



# ESTATÍSTICA APLICADA À TOXICOLOGIA

- Conceitos, métodos e validação
  - Análise de probabilidades e limites de confiança
- Interpretação *a priori* e *a posteriori*
- O indivíduo, a amostra populacional e a população
- Casos especiais
  - ensaios toxicológicos
  - intoxicação acidental
  - epidemiologia toxicológica
  - cronotoxicologia
  - farmacovigilância

$\Sigma$





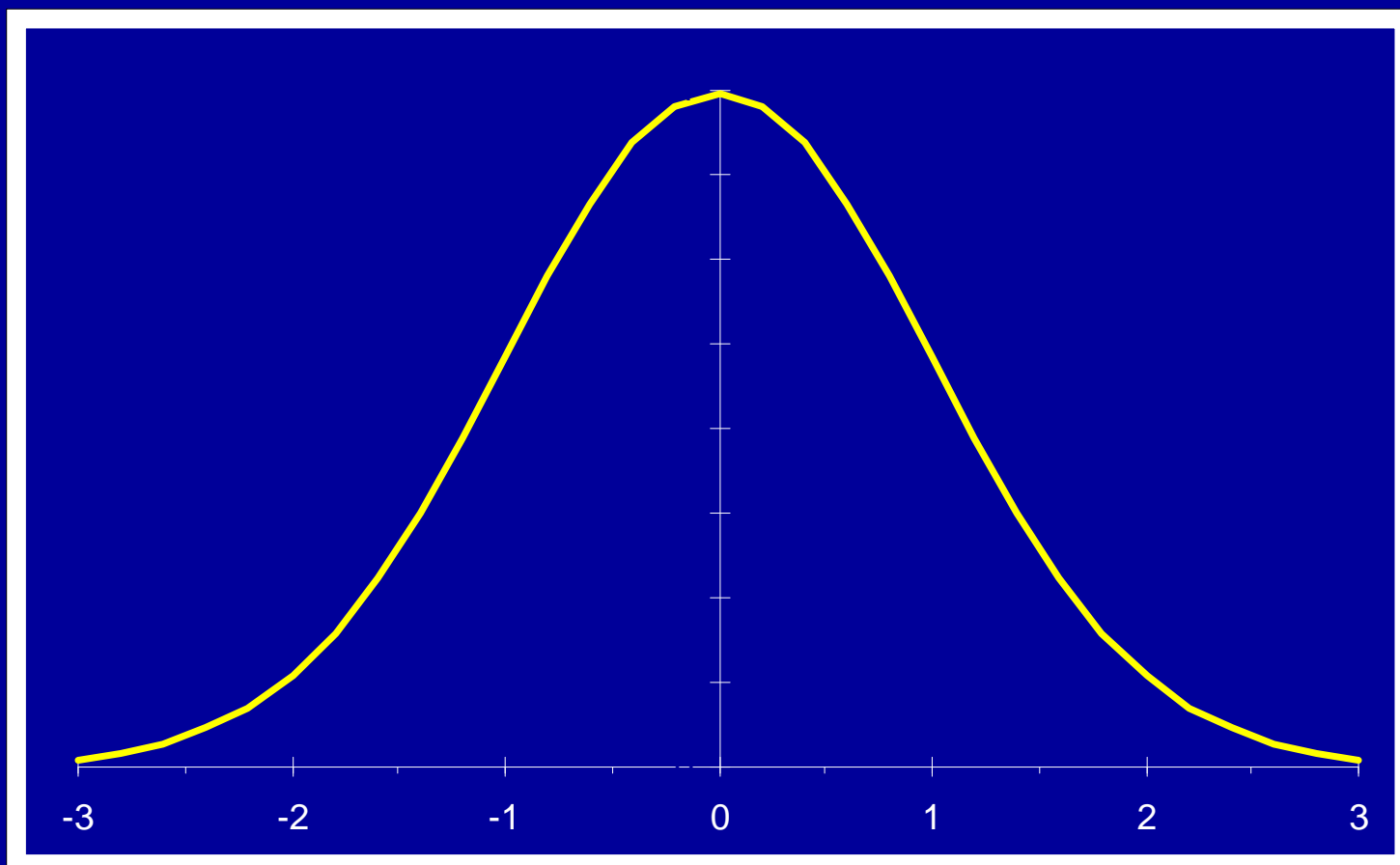
# ESTATÍSTICA APLICADA À TOXICOLOGIA

- Conceitos, métodos e validação
  - Análise de probabilidades e limites de confiança
- Interpretação *a priori* e *a posteriori*
- O indivíduo, a amostra populacional e a população
- Casos especiais
  - ensaios toxicológicos
  - intoxicação acidental
  - epidemiologia toxicológica
  - cronotoxicologia
  - farmacovigilância



# Distribuição Normal Gaussiana

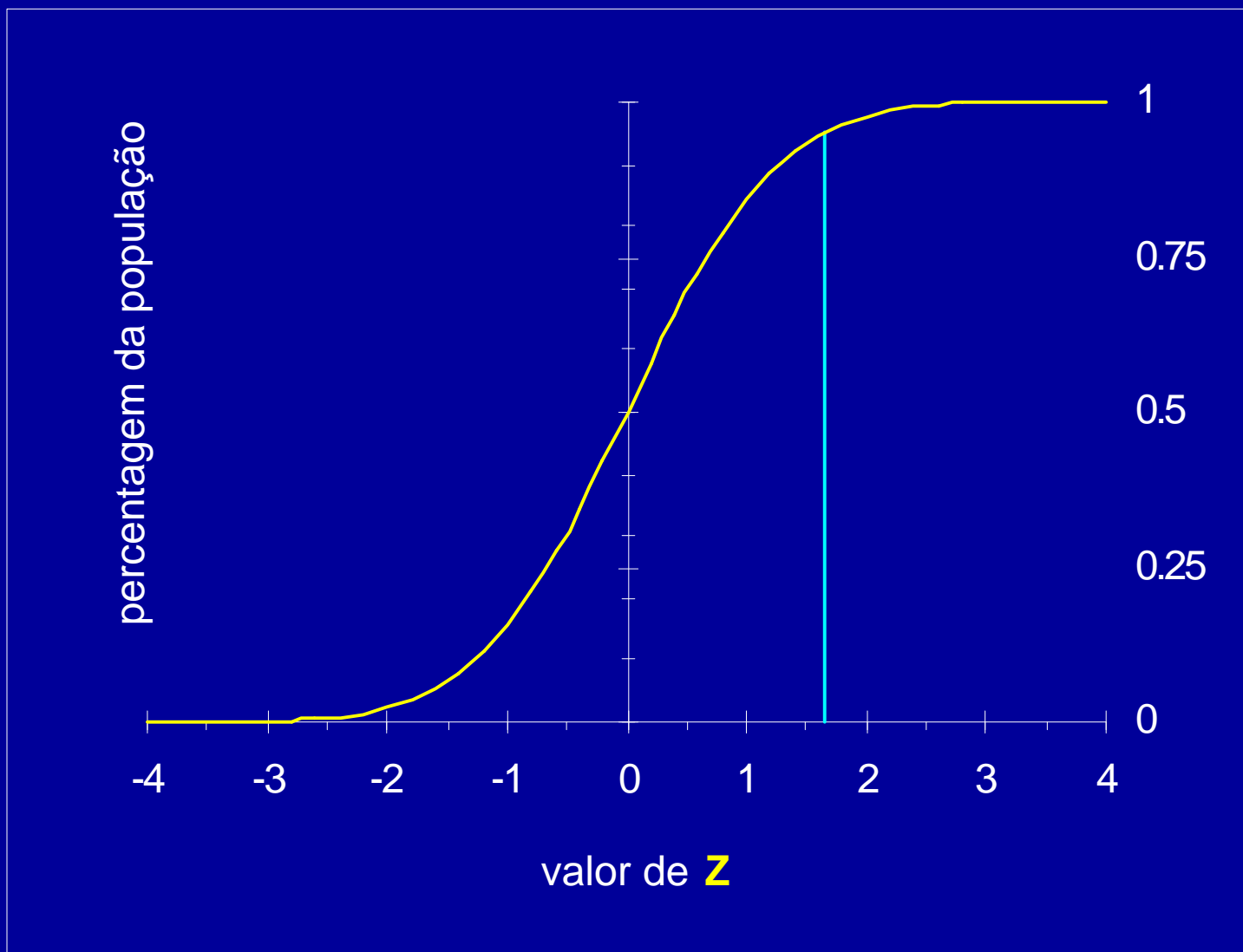
média ( $\bar{X}$ ) e desvio padrão (dp)





# Distribuição Normal Gaussiana

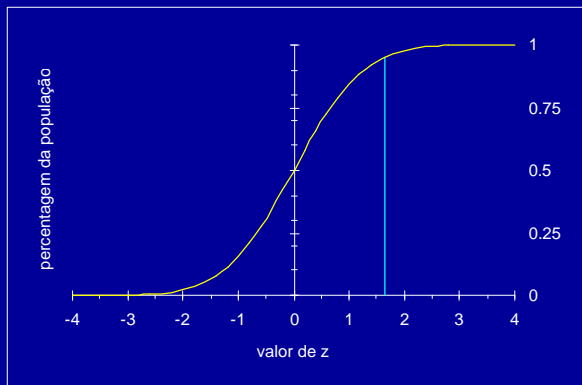
área sob a curva (valor de  $z = -4$  a  $z=+4$ )



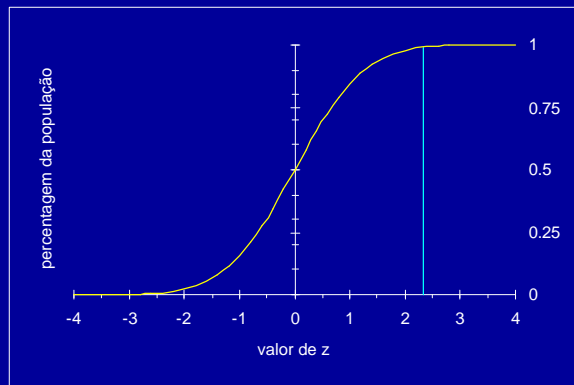


# Distribuição Normal Gaussiana

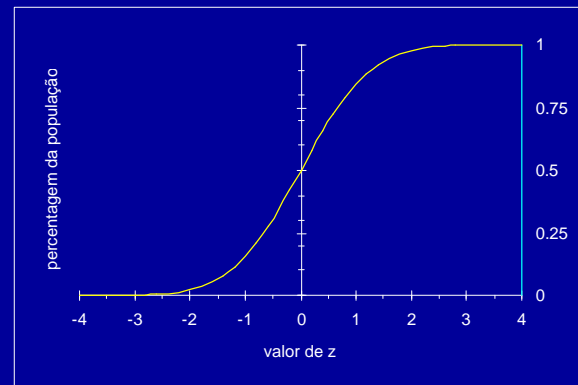
área sob a curva (valor de  $z = -4$  a  $z'$ )



$z' = 1.645$   
 $A = 95\%$



$z' = 2.326$   
 $A = 99\%$



$z' = 4.000$   
 $A = 100\%$

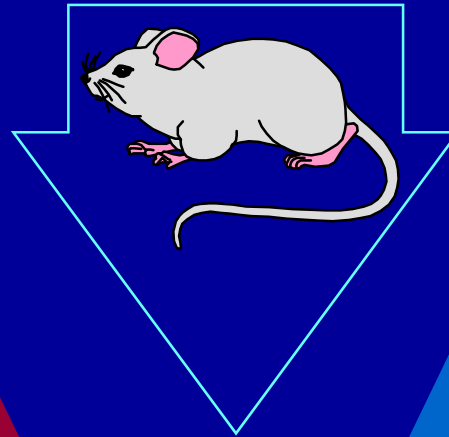


# ESTATÍSTICA APLICADA À TOXICOLOGIA

- Conceitos, métodos e validação
  - Análise de probabilidades e limites de confiança
- Interpretação *a priori* e *a posteriori*
- O indivíduo, a amostra populacional e a população
- Casos especiais
  - ensaios toxicológicos
  - intoxicação acidental
  - epidemiologia toxicológica
  - cronotoxicologia
  - farmacovigilância

# Σ

Desenho  
experimental



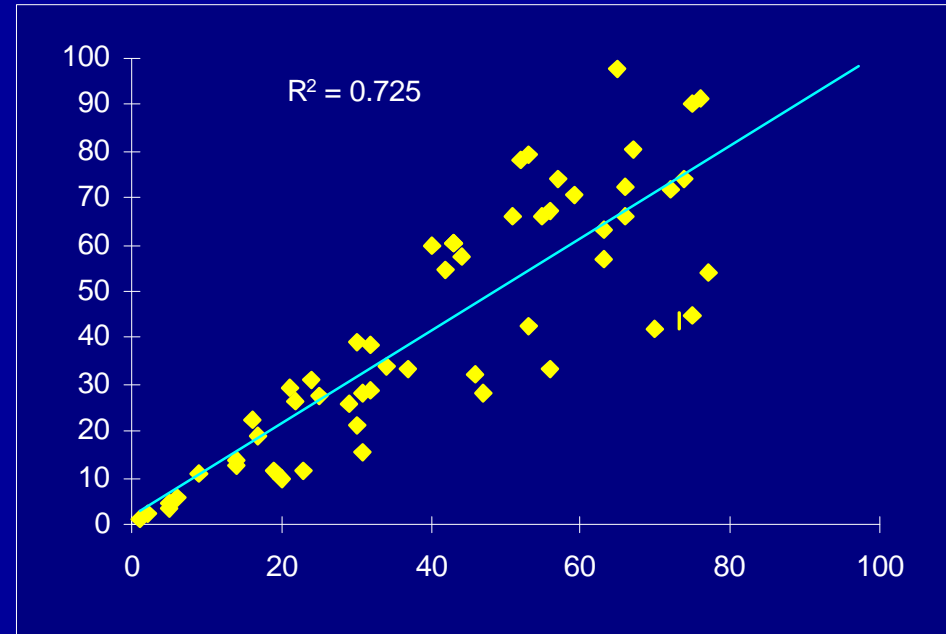
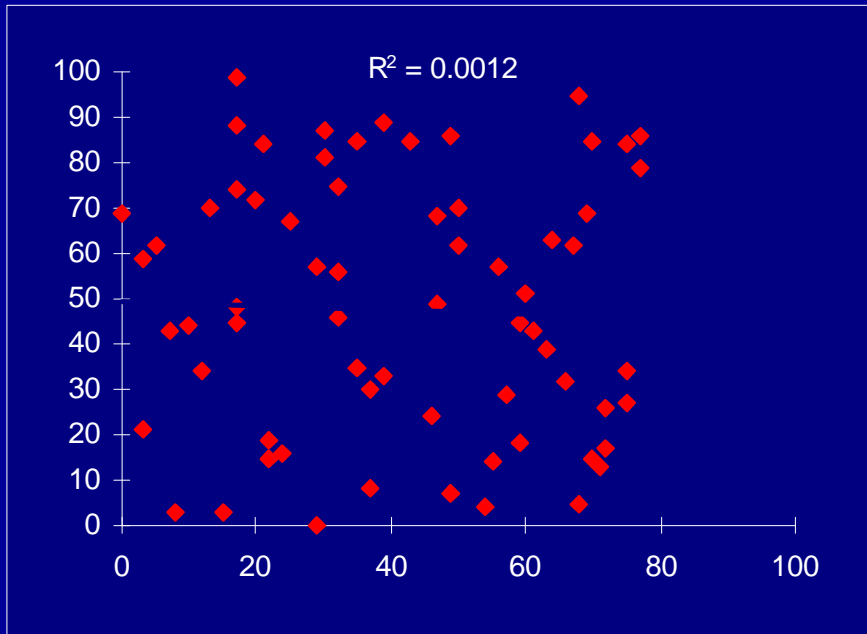
Análise  
de  
resultados

*a priori*

*a posteriori*



# Análise de resultados e Extrapolação de situações

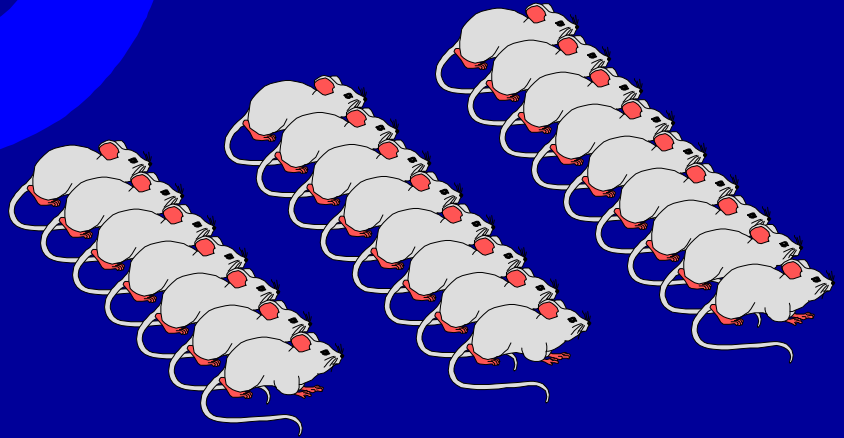
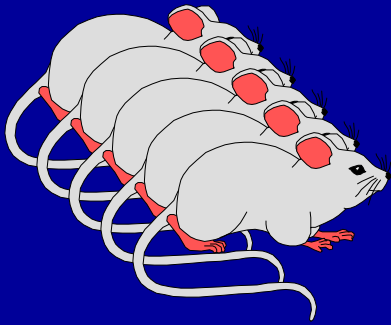




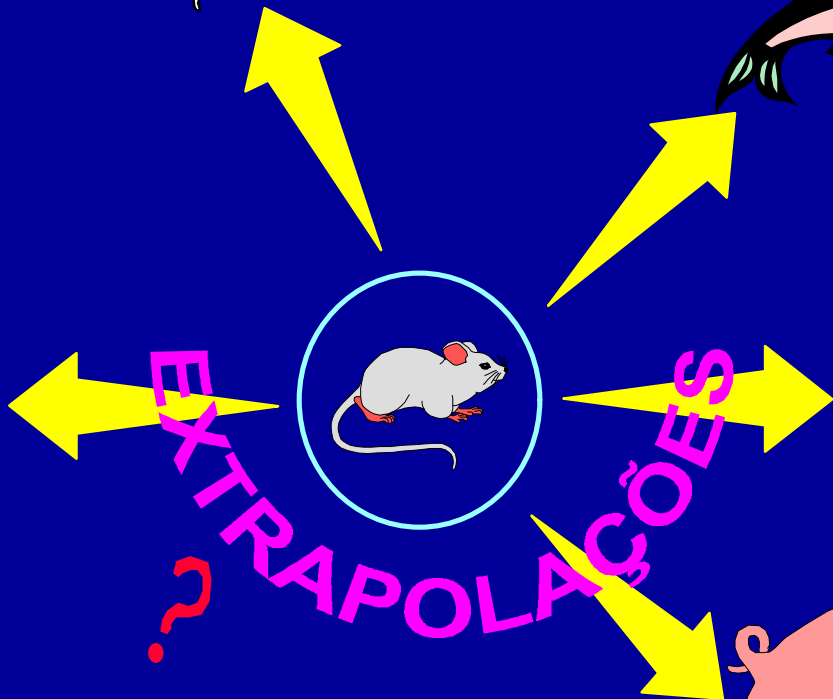
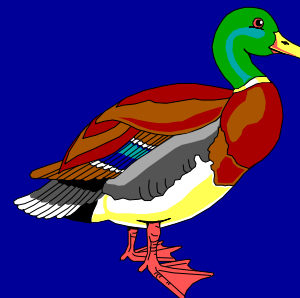
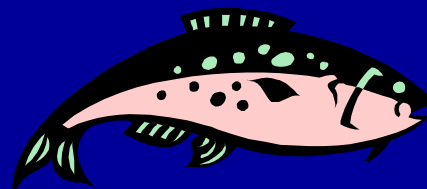
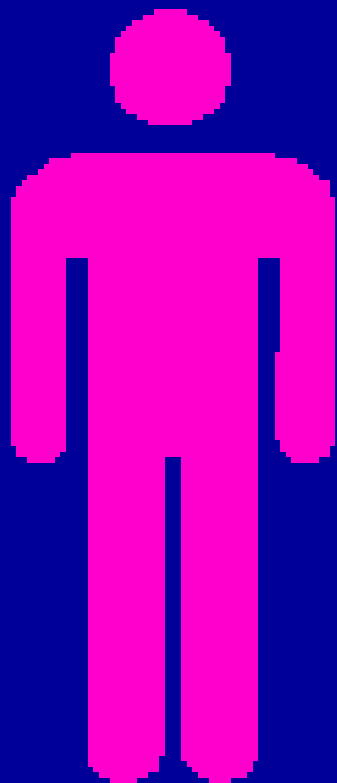
# ESTATÍSTICA APLICADA À TOXICOLOGIA

- Conceitos, métodos e validação
  - Análise de probabilidades e limites de confiança
- Interpretação *a priori* e *a posteriori*
- O indivíduo, a amostra populacional e a população
- Casos especiais
  - ensaios toxicológicos
  - intoxicação acidental
  - epidemiologia toxicológica
  - cronotoxicologia
  - farmacovigilância

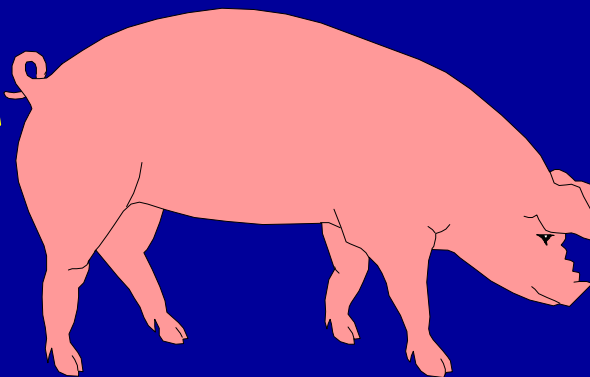
$\Sigma$



$\Sigma$



EXTRAPOLAÇÕES





## Valores de referência para cálculo de doses

Espécie	sexo	Esp.vida anos	peso kg	Alimento g/dia	Água ml/dia	Ar m <sup>3</sup> /dia
Homem	M	75	75	1500	2500	20
	F	78	60	1500	2500	20
Ratinho	M	2	0.03	5	5	0.04 <sup>(1)</sup>
	F	2	0.025	5	5	0.04 <sup>(1)</sup>
Rato	M	2	0.5	20	25	0.2 <sup>(2)</sup>
	F	2	0.35	18	20	0.2 <sup>(2)</sup>
Hamster	M	2	0.125	15	15	0.09
	F	2	0.110	15	15	0.09

(1) m<sup>3</sup>/dia (ratinho)=  $0.0345(w / 0.025)^{2/3}$

(2) m<sup>3</sup>/dia (rato)=  $0.105(w / 0.133)^{2/3}$

Hallenbeck, 1993



## Cálculo da Superfície corporal de mamíferos

$$A = k \times w^{2/3}$$

**A** - área ou superfície corporal (cm<sup>2</sup>)  
**k** - constante de espécie  
**w** - peso corporal (g)

espécie	constante ( <i>k</i> )	espécie	constante ( <i>k</i> )
rato	9.6	macaco	11.8
ratinho	9.0	cão	11.0
coelho	10.0	gato	8.7
cobaio	9.0		

Spector, 1956



# Tabulação combinada para classes de tóxicos

Hodge e Sterner, 1949

Toxicidade	Termo usual	DL <sub>50</sub> oral [1]	Inalação 4h [2]	DL <sub>50</sub> pele [3]	LD humana [4]
1	Toxicidade Elevada	≤ 1 mg	<10	≤ 5 mg	1 pitada, 1 grão
2	Toxicidade Alta	1-50 mg	10-10 <sup>2</sup>	5-43 mg	1c.chá, 4 cm <sup>3</sup>
3	Toxicidade Média	50-500 mg	10 <sup>2</sup> -10 <sup>3</sup>	44-340 mg	1 onça, 30 g
4	Toxicidade Baixa	0.5-5 g	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	0.35-2.81 g	1 chavena, 250 g
5	Pratica. atóxico	5-15 g	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	2.82-22.59 g	1000 g
6	Relativa. inofensivo	> 15g	>10 <sup>6</sup>	> 22.6 g	> 1 kg

[1] DL<sub>50</sub> dose oral única em rato, expressa em dose/kg.

[2] Exposição por inalação de vapores durante 4 horas (mortalidade 2/6 e 4/6 em rato) - ppm

[3] DL<sub>50</sub> dérmica em coelhos, expressa em dose/kg

[4] Dose letal provável em Homem



# DOSE DIÁRIA MÉDIA VITALÍCIA (DDMV) (lifetime average daily dose - LADD)

U.S. Environmental Protection Agency, 1994

$$DDMV = \frac{(C_m) \times (K_r) \times (K_f) \times (E)}{(P_c) \times (V)}$$

- C<sub>m</sub>** - concentração do tóxico no meio de exposição
- K<sub>r</sub>** - frequência de exposição
- K<sub>f</sub>** - fracção de exposição
- E** - duração de exposição
- P<sub>c</sub>** - peso corporal
- V** - esperança de vida



## DOSE DIÁRIA MÉDIA VITALÍCIA (DDMV) (lifetime average daily dose - LADD)

U.S. Environmental Protection Agency, 1994

exemplo: Cenário da exposição à dioxina pela ingestão de peixe contaminado

$$\text{DDMV} = \frac{(3 \times 10^{-9} \text{ mg}_{\text{dioxina}} / \text{g}_{\text{peixe}}) \times 150 \text{ g}_{\text{peixe/refeição}} \times 3 \text{ refeições/ano} \times 1.0}{70 \text{ kg}_{\text{pc}} \times 70 \text{ anos} \times 365 \text{ dias}}$$

$$\text{DDMV} = 5.3 \times 10^{-11} \text{ mg/kg/dia}$$



# ESTATÍSTICA APLICADA À TOXICOLOGIA

- Conceitos, métodos e validação
  - Análise de probabilidades e limites de confiança
- Interpretação *a priori* e *a posteriori*
- O indivíduo, a amostra populacional e a população
- Casos especiais
  - ensaios toxicológicos
  - intoxicação acidental
  - epidemiologia toxicológica
  - cronotoxicologia
  - farmacovigilância



# AVALIAÇÃO DO RISCO

(risk estimates)

ELEVADO	$10^{-2}$	1:100
MODERADO	$10^{-3}$	1:1000
BAIXO	$10^{-4}$	1:10000
MUITO BAIXO	$10^{-5}$	1:100000
MÍNIMO	$10^{-6}$	1:1000000
NEGLIGENCIÁVEL	$<10^{-6}$	$<1:1000000$

M. Pocchiari, 1996



# AVALIAÇÃO DO RISCO DE MEDICAMENTOS COM ORIGEM ANIMAL

**ORIGEM** - origem dos animais fornecedores de tecidos destinados ao fabrico dos medicamentos.

**TECIDO** - tipo de tecido utilizado.

**QUANTIDADE** - razão entre a quantidade de tecido e a quantidade de produto final (substância activa) por toma ou tratamento.

**PROCESSO DE FABRICO** - metodologia utilizada (extração e purificação).

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO** do medicamento.

**REGIME TERAPÊUTICO** - regime posológico, incluindo duração.



# AVALIAÇÃO DO RISCO DE MEDICAMENTOS COM ORIGEM ANIMAL

## caso da B.S.E. (1)

**ORIGEM** - ( $10^{-6}$ ) animais provenientes de país ou região indemne

**TECIDO** - ( $10^8$ ) categoria I; ( $10^6$ ) categoria II; ( $10^4$ ) categoria III;  
( $10^2$ ) categoria IV

**QUANTIDADE** - ( $10^3$ ) × [kg]

**PROCESSO DE FABRICO** - entre  $10^{-8}$  e  $10^{-4}$ , consoante a  
validação.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO** - [ $10^0$  IV]; [ $10^{-1}$  IM, oftálmica, rectal];  
[ $10^{-2}$  SC, oral]

**REGIME TERAPÊUTICO** - entre  $10^4$  e  $10^8$ , consoante a posologia



# AVALIAÇÃO DO RISCO DE MEDICAMENTOS COM ORIGEM ANIMAL

caso da B.S.E. (2)

ORIGEM -  $10^{-6}$

TECIDO -  $10^2$

QUANTIDADE -  $(10^3) \times 10$

PROCESSO DE FABRICO -  $10^{-0}$

VIA ADMINI. -  $10^{-1}$

REGIME TERAPÊUTICO -  $10^{-6.7}$

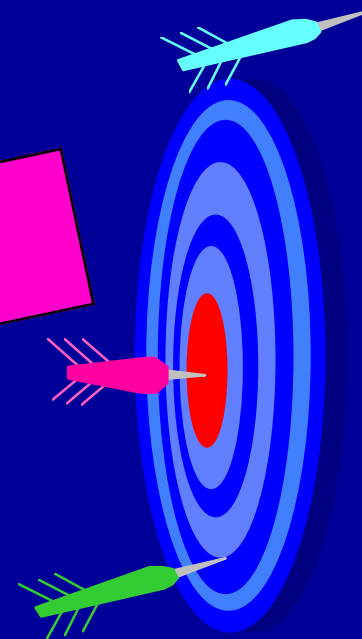
cálculo:

$$\begin{aligned} R &= 10^{-6} \times 10^2 \times (10^3) \times 10 \times 10^{-0} \times 10^{-1} \times 10^{-6.7} = \\ &= 10^{(-6+2+4-1-6.7)} = \\ &= 10^{-7.7} \end{aligned}$$

risco negligenciável

$\Sigma$

CÁLCULO DE PROBABILIDADES



$\Sigma$

