



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E HUMANAS**

Danielli Alves Bastos

**Processos de Identificação de Perigos Intrínsecos e Análise de Risco Aplicados à  
Indústria Química**

Trabalho de Conclusão de Curso

Santo André – SP

2019

Danielli Alves Bastos

**Processos de Identificação de Perigos Intrínsecos e Análise de Risco Aplicados à  
Indústria Química**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Química da Universidade Federal do ABC, junto a Disciplina NHT4046-15 Trabalho de Conclusão de Curso em Química, como requisito para obtenção do grau de Bacharela em Química.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Barbosa Suffredini

Santo André – SP

2019

Alves Bastos, Danielli

Processos de Identificação de Perigos Intrínsecos e Análise de Risco Aplicados à Indústria Química / Danielli Alves Bastos. — 2019.

35 fls. : il.

Orientador: Hugo Barbosa Suffredini

Trabalho de Conclusão de Curso — Universidade Federal do ABC, Bacharelado em Química, Santo André, 2019.

1. Classificação GHS. 2. Perigo Intrínseco. 3. Análise de Risco. I. Barbosa Suffredini, Hugo. II. Bacharelado em Química, 2019. III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha supervisora de estágio e a minha colega de trabalho, Andreza Serra e Maiara Suardi, pela oportunidade de fazer parte da Equipe de Gerenciamento/Segurança de Produto da BASF e por todo o conhecimento adquirido com esta experiência.

Aos professores Dr. Hugo Barbosa e Dra. Ivanise Gaubeur, pelas orientações relacionadas à elaboração deste trabalho, e a professora Dra. Elizabete Campos de Lima por aceitar e se dispor a participar da banca examinadora do TCC.

A todos os professores e servidores da Universidade Federal do ABC com quem tive o prazer de conviver, pelo apoio e aprendizado.

À Universidade Federal do ABC, por todo o suporte prestado e pela oportunidade de realização do curso.

A todos os meus familiares e amigos, pelo amor e carinho recebidos e por acreditarem no meu potencial.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIQUIM	Associação Brasileira da Indústria Química
BPL	Boas Práticas de Laboratório
CCPA	<i>Canadian Chemical Producers Association</i> Associação de Produtores de Químicos Canadense
CL50	Concentração Letal 50
DL50	Dose Letal 50
FISPQ	Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico
GHS	<i>Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals</i> Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos
GPS	<i>Global Product Strategy</i> Estratégia Global de Produto Químico
ICCA	<i>International Council of Chemical Association</i> Conselho Internacional das Associações da Indústria Química
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i> Nível de Efeito Adverso Não Observado
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> Relação Quantitativa Estrutura-Atividade
ONU	Organização das Nações Unidas
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i> Organização para Cooperação e o Desenvolvimento Econômico
OIT	Organização Internacional do Trabalho
UNCETDG	<i>United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods</i> Comitê Especialista em Transporte de Produtos Perigosos da ONU

## RESUMO

Foi executado um estudo sobre os procedimentos utilizados para a identificação de perigos de acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). Foi realizado um estudo de caso, considerando-se a classe de perigo de toxicidade aguda para misturas. Foram abordadas as categorias deste perigo, por via de exposição, tendo por base as faixas de valores de  $DL_{50}/CL_{50}$ . Foram mencionados os métodos tradicionais da Organização para Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OECD) para ensaios em animais e também referida a importância do emprego de métodos de Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR), para levantamento de dose inicial/mínima para ensaios toxicológicos, bem como para se realizar uma triagem para produtos de preocupação. A classificação por abordagem de árvore de decisão de Cramer também foi apresentada. A situação do Brasil foi discutida, frente a esse assunto, ressaltando-se alguns pontos de preocupação, como a desatualização da norma brasileira frente ao *Purple Book*, discrepâncias nas classificações GHS e a baixa qualidade e confiabilidade de dados de segurança em Fichas de Informação de Segurança de Produtos Químicos (FISPQs). Adicionalmente, foi apresentada a Análise de Risco GPS (Estratégia Global de Produto Químico) do Conselho Internacional das Associações da Indústria Química (ICCA), que objetiva apresentar um manual conciso e de mais simples aplicação para empresas de pequeno e médio porte do setor químico. Os recursos necessários para uma correta aplicação dessa análise são consideráveis e, no contexto do tema de segurança no Brasil e em outros países em desenvolvimento, obter os dados necessários nem sempre é factível.

**Palavras-chave:** Classificação GHS; Perigo Intrínseco; Análise de Risco.

## ABSTRACT

A study was performed on the procedures used to identify the hazard of a mixture, according to the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). A case study was performed considering the hazard class of acute toxicity to mixtures. The categories of this hazard were addressed by exposure based on the LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub> value ranges. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) traditional methods for animal testing were mentioned, and also the importance of the use of Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) methods, for the investigation of initial/minimum dose for toxicological tests, and for the screening of products of high concern. Cramer's decision tree approach classification was also presented. The Brazilian situation was discussed, highlighting some points of concern, such as the outdated Brazilian standard against the Purple Book, discrepancies in the GHS classifications and the low quality and reliability of safety data in the Safety Data Sheet (SDS). In addition, the GPS (Global Product Strategy) Risk Assessment of the International Council of Chemical Associations (ICCA) was introduced, which aims to present a concise guidance and simpler application for small and medium sized companies in the chemical sector. The necessary resources for a correct application of this analysis are considerable and, in the context of the security issue in Brazil and in other developing countries, obtaining the necessary data is not always feasible.

**Keywords:** GHS Classification; Intrinsic Hazard; Risk Assessment.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	10
2.1 GERAIS .....	10
2.2 ESPECÍFICOS .....	10
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	11
<b>4. CLASSIFICAÇÃO GHS</b> .....	12
4.1 O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO GHS.....	12
4.2 TOXICIDADE AGUDA .....	13
4.2.1 Diretrizes da OECD 420 – Toxicidade aguda, oral.....	14
4.2.2 Diretrizes da OECD 402 – Toxicidade aguda, dérmica .....	14
4.2.3 Diretrizes da OECD 403 – Toxicidade aguda, inalação .....	14
4.2.4 Métodos QSARs.....	15
4.2.5 Estimativa de Toxicidade pela Classificação de Cramer.....	16
4.3 TOXICIDADE AGUDA – CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO.....	17
4.3.1 Classificação por Princípios de Extrapolação .....	18
4.3.2 Classificação de Misturas por Equação de Aditividade .....	20
<b>5. ANÁLISE DE RISCO GPS</b> .....	22
5.1 ETAPAS DE 1 A 8 .....	22
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	27
6.1 DISCUSSÃO - CLASSIFICAÇÃO GHS .....	27
6.2 DISCUSSÃO - ANÁLISE DE RISCO.....	28
6.3 GERAL .....	28
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	30
<b>ANEXO A – CLASSES DE PERIGO E PICTOGRAMAS</b> .....	32
<b>ANEXO B – FAIXA DE VALORES E PONTOS DE ETA</b> .....	33
<b>ANEXO C – REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE CRAMER</b> .....	34

## 1. INTRODUÇÃO

A indústria química experimentou grande evolução desde a primeira Guerra Mundial, com a formação ou consolidação das principais organizações do setor e com o desenvolvimento industrial ocorrido em várias regiões do mundo. Ao passo em que deslanchava, vários problemas traziam à tona deficiências quanto à segurança de instalações, manuseio e transporte de produtos químicos. (ABIQUIM, 2019). Dentre os vários acidentes industriais ocorridos no século XX envolvendo produtos químicos perigosos, destaca-se o desastre de Bhopal (Índia), o mais mortal já ocorrido. (MIHAILIDOU; ANTONIADIS; ASSAEL, 2012). Em 1984, um vazamento de um tanque subterrâneo de uma fábrica de agroquímicos, na cidade de Bhopal, lançou na atmosfera cerca de 30 toneladas do gás isocianato de metila, matando cerca de 20 mil pessoas. (VARMA; VARMA 2005). Por conta de fatos como este, a opinião pública apresentou grande desconfiança para com o setor. Como reação, bem como para se precaver e evitar fortes regulações e sanções governamentais, grandes empresas químicas se uniram para criar o programa de auto-regulação *Responsible Care* (no Brasil, Atuação Responsável), um código voluntário do setor. (KING; LENOX, 2000).

O Atuação Responsável foi criado em 1984 pela Associação de Produtores Químicos Canadense (CCPA). Atualmente conta com 53 países, incluindo o Brasil. (ABIQUIM, 2019). O programa estabelece princípios diretivos para segurança de processos, produtos, trabalhadores e meio ambiente. Seus signatários precisam implementar códigos de práticas de gestão, tais como Resposta à Emergência, Prevenção à Poluição, Segurança de Processo, Saúde e Segurança do Trabalhador, Distribuição e Gerenciamento de Produto. Localmente, este programa é monitorado por associações químicas nacionais, como a ABIQUIM, para o Brasil. (ABIQUIM, 2019; HOWARD; NASH; EHRENFELD, 1999; DELMAS; MONTIEL, 2008).

Logo após a adoção do *Responsible Care*, já na década de 90, grandes organizações, como a Organização Internacional do Trabalho (OIT) e a Organização das Nações Unidas (ONU) também tomaram medidas visando a proteção de trabalhadores, consumidores e do meio ambiente, em relação aos produtos químicos. No início desta década, a Convenção nº 170 da OIT reconheceu a necessidade e o direito dos trabalhadores em obter informações acerca dos produtos químicos utilizados no trabalho e estabeleceu algumas diretivas para garantir a prevenção e redução de incidência de acidentes e doenças causados quando do uso destes produtos em vida laboral. Em suma, esta convenção determinou a adoção de sistemas de classificação de perigo a produtos químicos, para manuseio e transporte, bem como

identificação (rotulagem e marcação) de sua periculosidade, e o emprego de Fichas com Dados de Segurança, contendo informações essenciais do produtos, como sua identificação, classificação, medidas de precaução e procedimentos de emergência. (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 1998).

Em 1992, na Conferência ECO-92, foi estabelecida a necessidade de se criar um sistema de classificação de perigo harmonizado, juntamente com a implantação de Ficha com Dados de Segurança. Em 2003 foi publicado o documento GHS, também conhecido como *Purple Book*, que é o documento que fornece as informações técnicas para a implantação do Sistema Globalmente Harmonizado para Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). Este sistema foi concebido pelo trabalho técnico da OIT, OECD e UNCETDG (Comitê Especialista em Transporte de Produtos Perigosos da ONU). (ABIQUIM, 2005).

No Brasil, o GHS, juntamente com os critérios para a elaboração de FISPQs e Rotulagem de Produtos Químicos, é implantando pela norma técnica brasileira ABNT NBR 14725: Produtos químicos — Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente, baseada na 1ª Revisão do *Purple Book* (2005). (ABNT, 2009b). Essa norma tem respaldo legal através do Decreto nº 2.657, que promulgou a Convenção nº 170 da OIT e pela norma regulamentadora NR 26. (MINISTÉRIO DA ECONOMIA, 2011).

Para fazer cumprir com a legislação, as convenções internacionais e os programas de auto-regulação do setor privado, bem como estabelecer um processo para gestão de risco, é necessário primeiramente conhecer os perigos intrínsecos dos materiais. Essa informação é obtida pela classificação GHS de um dado produto químico. Para levantar essa classificação, o a substância ou mistura pode ser diretamente ensaiada ou, quando possível, podem ser utilizados princípios de extrapolação. Os dados que são usados para classificar uma substância ou mistura no GHS, são usualmente derivados de ensaios em animais, também podendo ser derivados de ensaios *in vitro* e de métodos *in silico*, quando validados pela OECD. Este último por meio de modelagem de Relação Quantitativa de Estrutura-Atividade, QSAR.

O processo de identificação de perigos é a primeira etapa na direção de uma gestão de segurança eficaz. Além disso, é necessário conhecer o risco que o produto oferece, bem como avaliá-lo. Neste sentido, são empregadas as Análises de Risco. Foi abordado o processo de Análise de Risco GPS (Estratégia Global de Produto Químico) do Conselho Internacional das Associações da Indústria Química, ICCA.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GERAIS

Levantar os principais processos para a identificação de perigo de produtos químicos, bem como abordar a Análise de Risco GPS, com foco na aplicação a misturas, considerando-se a classe de perigo de Toxicidade Aguda.

### 2.2 ESPECÍFICOS

Descrever e discutir como as misturas são classificadas no GHS, com a utilização de valores de corte de ingredientes e estimativas usados na classificação GHS e pelos princípios de extrapolação. Citar os ensaios usualmente realizados para a obtenção dos *endpoints*<sup>1</sup> de perigo, como os tradicionais ensaios *in vivo* da OECD, método de classificação por abordagem de árvore de decisão de Cramer e como são usados os QSARs.

Abordar de forma resumida as principais etapas necessárias à implementação da Análise de Risco GPS do ICCA.

---

<sup>1</sup> *Endpoint* ou Desfecho Toxicológico: é o resultado ou o efeito que é monitorado por um estudo toxicológico. (ANVISA, 2016).

### 3. METODOLOGIA

Este trabalho se caracteriza como uma pesquisa bibliográfica e descritiva, dentro da grande área de Ciências Toxicológicas e Assuntos Regulatórios. Foram utilizados como base para esta pesquisa bibliográfica, o *Purple Book* (que é o documento que estabelece os critérios para a classificação e implementação do GHS), normas ABNT NBR 14275 vigentes, artigos científicos, livros base sobre Avaliação de Risco (incluindo a Estratégia Global para Produtos Químicos do ICCA) e website da Comissão Europeia. O estudo foi aplicado a misturas, devido maior complexidade envolvida para esse estudo, quando em comparação a substâncias, e a possibilidade de exploração dos princípios de analogia e estimativa para classificação de perigo GHS.

Foi escolhida, como estudo de caso, a classe de perigo de Toxicidade Aguda (oral, dérmica e inalação) devido à grande quantidade de informação disponível. Entende-se que essa classe é de grande interesse e relevância ao público em geral, por tratar de efeitos adversos a saúde humana por exposição de curta duração.

Foram estudados e apresentados os seguintes métodos empregados na identificação de perigo, para Toxicidade Aguda de misturas:

- Classificação GHS, com base em resultados de testes em animais da OECD para obtenção de *endpoint* de perigo;
- Classificação GHS, usando os princípios de analogia, descritos no *Purple Book*;
- QSARs.
- Identificação de perigo por pela abordagem por Árvore de Decisão – Classificação de Cramer.

Para a Análise de Risco, foram resumidas as etapas consideradas necessárias para sua execução à luz da iniciativa GPS do ICCA.

A familiaridade, o interesse e o *insight* envolvidos na escolha e desenvolvimento deste tema de pesquisa foram adquiridos através do estágio curricular do Bacharelado em Química na empresa BASF S.A., na área de Gerenciamento/Segurança de produto, realizado entre as datas de 03/02/2018 e 03/08/2018 (total de 756 horas).

## 4. CLASSIFICAÇÃO GHS

As seções seguintes apresentam uma visão geral do sistema de classificação de perigo GHS, bem como descrevem e exemplificam os processos de identificação de perigo para misturas, dada a classe de perigo de toxicidade aguda.

### 4.1 O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO GHS

No Brasil, quase sempre é mandatório que os perigos que os produtos químicos apresentam sejam identificados por sua classificação GHS, quando a classe de perigo existe no *Purple Book*. Essa regra não necessariamente é obrigatória para produtos que já possuam legislação específica quando da venda desses produtos a consumidores finais, tais como agroquímicos, cosméticos, alimentos e saneantes. No entanto, a classificação GHS é sempre requisito quando em contexto laboral. (ABNT, 2009b; MINISTÉRIO DA ECONOMIA, 2011).

A classificação GHS é dividida em 3 grandes classes de perigo: perigos físicos, à saúde humana e ao meio ambiente. Dentro de cada uma dessas grandes classes existem outras classes que informam sobre perigos específicos (vide Anexo A, Quadro A.1) e que são (ou podem) ser divididas em categorias e subcategorias. Dentro do grupo de categorias, quanto mais próximo de 1, mais perigoso é o material. Uma vez atribuídas as classes e categorias de perigo a um dado material, a comunicação deste perigo é feita com base na apresentação dos respectivos pictogramas, palavra de advertência, frases de perigo (ou frases H) e frases de precaução (ou frases P), que formam a rotulagem do produto. O pictograma é uma composição gráfica formada pela junção de um símbolo, borda, cor e padrão de fundo, que é utilizado para transmitir rápida e visualmente, o perigo associado a um material. (ABNT, 2012). A Figura A.1, do Anexo A, traz os pictogramas e nomes dos símbolos que são utilizados no GHS.

Para se chegar a classificação GHS de uma dada substância ou mistura, são utilizados critérios de classificação, de acordo com cada classe de perigo, que dependem do conhecimento de certas propriedades intrínsecas do material. Muitas dessas propriedades são derivadas de ensaios físico-químicos, ensaios toxicológicos e ecotoxicológicos ou pela compilação de dados epidemiológicos em humanos. São preferíveis os ensaios mundialmente reconhecidos, como os da OECD, e que sejam realizados de acordo com os princípios de BPL. (ABNT, 2009b).

## 4.2 TOXICIDADE AGUDA

A classificação de substâncias e misturas se baseia em valores de corte/limites de concentração dos *endpoints* de toxicidade aguda oral, dérmica e inalatória, DL<sub>50</sub> e CL<sub>50</sub>. Para se obter esses valores, são recomendados pelo *Purple Book* as Diretrizes da OECD para Testes. Abaixo são listados ensaios tradicionais para esta classe de perigo, e que estão contidos na ABNT NBR 14725-2 (2009b):

- Toxicidade Oral - DL<sub>50</sub>, ratos: OECD 420;
- Toxicidade Dérmica - DL<sub>50</sub>, ratos: OECD 402;
- Toxicidade Inalatória - CL<sub>50</sub>, ratos: OECD 403.

Os dados de DL<sub>50</sub> são estatisticamente derivados dos valores de doses únicas de uma substância ou mistura para o qual é esperada a morte de 50% dos animais através da administração por via oral. A DL<sub>50</sub> é expressa em mg/kg de peso corpóreo. (ABNT, 2009a). Já a CL<sub>50</sub>, estima a concentração média de letalidade de um artigo de teste, que é a concentração de um produto químico no ar, ou dissolvido em água, que causa a morte de 50% dos animais de um grupo de teste. (ABNT, 2009a).

Para o emprego das diretrizes da OECD 420, 402 e 403, os testes de toxicidade aguda só devem ser considerados após avaliação de todas as informações e dados disponíveis que sejam relevantes a potencial toxicidade que será testada, considerando o peso das evidências. (OECD, 2001; OECD, 2009; OECD 2017). Informações essenciais incluem a identidade e estrutura química da substância de teste, suas propriedades físico-químicas, resultados de qualquer outro teste *in vivo* ou *in vitro*, dados toxicológicos de QSARs para substâncias com estruturas similares, o uso pretendido da substância, o potencial para exposição humana e o uso esperado dos dados gerados. (OECD, 2001; OECD, 2009; OECD 2017; ICCA, 2014). Todo esse conhecimento serve para justificar a condução do estudo e selecionar a dose inicial apropriada. Apenas as doses consideradas como moderadamente tóxicas são utilizadas e as doses letais são evitadas. (OECD, 2001; OECD, 2009; OECD 2017).

Nestas diretrizes também existem algumas recomendações para se evitar outros ensaios desnecessários. (OECD, 2001; OECD, 2009; OECD 2017). Para as observações resultantes do teste para toxicidade aguda dérmica, por exemplo. A primeira é que, se no decorrer do teste, houver clara evidência de irritação à pele, com eritemas de graus 3 e 4, este fato pode ser utilizado para se inferir sobre a classe de perigo de irritação à pele. (OECD, 2017). A segunda é que para produtos que são misturas, uma avaliação abrangente de misturas como pesticidas, biocidas e outros produtos formulados, demonstraram que a toxicidade aguda dérmica é

raramente superior a toxicidade aguda oral, onde para 99% dos casos avaliados, a DL<sub>50</sub> é maior ou igual a 2000 mg/kg peso corpóreo. Ou seja, com um resultado de DL<sub>50</sub> dérmica > 2000 mg/kg peso corpóreo, um ensaio para DL<sub>50</sub> oral seria dispensável. (OECD, 2017).

Para os estudos de toxicidade aguda, são selecionados roedores, normalmente ratos do sexo feminino, saudáveis e com idade entre 8 e 10, 12 semanas. Se utilizadas fêmeas, estas não podem estar grávidas e devem ser nulíparas. Os animais são observados e todas as mortes e reações adversas, como quaisquer sinais de intoxicação, tremores, convulsões, diarreia, letargia e coma, são registrados em um período de pelo menos 14 dias após administração da substância/artigo de teste. Após o ensaio, todos os animais sobreviventes são sacrificados, e seus corpos passam por autopsia. (OECD, 2001; OECD, 2009; OECD 2017).

#### *4.2.1 Diretrizes da OECD 420 – Toxicidade aguda, oral*

O grupo de animais que passa pelo ensaio recebe dose fixa da substância de teste em valores de 5, 50, 300 e 2000 mg/kg, podendo ser utilizada a dose de 5000 mg/kg, em casos excepcionais, quando se acreditar que há grande probabilidade do resultado ser relevante para a proteção à saúde humana. A substância de teste é administrada por sonda gástrica em dose única ou, em alguns casos, de forma fracionada dentro de um período de 24 horas. Para cada dose testada, são usados 5 roedores. (OECD, 2001).

#### *4.2.2 Diretrizes da OECD 402 – Toxicidade aguda, dérmica*

A substância química é aplicada na pele em doses graduadas, com uma dose por grupo. A aplicação deve compreender pelo menos 10% da área total da pele do corpo do roedor, da forma mais uniforme possível. O produto químico deve ser mantido em contato com a pele do rato, com auxílio de gaze e fita, por 24 horas. São utilizados 2 animais por dose de teste. A dose inicial recomendada é de 200 mg/kg de peso corpóreo, para minimizar o uso dos animais de laboratório e otimizar o estudo. Dependendo do resultado, um novo estudo com mais 2 animais pode ser conduzido para confirmar a classificação. (OECD, 2017).

#### *4.2.3 Diretrizes da OECD 403 – Toxicidade aguda, inalação*

A exposição ao produto químico pode ser dar por via puramente nasal ou através de uma câmara, com uma exposição que deve durar até 6 horas em ratos. Os animais podem ser expostos a gases, vapores, aerossóis ou uma mistura dos mesmos. A distribuição de particulados

deve variar de 1 a 4 µm para permitir que o produto seja exposto a todas regiões relevantes do trato respiratório. Caso esta distribuição não seja possível de ser alcançada, a avaliação de um especialista se faz necessária. Um veículo precisa ser utilizado para que uma concentração e distribuição de partículas apropriadas do produto de teste sejam possíveis, sendo preferível a água. O protocolo tradicional utiliza 3 roedores machos e 3 fêmeas, que são expostos a uma concentração limite ou a 3 valores de concentração do artigo de teste. A seleção da concentração limite depende geralmente de requerimentos regulatórios. No caso do sistema de classificação GHS, são usados para gases, vapores e aerossóis os valores de 20000 ppm, 20 mg/L e 5 mg/L, respectivamente. A norma brasileira vigente, NBR 14725-2 não está atualizada com o Purple Book para o valor limite usado para gases, que é 5000 ppm. O GHS desencoraja teste acima dos valores de concentração limite, por razões de bem estar dos animais. Além disso, a concentração limite só deve ser considerada quando existir grande probabilidade dos resultados possuírem relevância para a proteção à saúde humana. Se menos de 50% de letalidade ocorre na concentração máxima que se pode atingir, não é necessário seguir com o teste. (OECD, 2009).

#### 4.2.4 Métodos QSARs

Além dos métodos tradicionais de ensaio em animais e *in vitro* (células vivas de mamíferos e substratos inertes) existem também os modelos teóricos de estimativa de propriedades moleculares, conhecidos como QSARs. (CRUZ; BARBOSA; PINTO, 2004; VAN LEEUWEN; VERMEIRE, 2007). Esses modelos matemáticos predizem propriedades a partir de características físicas e estruturais de substâncias e misturas, conhecidos como descritores moleculares. As relações estrutura-atividade podem assumir, basicamente, uma das três formas: a de um modelo teórico pautado em princípios físicos fundamentais; de um padrão estatístico empírico, com aplicação de métodos estatísticos a um grupo de produtos químicos de teste; de um método que emprega regras que são baseadas em experiência ou avaliação de um especialista. Os modelos teóricos servem para estimar propriedades físico-químicas ou cinéticas. Métodos estatísticos também apresentam base teórica, mesmo que não sejam derivados de primeiros princípios. (VAN LEEUWEN; VERMEIRE, 2007). Um exemplo desse tipo de modelo é conhecido como abordagem de Hansch, que demonstrou que a atividade biológica de um grupo de produtos químicos dos mesmo gênero, poderiam ser descritas, em geral, por um modelo simples:

$$\log \frac{1}{C_m} = a\pi + bE + cS + \text{constante} \quad \text{- Equação (1)}$$

onde  $C_m$  é concentração molar do componente que produz uma resposta biológica definida,  $\pi$  é um termo de hidrofobicidade, tipicamente o  $\log K_{ow}$  (coeficiente de partição n-octanol/água),  $E$  é um termo eletrônico (descriptor de Hammett) e  $S$  é um termo de efeito estérico. As letras  $a$ ,  $b$  e  $c$  representam coeficientes apropriados. (VAN LEEUWEN; VERMEIRE, 2007).

Para que um método QSAR tenha valor científico e/ou regulatório, é necessário que ele seja validado pela OECD. Para tanto, ele precisa atender a 5 princípios básicos: ter um *endpoint* definido; um algoritmo que não seja ambíguo; um domínio definido de aplicação; medidas apropriadas para garantir adequação, robustez e previsibilidade; avaliar e fornecer, quando possível, uma interpretação mecanística do modelo. (VAN LEEUWEN; VERMEIRE, 2007).

Para a toxicidade aguda, os métodos QSARs tem sido úteis para realizar uma triagem sobre grupos químicos de preocupação, levantar linhas de base para toxicidade de químicos (conhecidas por narcoses), bem como prover informações mecanísticas e suplementares para uma previsão da dose inicial/mínima a ser testada. Para este caso, esta técnica poder ser útil para diminuir o número de animais em testes. (VAN LEEUWEN; VERMEIRE, 2007; KLUVER et. al, 2016).

#### 4.2.5 Estimativa de Toxicidade pela Classificação de Cramer

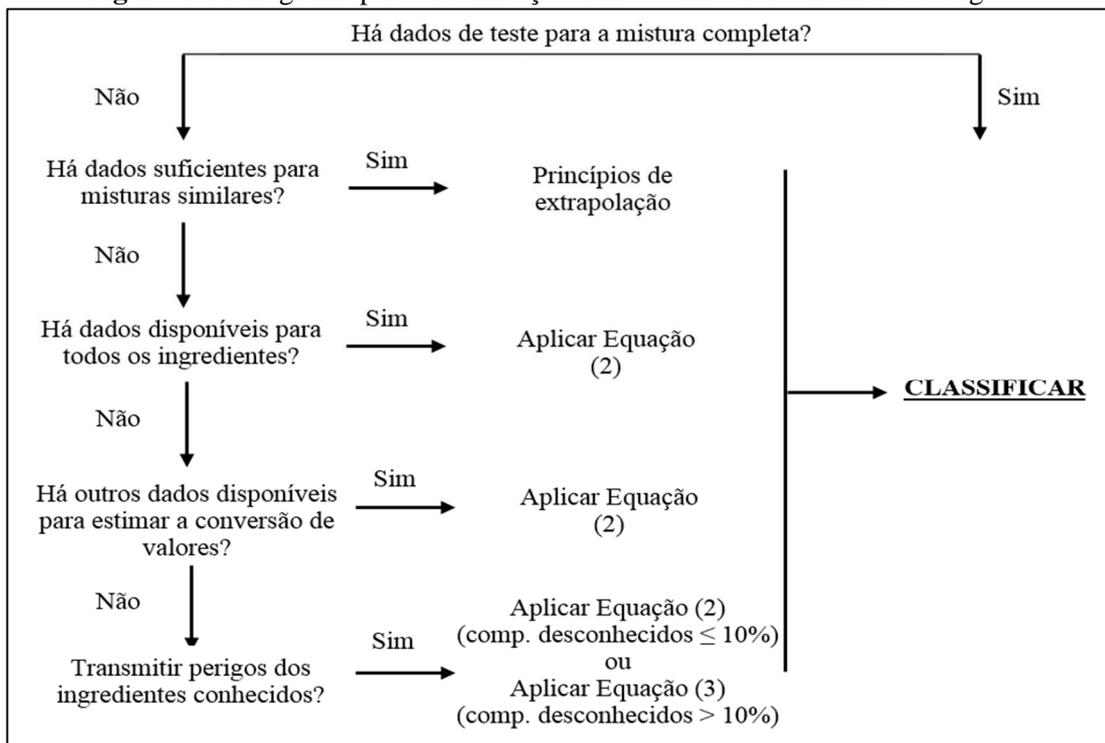
Quando a classificação GHS de algum componente não está disponível, uma opção é utilizar o método de classificação de Cramer (1976). Esse método utiliza a abordagem por árvore de decisão e consiste de 33 perguntas de sim ou não e também de regras. Ao final das perguntas se chega a Classificação Final de Cramer, que se divide em três categorias: I- baixa, II-moderada e III-alta toxicidade. O modelo foi proposto para via de exposição oral, para substâncias orgânicas. Para responder às perguntas e/ou seguir as regras deste processo é necessário ter conhecimento em química e bioquímica, uma vez que é necessário conhecer características estruturais do componente químico. Esse modelo até hoje é empregado em conjuntos com outros modelos para estimativa de toxicidade. Um programa *open source* muito conhecido que utiliza a classificação de Cramer é o Toxtree, criado pela Comissão Europeia. Através da incorporação de árvores de decisão, é possível prever vários tipos de efeitos tóxicos. O Anexo C traz a lista original de perguntas utilizadas na Classificação de Cramer (vide Quadro C.1). (CRAMER; FORD, 1976; BATHIA et. al, 2015).

#### 4.3 TOXICIDADE AGUDA – CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO

As substâncias e/ou misturas ensaiadas para a obtenção de suas respectivas  $DL_{50}$  e/ou  $CL_{50}$ , são classificadas de acordo com as faixas de valores constantes na tabela do Anexo B, que traz também os pontos de estimativa de toxicidade aguda (ETA). Estes pontos são utilizados para estimar a toxicidade aguda de uma mistura com base na classificação GHS de seus ingredientes. Para as categorias 1 e 2, os pontos de ETA são definidos pelos valores inferiores dos respectivos intervalos. Para as categorias de 3 a 5, os pontos de ETA são estabelecidos como cerca de 10% a mais dos valores inferiores dos respectivos intervalos. O ETA é empregado dentro dos princípios de extrapolação para calcular a toxicidade de misturas. A categoria 5 só é empregada quando existem evidências que indiquem que os *endpoints* de toxicidade aguda de um dado componente, se encontram dentro da faixa de valores de 2000-5000 mg/kg peso de corpóreo para  $DL_{50}$  (ou valores equivalentes para  $CL_{50}$ ), ou que existam dados advindos de ensaios em animais ou efeitos tóxicos em seres humanos, que apontem para um possível cenário de perigo a uma população vulnerável. Para outros casos, realizar testes de toxicidade aguda dentro das faixas de categoria 5 é desencorajado. (ONU, 2015).

Para a classificação específica de misturas, se aplica o fluxograma da Figura 1. Os passos do fluxograma são detalhados a seguir.

**Figura 1:** Fluxograma para classificação GHS de misturas – Toxicidade Aguda.



Fonte: ONU, 2015.

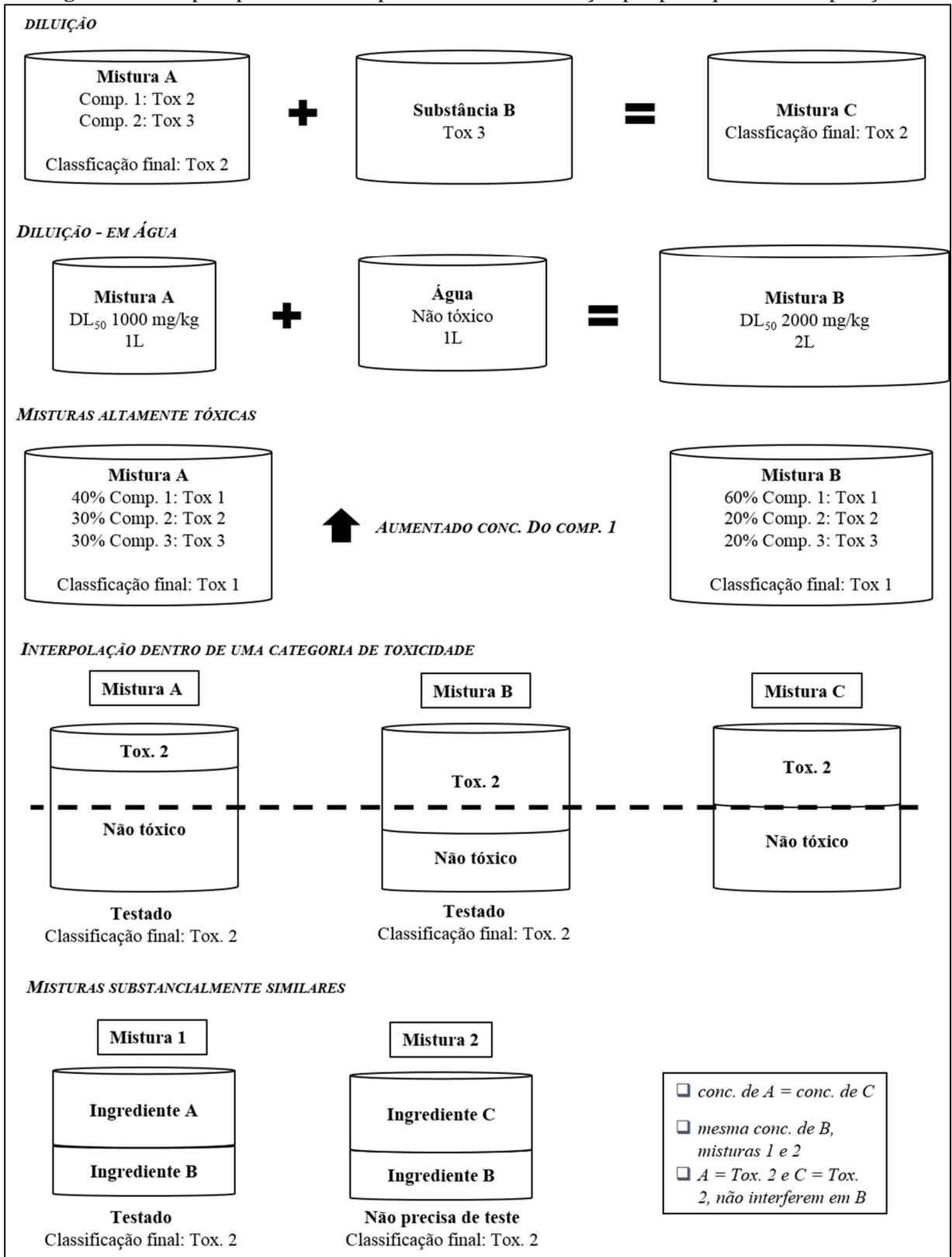
#### 4.3.1 Classificação por Princípios de Extrapolação

Para misturas que não foram testadas, mas para as quais existem dados suficientes sobre seus ingredientes, ou de outras misturas similares que sejam adequadas para caracterizar seus perigos, são aplicáveis os princípios de extrapolação. (ABNT, 2009b). Esta abordagem evita a realização de ensaios adicionais em animais, aproveitando toda a extensão de informação de perigo disponível. Os princípios de extrapolação (ou analogia) que podem ser usados são (ABNT, 2009b):

- *Diluição*: quando um mistura é diluída, se o diluente for classificado com uma categoria igual ou inferior ao ingrediente de menor toxicidade da mistura, a mistura diluída recebe mesma classificação que a mistura original já classificada;
- *Lote*: a toxicidade de um dado lote de uma mistura ensaiada, pode ser atribuída a um outro lote não ensaiado da mesma mistura, caso a produção tenha sido realizada sobre as mesmas condições e fabricante do lote ensaiado;
- *Concentração de misturas altamente tóxicas*: se uma mistura testada é classificada em categoria 1 e a concentração dos ingredientes mais altamente tóxicos (de cat. 1) aumentam, a mistura continua classificada na mesma categoria;
- *Interpolação dentro de uma categoria de perigo*: havendo 3 misturas, A, B e C, onde estas 3 misturas possuem os mesmos ingredientes, e tendo as misturas A e B sido testadas e classificadas dentro da mesma categoria, uma mistura C que possui os mesmos ingredientes toxicológicos em concentração intermediária a A e B, é classificada na mesma categoria destas últimas;
- *Misturas substancialmente similares*: havendo duas misturas, A + B e C + B, sendo a concentração de B a mesma em ambas as misturas e a concentração do componente A igual a de C, tendo sido classificada a mistura A + B, a mistura C + B também pode ser classificada na mesma categoria de perigo, desde os dados toxicológicos disponíveis de A e C sejam significativamente equivalentes, ou seja, que estejam na mesma categoria de perigo e não afetem toxicidade de B;
- *Aerossois*: para uma mistura em forma de aerossol, quando houver dado de classificação desta mistura em forma não-aerossol, a mesma categoria se aplica para as vias oral e dérmica. A via de inalação precisa ser considerada de maneira separada.

A Figura 2 ilustra processos de classificação pelos princípios de extrapolação fornecendo alguns exemplos.

**Figura 2:** Exemplos para ilustrar os processos de classificação por princípios de extrapolação.



Fonte: autoria própria, 2019.

#### 4.3.2 Classificação de Misturas por Equação de Aditividade

Quando existem dados disponíveis para todos os ingredientes de uma mistura, é possível calcular a ETA da mistura, considerando-se que (ABNT, 2009b):

- Todos os ingredientes com toxicidade aguda conhecida, independentemente de sua categoria, devem ser incluídos no cálculo;
- Os ingredientes que não são tóxicos devem ser ignorados. Por exemplo, a água, açúcar, etc;
- Ignorar ingredientes que possuam dados procedentes de testes de dose limite, que estejam em limiar superior da categoria 4 e que não demonstrem indícios de toxicidade aguda.

A ETA é calculada, neste caso, de acordo com a Equação (2) abaixo, onde  $C_i$  é a concentração do ingrediente  $i$ ,  $ETA_i$  é a estimativa de toxicidade aguda do ingrediente  $i$ , e  $n$  é o número de ingredientes, de modo que  $i$  vai de 1 a  $n$ . (ABNT, 2009b).

$$\frac{100}{ETA_{mistura}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i} \text{ - Equação (2)}$$

A Figura 3 mostra um exemplo de como é calculado o ETAm de uma mistura a partir de dados sobre a concentração de ingredientes perigosos presentes (considerando o valor de intervalo superior) e valores de DL<sub>50</sub>/CL<sub>50</sub>, que podem ser extraídos do capítulo 11 de FISPQs. Neste exemplo o material acaba sendo classificado em categoria 5.

**Figura 3:** Exemplo de cálculo de ETAm.

<p>etilbenzeno            conteúdo_ (m/m): &gt;= 7 % - &lt; 10 %            número-CAS: 100-41-4            Número CE: 202-849-4            Número INDEX: 601-023-00-4</p> <p>Asp. Tox.: Cat. 1            Flam. Liq.: Cat. 2            Acute Tox.: Cat. 4 (Inalação-vapor)            Acute Tox.: Cat. 5 (oral)            STOT RE (Aparelho auditivo): Cat. 2            Aquatic Acute: Cat. 2            Aquatic Chronic: Cat. 3            H225, H332, H303, H304, H373, H412, H401</p> <p><b>CL<sub>50</sub> = 17,2 mg/L por vapores</b></p>	➔	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>etilbenzeno</th> <th>4-metil-2-pentanona</th> <th>xileno</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\frac{100}{ETA_m} = \sum_n</math></td> <td><math>\frac{9,99}{17,2}</math></td> <td><math>+</math> <math>\frac{19,99}{12,29}</math></td> <td><math>+</math> <math>\frac{49,99}{29}</math></td> </tr> <tr> <td><math>\frac{100}{ETA_m} =</math></td> <td>0,581</td> <td><math>+</math> 1,626</td> <td><math>+</math> 1,724</td> </tr> <tr> <td><b>ETA<sub>m</sub> =</b></td> <td colspan="3"><b>25,439</b></td> </tr> </tbody> </table>		etilbenzeno	4-metil-2-pentanona	xileno	$\frac{100}{ETA_m} = \sum_n$	$\frac{9,99}{17,2}$	$+$ $\frac{19,99}{12,29}$	$+$ $\frac{49,99}{29}$	$\frac{100}{ETA_m} =$	0,581	$+$ 1,626	$+$ 1,724	<b>ETA<sub>m</sub> =</b>	<b>25,439</b>		
		etilbenzeno	4-metil-2-pentanona	xileno														
$\frac{100}{ETA_m} = \sum_n$		$\frac{9,99}{17,2}$	$+$ $\frac{19,99}{12,29}$	$+$ $\frac{49,99}{29}$														
$\frac{100}{ETA_m} =$	0,581	$+$ 1,626	$+$ 1,724															
<b>ETA<sub>m</sub> =</b>	<b>25,439</b>																	
<p>4-metil-2-pentanona            conteúdo_ (m/m): &gt;= 15 % - &lt; 20 %            número-CAS: 108-10-1            Número CE: 203-550-1            Número INDEX: 606-004-00-4</p> <p>Flam. Liq.: Cat. 2            Acute Tox.: Cat. 4 (Inalação-vapor)            Eye Dam./Irrit.: Cat. 2A            STOT SE: Cat. 3 (Irritante para o sistema respiratório)            H225, H319, H332, H335</p> <p><b>CL<sub>50</sub> = 12,29 mg/L por vapores</b></p>																		
<p>xileno            conteúdo_ (m/m): &gt;= 30 % - &lt; 50 %            número-CAS: 1330-20-7            Número CE: 215-535-7            Número INDEX: 601-022-00-9</p> <p>Asp. Tox.: Cat. 1            Flam. Liq.: Cat. 3            Acute Tox.: Cat. 5 (Inalação-vapor)            Acute Tox.: Cat. 5 (oral)            Skin Corr./Irrit.: Cat. 2            Eye Dam./Irrit.: Cat. 2B            STOT SE: Cat. 3 (Irritante para o sistema respiratório)            STOT RE (Sistema nervoso central, fígado, Rins): Cat. 2            Aquatic Acute: Cat. 2            Aquatic Chronic: Cat. 3            H228, H320, H315, H333, H303, H304, H335, H373, H412, H401</p> <p><b>CL<sub>50</sub> = 29 mg/L por vapores</b></p>																		

Fonte: Figura com base em dados de uma FISPQ (BASF).

Quando não há dados disponíveis para um ingrediente da mistura, mas existem dados disponíveis que possam ser usados para a derivação de um valor de conversão, a Equação (2) pode ser usada. Neste caso pode-se avaliar a possibilidade de extrapolação entre ETAs oral, dérmica ou de inalação ou mesmo considerar testes ou evidências sobre efeitos tóxicos em humanos ou animais mas que não fornecem dose letal. Uma outra possibilidade é utilizar dados de substâncias análogas, com base nas relações estrutura-atividade, QSARs. (ONU, 2015)

Quando há um ingrediente acima de 1% na mistura para o qual não existe nenhuma informação relacionada a sua toxicidade, a mistura não vai possuir uma ETA definitiva. No entanto, ainda sim, é possível calcular uma ETA com base nos componentes com toxicidade conhecida. Para uma concentração menor ou igual a 10% de ingredientes com toxicidade desconhecida, aplica-se a Equação (2). (ABNT, 2009b). Caso contrário, a Equação (3) deve ser aplicada. Nestes casos, uma menção é utilizada na FISPQ e/ou rótulo do produto químico para informar o percentual de ingredientes com toxicidade desconhecida na mistura. (ABNT, 2009b).

$$\frac{100 - \sum_n C_{comp. desconhecido}}{ETA_{mistura}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i} - \text{Equação (3)}$$

## 5. ANÁLISE DE RISCO GPS

Um primeiro conceito importante é diferenciação entre perigo e risco. O perigo é uma propriedade inerente a um componente químico que apresenta potencial para causar um efeito adverso a um organismo ou sistema a ele exposto. Já o risco estabelece a probabilidade deste efeito adverso ocorrer, considerando, além do perigo, a exposição ao componente. (ICCA, 2014).

A Análise de Risco GPS é um tipo de avaliação de risco elaborada pelo ICCA à luz da iniciativa GPS, que é uma abordagem estratégica para a gestão internacional de produtos químicos das Nações Unidas. O GPS também faz parte da carta global do Programa Atuação Responsável. O sistema é pautado segundo as melhores práticas internacionalmente aceitas. Em sua essência, essa análise apresenta princípios básicos para a avaliação de substâncias isoladas, mas pode ser empregada para misturas, dependendo do cenário, dos tipos de dados disponíveis e informações relacionadas ao modo de ação de cada componente. As informações contidas nesta subseção foram obtidas através do livro *Estratégia Global para Produtos Químicos: Guia do ICCA para Análise de Risco de Produtos* (ICCA, 2014). A Análise de Risco GPS é composta de 8 etapas, que estão ilustradas no fluxograma da Figura 4.

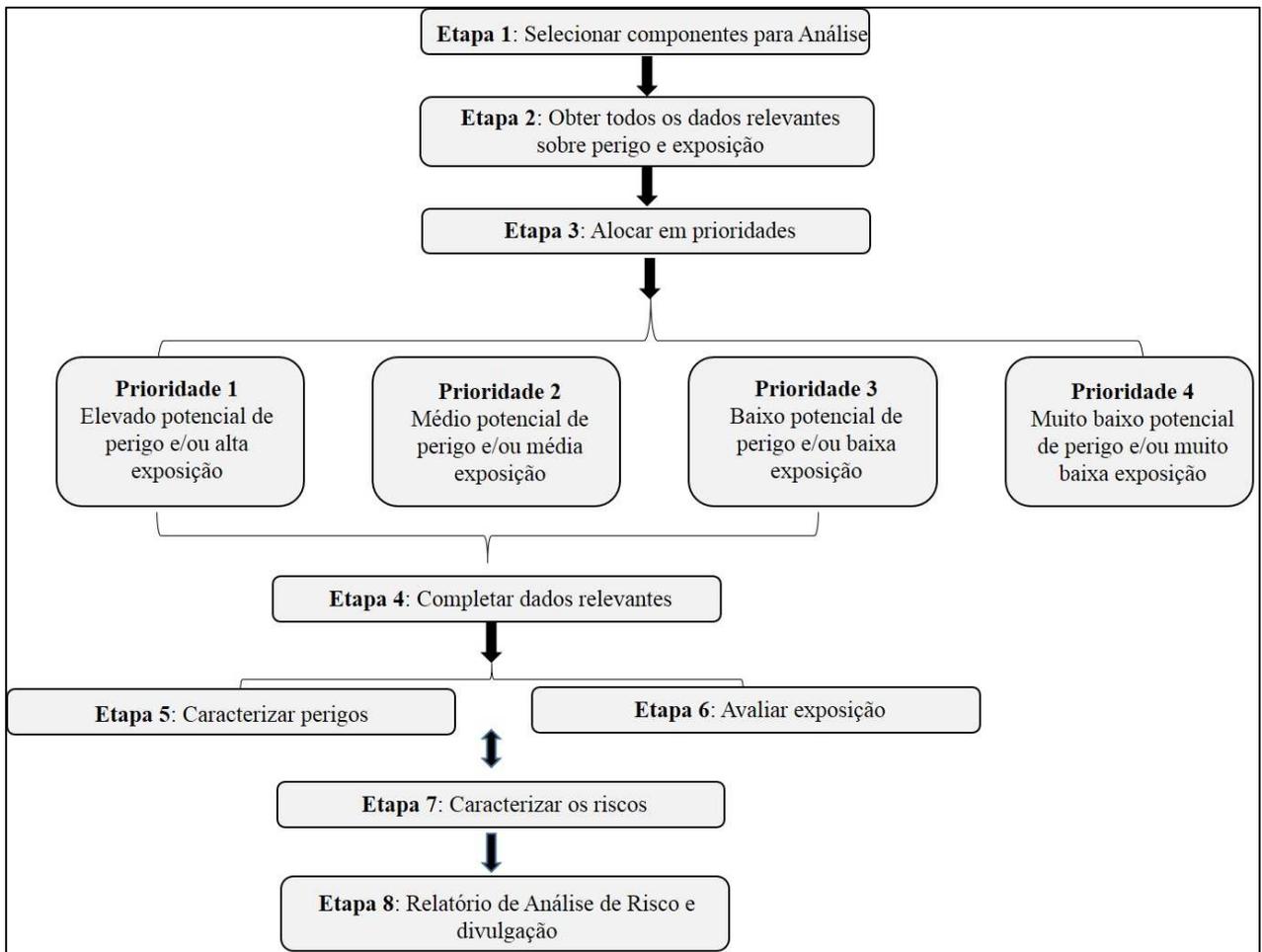
### 5.1 ETAPAS DE 1 A 8

A primeira etapa do processo consiste na realização de um inventário químico, com realização de triagem para verificar se alguns produtos podem ser desconsiderados. Os produtos que apresentarem ameaças à saúde humana e meio ambiente, sempre devem ser considerados. No caso de um empresa, produtos comercializados e transportados externamente a unidade produtiva que ultrapassem 10 toneladas ao ano são relevantes. Basicamente, a aplicação é para produtos químicos industriais. Estão isentos deste tipo de análise produtos que sejam: ingredientes farmacêuticos ativos; produtos que são cobertos por regulamentações específicas: agroquímicos, biocidas, cosméticos e produtos de nutrição; produtos de uso militar; intermediários não isolados; produtos químicos de P&D; resíduos. (ICCA, 2014).

Na segunda etapa do processo, é necessário coletar informações disponíveis para que seja possível priorizar as substâncias e misturas dentro das prioridades da Etapa 3. Os tipos de dados necessários compreendem os parâmetros-padrão, informação de perigo e informações/condições sobre exposição. Os parâmetros-padrão consistem de informações gerais sobre a identidade do produto químico, como por exemplo: nome comum e/ou IUPAC;

composição; peso molecular; número CAS da mistura, se disponível, ou de seus componentes; utilização ou uso esperado; vias de exposição; propriedades físico-químicas (que são encontradas nas FISPQs). Para as informações de perigo, é necessário levantar a classificação GHS e os *endpoints* de perigo aplicáveis. Para as condições sobre exposição, é necessário: levantar características do produto (como quantidade, embalagem); onde o produto é usado; quais as condições operacionais e as medidas de gerenciamento de risco (por exemplo, ventilação, método de manipulação); características ambientais (como ambiente do entorno). (ICCA, 2014).

**Figura 4:** Etapas da Análise de Risco GPS.



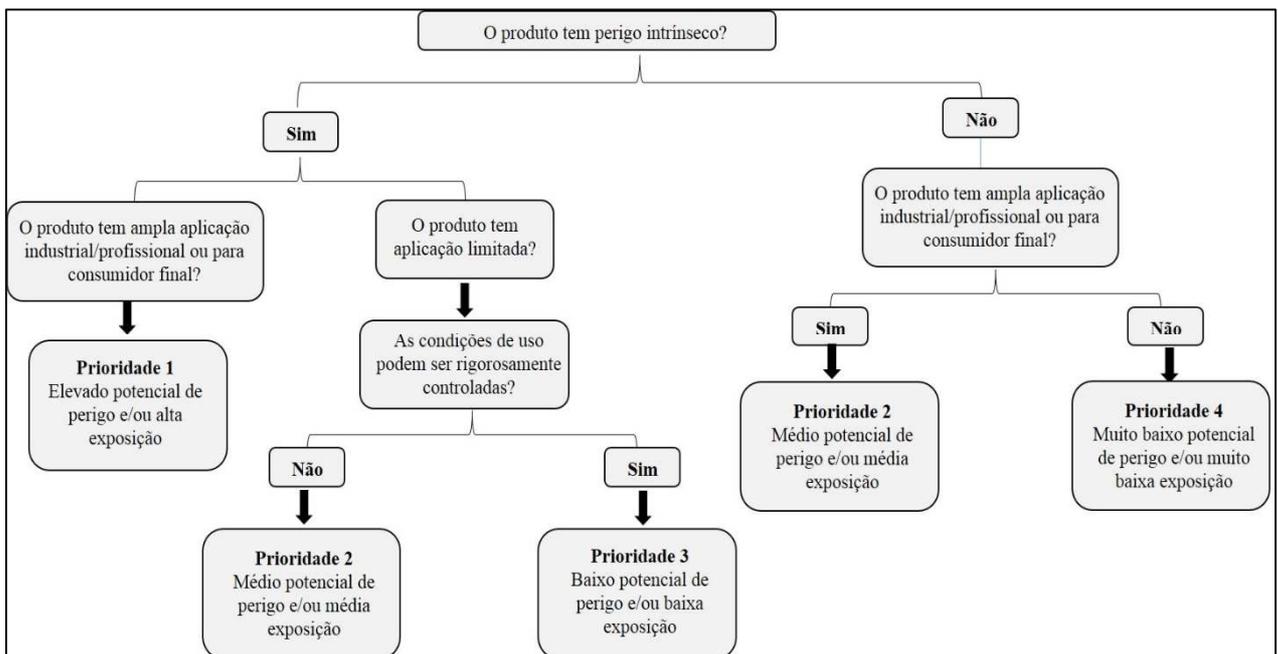
Fonte: ICCA, 2014.

Na etapa 3 as informações obtidas nas anteriores são empregadas para identificar se a substância (ou mistura) possui perigo intrínseco, para identificar seu uso, disseminação e o controle de exposição e, por fim, alocar o produto em alguma prioridade (vide Figura 2, etapa 3). O propósito desta etapa, como sua identificação sugere, é decidir qual produto deve ser

analisado primeiro. Os produtos que são alocados dentro das Prioridades 1 e 2 precisam de mais informações para que a análise possa ser concluída e podem ser necessárias medidas adequadas para reduzir o risco. Produtos alocados em Prioridade 3, requerem uma análise de risco limitada e precisam de poucos dados. Os alocados em Prioridade 4, em geral envolvem substâncias e misturas consideradas não perigosas no GHS, e precisam apenas dos parâmetros-padrão acrescentada a informação sobre baixo potencial de irritação cutânea e ocular para exposição acidental. A Figura 5 mostra de forma clara como classificar os produtos dentro das Prioridades. (ICCA, 2014).

Nem sempre a etapa 2 fornecerá todas as informações necessárias para que a análise de risco prossiga. Quando este é o caso, na etapa 4 é coletado um conjunto de informações básicas. Por exemplo, se um produto tem potencial elevado como irritante aos olhos/pele, é necessário levantar os dados que caracterizam esse *endpoint*. Pode ser que seja necessário extrapolar dados ou mesmo realizar testes adicionais. (ICCA, 2014).

**Figura 5:** Etapa 3 – Alocação de Produtos em Prioridades.



Fonte: ICCA, 2014.

A abordagem clássica para a caracterização de perigo é conhecida como MOS/MOE. A primeira etapa é identificar os descritores de dose para cada *endpoint* de perigo considerado, tais como DL<sub>50</sub>/CL<sub>50</sub>, NOAEL e NOEL. A maior parte dos efeitos adversos à saúde, só ocorrem se a substância/mistura ou seus metabólitos atingirem a dose limiar ao tecido ou órgão atingido. Para o estabelecimento desta dose limiar, é em geral necessário analisar resultados de testes em

animais e formular o NOAEL. Estes se originam de teste de toxicidade subaguda, subcrônica, crônica e reprodutiva. O NOAEL é a mais alta dose ou concentração de uma substância aplicada em um dado teste para a qual não foi observado nenhum efeito adverso estatisticamente significativo. (ICCA, 2014).

Um ponto de partida (POD) precisa ser definido, podendo ser o NOAEL. No entanto, é preciso ajustar esse valor aplicando-se os fatores de avaliação (AF) adequados. Em alguns casos, os dados do NOAEL precisam ser ligeiramente adaptados por conta de diferenças nas condições de exposição e razões metabólicas entre animais e humanos. Esse ajuste se traduzirá em um fator a ser multiplicado ao POD. O conhecimento de um especialista é aplicável, sobretudo, nesta etapa. (ICCA, 2014).

Na etapa 6, de análise de exposição (externa), são modelados e analisados cenários de exposição ao produto. O potencial de exposição varia com o local, público e processo. É preciso examinar todo o ciclo de vida do produto, considerar a exposição a trabalhadores, consumidores e meio ambiente. Precisam ser levantadas as informações sobre as condições operacionais típicas (como instalações), estabelecer um cenário de exposição para cada aplicação e estimar a exposição em cada cenário. Neste processo é importante considerar todas as medidas de gestão de risco já implantadas (como EPIs, exaustão/ventilação). (ICCA, 2014).

Na etapa 7, é conduzida a caracterização de risco, com o cálculo da Margem de Segurança (MOS), que é diferença entre o nível de exposição e o NOAEL. Em outras palavras, a MOS é a razão dos resultados dos efeitos adversos e a avaliação de exposição, e pode ser calculada da seguinte maneira (ICCA, 2014):

$$\frac{\text{NOAEL (mg/kg peso corpóreo/dia)}}{\text{Exposição(mg/kg peso corpóreo/dia)}} = \text{MOS} - \text{Equação (4)}$$

Os critérios para avaliação da MOS são:

- MOS > 100, não há considerações adicionais;
- MOS < 100, existe preocupação e é preciso refinar a análise ou controlar exposições;
- MOS em torno de 1, é preciso refinar a análise ou controlar exposições;
- MOS < 1, existe grande preocupação, medidas diretas são exigidas.

Quando não há considerações adicionais, novos testes e novas medidas para redução de risco não são necessários. Quando existe preocupação, podem ser necessárias informações adicionais para se revisar a análise de risco, especial as etapas 5 e 6. Quando existe grande preocupação, mais informações precisam ser obtidas e/ou implantadas medidas de redução de risco prioritariamente e, após esta implantação, é realizada nova caracterização de risco. As medidas de gerenciamento de risco incluem (ICCA, 2014):

- Comunicação de risco: utilizar Matriz de Perigo, FISPQ;
- Medidas de higiene ocupacional e biomonitoramento: levantar os limites de exposição ocupacional e realizar medições em ambiente de trabalho;
- Treinamentos: como manusear os produtos de forma segura, quais EPIs utilizar, como agir em casos de acidente;
- Instruções de segurança: fornecer instruções específicas para manipulação segura;
- Substituição: substituir um produto muito perigoso por um de perigo mais brando;
- Auditorias: auditorias de Atuação Responsável;
- Redução: reduzir a quantidade do produto perigoso.

A última etapa, a etapa 8, corresponde a documentação dos resultados, que deve ser transparente e, em geral, é interna e restrita, por exemplo, a empresa que realizou essa avaliação.

A documentação deve resumir os seguintes pontos (ICCA, 2014):

- Critérios adotados para a priorização da substância ou mistura;
- Informações coletadas sobre o perigo e resultado da caracterização do perigo;
- Informações e resultado da avaliação da exposição
- Resultado final da análise de risco
- Medidas de gerenciamento de risco implantadas ou a implantar

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas seções anteriores foi possível fornecer um panorama sobre como funciona a identificação de perigos intrínsecos e a Análise de Risco que são aplicáveis aos produtos químicos. Cabe nesta subseção algumas discussões adicionais, bem como um fechamento.

### 6.1 DISCUSSÃO - CLASSIFICAÇÃO GHS

Apesar da proposta do GHS ser a de harmonização da classificação de perigo de produtos químicos no mundo, o real cenário não se traduz deste modo. No momento da aplicação do sistema, as autoridades competentes dos países que o aplicam, o fazem de acordo não apenas com o que consta no livro, mas também levando-se em conta o seu entendimento e interpretação em relação ao que está escrito, o que de fato é relevante para ser aplicado, bem como as especificidades regulatórias de cada país. No Brasil, por exemplo, a implementação do GHS está de acordo com o livro *Purple Book* da 1ª Revisão (2005). Este na verdade já está em sua 7ª Revisão (de 2017). Durante o período de estágio, onde foi possível acompanhar reuniões do CB-10, SESAMA, verificou-se que uma nova norma será publicada entre o final de 2018 e o início de 2019, que estará de acordo com a Revisão 6ª do *Purple Book*. Ainda assim, atualmente, isso implica em diferentes valores de corte/limite de concentração usados para classificar misturas, por exemplo, e que originam discrepâncias de classificação e rotulagem de materiais. Acrescido a isso, nem todas as regiões o mundo, tal como o Brasil, adotam as categorias 4 e 5 de algumas classes de perigo. Pegando como exemplo a classe de Toxicidade aguda, no Brasil são adotadas 5 categorias, enquanto que no CLP (GHS da Europa), são adotadas apenas 4 categorias, por conta da restrição e redução de testes com animais de laboratório, que é requisito legal. Um outro ponto que pode significar grande atraso para o Brasil, é o fato de que na norma atual, não existem citações ou aberturas para se considerar métodos como o QSAR.

Nem todos os países do mundo adotam o GHS. No Chile, por exemplo, existem legislações específicas que identificam apenas algumas classes de perigo e adotam o sistema Diamante de Hommel. (AYALA; PABLO, 2018). Apenas a partir de 2017 o país deu passos significativos para a implementação do GHS. (CHEMICAL WATCH, 2017). Em alguns lugares, especialmente em países subdesenvolvidos, por conta de uma falta ou uma precária regulamentação na área de produtos químicos, a qualidade e a informação sobre os perigos dos materiais fica bastante prejudicada. No estágio da BASF, foi possível notar isso muito

claramente, pelo intenso contato com fornecedores e empresas de vários países do mundo, em especial países da América do Sul.

## 6.2 DISCUSSÃO - ANÁLISE DE RISCO

A Análise de Risco GPS do ICCA foi criada para ser uma proposta que atendesse às demandas regulatórias e sobre segurança de produtos e processos dentro das empresas químicas. Além disso, a ideia era trazer um passo a passo conciso e simples para ser aplicado, especialmente em empresas de pequeno e médio porte. No entanto, essa análise se apresenta complexa para ser realizada com a profundidade adequada, gerando dados e informações confiáveis. Em muitos momentos, se faz necessária a atuação e o conhecimento de especialistas em toxicologia.

Para que seja possível realizar todas as etapas, são necessárias ferramentas computacionais, que modelem, por exemplo, os cenários de exposição, bem como extensa fonte de dados para prover todas as informações que são requeridas nas 8 etapas. É certamente um processo bem custoso e que envolve grande expertise para ser realizado.

Adicionalmente, nem sempre as fontes que podem ser usadas para se levantar informações pertinentes à Análise de risco, estão disponíveis. As FISPQs de muitas empresas no Brasil (e não somente no Brasil) tem qualidade de informação duvidável. Durante o período de estágio, em atividades de verificação e acompanhamento de FISPQs de fornecedores, foi possível identificar que ainda existe grande debilidade neste assunto. Estabelecer um sistema adequado de gestão de segurança, em geral, é algo custoso e, nem todas as empresas do ramo químico, podem ou mesmo querem investir nessa área. É necessário que os ministérios governamentais e outros órgão competentes, reforcem as fiscalizações e cobranças sobre esse tema.

## 6.3 GERAL

Através da experiência do estágio curricular e a pesquisa realizada, foi possível levantar o cenário de como é feita a Identificação de Perigos Intrínsecos dos materiais, de acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado, GHS. Através de estudo de caso, com a aplicação para a classe de perigo de toxicidade aguda para misturas, foi possível entender como ocorre o processo de classificação e quais os critérios empregados. Conclui-se neste caso que, apesar de ensaios em animais serem desencorajados, para alguns *endpoints* de perigo, esses testes ainda

são considerados necessários pela própria OECD. Apesar disso, métodos alternativos, que envolvem modelagens matemáticas e sistemas informativos, já podem ser empregados para investigação de doses iniciais/mínimas que possam ser relevantes, bem como para triar certos grupos de produtos químicos que podem se apresentar como preocupantes do ponto de vista de saúde humana e meio ambiente. Também foi apresentado brevemente o método de Classificação de Cramer, que apesar de ser antigo, encontra aplicação até hoje, incluindo em softwares que fazem estimativas de efeitos tóxicos, como o Toxtree da Comissão Europeia.

Os princípios de extrapolação também são muito úteis para se evitar ensaios desnecessários e rapidamente se chegar a uma classificação para uma mistura, que pode ser complexa. No entanto, uma classificação GHS mais precisa depende da informação sobre a classificação dos componentes que formam a mistura e estão acima de 1%. Pelo norma brasileira NBR 14725-4, seguindo recomendação do GHS, as empresas são obrigadas a mencionar todos os ingredientes perigosos no capítulo 3 das FISPQs. (ABNT, 2009c). Porém, como muitas empresas possuem qualidade de dados insuficientes, e por vezes até duvidosas, existe uma lacuna nesse tema, que só pode diminuir com a maior conscientização de toda a sociedade sobre a importância da promoção da segurança e saúde humana e do meio ambiente, bem como com intensificação de fiscalizações.

Com relação a Análise de Risco GPS, ela se mostra ainda muito complexa para ser aplicada ao contexto de pequenas e médias empresas do setor no Brasil. Por vezes, as etapas do processo necessitam de uma avaliação de um especialista, bem como da geração e levantamento de uma enorme quantidade de dados, e de softwares para cálculos específicos. Entende-se que esses recursos são ainda, em geral, escassos.

## 7. REFERÊNCIAS

ANVISA. **Consulta Pública nº 262, de 10 de outubro de 2016.** Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2858730/CONSULTA+P%C3%A9BLICA+N+262+GG+TOX.pdf/e01d7f65-5f83-482e-b1e3-685560a029fd>>. Acesso em: 30 mar. 2019.

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). **ABNT NBR 14725-1: Produtos Químicos – Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 1: Terminologia.** Rio de Janeiro: ABNT, 2009a.

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). **ABNT NBR 14725-2: Produtos Químicos – Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 2: Sistema de Classificação de Perigo.** Rio de Janeiro: ABNT, 2009b.

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). **ABNT NBR 14725-3: Produtos Químicos – Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 3: Rotulagem.** Rio de Janeiro: ABNT, 2012.

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). **ABNT NBR 14725-4: Produtos Químicos – Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. Parte 4: Ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ).** Rio de Janeiro: ABNT, 2009c.

ABIQUIM. **O que é o GHS? Sistema Harmonizado Globalmente para a Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos.** São Paulo: ABIQUIM/DETEC, 2005.

ABIQUIM. **Atuação Responsável.** Disponível em: < <https://abiquim.org.br/programas>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

AYALA, S.; PABLO, J. Nov. 2018. **Propuesta para la elaboración de un programa de gestión ambiental en base a los requisitos de la norma ISO 14.001 para el uso y almacenamiento de insumos peligrosos en una planta de tratamiento de aguas servidas.** Universidad de Chile. Disponível em: <[http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/152\\_816/Juan%20Pablo%20Silva.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/152_816/Juan%20Pablo%20Silva.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 30 mar. 2019.

BHATIA, S.; SCHULTZ, T.; ROBERTS, D.; SHEN, J.; KROMIDAS, L.; API, A. M. Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment, **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 71, p. 52-62, 2015.

CHEMICAL WATCH. Dez. 2017. **Costa Rica, Chile release details of GHS implementation.** Chemical Watch. Disponível em: < <https://chemicalwatch.com/62477/costa-rica-chile-release-details-of-ghs-implementation>>. Acesso em: 30 mar. 2019.

COMISSÃO EUROPEIA, **Animals used for scientific purposes: Replacement, Reduction and Refinement – the "Three Rs".** Out. 2018. Disponível em: < [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/3r/alternative\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/3r/alternative_en.htm)>. Acesso em: 07 mar. 2019.

CRAMER, G.M.; FORD, R.A. Estimation of Toxicity Hazard – A Decision Tree Approach, **Food and Cosmetics Toxicology**, v. 16, n. 3, p. 255-276, 1976.

CRUZ, A. S.; BARBOSA, M. L.; PINTO, T. J. A. Teste in vitro como alternativa aos testes in vivo de Draize. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 63, n. 1, p. 1-9, 2004.

DELMAS, M.; MONTIEL, I. The Diffusion of Voluntary International Management Standards: Responsible Care, ISO 9000, and ISO 14001 in the Chemical Industry, **The Policy Studies Journal**, v. 36, n. 1, p.65-93, 2008.

HOWARD, J.; NASH, J.; EHRENFELD, J. Industry Codes as Agents of Change: Responsible Care Adoption by US Chemical Companies, **Business Strategy and the Environment**, v.8, p.281-295, set. 1999.

INTERNATIONAL COUNCIL OF CHEMICAL ASSOCIATIONS (ICCA). **Estratégia Global para Produtos Químicos: Guia do ICCA para Análise de Risco de Produtos Químicos**. São Paulo: ABIQUIM, 2014.

KING, A. A.; LENOX, M.J. Industry Self-Regulation without Sanctions: The Chemical Industry's Responsible Care Program, **Academy of Management Journal**, v.43, n. 4, p. 698-716, ago. 2000.

KLUVER, N.; VOGS, C.; ALTENBURGER, R.; ESCHER, B. I.; SCHOLZ, S. Development of a general baseline toxicity QSAR model for the fish embryo acute toxicity test, **Chemosphere**, v. 160, p. 164-173, 2016.

MIHAILIDOU, E. K.; ANTONIADIS, K. D.; ASSAEL, M. J. The 319 Major Industrial Accidents Since 1917, **International Review of Chemical Engineering**, v. 4, n. 6, p. 529-540, nov. 2012.

MINISTÉRIO DA ECONOMIA. **NR 26 – Sinalização de Segurança**. maio 2011. Disponível em: <<http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR26.pdf>>. Acesso em 26 fev. 2019.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Decreto nº 2.657, de 3 de Julho de 1998**. jul. 1998. Disponível em: <[http://www.mma.gov.br/estruturas/sqa\\_p2r2\\_1/\\_arquivos/106\\_legislacao\\_09122008091448.pdf](http://www.mma.gov.br/estruturas/sqa_p2r2_1/_arquivos/106_legislacao_09122008091448.pdf)>. Acesso em: 25 fev. 2019.

OECD. **Test No. 402: Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure**, OECD Guideline for Testing Chemicals – 420, 2017.

OECD. **Test No. 403: Acute Inhalation Toxicity**, OECD Guideline for Testing Chemicals – 420, 2009.

OECD. **Test No. 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure**, OECD Guideline for Testing Chemicals – 420, 2001.

ONU. **Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)**. Nova Iorque e Genebra: UNITED NATIONS, 2015.

VAN LEEUWEN, C. J.; VERMEIRE, T. G. **Risk Assessment of Chemical: An Introduction**. 2ª Edição. Bilthove (Nova Zelândia): Springer, 2007.

VARMA, R.; VARMA, D. R. The Bhopal Disaster of 1984. **Bulletin of Science, Technology & Society**, v. 25, n. 1, p. 37-45, 2005.

## ANEXO A – CLASSES DE PERIGO E PICTOGRAMAS

**Quadro A.1:** Classes de Perigo da norma NBR 14725-3 vigente.

Perigos Físicos	Perigos à Saúde Humana	Perigos ao Meio Ambiente
Explosivos	Toxicidade aguda - Oral	Perigoso ao ambiente aquático – Agudo
Gases Inflamáveis	Toxicidade aguda - Dérmica	Perigoso ao ambiente aquático – Crônico
Aerossóis	Toxicidade aguda - Inalação	Perigoso à camada de ozônio
Gases oxidantes	Corrosão/irritação à pele	-
Gases sob pressão	Lesões oculares graves/irritação ocular	-
Líquidos inflamáveis	Sensibilização respiratória	-
Sólidos Inflamáveis	Sensibilização à pele	-
Substâncias e misturas autorreativas	Mutagenicidade em células germinativas	-
Líquidos pirofóricos	Carcinogenicidade	-
Sólidos pirofóricos	Toxicidade à reprodução	-
Substâncias e misturas sujeitas a auto aquecimento	Toxicidade para órgãos-alvo específicos – Exposição única	-
Substâncias e misturas que, em contato com a água, emitem gases inflamáveis	Toxicidade para órgãos-alvo específicos – Exposição repetida	-
Líquidos oxidantes	Perigo por aspiração	-
Sólidos oxidantes	-	-
Peróxidos orgânicos	-	-
Corrosivo para os metais	-	-

Fonte: ABNT, 2012.

**Figura A.1:** Pictogramas de Perigo do GHS.

<b>Bomba explodindo</b>	<b>Chama</b>	<b>Chama sobre círculo</b>
		
<b>Cilindro de gás</b>	<b>Corrosão</b>	<b>Crânio e ossos cruzados</b>
		
<b>Ponto de exclamação</b>	<b>Perigo à saúde</b>	<b>Meio ambiente</b>
		

Fonte: ONU, 2015.

## ANEXO B – FAIXA DE VALORES E PONTOS DE ETA

**Quadro B.1:** Faixa de valores experimentais de toxicidade aguda, para classificação GHS e pontos de ETA.

Toxicidade Aguda	Categorias de classificação e faixa de valores para toxicidade aguda (experimental)	Valores estimados da conversão da toxicidade aguda
<b>Oral, DL<sub>50</sub></b> (mg/kg peso corpóreo)	0 < Categoria 1 ≤ 5 5 < Categoria 2 ≤ 50 50 < Categoria 3 ≤ 300 300 < Categoria 4 ≤ 2000 2000 < Categoria 5 ≤ 5000	0,5 5 100 500 2500
<b>Dérmica, DL<sub>50</sub></b> (mg/kg peso corpóreo)	0 < Categoria 1 ≤ 50 50 < Categoria 2 ≤ 200 200 < Categoria 3 ≤ 1000 1000 < Categoria 4 ≤ 2000 2000 < Categoria 5 ≤ 5000	5 50 300 1100 2500
<b>Inalação – Gases, CL<sub>50</sub></b> (ppmV)	0 < Categoria 1 ≤ 100 100 < Categoria 2 ≤ 500 500 < Categoria 3 ≤ 2500 2500 < Categoria 4 ≤ 20000 Categoria 5	10 100 700 4500
<b>Inalação – Vapores, CL<sub>50</sub></b> (mg/L)	0 < Categoria 1 ≤ 0,5 0,5 < Categoria 2 ≤ 2,0 2,0 < Categoria 3 ≤ 10,0 10,0 < Categoria 4 ≤ 20,0 Categoria 5	0,05 0,5 3 11
<b>Inalação - Poeiras/névoas, CL<sub>50</sub></b> (mg/ L)	0 < Categoria 1 ≤ 0,05 0,05 < Categoria 2 ≤ 0,5 0,5 < Categoria 3 ≤ 1,0 1,0 < Categoria 4 ≤ 5,0 Categoria 5	0,005 0,05 0,5 1,5

Fonte: ONU, 2015.

## ANEXO C – REGRAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE CRAMER

**Quadro C.1:** Regras para Classificação de Cramer.

Nº da Regra	Título da Regra	Se Não, atribuir classe ou ir para a regra	Se Sim, atribuir classe ou ir para a regra
1	Constituinte normal do corpo	2	Baixa (Classe I)
2	Contém grupos funcionais associados a toxicidade aumentada	3	Alta (Classe III)
3	Contém elementos diferentes de C, H, O, N, S divalente	5	4
4	Os elementos não listados no Q3 ocorrem apenas como Na, K, Ca, Mg, N sal, sulfamato, sulfonato, sulfato, cloridrato	Alta (Classe III)	7
5	Hidrocarboneto alifático simplesmente ramificado ou um carboidrato comum	6	Baixa (Classe I)
6	Derivado de benzeno com certos substituintes	7	III
7	Heterocíclico	16	8
8	Lactona ou diéster cíclico	10	9
9	Lactona, fundida a outro anel, ou 5 ou 6 membros á, â-insaturados lactona?	23	Alta (Classe III)
10	Heterociclos de 3 membros	11	Alta (Classe III)
11	Tem um anel heterocíclico com substituintes complexos	12	33
12	Heteroaromático	22	13
13	O anel tem algum substituto?	Alta (Classe III)	14
14	Mais de um anel aromático	22	15
15	Prontamente hidrolisado	33	22
16	Terpeno comum	17	Baixa (Classe I)
17	Facilmente hidrolisado em um terpeno comum	19	18
18	Pertence a um dos itens da Lista 1 <sup>2</sup>	Baixa (Classe I)	Intermediária (Classe II)
19	Cadeia aberta	23	20
20	A estrutura é linear ou simplesmente ramificada (I) alifática (A) contendo um ou uma combinação de um dos grupos funcionais da Lista 2 <sup>3</sup>	22	21

<sup>2</sup> Lista 1: Diketonal Vicinal, ou uma cetona, ou um cetal de uma cetona ligada a um terminal de grupo vinílico; um álcool secundário ou um éster de um álcool secundário ligado a um grupo vinílico; álcool alélico ou seu acetal ou cetal ou éster derivativo; mercaptano alélico; acroléina e seus acetais; ácido metacrílico; composto acetilênico; uma acetona alifática acíclica; substância com grupos funcionais estericamente impedidos.

<sup>3</sup> Lista 2: 4 ou menos, cada um, de álcool; aldeído; ácido carboxílico; ésteres

21	3 ou mais grupos funcionais diferentes	18	Alta (Classe III)
22	Componente comum de alimentos	33	Intermediária (Classe II)
23	Aromático	24	27
24	Monocarbocíclico com substituintes simples	25	18
25	Ciclopropano	26	Intermediária (Classe II)
26	Monocicloalcanona ou um composto bicíclico	22	Intermediária (Classe II)
27	Anés com substituintes	Alta (Classe III)	28
28	Mais que um anel aromático	30	29
29	Prontamente hidrolisado	33	30
30	Anel aromático com substituintes complexos	18	31
31	A substância é um acetal ou éster acíclico de substâncias definidas no Q30?	32	18
32	Contém apenas os grupos funcionais listados em Q30 ou Q31 e contendo algum ou todos os componentes da Lista 3 <sup>4</sup>	22	Intermediária (Classe II)
33	Tem número suficiente de grupos sulfonato ou sulfamato	Alta (Classe III)	Baixa (Classe I)

Fonte: adaptada de BHATIA; SCHULTZ; ROBERTS; SHEN; KROMIDAS; API, 2015.

<sup>4</sup> Lista 3: anel carboxílico não-aromático; alifático; cadeias substituídas com mais de 5 carbonos.