todos os riscos sejam caracterizados adequadamente.

Os princípios do RISK21 sugerem que sejam considerados fatores de modulação durante o processo, denotando maior robustez mas ao mesmo tempo complexidade ao processo de ARC. Para atender os objetivos propostos neste trabalho, uma abordagem qualitativa para inclusão dos FdM foi adotada, o que está em acordo com a proposta do RIKS21. No entanto, a (semi)quantificação destes FdM sobre magnitude das respostas seria de grande relevância para a apropriada caracterização do risco combinado dos piretróides em futuras pesquisas.

A avaliação do risco conduzida neste trabalho utilizou abordagem determinística, considerando aspectos pontuais de estimativas de exposição, em geral, por meio de premissas

conservadoras. Além disso, não foram considerados aspectos temporais do uso residencial dos produtos comerciais e sazonalidade da dieta. Todos estes fatores em conjunto superestimam o nível de exposição. Os níveis de exposição podem ser refinados por meio de abordagens probabilísticas trazendo um contexto realista e provável acerca da exposição.

Um fator limitante na visualização da matriz do RISK21 é que, quando o nível de exposição é similar entre os agentes investigados, os pontos são sobrepostos, o que dificulta a interpretação.

Para um avanço científico no processo de avaliação do risco dos piretróides, futuras pesquisas que visam complementar lacunas identificadas neste trabalho teriam uma contribuição significativa para a caracterização do risco destes agentes para população brasileira.

Os piretróides são classificados em tipos I e II, que apresentam síndromes bem características a eles associados, neste trabalho optou-se em agrupar todos os piretróides não fazendo distinção dos tipos. A principal diferença entre os tipos I e II está relacionada ao tempo e amplitude da abertura dos CSSV. Sendo assim, para uma melhor caracterização do risco destes agentes, uma avaliação do risco para cada tipo pode ser relevante para a demonstração e comparação se o mecanismo de ação pode influenciar o risco destes agentes.

Para a avaliação do risco da ingestão de resíduos dos piretróides através da dieta foram considerados os alimentos que compõem 80% da cesta brasileira. Pesquisas que incluam outras culturas contribuiriam significativamente para uma completa caracterização do risco destes agentes. Além disso, a consideração de outros dados de monitoramento de resíduos conduzidos pelo PNCR/Vegetal e dados de literatura poderiam contribuir de maneira robusta para a estimativa da exposição da população brasileira.

As unidades de exposição utilizadas para a condução da avaliação do risco residencial foram embasadas em modelos que utilizaram como referência dados de exposição oriundos de outras regiões, como Estados Unidos ou Europa. Dados que representem a realidade do cenário de uso destes produtos no âmbito nacional não estão disponíveis. Assim, futuras pesquisas que visam construir banco de dados de exposição conduzidos no Brasil trariam relevância para os processos de avaliação do risco residencial.

Ao se considerar os usos avaliados neste trabalho em conjunto com amplas margens de exposição obtidas também suportados pelos dados em literatura, observou-se que o risco individual ou cumulativo é de baixa preocupação. Mesmo que matrizes mais complexas ou novos piretróides, desde que menos potentes do aqueles avaliados neste trabalho, sejam incluídos no processo de avaliação do risco, espera-se que tais não contribuam significativamente para o risco cumulativo. No entanto, é de extrema relevância que para uma

apropriada caracterização do risco cumulativo outras formas de piretróides usados em ambiente domésticos sejam avaliados, por exemplo, aqueles utilizados em ambiente externo. Além disso, uma vez que os piretróides são também utilizados em produtos para a saúde humana e animal, seria de grande relevância a consideração destes cenários para a caracterização do risco cumulativo destes compostos no âmbito nacional.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIPLA. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE PRODUTOS DE HIGIENE, LIMPEZA E SANEANTES DE USO DOMÉSTICO E USO PROFISSIONAL. Anuário 2019. 14<sup>a</sup>, São Paulo, 2020. Disponível em: [http://abipla.org.br/wp-content/uploads/2020/03/8265-Anu%C3%A1rio-ABIPLA-2019\\_08-10-19\\_V-0021.pdf](http://abipla.org.br/wp-content/uploads/2020/03/8265-Anu%C3%A1rio-ABIPLA-2019_08-10-19_V-0021.pdf).

Acesso em: 9 jan. 2021

ATSDR. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. Division of Toxicology/toxicology Information Branch. **TOXICOLOGICAL PROFILE FOR PYRETHRINS AND PYRETHROIDS**. Atlanta, 2003. 328 p. Disponível em: <[https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjUzJHD7\\_3OAhXGTZAKHRJ9B3oQFggjMAA&url=http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf&usg=AFQjCNEIhE\\_FJXHcERxwNbuYUyMR3jV5nw&sig2=rR6E4uz798EJqshHdkg7cA](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjUzJHD7_3OAhXGTZAKHRJ9B3oQFggjMAA&url=http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf&usg=AFQjCNEIhE_FJXHcERxwNbuYUyMR3jV5nw&sig2=rR6E4uz798EJqshHdkg7cA)>. Acesso em: 06 set. 2016.

AUSTRALIA. AUSTRALIAN PESTICIDES AND VETERINARY MEDICINES AUTHORITY Public Chemical Registration Information System Search. 2021a. Disponível em: [https://portal.apvma.gov.au/pubcris?p\\_auth=I5DYUz7I&p\\_p\\_id=pubcrisportlet\\_WAR\\_pubcrisportlet&p\\_p\\_lifecycle=1&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_pos=2&p\\_p\\_col\\_count=4&\\_pubcrisportlet\\_WAR\\_pubcrisportlet\\_javax.portlet.action=search](https://portal.apvma.gov.au/pubcris?p_auth=I5DYUz7I&p_p_id=pubcrisportlet_WAR_pubcrisportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=4&_pubcrisportlet_WAR_pubcrisportlet_javax.portlet.action=search). Acesso em: 9 jan. 2021.

ASSOCIADOS. **ABAS**. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE AEROSSÓIS E SANEANTES DOMISSANITÁRIOS. (online). Disponível em: <<https://as.org.br/associados/>>. Acesso em: 9 jan. 2021.

BARNES, D. et al. Reference dose (RfD): description and use in health risk assessments. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [S.I.], v. 8, n. 4, p. 471-486, dez. 1988. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0273230088900475?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/0273-2300(88)90047-5. Acesso em: 9 jan. 2021

BENCKISER, Reckitt. SBP: proteção para sua família. Proteção para sua família. 2021a Disponível em: <https://www.sbpprotege.com.br/produtos-sbp/aerossol/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

BENCKISER, Reckitt. Mortein. 2021b. Disponível em: <https://www.mortein.com.br/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

BERGER-PREIß, E. et al. Use of biocidal products (insect sprays and electro-vaporizer) in indoor areas – Exposure scenarios and exposure modeling. **International Journal of Hygiene And Environmental Health**, [S.I.], v. 212, n. 5, p. 505-518, set. 2009. Elsevier BV. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463909000261>. DOI: 10.1016/j.ijheh.2009.02.001. Acesso em: 9 jan. 2021.

BRASIL. MAPA. (org.).AGROFIT Consulta Aberta. 2003. Disponível em: [http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit\\_cons/principal\\_agrofit\\_cons](http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons). Acesso em: 9 jan. 2021.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC No 34, de 16 de agosto de 2010. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para produtos saneantes e desinfetantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 ago. 2010

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos PARA. **Relatório das análises de amostras monitoradas no período de 2013 a 2015**. Gerência Geral de Toxicologia. 25 de Novembro de 2016. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+PARA+2013-2015\\_VERS%C3%83O-FINAL.pdf/494cd7c5-5408-4e6a-b0e5-5098cbf759f8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+PARA+2013-2015_VERS%C3%83O-FINAL.pdf/494cd7c5-5408-4e6a-b0e5-5098cbf759f8). Acesso em: 04 mar. 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Nota Técnica 01/2017. Assunto: Avaliação do risco dietético e adoção de medidas administrativas. Gerência Geral de Toxicologia – GGTOX. Brasília, 03 de Janeiro de 2017a. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/111215/0/NOTA+01+2017+-Avalia%C3%A7%C3%A3o+do+risco+diet%C3%A9tico.pdf/db49204b-efe5-4401-a3d0-3be107cca707>. Acesso em: 10 de outubro de 2020

BRASIL. ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nota Técnica 01/2017. Assunto: Avaliação do risco dietético e adoção de medidas administrativas. Gerência Geral de Toxicologia – GGTOX. Brasília, 03 de Janeiro de 2017b. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/111215/0/NOTA+01+2017+-Avalia%C3%A7%C3%A3o+do+risco+diet%C3%A9tico.pdf/db49204b-efe5-4401-a3d0-3be107cca707>. Acesso em: 10 de outubro de 2020

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos PARA. **Relatório das amostras analisadas no período de 2017-2018 I primeiro ciclo do plano plurianual 2017-2020**. Gerência Geral de Toxicologia. 10 de Dezembro de 2019a. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+%E2%80%93+PARA+2017-2018\\_Final.pdf/e1d0c988-1e69-4054-9a31-70355109acc9](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/111215/0/Relat%C3%B3rio+%E2%80%93+PARA+2017-2018_Final.pdf/e1d0c988-1e69-4054-9a31-70355109acc9). Acesso em: 10 out. 2020

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC No 295, de 29 de julho de 2019. Dispõe sobre os critérios para avaliação do risco dietético decorrente da exposição humana a resíduos de agrotóxicos, no âmbito da Anvisa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 31 jul. 2019b

BRASIL. Portaria No 267, de 11 de dezembro de 2019. Anexo I: Percentual de detecção de resíduos ou substâncias quanto aos parâmetros analisados nas amostras conformes do PNCR Vegetal 2015.2, 2016, 2017 e 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 dez 2019c. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/pncrc-vegetal/arquivos/21-portaria-no-267-de-11-de-dezembro-de-2019-publicacao-de-resultados-2015-a-2018.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. **Relatórios de comercialização de agrotóxicos**. 2020a. Disponível em: [https://www.ibama.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=594&Itemid=5](https://www.ibama.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=594&Itemid=5)



DARNEY, K. et al. Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S.l.], v. 351, p. 21-31, jul. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X18302060?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.007. Acesso em: 9 jan. 2021.

DAVIES, T. G. E. et al. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. **Iubmb Life**, [S.l.], v. 59, n. 3, p.151-162, 2007. Wiley-Blackwell. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1080/15216540701352042>. DOI: 10.1080/15216540701352042. Acesso em: 9 jan. 2021.

DELLARCO, M. et al. Using exposure bands for rapid decision making in the RISK21 tiered exposure assessment. **Critical Reviews In Toxicology**, [S.l.], v. 47, n. 4, p.317-341, 10 fev. 2017. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2016.1270255>. DOI: 10.1080/10408444.2016.1270255. Acesso em: 9 jan. 2021

DIEL, C; FACCHINI, L. A.; DALL'AGNOL, M. M. Inseticidas domésticos: padrão de uso segundo a renda per capita. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 83-90, fev. 2003. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102003000100013&lng=pt&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102003000100013&lng=pt&tlng=pt). DOI: 10.1590/s0034-89102003000100013. Acesso em: 9 jan. 2021

DOMINUS QUIMICA. Dominus. 2021. Disponível em: <https://www.dominusquimica.com.br/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

EC. EUROPEAN COMMISSION. **Guidance on Dermal Absorption**. 7. ed. 2004. Disponível em: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides\\_ppp\\_app-proc\\_guide\\_tox\\_dermal-absorp-2004.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_ppp_app-proc_guide_tox_dermal-absorp-2004.pdf). Acesso em: 9 jan. 2021.

EC. EUROPEAN COMMISSION - EC. Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council, of 16 February 1998. Concerning the placing of biocidal products on the market. **Official Journal of the European Communities**, Comunidade Europeia, 24 abr. 1998c. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:123:0001:0063:EN:PDF>. Acesso em: 09 jan 2021.

EC. EUROPEAN COMMISSION. Technical Guidance Document on Risk Assessment: Part I. **European Communities** [S.l.], 2003. Disponível em: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/technical-guidance-document-risk-assessment-part-1-part-2>. Acesso em: 9 jan. 2021.

EC. EUROPEAN COMMISSION. **Transfluthrin: CAS number 118712-89-3. Document III-A – Section 6 Toxicology, Study Summaries, Active Substance**. RMS, Holanda, ago. 2013.

EC. EUROPEAN COMMISSION. **Transfluthrin: (insecticides, acaricides and products to control other arthropods)**. RMS, Holanda, 13 mar. 2014. Disponível em: <https://circabc.europa.eu/sd/a/910c7533-aba6-4a93-87c3-31c5f2b04445/Transfluthrin%20>

%20PT18%20(assessment%20report%20as%20finalised%20on%2013.03.2014).pdf. Acesso em: 09 jan 2021.

EC. EUROPEAN COMMISSION. **Cyphenothrin – product-type 18 (insecticides, acaricides and products to control other arthropods)**. Grécia, fev. 2018. Disponível em: <https://echa.europa.eu/documents/10162/e719a645-5e16-f98a-e7e9-6545da746a2b>. Acesso em: 09 jan 2021.

ECHA. EUROPEAN CHEMICAL AGENCY. **TNsG on Annex I Inclusion: Revision of Chapter 14.1: Quantitative human health risk characterization**. Bruxelas, 14 de fevereiro de 2007. Disponível em: [https://echa.europa.eu/documents/10162/16960215/revision\\_tnsg\\_annex\\_i\\_inclusion\\_chapter\\_4.1\\_2009\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/16960215/revision_tnsg_annex_i_inclusion_chapter_4.1_2009_en.pdf). Acesso em: 10 de Outubro de 2020

ECHA. EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. **Guidance for Human Health Risk Assessment for Biocidal Active Substances and Biocidal Products**. Helsinki: European Chemicals Agency, 2013. 432 p. Disponível em: [https://echa.europa.eu/documents/10162/23492134/biocides\\_guidance\\_vol\\_iii\\_part\\_b\\_v10\\_su\\_perseded\\_en.pdf/8ce06b02-2a0b-a348-7a44-162a8c83e633](https://echa.europa.eu/documents/10162/23492134/biocides_guidance_vol_iii_part_b_v10_su_perseded_en.pdf/8ce06b02-2a0b-a348-7a44-162a8c83e633). Acesso em: 9 jan. 2021.

ECOBICHON, D. J. **The Basis of Toxicity Testing**. 2<sup>nd</sup> ed. New York, USA: CRC Press, 1997.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. **Efsa Journal**, no, p. 1-84. 27 maio 2008a. Disponível em: <<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/705>>. Acesso em: 06 set. 2019.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. **Efsa Journal**, p. 1-84. 15 abril 2008b. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.705>. Acesso em: 9 jan. 2021.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. **Efsa Journal**, p. 1-131. 12 julho 2013. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3293>. Acesso em: 9 jan. 2021.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance esfenvalerate. **Efsa Journal**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 1-125, nov. 2014a. Wiley. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3873>.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance lambda-cyhalothrin. **Efsa Journal**, [S.I.], v. 12, n. 5, p. 1-170, maio 2014b. Wiley. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3677>

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. **Efsa Supporting Publications**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.1-50, mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.2903/sp.efsa.2016.en-1006>

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cypermethrin. **Efsa Journal**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1-28, ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5402>.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. **Efsa Journal**, p. 1-77. 20 fevereiro 2019a. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5634>. Acesso em: 9 jan. 2021.

EFSA. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the thyroid. **Efsa Journal**, p. 1-50. 26 junho 2019b. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5801>. Acesso em: 9 jan. 2021.

EMBRY, Michelle R. et al. Risk assessment in the 21st century: Roadmap and matrix. **Critical Reviews In Toxicology**, [S.I.], v. 44, n. 3, p.6-16, 29 jul. 2014. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408444.2014.931924>. DOI: 10.3109/10408444.2014.931924. Acesso em: 9 jan. 2021.

EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS - ECETOC -. **Framework for the Integration of Human and Animal Data in Chemical Risk Assessment**. Bélgica: Ecetoc Aisbl, 2009. 130 p. Disponível em: <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-104.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021.

FAUSTMAN, E. M.; OMENN, G. S. Avaliação do Risco. In: KLASSEN, C. D. **Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6 ed. [S.I.] International Edition: McGraw-Hill, 2001; cap. 4, p.67-81

FILIZOLA, H. F. et al. Monitoramento e avaliação do risco de contaminação por pesticidas em água superficial e subterrânea na região de Guaira. **Pesq. Agropec. Bras.**, Brasília, v. 37, n. 5, p. 659-667, maio 2002. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/AI-SEDE/22392/1/0659.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021.

FAO. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (org.). **Pesticide residues in food - 2002**. Italy: WHO, 2002. 425 p. Disponível em: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Reports\\_1991-2006/Report\\_2002.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report_2002.pdf). Acesso em: 9 jan. 2021.

FAO. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Dietary risk assessment for pesticide residues in food**. FAO. 2003. Disponível em: <http://www.fao.org/3/Y5221E/y5221e06.htm#bm06>. Acesso em: 9 jan. 2021

FAO. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Principles and guidance on the selection of representative commodities for the extrapolation of maximum residue limits for pesticides to commodity groups: CXG 84-2012**. Rome, 2012. 16 p.

HAMERNIK, K. Workshop 5.4 – General process for the risk assessment of pesticides that interact with or affect the endocrine system. **Pure Appl. Chem.**, vol. 75, Nos. 11-12, pp. 2531-2534, 2003.

HANSEN, S. R.. Pyrethrins and Pyrethroids. *In*: PETERSON, Michael Edward; TALCOTT, Patricia A.. **Small Animal Toxicology**. Elsevier Health Sciences, v. 1, f. 595, 2006. 1190 p. cap. 73, p. 769-775.

HERBERTH, M. T. **An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Comparison Study in Rats**. WIL Research Laboratories, LLC, 1407 George Road, Ashland, OH 44805-9281. Laboratory report number: WIL-118041, December 20, 2010. MRID 48333801.Unpublished. DP# 386418

HESI, HEALTH AND ENVIRONMENTAL SCIENCES INSTITUTE (Washington). HESI Mission. 2021a. Disponível em: <https://hesiglobal.org/about-hesi/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

HESI, HEALTH AND ENVIRONMENTAL SCIENCES INSTITUTE (United States).RISK21. 2021b; Disponível em: <https://risk21.org/webtool/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

HORSAK, Randy D. et al. Pesticide. *In*: MORRISON, Robert; MURPHY, Brian. **Environmental Forensics: Contaminant Specific Guide**. 1. ed. [S.I.]. Academic Press, 2005. 576 p. cap. 8, p. 143-164. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125077514500215>. Acesso em: 8 jan. 2021.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2002-2003**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2004. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/justica-e-seguranca/19877-2002-2003.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 09 jan 2021.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2008-2009**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2011. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/justica-e-seguranca/19877-2002-2003.html?=&t=o-que-e..> Acesso em: 29 nov. 2011.

INSETIMAX. Insetimax Industria Quimica. 2021. Disponível em: <http://insetimax.com.br/site/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

IPCS. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY **Training module no 4: General Scientific Principles of Chemicals Safety**. Geneva: WHO, 2000. 114 p. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66399/WHO\\_PCS\\_00.8\\_pp1-104.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66399/WHO_PCS_00.8_pp1-104.pdf?sequence=1). Acesso em: 9 jan. 2021.

IPCS. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop**. Geneva: WHO, 2009. 114 p. Disponível em: <https://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/workshopreportdocument7.pdf?ua=1>. Acesso em: 9 jan. 2021.

JARDIM, A. N. O.; CALDAS, E. D. Exposição humana a substâncias químicas potencialmente tóxicas na dieta e os riscos para saúde. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 7, p. 1898-1909, 23

jul. 2009. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422009000700036&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000700036&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt). DOI: 10.1590/S0100-40422009000700036  
Acesso em: 9 jan. 2021.

JARDIM, A. N. O. **Resíduos de pesticidas em alimentos: validação de metodologia analítica, análise em frutas e avaliação da exposição da população brasileira pelo método probabilístico.** 2012. 165 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012

JOHNSON & JHONSON. Baygon: sua casa, sua de novo. Sua casa, sua de novo. 2021a. Disponível em: <https://www.baygon.com.br/pt-br>. Acesso em: 9 jan. 2021.

JOHNSON & JHONSON. Raid: e bom ser exigente. 2021b. Disponível em: <https://www.linha RAID.com.br/pt-br>. Acesso em: 9 jan. 2021.

KANEKO, Hideo. Pyrethroid Chemistry and Metabolism. In: HAYES, Wallace. **Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology**. 3. ed. [S.l.]: Elsevier Inc, 2010. Cap. 76. p. 1635-1664.

KANEKO, Hideo. Pyrethroids: mammalian metabolism and toxicity. **Journal of Agricultural And Food Chemistry**, [S.l.], v. 59, n. 7, p. 2786-2791, 13 abr. 2011. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf102567z>. DOI: 10.1021/jf102567z. Acesso em: 9 jan. 2021.

KEENAN, James J.; VEGA, Helen; KRIEGER, Robert I.. Potential exposure of children and adults to cypermethrin following use of indoor insecticide foggers. **Journal of Environmental Science And Health, Part B**, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 538-545, 13 jul. 2009. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601230902997733>. DOI: 10.1080/03601230902997733. Acesso em: 9 jan. 2021.

LENTZ, T. J. et al. Aggregate Exposure and Cumulative Risk Assessment—Integrating Occupational and Non-occupational Risk Factors. **Journal Of Occupational And Environmental Hygiene**, [S.I.], v. 12, n. 1, p. 112-126, 19 nov. 2015. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15459624.2015.1060326>. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060326. Acesso em: 9 jan. 2021

LEWIS, K. A. et al. An international database for pesticide risk assessments and management. **Human And Ecological Risk Assessment: An International Journal**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 1050-1064, 11 jan. 2016. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10807039.2015.1133242>. DOI: 10.1080/10807039.2015.1133242. Acesso em: 9 jan. 2021.

LEWIS, R.W. et al. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies. **Toxicologic Pathology**, [S.I.], v. 30, n. 1, p. 66-74, jan. 2002. SAGE Publications. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/01926230252824725>. DOI: 10.1080/01926230252824725. Acesso em: 9 jan. 2021.

LI, Z. et al. Cumulative risk assessment of the exposure to pyrethroids through fruits consumption in China – Based on a 3-year investigation. **Food And Chemical Toxicology**, [S.l.], v. 96, p. 234-243, out. 2016. Elsevier BV. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691516302782?via%3Dihub>.  
DOI: 10.1016/j.fct.2016.08.012. Acesso em: 9 jan. 2021..

MAKSYMIV, I. Pesticides: benefits and hazards. **Journal Of Vasyl Stefanyk Precarpathian National University**, [S.I.], v. 2, n. 1, p. 70-76, 30 abr. 2015. Vasyl Stefanyk Precarpathian National University. Disponível em: <https://journals.pnu.edu.ua/index.php/jpnu/article/view/2350>. DOI: 10.15330/jpnu.2.1.70-76. Acesso em: 9 jan. 2021.

MEEK, M.e. (bette) et al. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, [S.I.], v. 60, n. 2, p.1-14, jul. 2011. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230011000638?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.010. Acesso em: 9 jan. 2021.

MORETTO, A. et al. A framework for cumulative risk assessment in the 21st century. **Critical Reviews In Toxicology**, [S.I.], p.1-13, 11 ago. 2016. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2016.1211618>. DOI: 10.1080/10408444.2016.1211618. Acesso em: 9 ja, 2021

MOSER, V. et al. Locomotor activity and tissue levels following acute administration of lambda- and gamma-cyhalothrin in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S.I.], v. 313, p. 97-103, dez. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X16303295?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.taap.2016.10.020. Acesso em: 9 jan. 2021.

MUNRO, I.C. et al. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 34, n. 9, p.829-867, set. 1996. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027869159600049X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/s0278-6915(96)00049-x. Acesso em: 9 jan. 2021.

NAKAGAWA, L. et al. Persistence of indoor permethrin and estimation of dermal and non-dietary exposure. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, [S.I.], v. 30, n. 3, p. 547-553, 29 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41370-019-0132-7>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41370-019-0132-7>. aCESSO EM: 9 JAN. 2021..

NRC. NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process**. Free Executive Summary. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, National Research Council. ISBN: 0-309-03349-7, 191 pages, 1983.

NEO ZELAND. EPA NZ. **Decision**. Nova Zelandia. 2018 11p. Disponível em: <https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsno-ar/APP203506/610e7cd9df/APP203506-Final-Decision-Signed.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021

NEO ZELAND. EPA NZ. **APP203500– SCAL 5134 WBA and SCAL 5149 OBA** Substance database ID 49254 and 49256. Nova Zelandia. 2019 29p. Disponível em:

<https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsno-ar/APP203500/bfc69b5dfc/APP203500-Science-Memorandum.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021

OECD. **Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals**: no 296. Paris: Environment, Health And Safety Division, Environment Directorate, 2018. 119 p. Disponível em: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to-multiple-chemicals.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021.

OLIVEIRA, L. B. et al. Perfil do uso populacional de inseticidas domésticos no combate a mosquitos. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [S.l.], v. 36, n. 1, p. 79-92, 6 nov. 2015. Universidade Estadual de Londrina. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/20905>. DOI: 10.5433/1679-0367.2015v36n1p79. Acesso em: 9 jan. 2021.

PAIS, M.C.N.; VALÉRIO, L.B. **Avaliação do Consumo de Alimentos In Natura da População Brasileira por Meio da Pesquisa de Orçamentos Familiares - Bloco de Consumo Alimentar Pessoal (POF 2008/2009)** - Força-tarefa Agroquímicos, Grupo POF - International Life Science Institute – Brasil (ILSI). Série de Publicações ILSI-Brasil: Toxicologia e Avaliação do Risco, São Paulo, Brasil, v. 2, 40p, 2015a.

PAIS, M.C.N.; VALÉRIO, L.B. ILSI – **Análise do Consumo Alimentar médio per capita da População Brasileira. Programa desenvolvido em Embarcadero Delphi utilizando o banco de dados Microsoft Access**. Versão 1.1.: International Life Science Institute- Brasil, 2015b. Arquivo eletrônico.

PASTOOR, Timothy P. et al. A 21st century roadmap for human health risk assessment. **Critical Reviews In Toxicology**. [S.I.], v. 44, n. 3, p.1-5, 29 jul. 2014. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408444.2014.931923>. DOI: 10.3109/10408444.2014.931923. Acesso em: 9 ja. 2021..

PIRES M.V. **Desenvolvimento e Emprego de um Banco de Dados para a Condução de Estudos de Avaliação do Risco da Exposição Crônica a Resíduos de Agrotóxicos na Dieta**. – Tese de Mestrado do Programa de Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária da Universidade Estadual de Londrina, Brasília, 2013. Disponível em: [http://www.toxicologia.unb.br/admin/ckeditor/kcfinder/upload/files/disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Vers%C3%A3o%20p%C3%B3s%20defesa\\_Marcus-elo%20sem%20marcas.pdf](http://www.toxicologia.unb.br/admin/ckeditor/kcfinder/upload/files/disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Vers%C3%A3o%20p%C3%B3s%20defesa_Marcus-elo%20sem%20marcas.pdf)

POPP, J.; PETŐ, K.; NAGY, J. Pesticide productivity and food security. A review. **Agronomy For Sustainable Development**, [S.I.], v. 33, n. 1, p. 243-255, 17 out. 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13593-012-0105-x> DOI: 10.1007/s13593-012-0105-x. Acesso em: 9 jan. 2021

PUBCHEM (Bethesda). Esfenvalerate (Compound). 2021a. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10342051>. Acesso em: 9 jan. 2021.

PUBCHEM (Bethesda). Cypermethrin (Compound). 2021b. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2912>. Acesso em: 9 jan. 2021.

PUBCHEM (Bethesda). Allethrin (Compound).2021c. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11442>. Acesso em: 9 jan. 2021.

PUBCHEM (Bethesda). Lambda-cyhalothrin (Compound).2021d. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6440557>. Acesso em: 9 jan. 2021.

QUIJANO, L. et al. Chronic cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus, carbamate and pyrethroid and pyrethrin pesticides through fruit and vegetables consumption in the region of Valencia (Spain). **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 89, p.39-46, mar. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691516300047?via%3Dihub> . DOI: 10.1016/j.fct.2016.01.004. Acesso em: 9 jan. 2021.

REFSTRUP, T. K. et al. Risk assessment of mixtures of pesticides. Current approaches and future strategies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [S.I.], v. 56, n. 2, p. 174-192, mar. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230009001986>. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.09.013.. Acesso em: 9 jan. 2021.

REYES, F. G. R. Princípios associados à segurança alimentar. In: FZEA-USP/ EMBRAPA. (Org.). **Encontro Nacional sobre Metodologias e Gestão de Laboratórios da Embrapa e IV Simpósio sobre Procedimentos Analíticos e a Rastreabilidade dos Resultados na Agropecuária**. 1ed. Pirassununga: Editora 5D, 2012, v. 1, p. 19-37.

RIGHI, Dario Abbud; BERNARDI, Maria Martha; PALERMO-NETO, João. Toxicologia dos praguicidas organoclorados e piretróides. In: SPINOSA, Helenice de Souza; GORNIK, Silvana Lima; PALERMO-NETO, João. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. Barueri: Manole, 2008. p. 267-290.

RITTER, L. GREENLEES, K. Cypermethrin and alpha-cypermethrin (addendum). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v53je05.htm>. Acesso em: 9 jan. 2021.

RIVM. **Pest Control Products Fact Sheet**. Alemanha. 2006. Disponível em: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320005002.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021.

RIVM (org.). **General Fact Sheet: general default parameters for estimating consumer exposure - updated version 2014b**. Alemanha: National Institute For Public Health And The Environment, 2014. 102 p. Disponível em: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/090013003.pdf> . Acesso em: 9 jan. 2021.

RIVM. ConsExpo Web. Alemanha. 2021. Disponível em: <https://login-ext.rivm.nl/nidp/idff/sso?id=435&sid=0&option=credential&sid=0&target=https%3A%2F%2Fwww.consexpweb.nl%2Fflagbroker%3F%2522https%3A%2F%2Fwww.consexpweb.nl%2Fsize%2Fdistribution%2522> . Acesso em: 9 jan. 2021.

ROWLAND, J. **Toxicology Endpoint Selection Process: A Guidance Document**. [S.I.]: Chairman, Toxicology Endpoint Selection Committee, 1997

SÃO PAULO. COMPANHIA AMBIENTAL DE SÃO PAULO. **Diagnóstico da contaminação de águas superficiais, subterrâneas e sedimentos por agrotóxicos**. Sao Paulo: Cetesb, 2019. 152 p. Disponível em: [https://cetesb.sp.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Relatorio-Agrot%C3%B3xicos\\_28\\_11\\_2019\\_Conclu%C3%ADdo\\_PDF-1.pdf](https://cetesb.sp.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Relatorio-Agrot%C3%B3xicos_28_11_2019_Conclu%C3%ADdo_PDF-1.pdf). Acesso em: 9 jan. 2021.

SAUVE-CIENCEWICKI, A. et al. A simple problem formulation framework to create the right solution to the right problem. **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, [S.l.], v. 101, p.187-193, fev. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230018303076?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.11.015. Acesso em: 9 jan. 2021.

SHAFER, Timothy J.; MEYER, Douglas A.; CROFTON, Kevin M.. Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 2, p.123-136, fev. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1277854/>>. Acesso em: 06 set. 2016.

SOCIEDADE VEGETARIANA BRASILEIRA (Sao Paulo). Mercado Vegetariano. 2018. Disponível em: <https://www.svb.org.br/vegetarianismo1/mercado-vegetariano>. Acesso em: 9 jan. 2021.

SODERLUND, David M. Toxicology and Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. In: HAYES, Wallace. **Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology**. 3. ed. [S.l.]: Elsevier Inc, 2010. Cap. 77. p. 1665-1686.

SODERLUND, David M. Agents affecting sodium channels. In: MASSARO, Edward J. **Handbook of Neurotoxicology**. Totowa: Humana Press, 2002. Cap. 4. p. 47-63.

SOLOMON, K. et al. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. **Critical Reviews In Toxicology**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.835-844, 11 ago. 2016. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2016.1211617>. DOI: 10.1080/10408444.2016.1211617. Acesso em: 9 jan. 2021

SYNGENTA. Syngenta PPM. 2021. Disponível em: <https://www.syngentappm.com.br/>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **Guidance for identifying pesticide chemicals and other Substances that have a common mechanism of toxicity**. Washington: US EPA, 1999. 14 p. Disponível em: < [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guide-2-identify-pest-chem\\_0.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guide-2-identify-pest-chem_0.pdf)>. Acesso em: 04 mar 2019

UNITED STATES. EPA. **General Principles for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessments**. Washington: US EPA, 2001. 79p. Disponível em: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/aggregate.pdf> , Acesso em: 9 jan. 2021

UNITED STATES. EPA. **Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity**. Washington: US EPA, 2002. 90

p. Disponível em: <[https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guidance\\_on\\_common\\_mechanism.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guidance_on_common_mechanism.pdf)>. Acesso em: 06 set. 2016.

UNITED STATES. EPA. **Framework for Cumulative Risk Assessment**. Washington: US EPA, 2003. 129 p. Disponível em: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/frmwrk\\_cum\\_risk\\_assmnt.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/frmwrk_cum_risk_assmnt.pdf), Acesso em: 9 jan. 2021

UNITED STATES. EPA. **Organophosphorus Cumulative Risk Assessment (2006 Update)**. Washington: US EPA, 2006a. 522 p. Disponível em: <<https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2006-0618-0002>>. Acesso em: 9 jan. 2021

UNITED STATES. EPA. **Triazine Cumulative Risk Assessment. HED Human Health Risk Assessment in Support of the Registration Eligibility Decisions for Atrazine, Simazine and Propazine**. Washington: US EPA, 2006b. 66 p. Disponível em: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2005-0481-0003>. Acesso em: 09 jan.2021

UNITED STATES. EPA. **Acetochlor/alachlor: Cumulative Risk Assessment for the Chloroacetanilides. PC Codes:121601 & 090501, DP Barcode: D292317**. Washington: US EPA, 2006c. 74 p. Disponível em: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2006-0202-0002>. Acesso em: 09 jan.2021

UNITED STATES. EPA. **Revised N-Methyl Carbamate Cumulative Risk Assessment**. Washington: US EPA, 2007. 277 p. Disponível em: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2008-0347-0029>. . Acesso em: 9 jan.2021

UNITED STATES. EPA. **Reregistration Eligibility Decision for Allethrin**s. Washington: US EPA, 2009. 173 p. Disponível em: <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/allethrins-amended-red.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **Pyrethroid Cumulative Risk Assessment**. Washington: US EPA, 2011. 90 p. Disponível em: < <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2011-0746-0003>>. Acesso em: 17 out 2018.

UNITED STATES. EPA. **Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment**. Washington: US EPA, 2012a. 582p

UNITED STATES. EPA. **Benchmark Dose Technical Guidance**. Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 20460. Junho 2012b. Disponível em: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark\\_dose\\_guidance.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf). Acesso em: 24 fev 2019

UNITED STATES. EPA. **Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose**. Washington: US EPA, 2016a. 17 p. Disponível em: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2015-0422-0019>. Acesso em: 9 jan. 2021

UNITED STATES. EPA. **Imiprothrin**: Human Health Draft Risk Assessment in Support of Registration Review. D425629. Washington: US EPA, 2016b 47 p. Disponível em: <https://beta.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2011-1009-0053>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **Technical Overview of Ecological Risk Assessment**:: risk characterization. Risk Characterization. 2017a. Disponível em: <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/technical-overview-ecological-risk-assessment-risk>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **Lambda- & Gamma-cyhalothrin**: Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review. Washington: US EPA, 2017b 123 p. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2017/09/13/2017-19463/registration-review-draft-human-health-and-ecological-risk-assessments-for-several-pesticides>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **USEPA Office of Pesticide Programs' Re-Evaluation of the FQPA Safety Factor for Pyrethroids: Updated Literature and CAPHRA Program Data Review**. Washington: US EPA, 2019 30 p. Disponível em: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2019-08/documents/2019-pyrethroid-fqpa-caphra.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. Exposure Assessment Tools by Tiers and Types - Aggregate and Cumulative. 2020a. Disponível em: <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-tiers-and-types-aggregate-and-cumulative>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **Permethrin**: Human Health Risk Assessment for New Use on “Fruit, Small, Vine Climbing, Except Fuzzy Kiwifruit, Subgroup 13-07F”; Multiple Crop Group Conversions/Expansions; and the Establishment of a Tolerance without a U.S. Registration for Tea, AND the Revised Draft Risk Assessment (DRA) for Registration Review. Washington: US EPA, 2020b 90 p. Disponível em: <https://beta.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2018-0683-0007>. Acesso em: 9 jan. 2021.

UNITED STATES. EPA. **Prallethrin**: Interim Registration Review Decision Case Number 7418. Washington: US EPA, 2020c 50 p. Disponível em: <https://beta.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2011-1009-0053>. Acesso em: 9 jan. 2021.

VALÉRIO, Laura Brisighelo. **Metodologia para estimativa de resíduos de praguicidas em commodities de origem animal para o cenário brasileiro, para estabelecimento de limites máximos de resíduos e condução de avaliações do risco dietético**. 2018. 174 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Toxicologia e Análises Toxicológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-12112018-150703/pt-br.php>>. Acesso em: 26 fev. 2019

VAN KLAVEREN, J. D. et al. Probabilistic risk assessment of dietary exposure to single and multiple pesticide residues or contaminants: summary of the work performed within the safe

foods project. **Food And Chemical Toxicology**, [S.I.], v. 47, n. 12, p. 2879-2882, dez. 2009. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691509005080>. DOI: 10.1016/j.fct.2009.10.047. Acesso em: 9 jan. 2021.

VANACKER, M. et al. Aggregate and cumulative chronic risk assessment for pyrethroids in the French adult population. **Food and Chemical Toxicology**, [S.I.], v. 143, p. 111519-111532, set. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691520304099?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111519. Acesso em: 9 jan. 2021.

VESIN, A. et al. Transfluthrin indoor air concentration and inhalation exposure during application of electric vaporizers. **Environment International**, [S.L.], v. 60, p. 1-6, out. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412013001554?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.envint.2013.07.011. Acesso em: 9 jan. 2021.

WEINER, Myra L. et al. Comparative functional observational battery study of twelve commercial pyrethroid insecticides in male rats following acute oral exposure. **Neurotoxicology**, [s.l.], v. 30, p.1-16, nov. 2009. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X09001764?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.neuro.2009.08.014. Acesso em: 9 jan. 2021..

WHITFORD, F. et.al. **Pesticides and Human Health Risk Assessment**: policies, processes, and procedures. West Lafayette: Purdue University Cooperative Extension Service, 2016. 83 p. Disponível em: <https://www.extension.purdue.edu/extmedia/ppp/ppp-48.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2021

WILLIAMS, P. R. D.; DOTSON, G. S.; MAIER, A. Cumulative Risk Assessment (CRA): transforming the way we assess health risks. **Environmental Science & Technology**, [S.I.], v. 46, n. 20, p. 10868-10874, 11 set. 2012. American Chemical Society (ACS). D <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es3025353>. DOI: 10.1021/es3025353. Acesso em: 9 jan. 2021.

WOLF, D.C. et al. Illustrative case using the RISK21 roadmap and matrix: prioritization for evaluation of chemicals found in drinking water. **Critical Reviews In Toxicology**, [S.I.], v. 46, n. 1, p.43-53, 9 out. 2015a. Informa UK Limited. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408444.2015.1082973>. DOI: 10408444.2015.1082973. Acesso em: 9 jan. 2021

WOLF, D. C. **Cumulative Risk**. São Paulo: HESI-RISK21, 2016b. 73 slides, color.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Public health impact of pesticides used in agriculture**. Geneva, 1990. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39772/9241561394.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 9 jan. 2021

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals**: Environmental Health Criteria 210. Geneva:

International Programme on Chemical Safety, 1999. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>>. Acesso em: 9 jan. 2021.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Esfenvalerate. **JMPR**. 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=ESFENVALERATE>. Acesso em: 02 mar 2019

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Safety of pyrethroids for public health use**. 2003a, . 77 p. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69008/1/WHO\\_CDS\\_WHOPES\\_GCDPP\\_2005.10.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69008/1/WHO_CDS_WHOPES_GCDPP_2005.10.pdf)>. Acesso em: 06 set. 2016

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Bioallethrin**. 2003b. 19 p.  
WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cypermethrin (including alpha- and zeta-cypermethrin). **JMPR**, 2006. Disponível em: [http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=Cypermethrins%20\(including%20alpha-%20and%20zeta-%20cypermethrin\)](http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=Cypermethrins%20(including%20alpha-%20and%20zeta-%20cypermethrin)). Acesso em: 02 mar 2019

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Lambda-cyhalothrin. **JMPR**. 2007. Disponível em: [http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=Cyhalothrin%20\(includes%20lambda-cyhalothrin\)](http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=Cyhalothrin%20(includes%20lambda-cyhalothrin)). Acesso em: 02 mar 2019

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality: Third edition incorporating the first and second addenda, Volume 1 Recommendations**. Geneva: WHO, 2008.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dietary exposure assessment of 4 chemicals in food. In: World Health Organization. **Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food**. [S.l.]: WHO, 2009a. Cap. 6. p. 2-60. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44065/WHO\\_EHC\\_240\\_9\\_eng\\_Chapter6.pdf;jsessionid=53BD5FD19F5F04FC9151A2CC03518A9C?sequence=9](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44065/WHO_EHC_240_9_eng_Chapter6.pdf;jsessionid=53BD5FD19F5F04FC9151A2CC03518A9C?sequence=9)>. Acesso em: 26 fev. 2019.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Bifenthrin. **JMPR**. 2009b. Disponível em: <http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=BIFENTHRIN>. Acesso em: 02 mar 2019

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Human Health Risk Assessment Toolkit Chemical: Hazards**: Harmonization Project Document No. 8 . Geneva: International Programme on Chemical Safety, 2010. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44458/9789241548076\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44458/9789241548076_eng.pdf?sequence=1) Acesso em: 9 jan. 2021.

ZARTARIAN, V. et al. Quantifying children's aggregate (dietary and residential) exposure and dose to permethrin: application and evaluation of epa's probabilistic sheds-multimedia model. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, [S.l.], v. 22, n. 3, p. 267-273, 21 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jes201212>. DOI: 10.1038/jes.2012.12. Acesso em: 9 jan. 2021.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1 – PRINCIPAIS PIRETRÓIDES SOB A FORMA DE AEROSSOL COMERCIALIZADOS NO BRASIL

Companhia	Produto	i.a.	Concentração	Modo de usar	Aplicação	Considerado na Avaliação do Risco?	Referência
Insetimax	D'Fim Aerossol Multi Uso	D-aletrina	0,10%	Spray de 4 a 6 segundos em todas as direcoes, 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim – representada como Aletrina	INSETIMAX, 2021
		D-tetrametrina	0,10%	Spray de 4 a 6 segundos em todas as direcoes, 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Não – baixa toxicidade	INSETIMAX, 2021
		Cifenoctrina	0,13%	Spray de 4 a 6 segundos em todas as direcoes, 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	INSETIMAX, 2021
Johnson & Johnson	Baygon Acao Total	Praletrina	0,03%	Spray de 7 a 9 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	JOHNSON & SON, 2021a
		Cipermetrina	0,10%	Spray de 7 a 9 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	JOHNSON & SON, 2021a

Companhia	Produto	i.a.	Concentração	Modo de usar	Aplicação	Considerado na Avaliação do Risco?	Referência
	Baygon Multi Insetos	Imiprotrina	0,03%	Spray de 7 a 9 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	JOHNSON & SON, 2021a
		Praetrina	0,10%	Spray de 8 a 10 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 15 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	JOHNSON & SON, 2021a
		D-fenotrina	0,13%	Spray de 8 a 10 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 15 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Não - isomeria	JOHNSON & SON, 2021a
Reckitt Benckiser	SBP Multi Inseticida	Transflutrina	0,02%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021a
		Imiprotrina	0,02%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021a
		Cipermetrina	0,05%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021a

<b>Companhia</b>	<b>Produto</b>	<b>i.a.</b>	<b>Concentração</b>	<b>Modo de usar</b>	<b>Aplicação</b>	<b>Considerado na Avaliação do Risco?</b>	<b>Referência</b>
				ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto			
	SBP Aerossol Anti Aedes	Transflutrina	0,04%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021a
		Permetrina	0,05%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021a
Reckitt Benckiser	Mortein Multi Inseticida Ação Total - 300ml	Imiprotrina	0,02%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes, area de 10m <sup>2</sup> . Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021b
		Permetrina	0,05%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes. Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto, 4 a 6 segundos	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021b
		Esbiotrina	0,10%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes. Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto, 4 a 6 segundos	Espacial	Sim – representado como Aletrina	BENCKISER, 2021b

<b>Companhia</b>	<b>Produto</b>	<b>i.a.</b>	<b>Concentração</b>	<b>Modo de usar</b>	<b>Aplicação</b>	<b>Considerado na Avaliação do Risco?</b>	<b>Referência</b>
	Mortein Poder de Detefon Eucalipto Econômico - 400ml	Transflutrina	0,02%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes. Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto, 4 a 6 segundos	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021b
		Imiprotrina	0,02%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes. Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto, 4 a 6 segundos	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021b
		Cipermetrina	0,05%	Spray de 3 a 6 segundos em todas as direcoes. Deixar 20 minutos ventilar. Pode aplicar diretamente sobre o inseto, 4 a 6 segundos	Espacial	Sim	BENCKISER, 2021b

**ANEXO 2 – PRINCIPAIS PIRETRÓIDES SOB A FORMA DE LÍQUIDO PRONTO PARA USO  
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

<b>Companhia</b>	<b>Produto</b>	<b>i.a.</b>	<b>Concentração</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Modo de usar</b>	<b>Considerado na Avaliação do Risco?</b>	<b>Referência</b>
Chemone	Cupinol Lata 900 mL	Bifentrina	0,06%	900 mL	Aplicar diretamente na madeira com pulverizador ou em orifícios, 50 mL/m <sup>2</sup>	Sim	CHEMONE, 2021
Dominus	Ce-Oaletrine	Lambda-cialotrina	0,005%	500 mL	Aplicar diretamente sobre os insetos, fendas e pisos	Sim	DOMINUS QUIMICA, 2021
Insetimax	Scorpmax	Lambda-cialotrina	0,075%		Aplicar sobre os enconderijos. O conteúdo dessa embalagem é o suficiente para tratar 10m <sup>2</sup> de superfície, ou seja, realizar a aplicação usando a dose de 50ml por m <sup>2</sup> .	Sim	INSETIMAX, 2021
Johnson & Johnson	Baygon Acao Total	Cipermetrina	0,10%	475 mL	Pulverize lentamente em todas as direções, mantendo cerca de 1 metro de distância das paredes, móveis e tecidos. Para ambientes de tamanho médio (20 m <sup>3</sup> ), pulverize em todas as direções a partir do centro do local de 10 a 15 vezes.  Saia do local deixando o produto agir por 15 minutos.	Sim	JOHNSON & SON, 2021a

Companhia	Produto	i.a.	Concentração	Embalagem	Modo de usar	Considerado na Avaliação do Risco?	Referência
		Imiprotrina	0,05%	475 mL	<p>Pulverize lentamente em todas as direções, mantendo cerca de 1 metro de distância das paredes, móveis e tecidos. Para ambientes de tamanho médio (20 m<sup>3</sup>), pulverize em todas as direções a partir do centro do local de 10 a 15 vezes.</p> <p>Saia do local deixando o produto agir por 15 minutos.</p>	Sim	JOHNSON & SON, 2021a
		Praetrina	0,05%	475 mL	<p>Pulverize lentamente em todas as direções, mantendo cerca de 1 metro de distância das paredes, móveis e tecidos. Para ambientes de tamanho médio (20 m<sup>3</sup>), pulverize em todas as direções a partir do centro do local de 10 a 15 vezes.</p> <p>Saia do local deixando o produto agir por 15 minutos.</p>	Sim	JOHNSON & SON, 2021a
Syngenta	Klerat Multi Inseticida Pronto Uso	Lambda-cialotrina	0,05%	500 mL	<p>Spray, pressionar o gatilho nos locais onde as pragas andam, se alojam, frestas, etc. 50 mL/m<sup>2</sup> ou area de 10 m<sup>2</sup></p>	Sim	SYNGENTA, 2021

**ANEXO 3 – PRINCIPAIS PIRETRÓIDES SOB A FORMA DE  
REPELENTE ELÉTRICO COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

<b>Companhia</b>	<b>Produto</b>	<b>i.a.</b>	<b>Concentração</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Modo de usar</b>	<b>Considerado na Avaliação do Risco?</b>	<b>Referência</b>
Johnson & Johnson	Raid Elétrico Líquido 30 noites	Praetrina	1,60%	22 mL	Plugar na tomada, dura 30 noites, 8h/dia - um aparelho para 10m2 ou 20m3	Sim	JOHNSON & SON, 2021b
	SBP Repelente elétrico líquido 45 noites aparelho e refil 35 ml	Transflutrina	0,80%	35 mL	Duracao 45 noites/8h dia	Sim	JOHNSON & SON, 2021a

**ANEXO 4 – ALIMENTOS ANALISADOS NO PARA 2013-2015 E 2017-2019 E PIRETRÓIDES DETECTADOS NAS AMOSTRAS ANALISADAS**

<b>Alimento</b>	<b>Amostras analisadas</b>	<b>Piretróides detectados</b>
Abacaxi	347	bifentrina, cipermetrina e lambda-cialotrina
Abobrinha	216	Não foram avaliados piretroides nos ciclos do PARA
Alface	286	beta-ciflutrina, bifentrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina e lambda-cialotrina
Alho	365	fempropatrina
Amendoim	-	Nao monitorado pelo PARA
Arroz	329	bifentrina, cipermetrina, fempropatrina e permetrina
Aveia	-	Nao monitorado pelo PARA
Banana	251	bifentrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina e lambda-cialotrina
Batata	96	Não foram avaliados piretroides nos ciclos do PARA
Batata doce	315	bifentrina
Beterraba	357	bifentrina
Brócolis	353	ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, lambda-cialotrina e permetrina
Café	-	Nao monitorado pelo PARA
Cebola	495	Não foi detectado nas amostras avaliadas.
Cenoura		ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, lambda-cialotrina e permetrina
Citros	382	bifentrina, cipermetrina, fempropatrina, lambda-cialotrina
Chuchu	-	Nao monitorado pelo PARA
Couve	228	ciflutrina, cipermetrina, deltametrina e lambda-cialotrina
Feijão	258	bifentrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, lambda-cialotrina e permetrina
Goiaba	283	bifentrina, cipermetrina e lambda-cialotrina
Maçã	255	beta-ciflutrina, deltametrina, esfenvalerato e lambda-cialotrina
Mamão	254	bifentrina, beta-ciflutrina, cipermetrina, deltametrina e lambda-cialotrina
Mandioca	239	bifentrina, cipermetrina e permetrina
Manga	350	bifentrina, ciflutrina, cipermetrina e lambda-cialotrina
Maracuja	-	Nao monitorado pelo PARA

<b>Alimento</b>	<b>Amostras analisadas</b>	<b>Piretróides detectados</b>
Milho	250	deltametrina, fenvalerato <sup>1</sup>
Morango	157	beta-cipermetrina <sup>2</sup> , beta-ciflutrina, bifentrina, cipermetrina, deltametrina e lambda-cialotrina
Pepino	342	Não foi detectado nas amostras avaliadas.
Pera	-	Nao monitorado pelo PARA
Pimentão	326	Aletrina <sup>3</sup> , beta-ciflutrina, bifentrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, fempropatrina, lambda-cialotrina e permetrina
Quiabo	-	Nao monitorado pelo PARA
Repolho	256	cipermetrina, esfenvalerato e lambda-cialotrina
Tomate	316	bifentrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, fempropatrina, lambda-cialotrina e permetrina
Trigo	255	beta-cipermetrina <sup>2</sup> , bifentrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato e permetrina
Uva	319	bifentrina, cipermetrina, deltametrina, lambda-cialotrina

<sup>1</sup>: equivalente a Esfenvalerato; <sup>2</sup>: equivalente a cipermetrina; <sup>3</sup>: não estão disponíveis produtos formulados pela consulta AGROFIT

**ANEXO 5 – CÁLCULO DA INGESTÃO DIÁRIA MÁXIMA TEÓRICA  
(IDTM) DOS PIRETROIDES DE USO AGRÍCOLA**

**Beta-ciflutrina**

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I.A. calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Abacaxi	Norte	5,8189	0,1	0,0005819
Alface	Sul	9,593	0,5	0,0047965
Alho	Sudeste	2,476	0,1	0,0002477
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,1	0,0000323
Arroz	Centro-Oeste	130,808	0,05	0,0065404
Batata	Sudeste	37,2019	0,1	0,0037202
Café	Nordeste	11,6965	0,05	0,0005849
Cebola	Nordeste	6,7826	0,1	0,0006783
Citros	Sul	145,3075	0,1	0,0145308
Couve	Sudeste	3,6542	1	0,0036542
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,1	0,0084955
Mandioca	Norte	73,1762	0,1	0,0073177
Milho	Nordeste	47,3685	0,05	0,0023685
Soja	Sudeste	39,3687	0,1	0,0039369
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,1	0,0047998
Trigo	Sul	94,0236	0,05	0,0047012
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,0669868</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,001030566</b>

**Bifentrina**

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Abacaxi	Norte	5,8189	0,1	0,0005819
Alface	Sul	9,593	0,15	0,001439
Alho-poró	Sudeste	0,0678	0,05	0,0000034
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,05	0,0000162
Arroz	Centro-Oeste	130,808	0,7	0,0915656
Aveia	Norte	3,0945	0,7	0,0021662
Banana	Nordeste	23,1761	0,02	0,0004636
Batata	Sudeste	37,2019	0,03	0,0011161
Brócolis	Sul	0,6311	0,01	0,0000064

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Café	Nordeste	11,6965	0,05	0,0005849
Cebola	Nordeste	6,7826	0,05	0,0003392
Cenoura	Sul	11,9753	0,05	0,0005988
Citros	Sul	145,3075	0,07	0,0101716
Couve	Sudeste	3,6542	0,02	0,0000731
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,5	0,0424771
Mamão	Sul	9,9666	0,3	0,00299
Manga	Nordeste	11,0614	0,1	0,0011062
Milho	Nordeste	47,3685	0,02	0,0009474
Pepino	Sul	0,9761	0,02	0,0000196
Pimentão	Nordeste	0,8465	0,3	0,000254
Quiabo	Centro-Oeste	2,0539	0,3	0,0006162
Repolho	Sul	7,4634	0,01	0,0000747
Soja	Sudeste	39,3687	0,02	0,0007874
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,02	0,00096
Trigo	Sul	94,0236	0,7	0,0658166
Uva	Sul	7,7707	0,1	0,0007771
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,2259523</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,003476189</b>

### **Ciflutrina**

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,01	0,0000033
Arroz	Centro-Oeste	130,808	0,01	0,0013081
Café	Nordeste	11,6965	0,01	0,000117
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,01	0,0008496
Milho	Nordeste	47,3685	0,01	0,0004737
Soja	Sudeste	39,3687	0,01	0,0003937
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,02	0,00096
Trigo	Sul	94,0236	0,01	0,0009403
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,0050457</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,00008</b>

## Cipermetrina

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Abacaxi	Norte	5,8189	0,7	0,0040733
Alface	Sul	9,593	0,007	0,0000672
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,05	0,0000162
Arroz	Centro-Oeste	130,808	0,3	0,0392424
Aveia	Norte	3,0945	0,5	0,0015473
Batata	Sudeste	37,2019	0,05	0,0018601
Brócolis	Sul	0,6311	0,02	0,0000127
Café	Nordeste	11,6965	0,3	0,003509
Chuchu	Sul	1,4236	0,01	0,0000143
Citros	Sul	145,3075	0,3	0,0435923
Couve	Sudeste	3,6542	2	0,0073084
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,05	0,0042478
Mamão	Sul	9,9666	0,02	0,0001994
Mandioca	Norte	73,1762	0,05	0,0036589
Manga	Nordeste	11,0614	0,7	0,007743
Morango	Sul	4,9489	1	0,0049489
Pepino	Sul	0,9761	0,02	0,0000196
Pimentão	Nordeste	0,8465	0,02	0,000017
Quiabo	Centro-Oeste	2,0539	0,02	0,0000411
Repolho	Sul	7,4634	0,05	0,0003732
Soja	Sudeste	39,3687	0,05	0,0019685
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,5	0,0239989
Trigo	Sul	94,0236	0,5	0,0470118
Uva	Sul	7,7707	0,5	0,0038854
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,1993878</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,003067505</b>

## Deltametrina

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Abacaxi	Norte	5,8189	0,01	0,000058
Alho	Sudeste	2,476	0,03	0,000074
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,5	0,0001612
Arroz	Centro-Oeste	130,808	1	0,130808
Batata	Sudeste	37,2019	0,01	0,0003721
Brócolis	Sul	0,6311	0,05	0,0000316
Café	Nordeste	11,6965	1	0,0116965
Cebola	Nordeste	6,7826	0,03	0,0002035
Citros	Sul	145,3075	0,1	0,0145308
Couve	Sudeste	3,6542	0,4	0,0014617
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,2	0,0169909
Maçã	Sul	21,7873	0,2	0,0043575
Milho	Nordeste	47,3685	1	0,0473685
Pepino	Sul	0,9761	0,03	0,0000293
Pimentão	Nordeste	0,8465	0,01	0,0000085
Repolho	Sul	7,4634	0,01	0,0000747
Soja	Sudeste	39,3687	0,5	0,0196844
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,03	0,00144
Trigo	Sul	94,0236	1	0,0940236
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,3433753</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,005282697</b>

### Esfenvalerato

Cultura	Região de maior consumo	Consumo per capita Diário Total (g/dia)	LMR ANVISA (mg/kg)	Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)
Arroz	Centro-Oeste	130,808	1	0,130808
Batata	Sudeste	37,2019	0,01	0,0003721
Café	Nordeste	11,6965	0,05	0,0005849
Cebola	Nordeste	6,7826	0,05	0,0003392
Citros	Sul	145,3075	0,05	0,0072654
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,05	0,0042478
Milho	Nordeste	47,3685	1	0,0473685
Soja	Sudeste	39,3687	0,05	0,0019685
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,05	0,0023999
Trigo	Sul	94,0236	1	0,0940236
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,2893779</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,004451968</b>

### Fempropatrina

Cultura	Região de maior consumo	Consumo per capita Diário Total (g/dia)	LMR ANVISA (mg/kg)	Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,01	0,0000033
Arroz	Centro-Oeste	130,808	0,4	0,0523232
Aveia	Norte	3,0945	0,06	0,0001857
Café	Nordeste	11,6965	0,5	0,0058483
Cebola	Nordeste	6,7826	0,01	0,0000679
Citros	Sul	145,3075	1	0,1453075
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,01	0,0008496
Maçã	Sul	21,7873	1	0,0217873
Mamão	Sul	9,9666	2	0,0199332
Milho	Nordeste	47,3685	0,4	0,0189474
Morango	Sul	4,9489	2	0,0098978
Pimentão	Nordeste	0,8465	0,2	0,0001693
Quiabo	Centro-Oeste	2,0539	0,2	0,0004108
Repolho	Sul	7,4634	1	0,0074634
Soja	Sudeste	39,3687	0,05	0,0019685
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,2	0,0095996
Trigo	Sul	94,0236	0,06	0,0056415
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,3004043</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,004621605</b>

### Gama-cialotrina

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Batata	Sudeste	37,2019	0,01	0,0003721
Café	Nordeste	11,6965	0,05	0,0005849
Cebola	Nordeste	6,7826	0,05	0,0003392
Citros	Sul	145,3075	0,1	0,0145308
Couve	Sudeste	3,6542	0,05	0,0001828
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,05	0,0042478
Milho	Nordeste	47,3685	0,05	0,0023685
Soja	Sudeste	39,3687	0,05	0,0019685
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,05	0,0023999
Trigo	Sul	94,0236	0,1	0,0094024
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,0363969</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,000559952</b>

**Lambda-cialotrina**

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Abacaxi	Norte	5,8189	1	0,0058189
Abobrinha	Sudeste	3,6516	0,01	0,0000366
Alface	Sul	9,593	1	0,009593
Alho-poró	Sudeste	0,0678	0,02	0,0000014
Amendoim	Sudeste	0,3193	0,02	0,0000065
Arroz	Centro-Oeste	130,808	1	0,130808
Aveia	Norte	3,0945	0,2	0,0006189
Batata doce	Nordeste	7,6991	0,05	0,000385
Batata	Sudeste	37,2019	0,05	0,0018601
Beterraba	Sul	1,4113	0,05	0,0000706
Brócolis	Sul	0,6311	0,1	0,0000632
Café	Nordeste	11,6965	0,05	0,0005849
Cebola	Nordeste	6,7826	0,05	0,0003392
Chuchu	Sul	1,4236	0,01	0,0000143
Citros	Sul	145,3075	1	0,1453075
Couve	Sudeste	3,6542	0,1	0,0003655
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,05	0,0042478
Mamão	Sul	9,9666	1	0,0099666
Mandioca	Norte	73,1762	0,05	0,0036589
Manga	Nordeste	11,0614	0,1	0,0011062
Maracujá	Nordeste	1,5541	1	0,0015541
Milho	Nordeste	47,3685	1	0,0473685
Morango	Sul	4,9489	0,5	0,0024745
Pepino	Sul	0,9761	0,01	0,0000098
Pimentão	Nordeste	0,8465	0,2	0,0001693
Quiabo	Centro-Oeste	2,0539	0,2	0,0004108
Repolho	Sul	7,4634	0,1	0,0007464
Soja	Sudeste	39,3687	0,05	0,0019685
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,05	0,0023999
Trigo	Sul	94,0236	0,5	0,0470118
Uva	Sul	7,7707	0,3	0,0023313
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,421298</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,006481508</b>

## Permetrina

<b>Cultura</b>	<b>Região de maior consumo</b>	<b>Consumo per capita Diário Total (g/dia)</b>	<b>LMR ANVISA (mg/kg)</b>	<b>Ingestão de I,A, calculada (mg/pessoa/dia)</b>
Arroz	Centro-Oeste	130,808	0,1	0,0130808
Café	Nordeste	11,6965	0,01	0,000117
Citros	Sul	145,3075	0,05	0,0072654
Couve	Sudeste	3,6542	0,1	0,0003655
Feijão	Centro-Oeste	84,9541	0,02	0,0016991
Milho	Nordeste	47,3685	0,1	0,0047369
Repolho	Sul	7,4634	0,1	0,0007464
Soja	Sudeste	39,3687	0,01	0,0003937
Tomate	Centro-Oeste	47,9977	0,3	0,0143994
Trigo	Sul	94,0236	0,02	0,0018805
Uva	Sul	7,7707	0,05	0,0003886
<b>Total do consumo (mg/pessoa/dia)</b>				<b>0,0450733</b>
<b>IDTM (mg/kg dia)</b>				<b>0,000693435</b>