

Julgamento de evidências em Toxicologia e Estratégias Integradas de Testes

Carlos E. Matos dos Santos

Farmacêutico e Toxicólogo. Analista de gerenciamento de risco toxicológico da Intertox. Experiência em Toxicologia Computacional & In Silico, Toxicologia Ambiental, e assuntos regulatórios.

E-mail: c.eduardo@intertox.com.br

André L. T. Ribeiro

Farmacêutico-Bioquímico, Universidade Paulista, Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas, FCF/USP, Doutorando em Toxicologia e Análises Toxicológicas FCF/USP, estudos de marcadores moleculares de oxidação de DNA e avaliação de mutagenicidade e carcinogenicidade.

E-mail: altribeiro@gmail.com

Resumo

O presente artigo tem como objetivo a discussão sobre o julgamento do peso da evidência em Toxicologia, e, por conseguinte, apresentar as mais recentes discussões sobre a Estratégia Integrada de Testes (EIT), como componente essencial do processo de construção da evidência de toxicidade. Nesse contexto, dá-se ênfase à importância do correto julgamento de informações toxicológicas para fins de classificação de perigo de acordo com guias nacionais e internacionais, incluindo a opinião de autores quanto à sistematização do processo de julgamento como objeto da Toxicologia Baseada em Evidências (TBE). Faz-se uma discussão sobre a importância de se notar as mudanças de paradigma na Toxicologia, já que se constituem novos avanços e novas visões que a tornam uma ciência cada vez mais madura, tecnológica, custo-efetiva e conclusiva.

Palavras – chave: Estratégias Integradas de Testes. Peso de Evidências.

Toxicologia Baseada em Evidências.

Abstract

This paper aims to discuss the judgment of the weight of evidence in toxicology, therefore, to present the latest discussions on the *Integrated Testing Strategies* (ITS), as an essential component of the process of building the evidence of toxicity. In this context, giving emphasis on the importance of correct judgment of toxicological information for the purpose of hazard classification according to national and international guidelines, including the opinion of different authors on the systematization of the judgment process as an object of *Evidence-based Toxicology* (EBT). A discussion on the importance of noting the paradigm shifts in toxicology, since they constitute new advances and new visions that make it a science increasingly mature, technological, cost-effective and conclusive.

Key-words: Evidence-based Toxicology. Integrated Testing Strategies. Weight of evidence.

Introdução

A utilização das evidências na tomada de decisão é essencial para a efetividade de intervenções/ações, seja no contexto diagnóstico, terapêutico ou toxicológico. Em Toxicologia, o julgamento especializado das evidências (“*expert judgement*”) depende de profundo conhecimento técnico, perícia e criteriosa busca/avaliação de informações, sendo que tal abordagem já é citada em guias e normas internacionais e nacionais.

A evidência, caracterizada como a última (e máxima) essência passível de ser extraída de resultados toxicológicos, exige investigação com busca de dados disponíveis; e na ausência de dados, demanda a realização de testes e outros estudos (epidemiológicos, relatos de caso etc.), todavia, sem contrariar a atual perspectiva mundial de racionalização da utilização animal. Assim, a construção da evidência exige a definição de abordagens de investigação, através das quais seja possível obter o máximo de informação para atribuição ao peso das evidências (“*weight of evidence*”) sobre determinado perigo, sem utilização indiscriminada de animais.

A integração de diferentes metodologias, incluindo os mais recentes avanços em testes (*in silico* e *in vitro*), é objeto de discussão das chamadas Estratégias Integradas de Testes (BENFENATI, 2010; NETZEVA, 2007).

A capacidade de se obter e interpretar informações toxicológicas quanto à confiabilidade, consistência, relevância e a sua contribuição relativa (em peso de evidência) para a resposta de uma determinada questão, é elementar para a tomada de decisões efetivas, já que são necessárias decisões corretas em um contexto considerado crítico, que envolve riscos de conseqüências que podem ser graves e ou prevalecer por gerações.

O presente trabalho tem como objetivo, discutir a importância dos aspectos relacionados à construção e julgamento do peso das evidências em Toxicologia, suas perspectivas de aplicação, e os atuais desafios dos paradigmas de investigação e tomada de decisão no contexto dos riscos toxicológicos.

Julgamento especializado e o peso de evidências na classificação de perigos pelo GHS

Um exemplo da importância do julgamento do peso de evidências em Toxicologia é o sistema GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*), uma iniciativa da Organização das Nações Unidas (ONU) para a harmonização da comunicação de perigos no mundo. No Brasil, o GHS foi adotado como sistema de classificação, pela norma ABNT NBR 14725-Parte 2, contemplando os perigos físico-químicos, à saúde humana e ao meio-ambiente (ABNT, 2009; NAÇÕES UNIDAS, 2011).

Para determinadas classes de perigo do GHS, alguns dados toxicológicos servem automaticamente para a classificação pelo sistema, quando estes satisfazem seus critérios. No entanto, para certos efeitos, a classificação demanda uma avaliação mais extensiva das informações existentes, com julgamento de especialistas (ABNT, 2009).

O Livro Púrpura estabelece que a avaliação das informações sobre os perigos à saúde humana deve ser feita com base no julgamento especializado do peso das evidências. Para efeitos críticos, tais quais: mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, entre outros; os resultados de estudos com animais e humanos são freqüentemente conflitantes, o que justifica a grande ênfase dada nos guias quanto à necessidade do julgamento especializado do peso total de evidências, ou seja, de toda informação disponível, incluindo dados de estudos *in vitro*; dados de estudos com animais; estudos epidemiológicos, relatos de caso e observações clínicas com humanos; entre outros (NAÇÕES UNIDAS, 2011).

No julgamento especializado das evidências, a avaliação crítica de aspectos metodológicos (ex: Boas Práticas de Laboratório, incertezas do método, validação estatística, espécie utilizada nos testes, etc) e dos resultados (confiança, relevância, contribuição relativa para o peso total das evidências), bem como a

SANTOS, Carlos E. Matos dos; RIBEIRO, André L. T. Julgamento de evidências em Toxicologia e Estratégias Integradas de Testes. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 48-61, fev. 2012.

correta interpretação de resultados conflitantes em relação a uma determinada substância; demanda profundo conhecimento em Toxicologia.

Não é surpresa a obtenção/utilização indiscriminada de dados aleatórios no julgamento de questões (sem critério ou julgamento) complexas na elaboração de documentos de segurança, o que pode resultar em riscos desconhecidos e/ou descontrolados em muitas organizações.

Toxicologia Baseada em Evidências

A sistematização do processo de avaliação de evidências já é discutida no mundo em alguns contextos, como ponto de vista de alguns autores. Sabe-se que o volume da produção científica pode impulsionar a busca de novas práticas em uma ciência. Na área médica, a Medicina Baseada em Evidências (MBE) surgiu da necessidade de um método para lidar com o grande número de informações na medicina, para a avaliação das evidências de maneira objetiva e sistemática, visando a melhor decisão clínica entre o imenso número de alternativas. Nas ciências toxicológicas não o é diferente e alguns autores consideram a adequada a abordagem da Toxicologia Baseada em Evidências (TBE). Diferente do julgamento especializado do peso das evidências (mais subjetivo), a TBE propõe abordagens mais sistemáticas (como a metanálise) e utilização de recursos matemáticos para a conclusão de determinadas questões toxicológicas, assunto que sob nosso conhecimento é pouquíssimo discutido no Brasil.

Muitos profissionais toxicólogos enfrentam o desafio de encontrar a melhor evidência para uma determinada questão no imenso número de informações existentes. Como exemplo, a avaliação de resultados de avaliação de carcinogenicidade é bastante laboriosa, já que há geralmente estudos com resultados conflitantes (positivos, negativos e/ou ambíguos), com vieses, com diferentes níveis de detalhamento/qualidade, e/ou com diferentes interpretações por parte dos autores.

Embora não tenha sido estabelecida uma definição formal da Toxicologia Baseada em Evidências, entre os componentes definidores da TBE selecionados no primeiro Fórum Internacional sobre Toxicologia Baseada em Evidências – EBTOX, realizado em 2007, destacam-se:

- a característica da TBE em promover o uso consistente de processos sistemáticos e transparentes para alcançar o julgamento sensato e conclusões robustas;
- promove a integração do julgamento especializado com a melhor evidência possível;
- Abrange todos aspectos da prática toxicológica, e todos os tipos de evidência usadas na identificação do perigo, avaliação de risco, e análise retrospectiva da causalidade;
- inclui todos os ramos das ciências toxicológicas

(Modificado de HARTUNG, 2009)

A aplicação da TBE ainda não possui campo de aplicação bem definido. A utilidade parece ser transversal, mas com campos específicos mais adequados, já que os autores destacam que a sistemática da busca evidência pode ter ênfase na área clínica e diagnóstica (diagnóstico de intoxicações e avaliação das melhores opções terapêuticas baseada em evidências); na Avaliação do Risco Toxicológico (combinação quantitativa na avaliação de informações existentes – etapa de identificação de perigo de substâncias); na investigação da causalidade (investigações causa-efeito, ex: fumo vs. câncer de pulmão) (HARTUNG, 2009).

Além da sistemática de busca de dados e tratamento matemático dos resultados, a abordagem enfatiza o julgamento especializado de revisões com informações de alta qualidade, ao invés de se utilizar opiniões de individuais de autores e se fazer buscas de pequena extensão, as quais podem estar afetadas por vieses, conflitos de interesse e opiniões pessoais, como resultado da avaliação pessoal de muitos autores (HARTUNG, 2009).

Estratégias Integradas de Testes (Integrated Testing Strategies) e a construção da evidência

A produção extensiva de novos produtos químicos foi força motriz para a mudança no modelo de avaliação de substâncias, já que experimentação animal isolada não é um modelo capaz de acompanhar o ritmo de produção da indústria, com inadequações econômicas (longo tempo para análise e altos custos) e mesmo filosóficas (Filosofia 3R) (SANTOS, 2011a; 2011b).

Já há disponível uma base de dados nos Estados Unidos (*United States National Library of Medicine*), que reúne bibliografia especial sobre métodos alternativos ao uso de animais, tais quais modelagens computacionais, testes *in vivo*, e outras abordagens. A ALTBIB (*Bibliography on Alternatives to Animal Testing*)¹.

A combinação de diferentes métodos de avaliação (*in silico*, *in vitro* e *in vivo*) tem sido considerada o modelo mais adequado no atual contexto de produção. A chamada Estratégia Integrada de Testes (*Integrated Testing Strategies - ITS*) proporciona a utilização de métodos de fronteira (modelos computacionais e *in vitro*) agregada à utilização racional de animais.

Alguns autores têm sugerido a avaliação preliminar com modelos *in silico* como primeira etapa, devido à rapidez e baixo custo, e, por conseguinte, a realização de estudos *in vitro* e *in vivo*, conforme seja necessário (BENFENATI, 2010; NETZEVA, 2007; SANTOS, 2011a; 2011b).

No Brasil, ainda existe a necessidade de elaborar guias com Estratégias Integradas de Testes para perigos à saúde e ao meio ambiente, considerando a capacidade preditiva de cada modelo (*in silico*, *in vitro* e *in vivo*) em relação à um

¹ United States National Library of Medicine. Base de dados ALTBIB. Disponível em: <<http://toxnet.nlm.nih.gov/altbib.html>> acesso em 12 de fev. 2012.

determinado efeito, visando facilitar a avaliação de produtos de maneira custo-efetiva, tendo a vista a segurança da saúde humana e do meio ambiente.

Existem muitos produtos com fichas de informação toxicológica com ausência de dados devido ao fato de que muitos produtos produzidos no território brasileiro não foram devidamente avaliados. Em países desenvolvidos há programas de segurança que organizam inventários locais com a lista das substâncias existentes no território, com requisitos mínimos de informação de acordo com o perfil dos produtos (de produção ou perfil toxicológico mediante triagem), e definição de substâncias prioritárias para avaliação. Como exemplo a lista DSL (*Domestic Substance List*), programa dos Ministérios da Saúde e Meio Ambiente do Canadá², previamente avaliada com modelos *in silico*; e, o programa HPV (*High Production Volume*)³, nos Estados Unidos.

Fatos sobre o Bisphenol-A e a importância da aplicação da Toxicologia Baseada em Evidências nas investigações toxicológicas

O julgamento especializado das evidências traz uma nova visão sobre a avaliação de informações na avaliação de risco, possibilitando ao toxicólogo uma visão mais crítica em relação à avaliação do risco. Trata-se do hábito de avaliar criteriosamente e sistematicamente a divergência de dados da literatura.

Foi notável a problemática da avaliação do Bisfenol A (BPA), um agente químico sintetizado pela primeira vez em 1891, tornando-se, em 1957, largamente utilizado para fins comerciais, com produção estimada de cerca de 700 a 865 toneladas por ano, tendo como a principal empregabilidade industrial a produção de plásticos. (EDMONDS et al., 2004; DOERGE et al., 2010; LOGANATHAN & KANNAN, 2011).

² Environment Canada. **Domestic Substances List Categorization and Screening Program**. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/existsub/categor/approach-approche-eng.php>> acesso em 12 de fev. 2012.

³ USEPA - United States Environmental Protection Agency. **High Production Volume (HPV) Challenge**. Disponível em: <<http://www.epa.gov/hpv/>> acesso em 12 de fev. 2012.

Devido às varias aplicações do BPA o ser humano e o meio ambiente estão expostos constantemente, através de exposição ocupacional, ou por meio do consumo de alimentos que possam estar contaminados, ou ainda através meio do ambiente, devido à liberação do BPA em rios, solo e ar.

Dentre as vias de exposição apresentadas, a alimentar é a que gera maior preocupação, pois esta exposição atinge uma gama muito grande de indivíduos que variam em faixa etária, atividade laboral, estilo de vida, raça e sexo, dificultando a determinação de um padrão de exposição, conseqüentemente dificultando um estudo aprofundado de limites de exposição. Além disso, o problema se agrava, pois a exposição ao BPA por via alimentar, somado as outras vias, leva a crer que o tempo de exposição seja muito longo, possivelmente por toda a vida.

Agências regulamentadoras de exposição a agentes químicos como a *Environmental Protection Agency* (EPA) e a *European Food Safety Authority* (EFSA) preconizaram que a quantidade de ingestão diária tolerável (TDI) para o BPA é de 50 e 25 µg/kg/dia, respectivamente, bem como o NOAEL (No Observed Effect Level) 50 mg/kg, contudo estes valores já são contestados por pesquisadores forçando a *Food and Drug Administration* (FDA) a retomar o estudos, para a obtenção de novos limites de exposição.

Os níveis de exposição estimados pela literatura mostram que um indivíduo pode ingerir de 1,7 a 2,7 µg de BPA por dia, procedente de alimentos contaminados por acondicionamento ou cultivo, sem levar em consideração os valores de BPA presente na poeira, que o indivíduo pode deglutir juntamente com os alimentos, apresentando concentrações que variam de 0,008 a 0,014 µg por dia. A estes valores, ainda, podem ser somados os valores de BPA contido em refrigerantes enlatados e em garrafas de água, que apresentam valores de 0,0045 a 4,5 µg por litro e 0,1 a 0,7 g por litro respectivamente. (DEKANT & VOLKEL, 2008; EHLERT et al., 2008; CAO et al., 2009; LOGANATHAN & KANNAN, 2011).

Estes valores estão nitidamente abaixo dos valores estimados pela EPA e pela EFSA, contudo o ser humano está exposto às concentrações citadas anteriormente de forma crônica, e que pode provocar efeitos tóxicos em longo prazo.

A controvérsia dos níveis permitidos de BPA para o ser humano geraram muitas discussões e levaram a FDA promover novos estudos com relação a ação deletéria do BPA, pois vários estudos mostraram a atividade estrogênica deste composto, com concentrações muito inferiores as atualmente preconizadas como seguras pelas agências regulamentadoras (LOGANATHAN & KANNAN, 2011).

Devido ao conhecimento da atividade estrogênica do BPA, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC 41 de 16 de setembro de 2011, proibiu a produção e comercialização de mamadeiras com BPA na sua composição.

Atualmente, com o conhecimento de outras fontes de exposição ao BPA, comunidade científica tem conduzido pesquisas com foco nas evidências de que pequenas concentrações de BPA no organismo poderiam alterar frações moleculares, estas evidências direcionam as investigações para a avaliação da capacidade genotóxica e mutagênica devido à exposição crônica.

Discussão

A mudança de paradigmas de uma ciência faz parte de seu amadurecimento, frente aos desafios das evoluções humana, científica e tecnológica. Em se tratando da Toxicologia, quando segmentamos dessa forma, apontamos que (i) o modelo de vida humano e suas respectivas demandas, (ii) os avanços nas diferentes ciências e a expansão das possibilidades nas suas interfaces (ex: ciências computacionais vs. Toxicologia), e os (iii) avanços tecnológicos (surgimento de softwares de Toxicologia Computacional, desenvolvimento de sistemas de avaliação da toxicidade *in vitro* usando-se a

robótica⁴, etc.); impulsionaram novos paradigmas para a Toxicologia, inclusive a possibilidade de se obter antecipadamente (na fase de planejamento) informações sobre uma determinada molécula, campo da Toxicologia Preditiva (*Predictive Toxicology*).

A transição de paradigma em uma Ciência faz parte de seu desenvolvimento, sendo que para a nossa amadurecida Toxicologia, não o é diferente. As ciências interagem entre si, numa dinâmica de mútua troca de avanços e quebra de paradigmas, desde mudanças em metodologias consideradas mais adequadas para avaliar-se conhecer alvos moleculares e celulares, como na forma com que podem ser tratadas informações sobre toxicidade, e ainda, nas diferentes interpretações que podemos ter diante de um resultado toxicológico. Chegamos ao nível de atribuir “*peso às evidências*”, tornamos importante a atualização e informatização dos dados toxicológicos, e a robustez das bases de dados toxicológicos tornou-se essencial para a Toxicologia que conhecemos hoje.

THOMAS KUHN (1990) em sua obra chamada “*A estrutura das revoluções científicas*”, segmenta a ciência em dois diferentes momentos, a *ciência normal* e a *ciência em crise*. A *ciência normal* tem um paradigma estabelecido, a partir do qual acredita-se encontrar a resposta e solução dos problemas, mas que geralmente a deixa limitada a não descobrir fatos novos ou aumentar seu espectro. Trata-se de uma promessa fantasiosa de que todos os problemas são passíveis de serem resolvidos com o paradigma proposto, muitas vezes tentando-se até forçar a realidade a encaixar-se dentro dos limites do paradigma, mazela a qual sofrem muitas áreas científicas.

Quando um paradigma perde sustentação em uma ciência, surge então a *ciência em crise*, ponto-chave para a mudança de paradigma. Kuhn afirma no capítulo VI de sua obra que: “*o significado das crises consiste exatamente no fato*

⁴USEPA - United States Environmental Protection Agency. **Programa Tox21**- Colaboração entre o National Institutes of Environmental Health Sciences (NIEHS), National Toxicology Program (NTP), National Institutes of Health/National Human Genome Research Institute, NIH Chemical Genomics Center (NCGC) and the Food and Drug Administration (FDA) e EPA (Environmental Protection Agency). Disponível em: <<http://epa.gov/ncct/Tox21/>>

de que indicam que é chegada a ocasião para renovar os instrumentos". Para Kuhn, a crise e as conseqüentes mudanças de paradigmas por meio de revoluções científicas são sinais de uma ciência amadurecida.

Conforme visto, sob nosso ponto de vista, a crise paradigmática da Toxicologia para avaliação de substâncias se deu devido a um conjunto de fatores intra e extra ciência. No cenário atual, são notáveis algumas "forças motrizes" que têm incitado a transformação da Toxicologia Moderna:

- (i) Avanços nas subáreas da Toxicologia (Toxicologia Molecular, Experimental, Computacional, entre outras) e ciências correlacionadas (as -ômicas, química computacional, bioinformática, Inteligência artificial, robótica aplicada em ensaios automatizados, entre outras);
- (ii) O conhecimento de que uma substância-alvo pode dar origem a metabólitos e produtos de degradação com toxicidade distinta, o que multiplica a lacuna de conhecimento sobre a toxicidade de uma dada entidade química, e portanto, exige uma abordagem racional e mais abrangente de testes (também chamada de abordagem integrada);
- (iii) O atual modelo regulatório no mercado internacional de produtos químicos, que pressiona a indústria para avaliação dos riscos e que exige a entrada no mercado de produtos com perfil cada vez menos preocupante para a saúde e para o meio ambiente, o que demanda a existência de abordagens preditivas no Planejamento e Desenvolvimento (P&D) de substâncias, considerando metodologias praticáveis, custo-efetivas e que tenham em vista a redução de animais em testes;
- (iv) O atual modelo de mercado, em que a preocupação com a saúde humana e com o meio ambiente exigem políticas responsáveis (que tornam-se vantagens competitivas), entre as quais, a possibilidade de se prever antecipadamente a toxicidade e comportamento ambiental de

moléculas, escolhendo-se aquelas que forem consideradas de menor preocupação.

- (v) A frágil capacidade da sociedade de apoderar-se politicamente e de perceber os riscos químicos na dimensão em que se estendem.

Conclusão

As políticas de segurança de segurança toxicológica do país devem estar alinhadas aos avanços e mudanças de paradigma da Toxicologia, que consideram a construção e o julgamento das evidências como pontos-chave para a saúde humana e meio ambiente. Se fazem necessárias novas discussões quanto (i) à aplicação das Estratégias Integradas de Testes para avaliação de efeitos (eco)toxicológicos de maneira custo-efetiva; (ii) ao criterioso julgamento especializado do peso das evidências; (iii) à criação de programas de avaliação de substâncias produzidas no território brasileiro, com a construção de inventários locais (municipais, estaduais e federais) e plano de avaliação com estratégias apropriadas; (iv) a disponibilização de informações em sistemas de informações de segurança e emergências toxicológicas.

REFERÊNCIAS:

ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14725: Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ)**. Rio de Janeiro, 2009.

BENFENATI, EMILIO [et al]. Comparing *in vivo*, *in vitro* and *in silico* Methods and Integrated Strategies for Chemical Assessment: Problems and Prospects. **Atla**, Milão, p. 153-166. 19 mar. 2010.

SANTOS, Carlos E. Matos dos; RIBEIRO, André L. T. Julgamento de evidências em Toxicologia e Estratégias Integradas de Testes. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 48-61, fev. 2012.

CAO, X. L.; CORRIVEAU, J.; POPOVIC, S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. **J Agric Food Chem**, v. 57, n. 4, p. 1307-11, 2009.

DEKANT, W.; VOLKEL, W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 228, n. 1, p. 114-34, 2008.

DOERGE, D. R. et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 247, n. 2, p. 158-65, 2010.
Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20600215> acesso em 09 de fev. 2011.

EDMONDS, J. S. et al. The reaction of bisphenol A 3,4-quinone with DNA. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 319, n. 2, p. 556-61, 2004.
0006-291X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15178442> acesso em 09 de fev. 2011.

EHLERT, K. A.; BEUMER, C. W. E.; GROOT, M. C. E. Migration of bisphenol A into water from polycarbonate baby bottles during microwave heating. **Food Additives and Contaminants**, v. 25, n. 7, p. 904-910, 2008.

HARTUNG, THOMAS. Food for Thought ... on Evidence-Based Toxicology. **Altex**, Baltimore, p. 75-82, 08 abr. 2009.

LOGANATHAN, S.N.; KANNAN, K. Occurrence of Bisphenol A in Indoor Dust from Two Locations in the Eastern United States and Implications for Human Exposures. **Arch Environ Contam Toxicol**, 2011.
Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21221962> acesso em 01 de fev. 2011.

NETZEVA, TATIANA [et al]. **Review of Data Sources, QSARs and Integrated Testing Strategies for Aquatic Toxicity**. EUR 22943 EN Luxemburgo: Luxembourg: Office For Official Publications Of The European Communities, 2007. 98 p. (JRC- Scientific and Technical Reports).

SANTOS, C. E. M.; RODRIGUES, A. S. Toxicologia in silico: contexto de aplicação e o modelo de custo-efetividade nos testes alternativos. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 3, p. 92-113, out. 2011a.

SANTOS, Carlos E. Matos dos; RIBEIRO, André L. T. Julgamento de evidências em Toxicologia e Estratégias Integradas de Testes. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 5, n. 1, p. 48-61, fev. 2012.

SANTOS, C. E. M. Toxicologia *in silico*: uma nova abordagem para análise do risco químico. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 1, p. 47-63, fev. 2011b.

UNITED NATIONS. **Globally Harmonized System of Classification And Labelling Of Chemicals (GHS)**. 4. ed. New York And Geneva: UNECE, 2011.