

Índice de Prioridade Toxicológica - ToxPi

O índice de prioridade toxicológica ToxPi GUI (*Toxicological Priority Index graphical user interface*) foi desenvolvido por REIF et. al. (2013) é uma ferramenta que possibilita a integração de evidências de exposição e efeitos representadas por múltiplas variáveis e a criação de um índice de priorização relativo ao conjunto específico de substâncias. A ferramenta permite ainda uma visualização dos critérios e do ranking de priorização que facilita a compreensão dos resultados pelo avaliador.

Neste caso, foi considerado um conjunto 113 agrotóxicos entre os mais comercializados no estado de São Paulo nos anos de 2012, 2013 e 2014. No ToxPi-ARIADNE, a definição dos critérios de avaliação bem como dos métodos de avaliação dos parâmetros considerados foram realizados seguindo a metodologia proposta por SANTOS(2015).

Os critérios de priorização estão relacionados com os seguintes efeitos à saúde – carcinogenicidade, mutagenicidade e interferência endócrina – aos quais foi atribuído maior peso, sendo **peso 3** para evidências de **Carcinogenicidade** obtidas em testes realizados em animais vivos (*in vivo*) ou de estudos epidemiológicos diretamente com seres humanos; **peso 2** para **Mutagenicidade e Interferência endócrina** cujos resultados correspondem a testes realizados *in vitro* e ou valores de resultado de predições (*in silico*). Para todas as variáveis representativas de **propriedades físico-químicas e de comportamento ambiental** foi atribuído **peso 1**.

Na priorização apresentada no ARIADNE foram consideradas as características toxicológicas individuais das substâncias e dois (2) grupos de propriedades que representam a interação delas com o ambiente: as propriedades físico-químicas e as propriedades de comportamento ambiental. No total, onze (11) variáveis foram introduzidas como anotado na Tabela 1.

Tabela 1. Variáveis introduzidas na avaliação do índice ToxPi ARIADNE

Variável	Dados
Mobilidade	Log de Koc experimental encontrado nas bases de dados ou estimado com modelos <i>in silico</i> .
BCF	BCF encontrado nas bases de dados ou estimado com modelos <i>in silico</i> .
Solubilidade em água	Solubilidade encontrada nas bases de dados ou estimada com modelos <i>in silico</i> .
Lipossolubilidade	Log de Kow das bases de dados ou estimados <i>in silico</i> .
Potencial de interferência endócrina	Total de pontos de atividade estrogênica (somatória de critérios de pontuação)
Volatilidade	Lei de Henry encontrada nas bases de dados ou estimado com modelos <i>in silico</i> .
Meia-vida na água	Meia-vida documentada na literatura (bases de dados)
Biodegradabilidade no solo	Biodegradabilidade em dias documentada na literatura (base de dados)
Carcinogenicidade	Evidencia de atividade carcinogênica em ensaios com animais (<i>in vivo</i>)
Mutagenicidade	Positividade em testes <i>in vitro</i> ou predições.
Toxicidade	Valores de EC50, LC50 ou NOEC da substância para crustáceos ou peixes. (Menor valor entre os encontrados nas bases de dados)

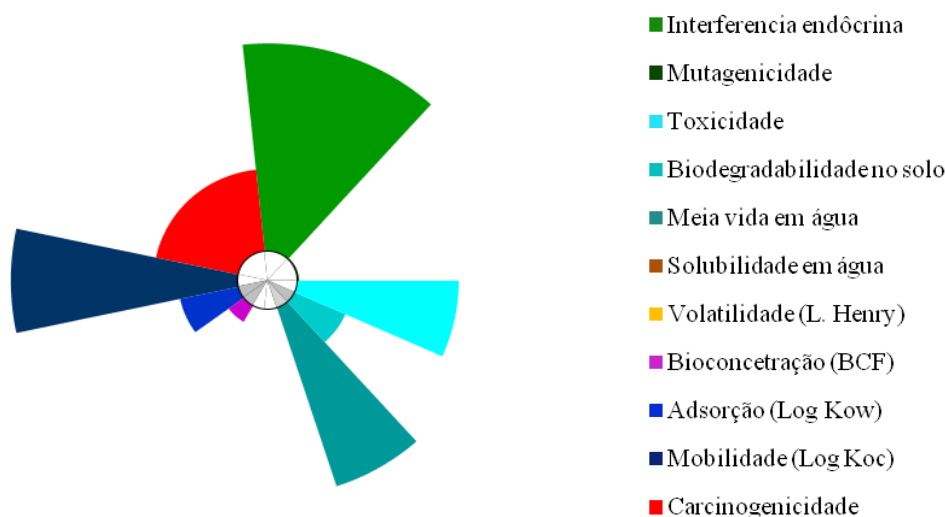
No resultado final cada substância é representada num gráfico circular (ou gráfico de pizza) em que cada variável é representada numa fatia desse gráfico. O valor da variável é convertido numa pontuação ou ‘score’ que é normalizado para encontrar um valor representativo que esteja dentro do intervalo [0-1] e possa ser comparado com as demais substâncias.

No ToxPi-ARIADNE a normalização foi realizada pelo software dividindo os valores individuais pelo valor máximo da variável dentro do conjunto de valores de todas as substâncias. Deste modo, valores perto de 1 (**fatias mais longas**) podem ser considerados como de **maior potencia** e valores perto de zero (**fatias curtas**) são considerados como de **menor potencia** dentro do grupo de dados avaliados. Aquelas substâncias que não têm fatias para alguma variável representa “não atividade” dessa variável dentro do conjunto de dados (TECHNOLOGY BOARD ON CHEMICAL SCIENCES AND TOXICOLOGY, et al., 2014).

As pontuações individuais para cada variável são somadas para calcular um valor único para cada substância. Este é o **valor ToxPi** utilizado para criar o ranking relativo dos agrotóxicos e determinam a **posição** que ocupa cada substância no ranking.

Deve-se destacar a natureza relativa do ranking. Ele permite comparar os princípios ativos segundo os critérios de priorização, mas não obter conclusões sobre as propriedades específicas de cada substância. Enfatiza-se ainda que os ranking é função dos critérios assumidos neste trabalho. A mudança de critérios e de pesos implicará em mudança na priorização das substâncias. A Figura 1 apresenta um exemplo do gráfico obtido para o Metolclocloro, cuja posição no ranking ToxPi-ARIADNE foi 43.

Figura 1. Gráfico circular do **Metolclocloro**, e **Valor ToxPi: 4.93314**



Segundo o método empregado pelo ToxPi-ARIADNE, o Metolclocloro se destaca pelo potencial de Interferência endócrina, mobilidade no ambiente, meia vida em água e toxicidade altas comparadas ao conjunto de agrotóxicos considerados neste trabalho. No caso da carcinogenicidade, o gráfico indica que existe um potencial carcinogênico que comparado com o resto dos princípios ativos avaliados é médio.

Referencias

REIF D.M.; SYPA M.LOCK E.F.; et al. **ToxPi GUI: an interactive visualization tool for transparent integration of data from diverse sources of evidence.** *Bioinformatics*, v.29, n.3, p. 402-403; 2013.

SANTOS, C.E.M. **Priorização de fármacos em água destinada ao consumo humano baseada em avaliação da toxicidade e do comportamento ambiental por meio de modelos computacionais (*in silico*) para fins de gestão ambiental**, 2015 118f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

TECHNOLOGY, BOARD ON CHEMICAL SCIENCES AND; TOXICOLOGY, BOARD ON ENVIRONMENTAL STUDIES AND; STUDIES, DIVISION ON EARTH AND LIFE; COUNCIL, NATIONAL RESEARCH. **A Framework to Inform Government and Industry Decision; Board on Chemical Sciences and Technology.** In: **SUBSTITUTIONS, C. O. T. D. A. E. O. S. C. A Framework to Guide Selection of Chemical Alternatives.** Washington (DC): National Academies Press (US), 2014 Oct 29. Cap. Appendix C, Toxicological Priority Index (ToxPi). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253962/>.

São Paulo, 08 de setembro de 2017.