

# NEWS IN RISK

## AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE RISCO MICROBIOLÓGICO (AQRM)



Adelaide C. Nardocci  
FSP/USP-SP



Maria Tereza P. Razzolini  
FSP/USP-SP



Marcelo S. Lauretto  
EACHUSP-SP



Maria Inês Z. Sato  
CETESB-SP



As pessoas estão cotidianamente expostas a uma variedade de agentes perigosos presentes no ar, na água, nos alimentos, nos produtos que consomem, etc. Estas exposições ao longo da vida contribuem direta e indiretamente para a ocorrência de agravos à saúde, doenças e mortes prematuras. Em particular, a presença de microrganismos patogênicos (bactérias, vírus, protozoários e helmintos) em matrizes ambientais pode gerar impactos severos na saúde da população, cujos riscos devem ser adequadamente mensurados.

A Avaliação Quantitativa de Risco Microbiológico (AQRM) é um conjunto de procedimentos que sintetizam as melhores informações científicas disponíveis para identificar, quantificar e avaliar a probabilidade de efeitos adversos à saúde humana decorrentes da exposição a microrganismos patogênicos (ou suas toxinas). Trata-se de uma poderosa ferramenta de apoio à tomada de decisão no planejamento de metas e ações para minimizar as chances de ocorrências desses efeitos adversos na população. Nesta edição, adaptada de Nardocci et al. (2019), introduziremos as ideias gerais da AQRM e alguns de seus aspectos.

### 1. Etapas da AQRM

A AQRM está estruturada em quatro etapas principais (Haas et al., 2014):

#### a) Identificação do perigo:

Consiste na identificação do agente microbiano e dos desfechos a ele associados (infecção, doença e morte). Nessa etapa, é fundamental reunir o conhecimento científico atual sobre suas principais características, dentre as quais: seus hospedeiros e reservatórios; fases infecciosas; formas de resistência no ambiente; modo de transmissão e suas rotas; e potenciais efeitos adversos nos indivíduos infectados.

#### b) Avaliação da exposição:

Essa etapa tem por finalidade avaliar: o tamanho e a natureza da população exposta; a concentração e distribuição do microrganismo de interesse; e a frequência e duração da exposição. Ela está dividida em duas partes para a construção de um cenário de exposição: (i) avaliar os caminhos (ou rotas) que transportam o patógeno de uma determinada fonte até alcançar um indivíduo da população e (ii) estimar a dose diária expressa como o número de microrganismos que podem ser ingeridos ou inalados por dia.

Em relação ao item (i), deve-se considerar todos os fatores que interferem no crescimento e na sobrevivência do microrganismo desde a fonte até o ponto de contato com as pessoas expostas. Dentre esses fatores, pode-se citar a temperatura, irradiação ultravioleta, barreiras físicas, entre outros. Em relação ao item (ii), um dos elementos centrais é a medição da concentração do patógeno na matriz ambiental, tipicamente através da coleta

e análise de amostras usando procedimentos padronizados e validados.

Com os parâmetros levantados nesta etapa, estima-se a dose diária de exposição ao agente microbiano. De forma simplificada, a estimativa da dose pode ser dada pela equação abaixo:

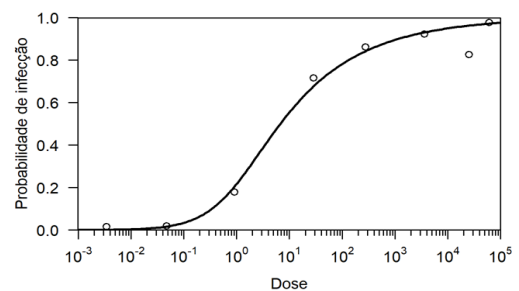
$$D = C \times I,$$

onde  $D$  é a dose de exposição (UFC, cistos, etc),  $C$  é a concentração do agente no meio de exposição (UFC/L, UFC/g, etc) e  $I$  é a taxa de ingestão ou inalação diária (L/dia, g/dia, m<sup>3</sup>/dia, etc).

#### c) Avaliação da dose-resposta:

O objetivo desta etapa é encontrar uma relação quantitativa entre o nível da exposição a um agente microbiano patogênico e a probabilidade de ocorrência de efeito adverso à saúde humana. Essa relação é usualmente descrita através de uma função matemática capaz de estimar, para cada possível dose de exposição, a probabilidade de ocorrência do efeito adverso. Esta função é denominada *modelo* (ou *curva*) *dose-resposta*.

A figura abaixo traz um exemplo de curva dose-resposta obtida em um estudo experimental com voluntários submetidos a diferentes doses de rotavírus (Gerba, 2008). Os pontos representam os dados observados (proporção dos voluntários submetidos a cada dose que foram infectados) e a linha contínua representa a curva dose-resposta ajustada sobre os dados. Note-se que a probabilidade de infecção aumenta com a dose do patógeno.



Na literatura já existem modelos dose-resposta previamente ajustados para diversos patógenos, que podem ser utilizados na condução da AQRM. Os modelos mais comumente empregados são o exponencial e o beta-Poisson (Haas et al., 2014).

Com o modelo dose-resposta e a dose diária estabelecida, estima-se a probabilidade diária de infecção. Por exemplo, sob o modelo exponencial, essa probabilidade é estimada por

$$P_I = 1 - \exp(-r \times D),$$

onde  $P_I$  é a probabilidade diária de infecção,  $r$  é o parâmetro associado com a taxa específica de infectividade do patógeno (quanto maior o  $r$ , maior a probabilidade de infecção) e  $D$  é a dose diária de exposição (estimada na etapa anterior).

# NEWS IN RISK

## AValiação QUANTITATIVA DE RISCO MICROBIOLÓGICO (AQRM)

### d) Caracterização do risco:

Essa etapa consiste na integração de todas as informações obtidas nas etapas anteriores. A partir da probabilidade diária de infecção, o risco (ou probabilidade) anual de infecção é estimado de acordo com a equação abaixo:

$$P_A = 1 - (1 - P_D)^n,$$

onde  $P_A$  é o risco anual e  $n$  é a frequência da exposição, dada em dias por ano em que o indivíduo está exposto (por exemplo, para uma exposição diária ao longo do ano,  $n=365$  dias).

Se as taxas de morbidade (ou de doença) e de mortalidade (ou de morte) do microrganismo de interesse estiverem disponíveis, as probabilidades de doença e de morte podem ser estimadas pelas equações abaixo:

$$P_D = P_A \times \text{taxa de morbidade do agente}$$

$$P_M = P_D \times \text{taxa de mortalidade para a doença}$$

onde  $P_D$  é a probabilidade de doença em um indivíduo infectado e  $P_M$  é a probabilidade de morte em um indivíduo doente.

## 2. Análise probabilística via Monte Carlo

Embora a estimação pontual do risco seja útil para fornecer uma informação preliminar de sua ordem de grandeza, nas situações em que esta estimação preliminar está próxima ou acima dos padrões toleráveis, é importante realizar uma análise mais cuidadosa que leve em consideração as incertezas e as variabilidades dos principais fatores de entrada do modelo (concentrações, taxas de ingestão, etc). A análise probabilística é uma ferramenta útil nessa tarefa, e fornece ao gestor duas informações relevantes: (i) o nível de incerteza sobre o risco estimado; (ii) o impacto da variação de cada um dos fatores sobre os riscos.

Uma das abordagens para a análise probabilística dos riscos é o método de simulação de Monte Carlo, que consiste essencialmente nos seguintes passos (Haas et al., 2014):

1. Para cada fator de entrada que esteja sujeito a incertezas ou variabilidades, é assumida uma distribuição de probabilidade, com base na literatura corrente, na modelagem de dados primários e secundários disponíveis ou ainda na elicitação de distribuições junto a especialistas.
2. Iterativamente, sorteia-se um valor para cada fator de acordo com sua distribuição de probabilidade, e calcula-se o valor do risco resultante através das mesmas equações utilizadas para estimar o risco pontual. Repete-se esse procedimento dezenas de milhares de vezes, obtendo assim uma distribuição simulada dos possíveis valores dos riscos em função dos possíveis valores dos fatores de entrada;
3. A partir da distribuição dos riscos calculados nas simulações, extraem-se alguns sumários estatísticos dos riscos, tais como a média, mediana e quantis superiores (p.ex. 95<sup>o</sup> ou 97,5<sup>o</sup> percentis);

É importante também conduzir uma *análise de sensibilidade*, que consiste em avaliar o impacto de cada fator sobre os riscos calculados. Este procedimento pode ser feito, por exemplo, calculando-se o coeficiente de correlação de Spearman entre os valores simulados de cada fator e os respectivos riscos calculados. A identificação de fatores relevantes (aqueles cuja correlação com o risco esteja próxima de 1 ou de -1) pode indicar a necessidade de ações corretivas imediatas ou do estabelecimento de planos de metas para mitigação dos riscos.

## 3. Tratamento estatístico de dados ambientais

Como mencionado na Seção 1, um dos aspectos da avaliação da exposição tipicamente envolve a medição das concentrações dos patógenos em amostras coletadas da matriz ambiental de interesse.

Na modelagem desses dados, é importante realizar uma análise exploratória, por meio da sumarização na forma de estatísticas básicas (média aritmética simples, média geométrica, mediana, percentis e outras) e análises gráficas (histogramas, boxplots, etc). Essa etapa é importante para a identificação dos principais aspectos da distribuição dos dados, tais como sua média, dispersão, assimetria, entre outros. Adicionalmente, algumas dessas estatísticas de concentração podem ser utilizadas para a estimação preliminar dos riscos.

Uma questão recorrente é a presença de amostras nas quais o agente não é encontrado, seja pela baixa concentração desse agente no meio ou pela limitação do método laboratorial, quando o limite de detecção (LD) é elevado. Essas amostras são usualmente ditas *censuradas*, pois sabe-se apenas que a concentração na amostra está abaixo do limite de detecção, e portanto está no intervalo entre 0 e LD.

A abordagem mais simples para contornar esse problema é a substituição direta dos dados censurados por algum valor constante, como 0, LD/2, LD/√2 ou o próprio LD, permitindo assim o cálculo das estatísticas sobre os dados “completos”. Todavia, a substituição direta por essas constantes tende a gerar estimadores viesados (ou seja, a média e a variância das distribuições tendem a ser sub ou superestimadas), especialmente com as substituições por 0 e LD (Croghan & Egeghy 2003). Uma alternativa mais robusta para lidar com esses casos é a estimação dos valores faltantes usando modelos de regressão ajustados sobre as observações não censuradas (Croghan & Egeghy 2003).

Na análise probabilística via Monte Carlo, usualmente busca-se ajustar uma distribuição de probabilidade padrão aos dados (p.ex. lognormal, gama, etc). Neste caso, a abordagem mais indicada para lidar com as amostras abaixo do LD é utilizar métodos de máxima verossimilhança estendidos para dados censurados (Govaerts et al. 2000).

## Referências

- Croghan C , Egeghy PP. Methods of dealing with values below the limit of detection using SAS. Presented at Southeastern SAS User Group, St. Petersburg, FL, September 22-24, 2003.
- Gerba CP. Risk assessment. In: Environmental microbiology. Ed. RM Maier, IL Pepper, CP Gerba. 2nd Ed. American Press, San Diego (CA), USA; 2008.
- Haas CN, Rose JB, Gerba CP. Quantitative Microbial Risk Assessment 2<sup>a</sup> Ed. John Wiley, 2014.
- Govaerts B, Le Bailly C, Eeckout PV. Calculating summary statistics and fitting a lognormal distribution to left censored environmental data. Consulting Report No. 01-02 on: Assessment of the concentration level of chemical substances in river networks. Institute de Statistique, Université Catholique de Louvain, 2000.
- Nardocci AC, Razzolini MTP, Lauretto MS, Sato MIZ. Avaliação de Riscos: Fundamentos e Aplicações. In: Calijuri MC, Cunha DGF (Orgs.). Engenharia Ambiental: Conceitos, Tecnologia e Gestão. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. cap.31, 531-648.