

©Copyright, 2006. Todos os direitos são reservados. Será permitida a reprodução integral ou parcial dos artigos, ocasião em que deverá ser observada a obrigatoriedade de indicação da propriedade dos seus direitos autorais pela INTERFACEHS, com a citação completa da fonte. Em caso de dúvidas, consulte a secretaria: interfacehs@interfacehs.com.br

UTILIZAÇÃO DA ANÁLISE DE RISCO MICROBIOLÓGICO PARA INFORMAR A ESTIMATIVA NACIONAL SOBRE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS AGUDAS TRIBUÍVEIS A MICRORGANISMOS PRESENTES NA ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO

Jeffrey A. Soller¹

¹ Soller Environmental 3022 King St, Berkeley CA 94703, USA

jsoller@sollerenvironmental.com

RESUMO

A análise de risco microbiológico (ARM) avalia a probabilidade de efeitos adversos à saúde humana que ocorrem após a exposição a microrganismos patogênicos. Este artigo destaca o potencial de utilização da ARM como fonte de informação à estimativa nacional de doenças gastrointestinais agudas entre as pessoas que utilizam a rede pública de abastecimento de água nos Estados Unidos. Este artigo define a ARM, descreve como ela é implementada, oferece um panorama do campo de atuação da ARM e discute como ela pode ser útil para caracterizar a estimativa nacional. Comunidades abastecidas por redes de água para consumo com águas naturais relativamente contaminadas, estações de tratamento abaixo do padrão e/ou com problemas de contaminação no sistema de distribuição estão sujeitas a riscos maiores do que aquelas em que tais aspectos são menos preocupantes. Além disso, o risco de doenças atribuíveis a patógenos na água para consumo humano em cada comunidade pode ser avaliado como a soma do risco proveniente da água tratada com o risco gerado pelo sistema de distribuição. Análises de risco microbiológico específicas por patógeno poderiam ser desenvolvidas para assinalar o risco associado a cada um desses componentes. Entretanto, essas avaliações tendem a

subestimar o risco total de todos os patógenos atribuíveis à água para consumo humano. Métodos em potencial para desenvolver esses tipos de ARMs são debatidos, assim como limitações a eles associadas.

Palavras-chave: água para consumo humano, análise de risco microbiológico, avaliação de risco, patógenos de origem hídrica

PANORAMA

As emendas à *Safe Drinking Water Act*, de 1996, requisitaram à *US Environmental Protection Agency – EPA* (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos) e aos *Centers for Disease Control and Prevention – CDC* (Centros de Prevenção e Controle de Doenças) que conduzissem estudos epidemiológicos sobre a ocorrência de doenças de origem hídrica nas principais comunidades dos Estados Unidos e estimassem a quantidade anual de doenças de origem hídrica entre as pessoas que utilizavam a rede pública de abastecimento (estimativa nacional).

Após uma conferência com os *CDC*, a *EPA* definiu as doenças de origem hídrica como doenças gastrointestinais agudas, para os propósitos da estimativa nacional. Assim, outras doenças potencialmente importantes de origem hídrica não são incluídas na estimativa nacional, a não ser que os sintomas associados a elas impliquem em doença gastrointestinal aguda. Este artigo destaca o potencial de utilização da ARM como fonte de informação à estimativa nacional. Para este fim, este artigo define a ARM, descreve como ela é implementada, oferece um panorama do campo de atuação da ARM e, então, discute como as metodologias da ARM podem ser úteis para estimar doenças gastrointestinais agudas atribuíveis a micróbios presentes na água para consumo humano.

A análise de risco consiste de três principais componentes: avaliação do risco, gestão do risco e comunicação do risco. Dentro dessa estrutura, a avaliação do risco é a estimativa e a caracterização qualitativa e quantitativa de efeitos potencialmente adversos à saúde associados à exposição de indivíduos ou populações a materiais e situações perigosas (*NRC, 1983; Hoppin, 1993*). O componente gestão do risco pesa alternativas de ação à luz dos resultados da avaliação do risco e, se necessário, seleciona e implementa opções de controle adequadas, incluindo medidas reguladoras. O componente comunicação do risco é o intercâmbio de informações e opiniões relacionadas a risco e gestão do risco, entre assessores de risco, gestores de risco, consumidores e demais partes interessadas (*WHO, 1999*). Este artigo foca no componente avaliação do risco do processo de análise de risco.

A ARM (também conhecida como análise de risco patogênico) é um processo que avalia a probabilidade de efeitos adversos à saúde humana que podem ocorrer após a exposição a microrganismos patogênicos ou a um ambiente no qual há a presença de patógenos (*ILSI, 1996*). Na medida do possível, o processo da ARM inclui avaliação e consideração de informações quantitativas, contudo, informações qualitativas também são empregadas quando conveniente (*WHO, 1999*).

A avaliação quantitativa de risco vem sendo utilizada desde a década de 1970, para estimar os efeitos na saúde humana associados à exposição a agentes químicos (*Hammond & Coppick, 1990*). Os princípios, processos e métodos para conduzir a avaliação de risco por agentes químicos foram formalizados em 1983 pelo *National Research Council – NRC* (Conselho Nacional de Pesquisa), resultando em um processo ou modelo de quatro etapas (*NRC, 1983*). As etapas delineadas pelo *NRC* incluem identificação do perigo, avaliação de dose-resposta, avaliação da exposição e caracterização do risco. Muitas das ARMs iniciais empregavam o modelo conceitual do *NRC* para promover uma estrutura a partir da qual as análises poderiam ser conduzidas (*Haas, 1983a; Regli et al., 1991; Rose et al., 1991; ILSI 1996*).

Com o desenvolvimento do campo de atuação da análise de risco microbiológico, ficou claro que existiam algumas complexidades associadas à modelagem das doenças infecciosas que são exclusivas a patógenos, como a transmissão de infecção de pessoa a pessoa e a imunidade. Portanto, o modelo conceitual para agentes químicos pode nem sempre ser o mais indicado para a análise de risco de infecção humana após exposição a patógenos (*ILSI, 1996*). Para tratar desse assunto o *Office of Water*, da *EPA*, promoveu uma série de reuniões com o intuito de desenvolver um modelo conceitual para avaliar os riscos de infecção humana associados a microrganismos patogênicos.

Essas reuniões resultaram em um modelo publicado (*ILSI, 1996*) que foi, então, testado na condução do estudo de dois casos (*Soller et al., 1999; Teunis & Havelaar, 1999*) e subsequentemente revisado (*ILSI, 2000*). O modelo da *EPA/ILSI* de análise de risco de infecção humana após a exposição à água e comida contaminadas por patógenos é compreendido por três componentes principais: formulação do problema, avaliação e caracterização do risco. Atualmente, ambos os modelos, do *NRC* e da *EPA/ILSI*, são empregados na condução de ARMs. A seguir, um sumário desses modelos:

Modelo de risco do *NRC* para análise de risco microbiológico

As quatro etapas que integram o modelo de risco do *NRC* aplicadas na análise de risco microbiológico estão resumidas abaixo:

Identificação do perigo

Para agentes microbianos, o objetivo da identificação do perigo é determinar quais

são os microrganismos ou toxinas microbiológicas de interesse. Os perigos podem ser identificados a partir de fontes de dados relevantes como literatura científica, base de dados e opiniões de especialistas. Informações relevantes à identificação do perigo frequentemente incluem revisão de estudos clínicos, estudos epidemiológicos e vigilância, estudos com animais de laboratório, exame das características de microrganismos, interação entre os microrganismos e o ambiente em que vivem e estudos de microrganismos e situações análogas (*WHO, 1999*).

Avaliação da exposição

Uma avaliação da exposição descreve a magnitude e/ou probabilidade da exposição humana, de fato ou prevista, a microrganismos patogênicos ou toxinas microbiológicas. Para agentes microbiológicos, a avaliação da exposição deve ser baseada na contaminação em potencial por um agente específico ou suas toxinas presentes na água e em outras informações de padrão de exposição, como, por exemplo, a frequência e/ou duração da exposição.

Fatores que devem ser considerados para a avaliação da exposição incluem a frequência da exposição humana a agentes patogênicos e as concentrações associadas desses patógenos ao longo do tempo. Outros fatores que poderiam ser levados em conta na avaliação incluem o impacto em potencial das condições ambientais e/ou a confiabilidade do tratamento da água (*WHO, 1999*), assim como fatores influenciando os padrões de exposição, como nível socioeconômico, etnia, sazonalidade, características demográficas da população, diferenças regionais e/ou preferências e comportamento do consumidor.

Caracterização do risco

A caracterização do risco representa a integração da identificação do perigo, a avaliação de dose-resposta e a análise dos componentes de exposição para a obtenção de uma estimativa do risco. O processo de caracterização do risco resulta em uma estimativa qualitativa ou quantitativa da probabilidade e severidade dos efeitos adversos que poderiam ocorrer em dada população, incluindo uma descrição das incertezas associadas a essas estimativas.

A caracterização do risco depende de dados disponíveis e da interpretação desses dados por um especialista. O resultado integrando dados quantitativos e qualitativos pode

permitir apenas uma estimativa qualitativa do risco. O grau de confiança na estimativa final do risco vai depender da variabilidade, incerteza e hipóteses identificadas em todas as etapas anteriores (WHO, 1999). A distinção entre incerteza e variabilidade pode ser importante para as considerações subseqüentes de.

Modelo de risco da EPA/ILSI para análise de risco microbiológico

gestão do risco. Entretanto, a experiência indica que, nas ARMs, é possível que variabilidade e incerteza se confundam de tal forma que é difícil ou impossível considerá-las separadamente

A ARM da EPA/ILSI (ILSI, 2000) é conceitualmente similar ao modelo de risco do NRC para análise de risco à saúde humana (NRC, 1983) e ao modelo de análise de risco ecológico (US EPA, 1992). O modelo dá ênfase à natureza iterativa do processo de análise de risco (Figura 1) e permite ampla liberdade de planejamento e condução de análises de risco em diversas situações (Soller et al., 1999). Esse modelo consiste de três componentes principais: formulação do problema, análise e caracterização do risco. A fase de análise é subdividida na caracterização da exposição e nos efeitos à saúde humana.

O estágio de formulação do problema abrange todos os gestores e é usado para identificar: (1) o objetivo da avaliação do risco, (2) os pontos críticos que devem ser tratados e (3) como os resultados podem ser usados para proteger a saúde pública. Uma vez identificadas, descrições iniciais da exposição e potenciais efeitos à saúde são relatados e, então, um modelo conceitual é desenvolvido. Esse modelo conceitual é usado como ponto de partida para a fase de avaliação do risco da análise de risco e, posteriormente, como uma ferramenta interativa, ao lado de componentes desenvolvidos na fase da avaliação, para iniciar a caracterização do risco.

Infelizmente, nessa aproximação do modelo Beta-Poisson, b não tem uma interpretação física manifesta.

O que pode ser dito é que é um parâmetro de forma controlando a declividade da curva dose-resposta; quanto maior for o valor do parâmetro, mais acentuada será a curva (McBride et al. 2002). A derivação da aproximação do modelo Beta-Poisson requer que $b \ll N$, e se torne inferior mediante valores baixos de b ou valores altos de N . Na prática, essa condicional nem sempre é alcançada. O Beta-Poisson é linear a doses baixas e é sempre menos preciso que o modelo exponencial. Entretanto, quando a aumenta, o modelo Beta-Poisson se aproxima do modelo exponencial (Haas et al., 1999).

Muitas bactérias e alguns vírus são estimados pelo modelo Beta-Poisson. Para os organismos cujas relações dose-resposta são estimadas nesse modelo, a implicação biológica é que há diferenciais de suscetibilidade substanciais na população testada (*McBride et al., 2002*). Para uma súpula de análises críticas de curvas de dose-resposta recorra a *Haas et al. (1999)* ou *McBride et al. (2002)*.

Novos métodos para avaliação de dose-resposta baseados em abordagens Bayesianas começaram a despontar na literatura ao longo dos últimos anos (*Messner et al., 2001; Englehardt, 2004; Englehardt & Swartout, 2004*). Uma descrição detalhada desses métodos vai além do âmbito deste artigo. Entretanto, vale notar que esses métodos procuram tratar de uma das grandes limitações das abordagens baseadas em probabilidades (que a validação dos dados não é possível para as doses de patógenos que estão de acordo com os objetivos da saúde pública).

Métodos de caracterização do risco

Uma revisão na literatura foi recentemente conduzida para documentar a situação, as vantagens e as limitações de diferentes tipos de técnicas de caracterização do risco na análise de risco microbiológico (*Soller et al., 2004*). A revisão de aproximadamente 1.100 artigos indicou que, no nível mais amplo, havia uma distinção entre estimativas diretas de risco ou

doença usando dados epidemiológicos e estimativas indiretas usando modelos. Estimativas diretas vinculam a coleta de dados resultantes de infecção ou doença, por exemplo, estudos prospectivos ou pesquisas de surtos. Estimativas indiretas aplicam dados de exposição a modelos numéricos para computar estimativas de doenças.

Com base na bibliografia disponível, aparentemente, métodos diretos são mais comumente usados para calcular o impacto na saúde pública associado a uma via de exposição específica e conhecida (ou identificável). Porém, esses métodos podem não fornecer as informações reguladoras e de gestão para a tomada de decisões considerando mudanças nas condições ambientais. Para esse propósito, métodos indiretos podem desempenhar um papel importante. A revisão na literatura indica que as metodologias ARM variam principalmente na maneira como tratam as propriedades singulares de um sistema de transmissão de uma doença infecciosa. A diferença fundamental entre essas técnicas de análise de risco é que os modelos do *NRC* (estacionários) não levam em consideração as propriedades exclusivas a um processo dinâmico de doença infecciosa (*Tabela 1*). Em

modelos estacionários, o número de indivíduos considerados suscetíveis à infecção não varia com o tempo, ao passo que em modelos dinâmicos esse número varia com o tempo.

Modelos estacionários de análise de risco microbiológico

Análises usando um modelo estacionário para avaliar risco microbiológico normalmente focam na estimativa da probabilidade de infecção ou doença em um indivíduo como um resultado de um único evento de exposição. Essas análises geralmente consideram que exposições múltiplas ou recorrentes constituem eventos independentes com distribuições idênticas de contaminação (Regli, *et al.* 1991). Transmissão secundária e imunidade normalmente são desconsideradas. Ou por serem consideradas insignificantes, ou por efetivamente anularem uma a outra. Nesse contexto, a transmissão secundária aumentaria o nível de infecção/doença em uma comunidade associada a uma exposição específica a patógenos, e a

imunidade diminuiria o
 nível de infecção/doença

$$P_{\text{inf}} = 1 - \left(1 + \frac{N}{\beta}\right)^{-\alpha}$$

em uma comunidade associada a uma exposição específica a patógenos.

Em modelos estacionários de ARM, considera-se que a população deve ser classificada em duas condições epidemiológicas: condição de suscetibilidade e condição de infectado ou doente. Indivíduos suscetíveis são expostos ao patógeno de interesse e se deslocam para a condição de infectado/doente com uma probabilidade que é controlada pela dose de patógeno à qual estão expostos e pela infectividade do patógeno (Figura 2). Na Figura 2, as linhas contínuas representam o deslocamento de indivíduos de uma condição epidemiológica a outra e as linhas pontilhadas representam o deslocamento de patógenos. Apesar da possibilidade de os humanos estarem expostos a patógenos de uma série de fontes ambientais em potencial, modelos estacionários normalmente empregam a hipótese de que indivíduos suscetíveis estão expostos a patógenos da via específica

Table 1 | Comparison of static and dynamic risk assessment models

Static risk assessment model	Dynamic risk assessment model
Static representation (not varying in time)	Dynamic representation (time varying)
Direct exposure (environment-to-person)	Direct (environment-to-person) and indirect exposure (person-to-person)
Individual-based risk	Population-based risk
Potential for secondary transmission of infection or disease is typically not considered.	Potential for secondary or person-to-person transmission of infection or disease exists.
Immunity to infection from microbial agents is typically not considered.	Exposed individuals may not be susceptible to infection or disease because they may already be infected or may be immune from infection due to prior exposure.
Dose-response function is the critical health component.	The dose-response function is important; however, factors specific to the transmission of infectious diseases may also be important.

sob consideração para a pesquisa e não incluem a interação e as potenciais implicações de múltiplas rotas de exposição.

A probabilidade de que um indivíduo suscetível venha a se infectar ou ficar doente é uma função da dose de patógenos à qual esse indivíduo está exposto. Quando os indivíduos são expostos a patógenos de uma fonte ambiental, deslocam-se com dada probabilidade a uma condição de infectado ou doente. Essa função de probabilidade de dose-resposta é indicada por $P_{(inf)}$ na *Figura 2*. Normalmente, a dose é calculada estimando-se duas quantidades: a concentração de patógenos no ambiente de exposição e o volume de água ingerida. Essa quantidade de dose é, então, inserida na função dose-resposta e a probabilidade de que um indivíduo exposto venha a se infectar ou adoecer é estimada.

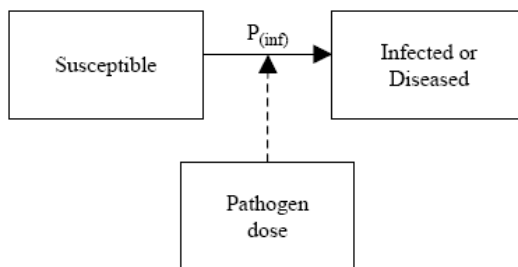


Figure 2 | Conceptual model for a static risk assessment.

As informações essenciais de efeitos à saúde necessárias para o modelo estacionário, portanto, estão resumidas na função que representa essa probabilidade de infecção $P_{(inf)}$, a função dose-resposta específica por patógeno. A probabilidade de infecção após a exposição a um patógeno virulento depende de vários fatores específicos ao patógeno e ao hospedeiro. A interação entre um patógeno e o hospedeiro pode ser vista como uma série de eventos condicionais, na qual cada evento deve acontecer para que haja a infecção. A condição de infecção depende de uma série de fatores como: (1) a quantidade de organismos que se instalam no hospedeiro; (2) a habilidade do hospedeiro de inativar esses organismos; (3) o número de organismos que podem resistir às defesas imunológicas do hospedeiro, aderir a superfícies mucosas e se multiplicar para infectar o hospedeiro; e (4) a variação na virulência do patógeno e na suscetibilidade do hospedeiro (*Eisenberg et al., 1996, 2004*). A probabilidade de infecção é frequentemente multiplicada pelo número de indivíduos expostos para estimar o número esperado de indivíduos infectados no ambiente de exposição sob consideração.

Modelos dinâmicos de análise de risco microbiológico

Em um modelo dinâmico de análise de risco, admite-se que a população esteja dividida em um grupo de condições epidemiológicas. Os indivíduos se deslocam de condição para condição com base em dados epidemiologicamente relevantes (duração da infecção, duração da imunidade etc). Apenas uma parcela da população está em uma condição de suscetibilidade a qualquer ponto no tempo, e apenas os que estão na condição de suscetibilidade podem se infectar ou adoecer por meio da exposição a microrganismos. A probabilidade de que uma pessoa suscetível se desloque para uma condição de exposta é controlada pela dose de patógeno a que está exposta, pela infectividade do patógeno, assim como pelo número de indivíduos infectados/doentes com o qual possa vir a ter contato. Em ambas as representações do processo da doença, dinâmica e estacionária, a infectividade como uma função da dose (estimada usando uma função dose-resposta) é um fator importante na estimativa do risco. A função dose-resposta é importante em um modelo dinâmico de análise de risco microbiológico; entretanto, outros fatores como transmissão de pessoa a pessoa, imunidade, infecção assintomática e/ou período de incubação também podem ser importantes.

Calcular esses fatores adicionais quando se está estimando riscos associados com

exposição a microrganismos patogênicos requer um modelo matemático mais sofisticado do que o modelo estacionário demonstrado conceitualmente na *Figura 2*. Quando um modelo dinâmico de transmissão de doença é usado, podem-se calcular atributos específicos à transmissão de doenças infecciosas. Dependendo de quais processos da doença infecciosa são importantes, o modelo dinâmico pode incluir mais ou menos componentes, e, conseqüentemente, variar em complexidade. Por exemplo: um modelo dinâmico pode calcular transmissão de pessoa a pessoa, imunidade, incubação e infecção assintomática, como ilustrado na *Figura 3* (Soller et al., 2004).

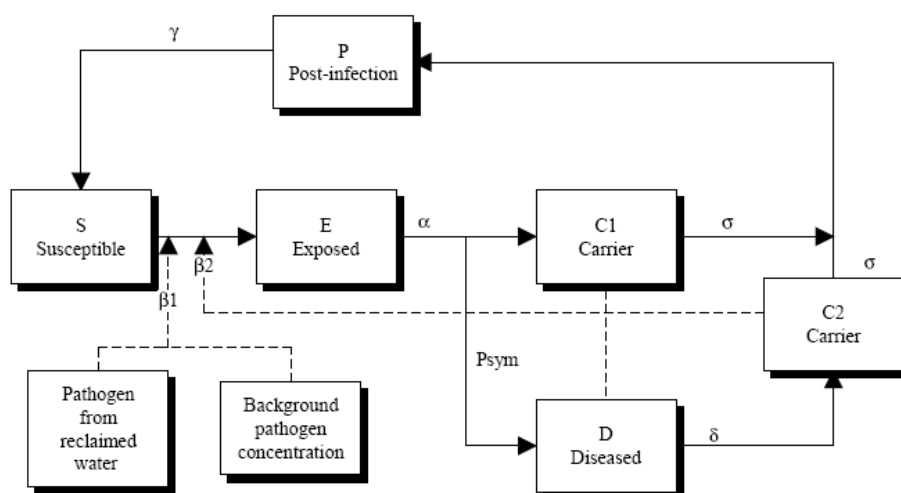


Figure 3 | Conceptual model for a dynamic risk assessment addressing exposure to pathogens from reclaimed water.

Table 2 | Epidemiological states for a representative dynamic model

Figure 3 label	Epidemiological states	Description
S	Susceptible	Individuals who are not infected and are not protected from infection
E	Exposed	Individuals who have been exposed to a pathogen, but are not yet infected
C1	Carrier 1	Individuals who are infected but do not have symptoms of disease
D	Diseased	Individuals who are infected and have symptoms of disease
C2	Carrier 2	Individuals who were diseased, no longer exhibit symptoms of disease, but are still infected
P	Post-Infected	Individuals who are neither infected nor symptomatic, and have resistance to infection

As linhas contínuas na *Figura 3* representam o deslocamento de indivíduos de uma condição epidemiológica a outra e as linhas pontilhadas representam o deslocamento de patógenos.

Na *Figura 3*, a população é separada em seis condições epidemiológicas. Um

resumo das condições epidemiológicas empregadas na *Figura 3 do modelo dinâmico* é fornecido na *Tabela 2*. Parâmetros de medida especificando o deslocamento entre as condições epidemiológicas são mostrados em letras gregas e resumidos na *Tabela 3*.

O modelo exibido na *Figura 3* é chamado de um modelo dinâmico porque o número de pessoas em cada condição epidemiológica varia ao longo do tempo. O modelo dinâmico é uma versão matemática mais abrangente do modelo estacionário e, sob uma série de hipóteses específicas, os dois modelos são equivalentes. Uma comparação entre as *Figuras 2 e 3* indica que os dois modelos seriam equivalentes quando: a concentração inicial de patógeno (ou, de modo equivalente, o nível endêmico de infecção/doença) na população é zero; a duração da infecção e doença se aproxima de zero; e a infecção e/ou doença não confere imunidade ou a duração da imunidade se aproxima de zero.

Para classificar a condição epidemiológica da população, indivíduos são considerados infectados se estão eliminando patógenos nas fezes. As pessoas são consideradas doentes se exibem qualquer um dos sintomas clínicos relacionados ao patógeno específico de interesse, por exemplo, diarreia e/ou vômito.

Modelos dinâmicos de análise de risco microbiológico podem se apresentar de duas principais formas: determinística ou estocástica. Na determinística, o modelo é expresso como uma série de diferentes equações que têm parâmetros e condições iniciais definidas, que determinam a taxa de transferência de indivíduos de uma condição epidemiológica a outra. Esse tipo de modelo é mais adequado para grandes populações de indivíduos interagindo randomicamente uns com os outros (Eisenberg et al., 1998; Soller et al., 2003). Na forma estocástica, o modelo incorpora probabilidades dadas em nível individual e é avaliado por um processo iterativo como o método de Monte Carlo baseado na Cadeia de Markov. As formas do modelo estocástico são mais adequadas a pequenas populações com padrões heterogêneos (Koopman et al., 2002).

Symbol	Description
α	Rate of movement from an exposed state to a carrier (infectious and asymptomatic) state or a diseased state (infectious and symptomatic). $1/\alpha$ corresponds to the latency period prior to infection for the pathogen of interest.
σ	Rate of movement from a carrier state to a post infection state. $1/\sigma$ corresponds to the duration of infectiousness, or equivalently, the duration of asymptomatic shedding of pathogen in feces.
δ	Rate of movement from a diseased state (infectious and symptomatic) to an asymptomatic (carrier) state. $1/\delta$ corresponds to the duration of symptoms during infection.
γ	Rate of movement from a post-infection state (not infectious, asymptomatic, and not susceptible to infection) to a susceptible state. $1/\gamma$ corresponds to the duration of immunity or protection from infection.
β_1	Rate of movement from a susceptible state to an exposed state due to exposure to pathogens from an environmental source (i.e. not person-to person transmission). Function of the number of pathogens to which an individual is exposed and the infectivity of the pathogen of interest. The infectivity is described quantitatively through a dose-response function which is comprised of one or two dose-response parameters.
β_2	Rate of movement from a susceptible state to an exposed state due to exposure to pathogens from secondary (person-to-person or person-to-environment-person) transmission.
P_{sym}	Probability of a symptomatic response. Clinical data describing the proportion of infected individuals that develop symptoms.

Complexidade do modelo de caracterização do risco

Uma variedade de modelos pode ser empregada para caracterizar transmissão de doenças infecciosas e avaliar o potencial para intervenções efetivas. Características particulares de cada modelo capturam aspectos diferentes do sistema de transmissão de doença. Entretanto, é irrealista presumir que um só modelo é o mais apropriado para todas as análises de risco microbiológico de origem hídrica. *Soller et al.*, (2004) demonstraram que, para exposições a micróbios de água de reúso, a seleção de um modelo adequado (estacionário ou dinâmico) poderia ser feita baseada em tão poucos quanto três a quatro parâmetros de modelo. Essa pesquisa também claramente demonstra que nenhum modelo será adequado para todas as possíveis combinações de potenciais patógenos de interesse e exposições.

Occam's Razor¹ é um bom ponto de partida na consideração da complexidade de modelos; entretanto, a seleção de um tipo de modelo envolve acordos. "Realismo" biológico ou demográfico pode ser alcançado a custo de complexidade analítica que distancia o modelo dos dados disponíveis. Ademais, cada modelo envolve certos tipos de hipóteses que

podem ou não ser realistas ou apropriadas para uma situação específica. Com a perspectiva de que diferentes modelos e suas abordagens analíticas possam ser necessárias para diferentes usos, *Koopman et al. (2001)* sugerem uma estratégia de análise envolvendo uma hierarquia de modelos, de simples a gradualmente complexos, os quais poderiam ser combinados para tornar as avaliações de análises de risco microbiológico mais realistas e, ao mesmo tempo, matematicamente viáveis. Parece bastante razoável prever que o assunto complexidade de modelos para análises de risco microbiológico será uma área de pesquisas futuras que ganhará atenção substancial.

ARMS REPRESENTATIVAS PARA PATÓGENOS DE ORIGEM HÍDRICA

Uma série de análises de risco microbiológico foi conduzida para patógenos de origem hídrica, incluindo avaliações que empregam os modelos estacionário e dinâmico. Esta seção resume ARMs estacionárias e dinâmicas representativas encontradas na literatura, com ênfase em ARMs conduzidas para exposições à água de consumo humano.

Análises de risco empregando modelos estacionários

Métodos estacionários de análise de risco microbiológico têm sido usados para avaliar os efeitos potenciais na saúde pública associados com a água para consumo contaminada com uma classe de patógenos de origem hídrica, incluindo vírus e parasitas. Os métodos empregados nessas análises variam de análises relativamente diretas usando unidades de valores estimados para parâmetros de modelo a análises mais complexas apoiadas em modelos estocásticos (probabilístico). Por exemplo: ao avaliar o impacto na saúde pública da exposição ao rotavírus na água de consumo humano, *Gerba et al. (1996)* usaram unidades de valores estimados para a concentração de rotavírus na água para consumo (0,004/l e 100/l) baseados em concentrações na água de superfície de estudos previamente publicados e em uma redução atribuída de 99.99% de rotavírus por meio do tratamento da água para consumo, o volume de água ingerido foi (21/ dias e 41/ dias), também foram baseados em unidades de valores estimados. A probabilidade de doença clínica foi determinada pela multiplicação das probabilidades de infecção resultantes por 0,5. A probabilidade de mortalidade foi determinada pela multiplicação da probabilidade de

doença por 0,01%, para a população em geral, e 1%, para os idosos. Riscos anuais foram calculados como uma função de riscos diários: $P = 1 - (1 - P_{\text{daily}})^{365}$.

Crabtree et al. (1997) empregaram um modelo estacionário de análise de risco para avaliar os efeitos potenciais na saúde associados com exposições a adenovírus presente na água para consumo. Há 47 tipos de adenovírus, com infecções resultando em conjuntivite, faringite, pneumonia, apendicite, bronquiolite e gastroenterite. Infecções por adenovírus geralmente são agudas e autolimitantes. O método de ARM empregado era similar ao descrito acima, para rotavírus (*Gerba et al. 1996*). Unidades de valores estimados foram empregadas para a concentração de adenovírus na água para consumo (0,01/l e 0,001/l), o volume de água ingerido é (21/dias e 41/dias) e o parâmetro de dose-resposta exponencial ($r = 0.4172$).

O risco de doença foi determinado pela multiplicação da probabilidade de infecção por 0,5. A probabilidade de mortalidade foi calculada pela multiplicação da probabilidade de doença por

0,01%. Riscos anuais foram computados usando uma metodologia similar à descrita acima (*Gerba et al., 1996*).

Mena et al. (2003) empregaram métodos estacionários de ARM para avaliar o risco na saúde pública associado com a água para consumo contaminada com vírus coxsackie. Vírus coxsackie são os enterovírus mais comuns não transmissores da pólio encontrados na água residual doméstica e na água de superfície contaminada, em lençóis freáticos e na água para consumo (*Mena et al. 2003*). A maioria das infecções por coxsackie resulta em doenças com febre moderada, apesar de os vírus coxsackie também serem capazes de causar uma ampla variedade de doenças mais graves. Os métodos empregados eram similares aos descritos acima para rotavírus e adenovírus, com unidades de valores usadas para estimar a relação exposição e dose-resposta exponencial.

Além das análises de vírus específicas por unidades estimadas descritas acima, métodos estacionários de ARM também têm sido usados (1) em análises de vírus como uma classe de contaminantes nas quais características de diferentes vírus foram consideradas para determinar um nível adequado de tratamento de água para consumo, e (2) em conjunto com as técnicas de simulação de Monte Carlo para calcular variabilidade e incerteza em parâmetros do modelo. Por exemplo, *Regli et al. (1991)* sugerem que os enterovírus (um subgrupo de vírus entéricos), para os quais um método analítico padrão está disponível há um tempo, poderiam servir como um indicador de potencial de ocorrência de casos extremos

para qualquer vírus específico. Da mesma forma, a relação dose-resposta para rotavírus tem sido usada para obter estimativas de risco máximo para vírus na água, uma vez que o rotavírus é o mais infeccioso dos vírus de origem hídrica para o qual, atualmente, há informação de dose-resposta disponível (Haas et al., 1993). Haas et al. (1993) calcularam incertezas em análises de exposição (distribuição log-normal por volume ingerido) e a relação dose-resposta (intervalos de 95% de confiança sobre a probabilidade máxima estimada para *a* e *b*) para vírus na água para consumo aplicando as técnicas de simulação de Monte Carlo.

Métodos estacionários de análise de risco microbiológico também têm sido usados para avaliar efeitos potenciais à saúde pública associados com a água para consumo contaminada por *G. lamblia* (Rose et al., 1991; Teunis et al., 1997) e *Cryptosporidium* (Perz et al. 1998; Teunis & Havelaar, 1999; Makri et al., 2004). Rose et al. (1991) conduziram uma análise estacionária de risco pesquisando o potencial de riscos à saúde associados com *G. lamblia* na água para consumo. A metodologia empregada era similar à descrita acima para rotavírus e adenovírus. Unidades estimadas foram usadas para caracterizar o volume de água consumido diariamente (2l), níveis médios de cistos em água de superfície (0,22–104/ 100l), redução de cistos em virtude do tratamento da água para consumo (99,9%) e a relação dose-resposta. Riscos anuais foram calculados como descrito acima e concentrações de águas naturais correspondendo a riscos anuais de 1/10.000 foram obtidas.

Teunis et al. (1997) conduziram uma análise de risco de infecção por *Cryptosporidium* e *G. lamblia* na água para consumo de um suprimento de água de superfície na qual os principais fatores de contribuição ao risco foram tratados individualmente como variáveis estocásticas. As variáveis estocásticas pesquisadas incluíram a concentração de cistos (*G. lamblia*) e oocistos (*Cryptosporidium*) em água bruta, a recuperação do método de detecção, a viabilidade de cistos ou oocistos recuperados, a eliminação de organismos no processo de tratamento e o consumo diário de água de torneira não fervida. Uma distribuição de frequência para a probabilidade de infecção foi desenvolvida, baseada nos resultados das simulações probabilísticas. A vantagem dessa abordagem estocástica ficou claramente evidente nos resultados que indicaram que a incerteza na eficiência de eliminação estimada do processo de tratamento prevaleceu sobre as incertezas em todos os outros fatores de contribuição.

Em um estudo similar ao descrito acima, Teunis & Havelaar (1999) conduziram um estudo de caso no qual o risco de infecção humana pelo *Cryptosporidium parvum* na água

para consumo foi caracterizado. A exposição foi analisada pela consideração de diferentes estágios da água do rio à água de torneira consumida. As contagens de oocistos na água do rio foram corrigidas pela aplicação do método de detecção por meio de um processo probabilístico. Antes do tratamento, admitiu-se que água era estocada em reservatórios por vários meses. A eliminação e inativação de oocistos durante esse processo foram modeladas como um processo estocástico. Análise do desempenho de um processo do tratamento de água para consumo foi modelada usando esporas de clostridia sulfito-redutoras como o organismo substituto. Inativação por desinfecção foi estimada usando um modelo de processo da literatura. O consumo de água de torneira não fervida foi modelado usando uma distribuição log-normal baseada em um levantamento holandês.

A dose diária ingerida foi então calculada por meio da simulação de Monte Carlo. Para essa análise dose-resposta, o modelo Beta-Poisson foi empregado. As relações dose-resposta para infecção e doença foram usadas para gerar, por meio de métodos de Monte Carlo, distribuições para o risco de infecção e doença diário, anual e vitalício.

Um modelo estacionário de ARM foi empregado por *Perz et al. (1998)* para examinar o papel em potencial da água encanada na transmissão de infecção endêmica por *Cryptosporidium parvum*. O modelo tinha dois componentes: um componente de infecção-exposição para relacionar exposição à baixa dose com infecção; e um componente de infecção-resultado para incluir as probabilidades dos resultados clínicos de casos detectados e notificados. Uma concentração de 1 oocisto/1.000l foi considerada para a água para consumo tratada e distribuída. A população foi dividida em quatro subgrupos que incluíam adultos e crianças com e sem Aids. Os riscos computados foram usados em conjunto com a população de 1995 da cidade de Nova York para estimar o número de casos relacionados à ingestão de água de torneira.

Makri et al. (2004) conduziram um estudo de caso de pesquisa de ARM estacionária para desenvolver e testar um modelo preditivo para risco de criptosporidiose de origem hídrica em escala regional contabilizando pessoas convivendo com a Aids e para determinar se o modelo predizia padrões regionais de incidência de criptosporidiose. Assim como as pesquisas conduzidas por *Teunis et al. (1997)* e *Teunis & Havelaar (1999)*, simulações de probabilidade foram empregadas para considerar variabilidade e incerteza em parâmetros de modelo. Recuperação analítica, concentração na água natural, viabilidade, consumo, relação dose-resposta e a probabilidade de doença dada a infecção foram todas modeladas como distribuições probabilísticas para o componente de exposição. A rotina de Monte Carlo resultou em estimativas de probabilidade diárias e anuais de infecção por *Cryptosporidium*,

doença, doença prolongada e detecção de caso. Esse estudo difere do trabalho anterior, uma vez que compara prognósticos baseados em dados de qualidade da água com vigilância de criptosporidiose endêmica e considera suscetibilidade diferencial. Ao considerar diferentes suscetibilidades na população, o modelo previu uma maior incidência de doença; entretanto, os resultados supõem que os dados de vigilância usados para comparação refletem a incidência de fato de criptosporidiose de origem hídrica.

Análise de risco empregando modelos dinâmicos métodos dinâmicos de análise de risco microbiológico vêm sendo usados para assinalar os efeitos potenciais à saúde pública associados com o rotavírus na água para consumo (Soller et al., 1999), obter informação no processo epidêmico relacionado a falhas no tratamento da água para consumo (Eisenberg et al., 1998), distinguir riscos de contaminantes microbiológicos associados com atividades recreativas (EOA, 1995a, b; Eisenberg et al., 1996; Soller et al., 2003, 2006) e estimar a tendência associada com a modelagem do processo de doença infecciosa usando um modelo estacionário (Eisenberg et al., 2003; Soller et al., 2004). Em todas essas pesquisas simulações probabilísticas foram empregadas para calcular variabilidade e incerteza em parâmetros de modelo.

A diferença fundamental entre a pesquisa citada acima e aquelas descritas na seção anterior é que a perspectiva da caracterização do risco mudou de uma perspectiva individual para uma baseada na população nas pesquisas de ARMs dinâmicas. Nessas ARMs dinâmicas, os modelos simulam a condição epidemiológica da população ao longo do tempo, assim como variáveis ambientais como densidade de patógeno. Em cada estudo um modelo conceitual para efeitos na saúde foi desenvolvido. Caracterização do risco foi implementada pela integração da exposição com componentes de efeitos na saúde (modelos) por meio de um grau de parametrização e pela aplicação de simulações de Monte Carlo. Os resultados das simulações são distribuições de efeitos adversos à saúde preditos.

Soller et al. (1999) conduziram um estudo de caso no qual foi investigado o risco de infecção humana por rotavírus na água para consumo. Esse estudo de caso foi implementado para avaliar o modelo da *EPA/ILSI* de análise de risco microbiológico, portanto, não era rigoroso em termos de exposição. Apesar disso, os métodos usados são representativos de outras ARMs dinâmicas para patógenos de origem hídrica. Nessa análise, foi considerado que a população dispunha de água para consumo proveniente de uma estação de tratamento de água de superfície usando um tratamento convencional e considerou-se que a bacia era dominada por atividade agrícola. Um diagrama esquemático mostrando os componentes importantes na análise é apresentado na *Figura 4*.

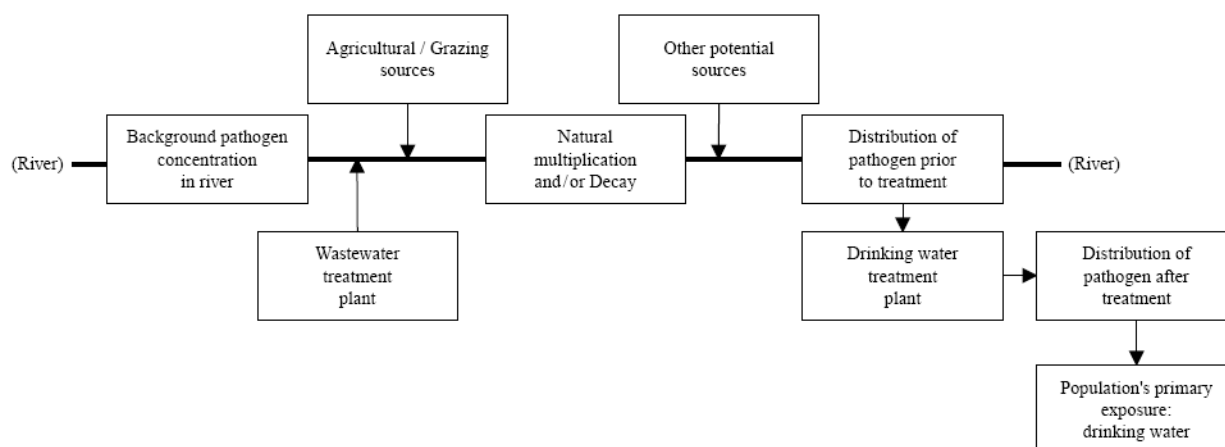


Figure 4 | Case study schematic, for Soller et al. (1999).

A população foi dividida em quatro condições: (1) indivíduos suscetíveis à infecção (S); (2) indivíduos que são infecciosos mas não sintomáticos (i.e portadores); (3) indivíduos que são sintomáticos e infecciosos (doentes) (D); e (4) indivíduos em condição de pós-infecção que não são nem infecciosos nem totalmente suscetíveis, em virtude da (limitada e de curto prazo) imunidade (P). Um esquema do modelo conceitual dos efeitos na saúde para o estudo desse caso é apresentado na *Figura 5*.

Parâmetros de medida descrevem o deslocamento da população de uma condição epidemiológica a outra e incluem β (taxa de infecção adquirida), σ (taxa de recuperação da infecção) e γ (taxa de declínio na imunidade). Os valores quantitativos para os parâmetros de medidas foram determinados por meio de revisão na literatura.

Em termos matemáticos, a condição epidemiológica da população foi modelada como uma série de equações de diferenciais comuns. Usando essa abordagem e considerando que o primeiro (água para consumo) e o segundo (pessoa a pessoa) processo de transmissão são independentes, a mudança na fração da população em qualquer condição de dado período de tempo a outro foi calculada. Por exemplo: a mudança relativa na condição S de um período de tempo a outro em razão de infecção primária foi

$$dS_1/dt = -\beta_{SC1}S - \beta_{SD1}S + \gamma P$$

na qual: β_{SC1} é a taxa na qual a população se desloca da condição S para a condição C em

virtude de exposição primária, β_{SD1} é a taxa na qual a população se desloca da condição S à condição D em razão de exposição primária e g é a taxa na qual a população se desloca da condição P à condição S.

O modelo dinâmico de análise de risco microbiológico rastreia o número de indivíduos suscetíveis, infectados, doentes e imunes ao longo do tempo. Usando dados da literatura, cada parâmetro no modelo foi descrito em termos de distribuição de probabilidade. Tanto variáveis de exposição quanto relacionadas à saúde foram incluídas nas simulações de Monte Carlo. As variáveis relacionadas à saúde calculadas por probabilidade nas simulações incluem: variáveis Beta-Poisson dose-resposta (95% de regiões de confiança para a e b), volume de água ingerido diariamente (distribuição log-normal), potencial de transmissão pessoa a pessoa, probabilidade de uma infecção sintomática, duração da incubação e latência, duração de infecção e duração de condição de pós-infecção (imunidade)

Um exemplo de resultado de uma simulação é

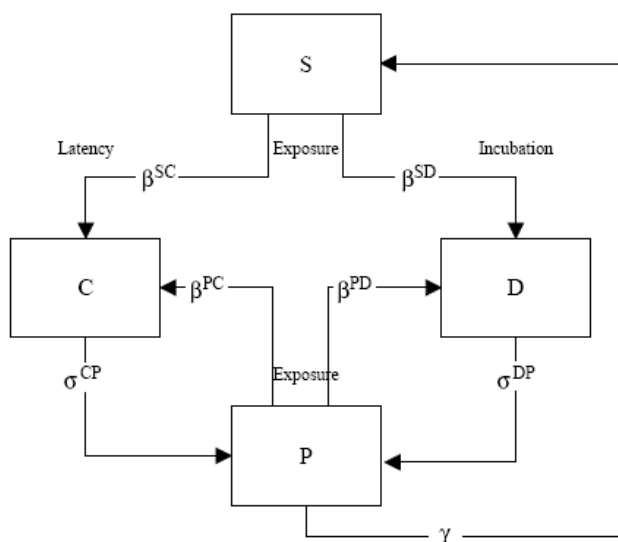


Figure 5 | Conceptual health effects model (from Soller et al. 1999).

apresentado na *Figura 6*, que mostra como o número de indivíduos em cada condição epidemiológica muda no decorrer da simulação, finalmente alcançando uma condição constante.

Eisenberg et al. (1998) uniram informações no padrão temporal de incidência de doença no surto de criptosporidiose em Milwaukee, Wisconsin, em 1993, com informações de níveis de oocistos, para compreender o processo epidêmico. Nesse estudo um modelo

dinâmico foi construído e possíveis combinações de parâmetro foram avaliadas para descobrir combinações que estivessem de acordo com dados de vigilância do surto. Avaliação do resultado do modelo desse exercício indicou que um surto menor provavelmente ocorreu antes do grande surto relatado. Essa descoberta sugere que, se os sistemas de vigilância tivessem detectado o surto anterior, mais de 85% dos casos poderiam ter sido evitados. Análises posteriores usando dados de incidência resultaram em três propriedades inferidas do processo de infecção: (1) a média do período de incubação provavelmente foi de três a sete dias; (2) houve necessariamente um crescimento na concentração influente de oocistos de *Cryptosporidium* e, ao mesmo tempo, uma redução na eficiência da estação de tratamento de água; e (3) a variabilidade de função dose-resposta no modelo não afetou de maneira significativa os surtos simulados.

Soller *et al.* (2003) empregaram uma abordagem de ARM dinâmica na tentativa de elucidar os potenciais benefícios à saúde pública que podem ser proporcionados pelo tratamento terciário de água residual durante todo o ano em comparação com o tratamento terciário de verão e o secundário de inverno no Norte da Califórnia.

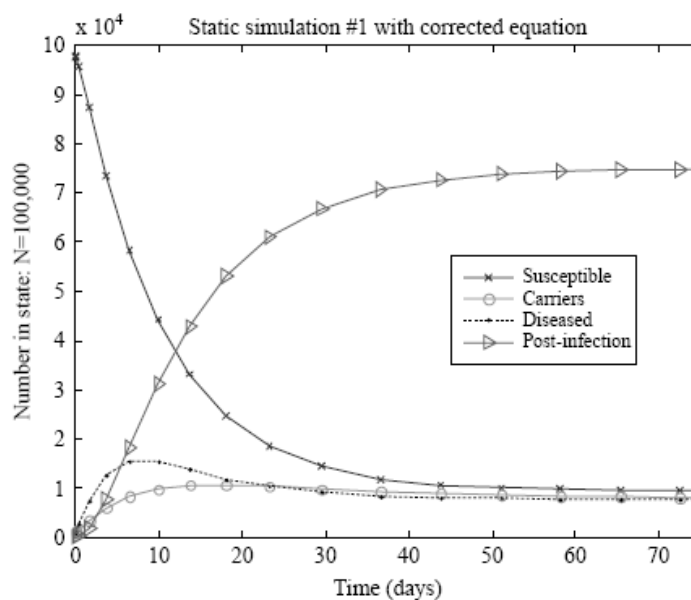


Figure 6 | Representative output from a dynamic MRA model.

O modelo conceitual de efeitos à saúde desse estudo é apresentado na *Figura 7*. Efluente da estação de tratamento desemboca em um rio que é usado pela população para recreação. Um modelo hidráulico do rio foi acoplado a um modelo dinâmico de transmissão de doença a fim de integrar um vasto agrupamento de dados para estimar o nível de gastroenterite viral sob os dois cenários de tratamento.

Essa pesquisa demonstrou que o risco de gastroenterite viral atribuível à estação de tratamento de água residual usada para recreação estava relacionado não só com a eficácia do tratamento da estação de tratamento de água residual (*Figura 8*), mas com a carga viral das pessoas se divertindo no rio (*Figura 9*). A principal vantagem em empregar uma abordagem baseada em simulação nesse tipo de estudo é a capacidade de avaliar os potenciais benefícios das opções de gestão propostas (*Soller et al., 2006*). Apesar de os métodos ARM inerentemente não assinalarem o risco cumulativo associado a todos os patógenos potencialmente presentes em um ambiente, esse estudo ilustra que é possível sintetizar um organismo modelo que capture os aspectos proeminentes de uma classe de patógenos de interesse, e, portanto, planejar uma pesquisa de maneira tal, que decisões práticas de gestão de risco podem ser tomadas.

ANÁLISES DE RISCO MICROBIOLÓGICO CONDUZIDAS PELO OFFICE OF WATER, DA EPA

A água para consumo é regulada, nos Estados Unidos, pela *Safe Drinking Water Act* (*SDWA*). As normas da *SDWA* que tratam especificamente de microrganismos na água de superfície e lençóis freáticos sob influência direta de água de superfície incluem *Surface Water Treatment Rule*, *Total Coliform Rule*, *Interim Enhanced Surface Water Treatment Rule*, *Long Term 1 Enhanced Surface Water Treatment Rule*, *Filter Backwash Recycle Rule*, *Long Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Rule* e o *Groundwater Rule* (em desenvolvimento).

Estudos de custo-benefício têm sido preparados para cada norma desenvolvida pelo *Office of Water*, da *EPA*, sob a *Safe Drinking Water Act* (*Regli et al., 1999*). Análise de risco microbiológico tem sido utilizada como uma ferramenta fundamental para assinalar

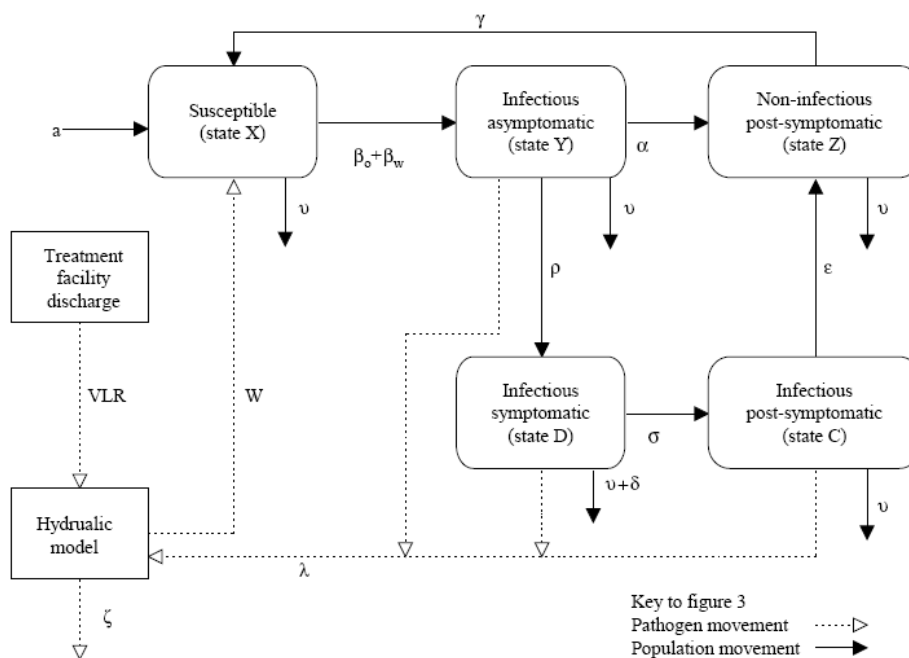


Figure 7 | Conceptual health effects model (from Soller *et al.* 2003).

a parte dos benefícios dessas análises. Esta seção fornece um panorama de métodos ARM que têm sido usados para auxiliar essas normas.

A *Interim Enhanced Surface Water Treatment Rule (IESWTR)* foi publicada no Registro Federal em 16 de dezembro de 1998, e era a primeira parte de uma série de normas conhecida como “Conjunto de Derivados de Produtos para Desinfecção/Desinfetante Microbial” (“*Microbial-disinfectant/Disinfection Byproducts Cluster*”), que têm a intenção de controlar patógenos microbiais, e, ao mesmo tempo, minimizar os riscos à saúde pública provenientes de desinfetantes e derivados de produtos para desinfecção. A *IESWTR* buscava melhorar o controle de patógenos como *Cryptosporidium* e assegurar que esse controle fosse mantido enquanto a *Stage 1 D/DBP (Stage 1 – Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule)* fosse implementada. Os principais aspectos da norma incluem o estabelecimento de um nível máximo de contaminação por *Cryptosporidium*, eliminação por tratamento de *Cryptosporidium*, medição de turbidez e critérios de monitoramento, desinfecção padrão,

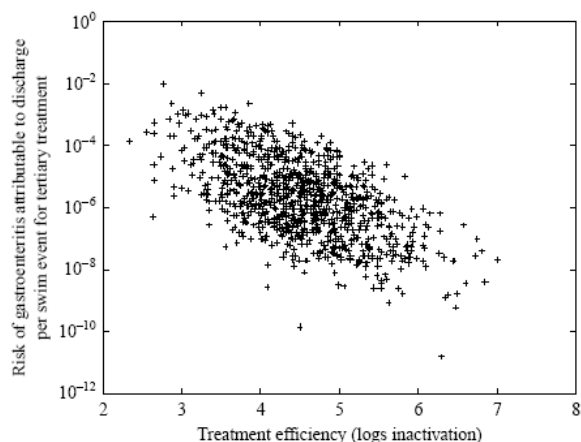


Figure 8 | Relation between wastewater treatment efficacy and public health risk from recreational activities.

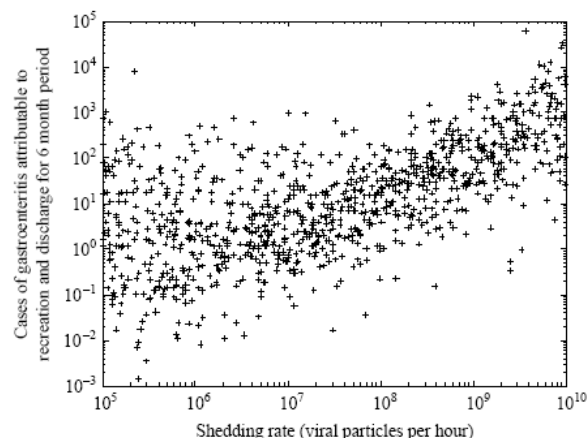


Figure 9 | Relation between gastroenteritis rate and viral loading from recreation.

e levantamento sanitário para todos os sistemas usando água de superfície. Considera-se que os benefícios econômicos da *IESWTR* resultem inteiramente da probabilidade reduzida de incidência de *Cryptosporidiosis* conforme determinado por ARM e da anulação dos custos de saúde relacionados a essa redução. Exposição a protozoário patogênico como *Giardia* ou outras bactérias de origem hídrica ou patógenos virais é seguramente reduzida por essa norma, mas não foi quantificada por ARM (*Regli et al., 1999*).

Na análise da *IESWTR*, uma metodologia estacionária de análise de risco foi empregada para quantificar o número de infecções, doenças e mortes por *Cryptosporidium* na água para consumo. Dados obtidos de testes de ingestão humana foram usados para deduzir o valor mais adequado ($k = 239$) e um intervalo de 95% de confiança (132–465) para a função exponencial dose-resposta. O parâmetro exponencial da dose-resposta foi então modelado como uma variável de distribuição log-normal. Admitiu-se que a taxa de ingestão de água diária era uma distribuição log-normal, com média de 1,95l e um desvio padrão de 0,8l. Hipóteses foram feitas sobre o desempenho de processos existentes de tratamento de água para consumo na remoção de oocistos para estimar concentrações de *Cryptosporidium* na água final. Foi estimado que o tratamento padrão existente resultava em uma distribuição normal de redução com média de 2,5 logs e um desvio padrão de 0,63 logs. Uma distribuição alternativa de eliminação também foi avaliada (média de 3,0 logs com desvio padrão de 0,63 logs). A viabilidade-infectividade de *Cryptosporidium* na água final foi modelada como uma distribuição uniforme com um valor mínimo de 5% e máximo de 15%. A porcentagem de infecções que resultam em doenças sintomáticas foi modelada como uma distribuição triangular com média de 39%, baixa de 19% e alta de 0,62.

Os autores usaram os dados acima para calcular o número esperado de infecções anuais. Simulações de Monte Carlo foram conduzidas para estimar a distribuição provável do número estimado de infecções e doenças. Essa abordagem é fundamentalmente consistente com a abordagem desenvolvida anteriormente para *Giardia* e vírus na água para consumo (Regli et al., 1991).

A proposta da *Long Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Rule* (LT2) foi publicada no Registro Federal em 11 de agosto de 2003 e a norma final foi publicada em 5 de janeiro de 2006. Essa norma tem a intenção de reduzir a ocorrência de patógenos de origem hídrica, particularmente

Cryptosporidium, em água para consumo humano oferecida por sistemas de água de superfície (US EPA, 2003). Os benefícios quantificados à saúde estimados para esse código resultam da redução de incidência de efeitos adversos à saúde por água de consumo contendo *Cryptosporidium*. Assim como na *IESWTR*, a análise de risco microbiológico foi usada para assinalar a incidência esperada de efeitos adversos à saúde associados com a exposição a *Cryptosporidium* e para estimar os benefícios de ações tomadas para reduzir a exposição.

A metodologia estacionária de análise de risco, compreendida por um modelo bidimensional de simulação de Monte Carlo, foi empregada para quantificar as estimativas de benefício da *LT2* calculando a diferença entre doença e morte estimadas em uma condição de base (pré-*LT2*) e depois da implementação da *LT2*. Estimativas de benefício são a quantidade prevista de doenças e mortes evitadas por conta da implementação da exigência reguladora.

O modelo de análise de risco é conceitualmente similar ao implementado para a *IESWTR*; entretanto, o modelo é mais sofisticado no tratamento da variabilidade e incerteza e mais detalhado na análise da exposição. O modelo de risco da *LT2* integra componentes de dose-resposta e de análise de exposição em um modelo de simulação de Monte Carlo, o qual é implementado em duas etapas.

A primeira etapa do modelo de análise de risco foi estruturada como uma simulação de Monte Carlo bidimensional. Uma simulação bidimensional é usada quando o modelo inclui nos resultados tanto componentes de incerteza quanto de variabilidade, e quando é necessário distinguir claramente a influência desses elementos no resultado do modelo. Componentes de incerteza incluíram dados representando concentrações de água natural, a distribuição real de concentração de oocisto na água natural, a distribuição real de

eliminação de oocistos pré-*LT2*, o fator morbidade, a fração de oocistos que são infecciosos e a média real do parâmetro infectividade da dose-resposta exponencial. A forma do modelo de dose-resposta empregado foi uma que previu a probabilidade de adquirir uma ou mais infecções ao longo do período de tempo estudado. Componentes de variabilidade incluídos no modelo foram a concentração da água natural, a eliminação de *Cryptosporidium* pré-*LT2*, redução de log, alcançada em virtude de tratamento e o volume de água ingerido diariamente. Digno de nota é o fato de que o volume de água ingerido teve média considerada de 1,07l por dia (1,23 litro/dia menos 0,16 litro/dia, o consumo médio por aqueles que informaram que água engarrafada era sua principal fonte de água para consumo). A variabilidade no consumo individual foi projetada calculando as estimativas individuais de redução de risco; entretanto, essa variabilidade não foi projetada nas estimativas gerais de variabilidade em doença.

Ao estruturar a primeira etapa no processo de modelagem dessa forma, foi possível caracterizar a distribuição do risco individual anual de doença na população afetada e a média anual de risco de doença da população.

Na segunda etapa do modelo de análise de risco, o número de casos de doença e mortalidade e os limites de confiança nessas estimativas foram calculados para as várias hipóteses pré-*LT2* e pós-*LT2* relacionadas a *Cryptosporidium* na água natural. Durante essa segunda etapa, o número de casos de doença foi ajustado para contabilizar transmissão secundária. Para calcular incerteza no fator secundário de transmissão, uma distribuição triangular foi usada, com um valor mínimo de 10%, um máximo de 40% e o mais provável de 25%. Essas estimativas foram deduzidas com base em um resumo de dados de surto disponível.

O processo de caracterização de risco foi implementado para relatar a redução no risco da população em geral para sistemas filtrados e não filtrados. Na análise, o risco morbidade foi baseado em estudos de infectividade e morbidade em voluntários saudáveis. Nenhum dado estava disponível para caracterizar infectividade ou morbidade diferencial para sub-populações com fator imunológico comprometido ou outras suscetibilidades. O risco mortalidade foi baseado em dados do surto de 1993 em Milwaukee, que indicaram que todas as mortes ocorreram em sub-populações suscetíveis. Portanto, todas as mortes evitadas por conta da *LT2* quantificadas foram consideradas vidas salvas em sub-populações suscetíveis.

UTILIZAÇÃO DA ANÁLISE DE RISCO PARA INFORMAR A ESTIMATIVA NACIONAL

Estimativas anteriores de doenças de origem hídrica nos Estados Unidos.

Questões sobre a magnitude de doenças de origem hídrica e a importância de diferentes fatores de riscos associados com ocorrências de doenças de origem hídrica nos Estados Unidos têm sido alvo de interesse há muitos anos. Uma análise abrangente desse tópico foi completada e pode ser encontrada nesta edição (Roy *et al.*, 2006). A descrição a seguir é um resumo muito sintetizado de estimativas anteriores de doenças de origem hídrica nos Estados Unidos.

Uma série de diferentes estimativas das ocorrências nacionais de doenças de origem hídrica foi publicada nas décadas de 1970 e 1980. Essas estimativas são altamente incertas, uma vez que não foram baseadas em estudos especificamente planejados para obtê-las, tampouco tiveram como base métodos de ARM. Por exemplo: Hauschild & Bryan (1980) estimaram que a incidência anual de doença de origem alimentar e hídrica nos Estados Unidos em 1974 e 1975 foi de 1.400.000 a 3.400.000 casos, Morris & Levin (1995) estimaram que 1,8 milhão de casos de doença de origem hídrica e 1.800 mortes ocorrem anualmente, e Bennett *et al.* (1987) estimaram que a incidência anual de doença de origem hídrica é maior que 900 mil casos e de quase 900 mortes.

Debates sobre a magnitude de doenças de origem hídrica associadas com suprimentos de água para consumo humano continuaram por toda a década de 1990. Dois estudos de epidemiologia sugeriram que a ingestão de água para consumo poderia ser responsável por aproximadamente um terço de todas as doenças gastrointestinais (Payment *et al.* 1991, 1997). Também é digno de nota que um grande surto de doença de origem hídrica na cidade de Milwaukee, Wisconsin, ocorreu sob condições que não violaram as normas de água para consumo em vigor na época. O surto resultou em estimados 403 mil casos de doença.

Mead *et al.* (1999) estimaram o número anual total de doenças nos Estados Unidos causadas por patógenos conhecidos ajustando os dados para casos subnotificados ou não notificados de doenças. Baseado na metodologia deles, um número estimado de 38,6 milhões de casos de doença gastrointestinal aguda ocorrem anualmente nos Estados Unidos provocados por patógenos conhecidos, oriundos de todas as vias de exposição, incluindo comida, água e outras rotas de exposição. Desses 38,6 milhões de casos, foi estimado que 5,2 milhões são causados por patógenos bacterianos e 30,9 milhões por patógenos virais. A estimativa mais recente dos CDC para doença gastrointestinal aguda causada por todos os

tipos de exposição (comida, transmissão de pessoa a pessoa, água, ar etc) nos Estados Unidos é de 195 milhões de casos por ano (*Imhoff et al., 2004*). Essa estimativa está baseada em dados coletados durante o período de 1998 a 1999 e determina uma taxa de 0,72 doença por ano por pessoa (*Imhoff et al., 2004*). Essa estimativa dos CDC é baseada em resultados de pesquisas telefônicas randômicas de uma amostra da população de 29 milhões de pessoas (11% do total da população dos Estados Unidos) realizadas em oito estados durante um período de 12 meses (*Imhoff et al., 2004*). Essa estimativa é similar a uma estimativa anterior dos CDC de doença gastrointestinal aguda nos Estados Unidos (0,75 doença por pessoa por ano, de todas as fontes) baseada em dados coletados no período de 1996 a 1997 usando a mesma metodologia de pesquisa, perguntas similares e cobrindo a maior parte da mesma amostra da população.

Métodos de análise de risco microbiológico para a estimativa nacional

Considerando a estimativa nacional de doença gastrointestinal aguda especificamente atribuível a micróbios na água para consumo, é razoável admitir que as comunidades supridas por sistemas com águas naturais relativamente contaminadas, estações de tratamento de água abaixo do padrão e/ou problemas de contaminação no sistema de distribuição estão sujeitas a um risco maior do que as comunidades em que tais aspectos não são preocupantes. Além disso, o risco de doença atribuível a patógenos na água para consumo em cada comunidade pode ser avaliado como a soma do risco proveniente dos patógenos presentes na água quando ela deixa a estação de tratamento (risco na água tratada) com o risco de patógenos presentes no sistema de distribuição (risco no sistema de distribuição).

Baseado nas discussões apresentadas anteriormente neste artigo, parece plausível que os métodos de ARM poderiam ser usados como fonte de informação na incidência nacional de doença gastrointestinal aguda atribuível à água para consumo se dados adequados fossem aplicados em modelos de ARM. Se for admitido que o risco atribuível à água para consumo em cada comunidade é a soma do risco na água tratada com o risco no sistema de distribuição, parece plausível que ARMs pudessem ser desenvolvidas para caracterizar o risco associado com cada um desses componentes. Deveria ser reconhecido, contudo, que estimativas de infecção ou doença baseadas em ARM derivadas de dados específicos por patógenos vão inerentemente subestimar o risco total atribuível à água para

consumo porque o risco total será uma função de todos os patógenos presentes na água para consumo, ao passo que estimativas de ARM provavelmente vão estar baseadas em dados para patógenos específicos. Assim, métodos de ARM podem ser muito úteis para fornecer uma caracterização razoável de limite inferior da estimativa nacional.

Riscos provenientes de patógenos em água para consumo tratada

Para identificar os tipos de modelos de ARM que podem ser mais úteis como fonte de informação para a estimativa nacional, é necessário considerar o risco de água tratada e o risco de sistema de distribuição separadamente. Caracterizar o risco associado com patógenos na água tratada (no momento que a água entra no sistema de distribuição) poderia ser conseguido ou com um modelo estacionário ou com um modelo dinâmico, como descrito previamente neste artigo. Por exemplo: se um modelo estacionário fosse usado, uma análise similar àquelas conduzidas pela *EPA* para as normas anteriores (*IESWTR* ou *LT2ESWTR*) pode ser adequada. Por outro lado, se um modelo dinâmico fosse usado, além de considerar a qualidade da água natural e a eficácia da água para consumo, a importância relativa da transmissão de pessoa a pessoa da doença e/ou imunidade ao agente patogênico de interesse poderiam ser pesquisadas e caracterizadas (*Eisenberg et al., 2003; Soller et al., 2003*).

No momento, a tendência em potencial associada com a modelagem do risco de água tratada para consumo como um processo estacionário comparado com um processo dinâmico é desconhecida e não foi pesquisada. Trabalho anterior para exposição a patógenos de água de reúso indicou que há um potencial substancial de que transmissão pessoa a pessoa e imunidade cause significativo impacto nos resultados de uma análise, comparativamente aos resultados obtidos usando hipóteses similares e um modelo estacionário (*Soller et al., 2004*). Entretanto, uma vez que exposições a patógenos de uma rota de exposição de água para consumo podem ocorrer com uma frequência quase diária para grande parte da população, os resultados da pesquisa de água de reúso (a qual averiguou exposições menos frequentes e uma proporção menor de população exposta) podem ser aplicáveis. Portanto, ao escolher um modelo para análise do risco associado com patógenos em água para consumo tratada, seria conveniente ponderar sobre a não inclusão de transmissão pessoa a pessoa e imunidade.

Riscos provenientes de patógenos no sistema de distribuição

Riscos associados com exposição a patógenos provenientes de contaminação no sistema de distribuição de uma fonte de abastecimento público de água não foram quantitativamente caracterizados até o momento por ARM. Dados os vários tipos de eventos de contaminação que resultam em risco no sistema de distribuição, esses riscos são prováveis de ocorrer esporadicamente em uma comunidade tanto em dimensão temporal quanto espacial. Assim, modelar e caracterizar os riscos de exposição a patógenos provenientes de contaminação no sistema de distribuição pode exigir um nível diferente de complexidade, tanto nos componentes da exposição quanto nos de efeitos à saúde de uma análise de risco, comparativamente aos riscos provenientes de água tratada no momento que ela ingressa no sistema de distribuição.

Se é admitido que patógenos ingressam nos sistemas de distribuição de água para consumo esporadicamente e que esses eventos têm o potencial de afetar populações de várias proporções, é válido presumir que métodos de ARM que são capazes de contabilizar transmissão de doença entre lares e dentro deles podem ser adequado. Se este é o caso, modelos estocásticos dinâmicos podem ser métodos de ARM adequados para caracterizar o risco associado com o risco no sistema de distribuição. Assim como na discussão apresentada acima para água tratada, um possível viés associado com modelagem de risco no sistema de distribuição como um processo estacionário comparado a um processo dinâmico é desconhecido no momento.

Riscos potenciais associados com sistemas de água de comunidades temporárias

Além das discussões apresentadas acima para risco de água tratada e de sistema de distribuição, existe um potencial para a ocorrência de transmissão de doenças infecciosas a partir da exposição a micróbios em água para consumo quando indivíduos visitam áreas abastecidas por sistemas de água de comunidades temporárias, como uma área de lazer ou um acampamento de versão, e depois voltam para casa. Nesse tipo de situação existe um potencial para a propagação de infecções derivadas do sistema de água para consumo. A relativa magnitude do risco associado com esse tipo de evento comparada com o risco na água tratada ou no sistema de distribuição é desconhecida. Contudo, ao considerar os tipos de métodos de ARM adequados para caracterizar esses tipos de eventos, está claro que um método de ARM que conta com transmissão pessoa a pessoa da doença seria necessário.

Além disso, dependendo de se os agentes infecciosos no sistema comunitário são os mesmos que os presentes no “sistema doméstico”, certa consideração da distribuição relativa da condição epidemiológica da população pode ser necessária.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a Glenn Rice, Mary Rothermich, Stig Regli, Phil Berger, Gunther Craun e Rebecca Calderon pela ajuda, apoio e revisão durante a preparação deste manuscrito.

AVISO LEGAL

As opiniões expressas neste artigo são de inteira responsabilidade do autor e não necessariamente refletem as opiniões e diretrizes da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos. O artigo foi revisado pela Agência e aprovado para publicação.

REFERÊNCIAS

- Akin, E. W. 1981 Presented at the US EPA Symposium on Microbial Health Considerations of Soil Disposal of Domestic Wastewaters (cited by Haas et al. 1999).
- Bennett, J., Holmberg, S., Rogers, M. & Solomon, S. 1987 Infectious and parasitic diseases. In Closing the Gap: The Burden of Unnecessary Illness (ed. R. Amler & H. Dull), pp. 102–114. Oxford University Press, New York.
- Black, R. E., Levine, M. M., Clements, M. L., Highes, T. P. & Blaser, M. J. 1988 Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J. Infect. Dis.* 157, 472–479.
- Chappell, C. L., Okhuysen, P. C., Sterling, C. R. & DuPont, H. L. 1996 *Cryptosporidium parvum*: intensity of infection and oocyst excreta patterns in healthy volunteers. *J. Infect. Dis.* 173, 232–236.
- Cooper, R. C., Olivieri, A. W., Danielson, R. E. & Badger, P. G.

1986 Evaluation of Military Field-water Quality. Infectious Organisms of Military Concern Associated With Nonconsumptive Exposure: Assessment of Health Risks and Recommendations for Establishing Related Standards, vol. 6. Engineering and Environmental Health Research Laboratory, UC Berkeley, UCRL-21008.

Couch, R. B., Cate, T. R., Gerone, P. J., Fleet, W., Lang, D., Griffithm, W. & Knight, V. 1965 Production of illness with a small-particle aerosol of Coxsackie A21. *J. Clin. Invest.* 44(4), 535–542.

Couch, R. B., Cate, T., Douglas, R. G., Jnr, Gerone, P. J. & Knight, V. 1966a Effect of route of inoculation on experimental respiratory viral disease in volunteers and evidence for airborne transmission. *Bacteriol. Rev.* 30(3), 517–531 (includes discussion).

Couch, R. B., Cate, T., Fleet, W. F., Gerone, P. J. & Knight, V. 1966b Aerosol-induced adenoviral illness resembling the naturally occurring illness in military recruits. *Am. Rev. Respir. Dis.* 93(4), 529–535.

Couch, R. B., Knight, V., Douglas, R. G., Jr, Black, S. H. & Hamory, B. H. 1969 The minimal infectious dose of adenovirus Type 4; the case for natural transmission by viral aerosol.

Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 80, 205–211. Crabtree, K. D., Gerba, C. P., Rose, J. B. & Haas, C. N. 1997

Waterborne adenovirus: A risk assessment. *Water Science and Technology* 35(11–12), 16.

Dupont, H. L., Chappell, C. L., Sterling, C. R., Okhuysen, P. C., Rose, J. B. & Jakubowski, W. 1995 The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *New Engl. J. Med.* 332(13), 855–859.

Eisenberg, J. N., Olivieri, A. W., Thompson, K., Seto, E. Y. W. & Konnan, J. I. 1996 An Approach to Microbial Risk Assessment. AWWA and WEF, Water Reuse 96.

Eisenberg, J. N. S., Seto, E. Y. W., Colford, J. M., Jr, Olivieri, A. & Spear, R. C. 1998 An analysis of the Milwaukee cryptosporidiosis outbreak based on a dynamic model of the

infection process. *Epidemiology* 9(3), 255–263.

Eisenberg, J. N. S., Lewis, B. L., Porco, T. C., Hubbard, A. H. & Colford, J. M. 2003 Bias due to secondary transmission in estimation of attributable risk from intervention trials.

Epidemiology 14(4), 442–450.

Eisenberg, J. N. S., Soller, J. A., Scott, J., Eisenberg, D. & Colford, J. 2004 A dynamic model to assess microbial health risks associated with beneficial uses of biosolids. *Risk Anal.* 24(1), 221–236.

Englehardt, J. 2004 Predictive Bayesian dose-response assessment for appraising absolute health risk from available information.

Human Ecol. Risk Assess. 10(1), 69–74.

Englehardt, J. & Swartout, J. 2004 Predictive population dose-response assessment for *Cryptosporidium Parvum*: infection endpoint.

J. Toxicol. Environ. Health Part A 67(8–10), 651–667. EOA Inc 1995a Mamala Bay Study Infectious Disease Public

Health Risk Assessment. Prepared for the Mamala Bay Study Commission.

EOA Inc., UC Berkeley 1995b Microbial Risk Assessment for Reclaimed Water. Prepared for the Irvine Ranch Water District and the National Water Resource Association.

Gerba, C. P., Rose, J. B., Haas, C. N. & Crabtree, K. D. 1996 Waterborne rotavirus: a risk assessment. *Water Research* 30, 2929–2940.

Haas, C. N. 1983a Estimation of risk due to low-doses of microorganisms - a comparison of alternative methodologies.

Am. J. Epidemiol. 118(4), 573–582.

Haas, C. N. 1983b Effect of effluent disinfection on risks of viral disease transmission via recreational water exposure. J. Wat. Pollut. Control Fed. 55(8), 1111–1116.

Haas, C. N., Rose, J. B., Gerba, C. & Regli, S. 1993 Risk assessment of virus in drinking water. Risk Anal. 13(5), 545–552.

Haas, C. N., Rose, J. B. & Gerba, C. P. 1999 Quantitative Microbial Risk Assessment. Wiley, New York.

Hammond, P. B. & Coppick, R. 1990 Valuing Health Risks, Costs and Benefits for Environmental Decision Making. National Academy Press, Washington, DC.

Hauschild, A. H. W. & Bryan, F. L. 1980 Estimate Of Cases Of Foodborne And Waterborne Illness In Canada And The United-States. Journal Of Food Protection 43, 435.

Hoppin, J. 1993 Risk Assessment in the Federal Government: Questions and Answers. Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, MA.

Hornick, R. B., Music, S. I., Wenzel, R., Cash, R., Libonati, J. P. & Woodward, T. E. 1971 The Broad Street pump revisited: response of volunteers to ingested cholera vibrios. Bull. NY Acad. Med. 47(10), 1181–1191.

ILSI Risk Science Institute Pathogen Risk Assessment Working Group 1996 A conceptual framework for assessing the risks of human disease following exposure to waterborne pathogens.

Risk Anal. 16, 841–848.

ILSI Risk Science Institute Pathogen Risk Assessment Working Group 2000 Revised Framework for Microbial Risk Assessment. ILSI Press, Washington, DC.

Imhoff, B., Morse, D., Shiferaw, B., Hawkins, M., Vugia, D., Lance-Parker, S., Hadler, J.,

Medus, C., Kennedy, M., Moore, M. R. & Van Gilder, T. 1999 Burden of self-reported acute diarrheal illness in FoodNet surveillance areas, 1998-1999. *Clin. Infect. Dis.* 38(Suppl 3), S219–S226.

Katz, M. & Plotkin, S. A. 1967 Minimal infective dose of attenuated poliovirus for man. *Am. J. Public Health Nations Health*

57(10), 1837–1840.

Koopman, J. S., Jacquez, G. & Chick, S. E. 2001 New data and tools for integrating discrete and continuous population modeling strategies. *Ann. NY Acad. Sci.* 954, 268–294.

Koopman, J. S., Chick, S. E., Simon, C. P., Riolo, C. S. & Jacquez, G. 2002 Stochastic effects on endemic infection levels of disseminating versus local contacts. *Math. Biosci.* 180(special issue SI), 49–71.

Lepow, M. L., Warren, R. J., Ingram, V. G., Daugherty, S. C. & Robbins, F. C. 1962 Sabin type I (LSc2ab) oral poliomyelitis vaccine. Effect of dose upon response of newborn infants. *Am. J. Dis. Child.* 104, 67–71.

McBride, G., Till, D., Ryan, T., Ball, A., Lewis, G., Palmer, S. & Weinstein, P. 2002 Pathogen Occurrence and Human Health Risk Assessment Analysis. Freshwater Microbiology Research Programme Report. Ministry of Health, New Zealand.

McCullough, N. B. & Eisele, C. W. 1951a Experimental human salmonellosis. I. Pathogenicity of strains of *Salmonella meleagridis* and *Salmonella anatum* obtained from spray dried whole egg. *J. Infect. Dis.* 88, 278–289.

McCullough, N. B. & Eisele, C. W. 1951b Experimental human salmonellosis. III. Pathogenicity of strains of *Salmonella newport*, *Salmonella derby* and *Salmonella bareilly* obtained from spray dried whole egg. *J. Infect. Dis.* 89, 209–213.

Makri, A., Goveia, M., Balbus, J. & Parkin, R. 2004 Children's susceptibility to chemicals: a review by developmental stage.

J. Toxicol. Environ. Health-Part B-Crit. Rev. 7(6), 417–435.

Mead, P. S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L. F., Bresse, J. S., Shapiro, C., Griffin, P. M. & Tauxe, R. V. 1999 Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infect. Dis.* 5, 607–625.

Mena, K., Gerba, C. P., Haas, C. N. & Rose, J. B. 2003 Risk assessment of waterborne coxsackievirus. *J. Amer. Water Works Assn* 95, 122–131.

Messner, M. J., Chappell, C. L. & Okhuysen, P. O. 2001 Risk assessment for *Cryptosporidium*: a hierarchical Bayesian analysis of human dose response data. *Wat. Res.* 35(16), 3934–3940.

Minor, T. E., Allen, C. I., Tsiatis, A. A., Nelson, D. B. & D'Alessio, D. J. 1981 Human infective dose determinations for oral poliovirus type 1 vaccine in infants. *J. Clin. Microbiol.* 13(2), 388–389.

Morris, R. & Levin, R. 1995 Estimating the incidence of waterborne infectious disease related to drinking water in the United States. In *Assessing and Managing Health Risks From Drinking Water Contamination: Approaches and Applications*

(ed. E. G. Reichard & G. A. Zapponi), pp. 75–88. International Association of Hydrological Sciences Press Publication #223, Great Britain.

Moss, D. M., Chappell, C. L., Okhuysen, P. C., DuPont, H. L., Arrowood, M. J., Hightower, A. W. & Lammie, P. J. 1998 The antibody response to 27-, 17-, and 15-kDa *Cryptosporidium* antigens following experimental infection in humans. *J. Infect. Dis.* 178, 827–833.

NRC 1983 *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. National Academy Press, Washington, DC.

Okhuysen, P. C., Chappell, C. L., Sterling, C. R., Jakubowski, W. & DuPont, H. L. 1998 Susceptibility and serologic response of healthy adults to reinfection with *Cryptosporidium parvum*.

Infect. Immun. 66(2), 441–443.

Okhuysen, P. C., Chappell, C. L., Crabb, J. H., Sterling, C. R. & DuPont, H. L. 1999 Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults. *J. Infect. Dis.* 180, 1275–1281.

Payment, P., Richardson, L., Siemiatycki, J., Dewar, R., Edwardes, M. & Franco, E. 1991 A randomized trial to evaluate the risk of gastrointestinal disease due to consumption of drinking water meeting current microbiological standards. *Am. J. Public Health* 81(6), 703–708.

Payment, P., Siemiatycki, J., Richardson, L., Renaud, G., Franco, E. & Prevost, M. 1997 A prospective epidemiological study of gastrointestinal health effects due to the consumption of drinking water. *Int. J. Environ. Health Res.* 7, 5–31.

Perz, J. F., Ennever, F. K. & Le Blancq, S. M. 1998 *Cryptosporidium* in tap water - comparison of predicted risks with observed levels of disease. *Am. J. Epidemiol.* 147(3), 289–301.

Powell, M., Ebel, E., Walderhaug, M. & Kause, J. 2000 Dose Response Envelope for *Escherichia coli* O157:H7.

Quantitative Microbiology 2, 141–163.

Regli, S., Rose, J. B., Haas, C. N. & Gerba, C. P. 1991 Modeling the risk from giardia and viruses in drinking-water. *J. AWWA* 83(11), 76–84.

Regli, S., Odom, R., Cromwell, J., Lustic, M. & Blank, V. 1999 Benefits and costs of the IESWTR. *J. AWWA* 91(4), 148–158.

Rendtorff, R. C. 1954a The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. I. *Endamoeba coli* cysts given in capsules. *Am. J. Hygiene* 59, 196–208.

Rendtorff, R. C. 1954b The experimental transmission of human intestinal protozoan

parasites. II. *Giardia lamblia* cysts given in capsules. *Am. J. Hygiene* 59, 209–220.

Rendtorff, R. C. & Holt, C. J. 1954a The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. III. Attempts to transmit *Endamoeba coli* and *Giardia lamblia* by flies. *Am. J. Hygiene* 60, 320–326.

Rendtorff, R. C. & Holt, C. J. 1954b The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. IV. Attempts to transmit *Endamoeba coli* and *Giardia lamblia* by water. *Am. J. Hygiene* 60, 327–338.

Rose, J. B., Haas, C. N. & Regli, S. 1991 Risk assessment and control of waterborne giardiasis. *Am. J. Public Health* 81(6), 709–713.

Roy, S. L., Scallan, E. & Beach, M. J. 2006 The rate of acute gastrointestinal illness in developed countries. *J. Wat. Health* 4(Suppl. 2), 31–70.

Soller, J. A., Eisenberg, J. N. & Olivieri, A. W. 1999 Evaluation of Pathogen Risk Assessment Framework. Prepared by EOA, Inc. for ILSI Risk Science Institute.

Soller, J. A., Olivieri, A., Crook, J., Parkin, R., Spear, R., Tchobanoglous, G. & Eisenberg, J. N. S. 2003 Risk-based approach to evaluate the public health benefit of additional wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.* 37(9), 1882–1891.

Soller, J., Olivieri, A., Eisenberg, J. N. S., Sakaji, R. & Danielson, R. 2004 Evaluation of Microbial Risk Assessment Techniques and Applications. Project 00-PUM-3, Final Project Report. Water Environment Research Foundation.

Soller, J. A., Eisenberg, J. N. S., DeGeorge, J., Cooper, R., Tchobanoglous, G. & Olivieri, A. W. 2006 A public health evaluation of recreational water impairment. *J. Wat. Health* 4, 1–19.

Suptel, E. A. 1963 Pathogenesis of experimental Coxsackie virus infection. *Arch. Virol.* 7, 61–66.

Teunis, P. F. M., van der Heijden, O. G., van der Giessen, J. W. B. & Havelaar, A. H. 1996

The Dose-Response Relation in Human Volunteers for Gastro-intestinal Pathogens.

RIVM Report, 284550002. National Institute of Health and the Environment,
Bilthoven,

The Netherlands.

Teunis, P. F. M., Medema, G. J., Kruidenier, L. & Havelaar, A. H. 1997 Assessment of the risk of infection by *Cryptosporidium* or *Giardia* in drinking water from a surface water source. *Wat. Res.* 31(6), 1333–1346.

Teunis, P. F. M. & Havelaar, A. H. 1999 *Cryptosporidium* in Drinking water: Evaluation of the ILSI/RSI Quantitative Risk Assessment Framework. RIVM Report No.284 550 006. National Institute of Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands.
US EPA 1992 Framework for Ecological Risk Assessment. EPA/ 630/R-92/001. US Environmental Protection Agency, Washington, DC.

US EPA 2003 40 CFR Parts 141 and 142 National Primary Drinking Water Regulations: Long Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Rule; Proposed Rule, August 11, 2003. US Environmental Protection Agency, Washington, DC.

Ward, R. L., Bernstein, D. L., Young, C. E., Sherwood, J. R., Knowlton, D. R. & Schiff, G. M. 1986 Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J. Infect. Dis.* 154(5), 871. WHO 1999 Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment. CAC/GL-30. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Este documento é de domínio público: cópia e redistribuição deste artigo são permitidas em todos os meios para qualquer finalidade, desde que este aviso seja preservado junto com DOI original do papel. Qualquer um usando o papel é convidado a citar corretamente e reconhecer a fonte como J. Wat. Saúde 4 (Suppl. 2), 165-186, doi: 10.2166/wh.2006.022