

PISQ  
PROGRAMA INTERNACIONAL DE SEGURANÇA QUÍMICA

OMS

OIT

PNUMA

Critérios de Saúde Ambiental 240

Princípios e métodos para a avaliação do risco de substâncias químicas nos alimentos

**RESUMO (tradução do inglês)**

Uma publicação conjunta da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação e da Organização Mundial da Saúde

Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação  
Organização Mundial da Saúde

Este relatório contém os pontos de vista coletivos de um grupo internacional de especialistas e não representa, necessariamente, as decisões ou a política declarada do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, a Organização Internacional do Trabalho e a Organização Mundial da Saúde.

## **Critérios de Saúde Ambiental 240**

### **Princípios e métodos para a avaliação do risco de substâncias químicas nos alimentos**

Uma publicação conjunta da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação e da Organização Mundial da Saúde

Publicado sob o patrocínio conjunto do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, a Organização Internacional do Trabalho e da Organização Mundial da Saúde e produzido dentro da estrutura do Programa de Interorganização para Gestão Adequada de Substâncias Químicas.

**Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação**  
**Organização Mundial da Saúde**

**O Programa Internacional de Segurança Química (PISQ)**, criado em 1980, é um trabalho conjunto do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA), da Organização Internacional do Trabalho (OIT) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os objetivos gerais do PISQ são estabelecer a base científica para a avaliação do risco à saúde humana e ao meio ambiente decorrente da exposição a substâncias químicas, por meio de processos conjuntos de revisões internacionais, como um pré-requisito para a promoção de segurança química, e para fornecer assistência técnica no fortalecimento das capacidades nacionais para a gestão adequada das substâncias químicas.

**O Programa de Interorganização para Gestão Adequada de Substâncias Químicas (IOMC, *Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals*)** foi criado em 1995 pelo PNUMA, a OIT, a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação, a OMS, a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial, o Instituto das Nações Unidas para Treinamento e Pesquisa e a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (organizações participantes), seguindo recomendações feitas pela Conferência das Nações Unidas de 1992 sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento para fortalecer a cooperação e aumentar a coordenação no campo da segurança química. O propósito do IOMC é promover a coordenação das políticas e das atividades almejadas pelas organizações participantes, em conjunto ou separadamente, para obter a gestão adequada das substâncias químicas em relação à saúde humana e ao meio ambiente.

Dados de Catalogação na Publicação da Biblioteca da OMS

Princípios e métodos para a avaliação do risco das substâncias químicas nos alimentos.

(Critérios de saúde ambiental; 240)

1. Avaliação do risco. 2. Avaliação do perigo. 3. Avaliação da exposição. 4. Avaliação dose-resposta. 5. Substâncias químicas. 6. Segurança alimentar. 7. Aditivos alimentares. 8. Contaminantes. 9. Resíduos de praguicidas. 10. Resíduos de drogas veterinárias. I. Organização Mundial da Saúde. II. Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação.

ISBN 978 92 4 157240 8

(Classificação NLM: WA 712)

ISSN 0250-863X

© Organização Mundial da Saúde 2009

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde podem ser obtidas da WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Suíça (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Solicitações de reprodução ou tradução das publicações da OMS, seja para venda ou para distribuição não comercial, devem ser encaminhadas à WHO Press, no endereço acima (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

As designações empregadas e a apresentação do material nesta publicação não implicam, de forma alguma, a expressão de qualquer opinião por parte da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à condição legal de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, ou no que se refere à delimitação de seus limites e fronteiras. As linhas pontilhadas representam as fronteiras aproximadas para as quais é possível que ainda não exista um acordo pleno.

A menção de empresas específicas ou de produtos de determinados fabricantes não significa que esses sejam endossados ou recomendados pela Organização Mundial da Saúde em preferência a outros de natureza similar que não são mencionados. Salvo erros e omissões, os nomes de produtos patenteados são diferenciados por iniciais maiúsculas.

Todas as precauções razoáveis foram tomadas pela Organização Mundial da Saúde para verificar as informações contidas nesta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem garantia de qualquer tipo, seja expressa ou tácita. A interpretação e a utilização do material são de responsabilidade do leitor. Em hipótese alguma a Organização Mundial da Saúde deverá ser responsabilizada por danos decorrentes de seu uso.

Este documento foi técnica e linguisticamente editado por Marla Sheffer, Ottawa, Canadá.  
Impresso por Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Alemanha.

© International Life Sciences Institute - Brasil 2011

Traduzido e publicado em português, com permissão da Organização Mundial da Saúde, pelo International Life Sciences Institute Brasil, que é o único responsável pela edição em português. Versão em inglês originalmente publicada pela OMS em 2009 sob o título *Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food: summary (Environmental health criteria; 240)*.

Revisão técnica da versão em língua portuguesa: Cristiana Leslie Corrêa, Flavio Ailton Duque Zambrone e Maria Cecília de Figueiredo Toledo.

## Resumo

O Comitê Conjunto de Peritos da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (*The Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/FAO*)/Organização Mundial da Saúde – OMS (*World Health Organization/WHO*) – o Comitê de Especialistas sobre Aditivos de Alimentos (JECFA – *Expert Committee on Food Additives*) – e o Encontro Conjunto da FAO/OMS sobre Resíduos de Praguicidas (JMPR- *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*) – seguem os mesmos princípios e métodos gerais para as avaliações do risco de substâncias químicas, os quais são publicados nos relatórios dos dois comitês. Em resposta às recomendações feitas pelo JECFA e pelo JMPR nos anos 1980 para revisar a validade dos procedimentos de avaliação adotados na época, o Programa Internacional de Segurança Química – PISQ (IPCS – *International Programme on Chemical Safety*) patrocinou a preparação das monografias de Critérios de Saúde Ambiental – CSAs (EHCs – *Environmental Health Criteria monographs*) sobre os Princípios para a Avaliação de Segurança de Aditivos Alimentares e Contaminantes em Alimentos (CSA 70) e Princípios para a Avaliação Toxicológica de Resíduos de Praguicidas em Alimentos (CSA 104). Essas monografias e os princípios detalhados nos relatórios subsequentes serviram de base para as avaliações conduzidas pelo JECFA e pelo JMPR.

Embora grande parte do conjunto de orientações estabelecido nos CSA 70 e CSA 104 permaneça válida, houve avanços significativos nas abordagens de análise química, toxicologia, avaliação da exposição via dieta e avaliação do risco para as substâncias químicas em alimentos desde que essas monografias foram preparadas. Conseqüentemente, a FAO e a OMS iniciaram um projeto para atualizar, harmonizar e consolidar os princípios e os métodos usados pelo JECFA e pelo JMPR para a avaliação do risco de aditivos alimentares, contaminantes alimentares, agentes tóxicos naturais, resíduos de praguicidas e de drogas veterinárias. Esta monografia é o resultado desse projeto.

Esta monografia tem dois propósitos: 1) fornecer orientação descritiva ao JECFA e ao JMPR para garantir a continuidade de avaliações transparentes e adequadas dos dados científicos, em avaliações do risco a substâncias químicas nos alimentos; e 2) fornecer informações aos usuários dos resultados do JECFA e do JMPR, tais como gestores do risco e outros órgãos de avaliação do risco em países-membros e autoridades.

Esta monografia aborda os principais tópicos considerados pelo JECFA e pelo JMPR em suas avaliações do risco de substâncias químicas em alimentos, conforme resumido a seguir.

## **Avaliação do risco e seu papel na análise do risco**

A análise do risco consiste em três componentes: avaliação do risco, gerenciamento do risco e comunicação do risco. A avaliação do risco é o componente central da análise do risco e fornece uma base científica para as decisões do gerenciamento do risco sobre as medidas que poderão ser necessárias para proteger a saúde humana. Essa avaliação leva em consideração todos os dados científicos relevantes e identifica qualquer incerteza na base de conhecimento. É composta de quatro etapas: identificação do perigo, caracterização do perigo (incluindo avaliação dose-resposta), avaliação da exposição e caracterização do risco. É uma estrutura conceitual que, no contexto da segurança química de alimentos, provê um mecanismo para uma revisão estruturada das informações relevantes para a avaliação de possíveis resultados à saúde em relação a exposições a substâncias químicas presentes nos alimentos.

A avaliação do risco de substâncias químicas presentes nos alimentos ou sobre os alimentos forma o trabalho central do JECFA e do JMPR. Com base nas recomendações desses dois comitês, são tomadas medidas de segurança alimentar na gestão do risco conduzida por países em âmbito nacional, e pela Comissão do Codex Alimentarius – CCA (*Codex Alimentarius Commission – CAC*) em âmbito internacional. Se por um lado o JECFA e o JMPR baseiam suas avaliações em princípios científicos e garantem a consistência necessária nos processos de avaliação do risco, a CAC e seus respectivos comitês que lidam com substâncias químicas nos alimentos são responsáveis, como gestores de risco, pelas decisões finais sobre o estabelecimento de limites para resíduos de praguicidas, resíduos de drogas veterinárias, contaminantes e aditivos nos alimentos, e sobre a adoção de outras medidas relacionadas.

Embora seja aconselhável separar as atividades funcionais da avaliação do risco daquelas do gerenciamento do risco a fim de assegurar a independência científica, é reconhecido que os gestores do risco deverão se comunicar e interagir com os avaliadores do risco durante o processo, a fim de estabelecer o escopo da análise, particularmente durante a formulação do problema. Assim, a relação entre a avaliação do risco e o gerenciamento do risco é um processo iterativo e, frequentemente, iterativo.

## **Caracterização química, métodos analíticos e o desenvolvimento de especificações**

Esta seção da monografia descreve as informações químicas necessárias à avaliação do risco. Essas informações também são um pré-requisito para a vigilância e o controle de substâncias químicas nos alimentos.

Os métodos analíticos propostos são revisados pelo JECFA e pelo JMPR quanto a sua adequabilidade para uso internacional. Os métodos analíticos são necessários, por exemplo, para a especificação de contaminantes, para a

determinação das concentrações de uma substância química e seus metabólitos em estudos farmacocinéticos, toxicocinéticos e de depleção de resíduos, e para a determinação confiável das concentrações de contaminantes e de resíduos oriundos de drogas veterinárias e de praguicidas nos alimentos. A monografia descreve as principais características de métodos analíticos adequados e os critérios de validação desses métodos.

### ***Especificações de aditivos alimentares***

Especificações de identidade e pureza são informações necessárias nas avaliações de segurança do JECFA para aditivos alimentares. Avaliações de aditivos alimentares conduzidas pelo JECFA dependem de estudos feitos com uma substância química ou produto de identidade, pureza e forma física definidas. A avaliação de segurança é válida somente para os produtos que não diferem significativamente no perfil de identidade e qualidade do material usado para gerar os dados utilizados na avaliação.

### ***Praguicidas***

O Encontro Conjunto FAO/OMS sobre Especificações de Praguicidas (JMPS – *The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Specifications*) estabelece as especificações para produto de grau técnico e para formulações. O JMPR considera as especificações do JMPS durante a avaliação de segurança. O JMPR avalia os métodos analíticos usados para gerar os dados sobre resíduos, de forma a verificar se os métodos são adequados às substâncias a serem analisadas e aos tipos de amostra. O JMPR também elabora relatórios com informações sobre os métodos que são apropriados para o estabelecimento de limites máximos de resíduos (LMRs) e sobre a adequabilidade de determinados compostos serem analisados por métodos multirresíduos.

### ***Resíduos de drogas veterinárias***

O JECFA deve se assegurar de que qualquer droga veterinária que avalie esteja bem caracterizada, com detalhes de suas propriedades químicas e físicas, bem como de sua identidade e concentração de qualquer impureza relevante. Além disso, deverá ser descrito o processo de fabricação e deverão ser demonstradas a consistência e a qualidade dos produtos finais.

Deverão ser determinadas a forma e a distribuição dos resíduos que resultam de cada modo de aplicação autorizado em cada espécie e deverá ser estudada a depleção dos resíduos em tecidos comestíveis ou em alimentos de origem animal. Deverá ser identificado um resíduo marcador, o qual, geralmente, será a forma da droga (composto original ou metabólito) que é encontrada na concentração mais

alta por um período mais longo. A relação entre esse resíduo marcador e o resíduo total da droga é determinado.

### **Contaminantes**

Os dados exigidos para a caracterização de um contaminante deverão incluir suas concentrações em alimentos e a dieta total no maior número possível de países. Os dados deverão ser formatados usando-se o Sistema de Monitoramento Ambiental Global/Programa de Avaliação e Monitoramento de Contaminação de Alimentos (GEMS/Food), a fim de facilitar a conferência e o controle de qualidade dos dados. Os dados deverão ser acompanhados de detalhes adicionais sobre os planos de amostragem e os métodos analíticos usados para gerar os dados.

### **Substâncias consumidas em grandes quantidades**

Deverão ser conduzidas análises químicas minuciosas em substâncias de alto consumo, tais como aditivos em grandes quantidades, a fim de identificar impurezas em potencial e fornecer informações sobre a adequação nutricional, especialmente quando tais substâncias substituírem a alimentação tradicional. Tendo em vista que a exposição a impurezas indesejáveis (por exemplo, metais pesados) concomitante com a ingestão de produtos de alto consumo é potencialmente alta, um esforço especial deverá ser feito para identificar e quantificar tais impurezas.

### **Identificação e caracterização do perigo: estudos toxicológicos e em humanos**

#### **Escopo e escolha dos métodos experimentais**

Os estudos toxicológicos podem ser geralmente divididos em: 1) estudos *in vitro*, usando células ou organismos cultivados ou preparações de tecido de animais de laboratório ou de humanos; e 2) estudos *in vivo* com animais de laboratório ou com humanos. Esses estudos servem a vários propósitos, incluindo a identificação de efeitos adversos em potencial (identificação do perigo), definição das condições de exposição necessárias para produzir os efeitos e a avaliação das relações dose-resposta para os efeitos adversos (caracterização do perigo). O JECFA e o JMPR consideram os dados dos dois tipos de estudo nas avaliações do risco.

É amplamente aceito que os testes em animais sejam reduzidos, refinados ou substituídos até onde seja possível e que isso leva a um aumento na utilização de abordagens alternativas e um aperfeiçoamento no delineamento dos estudos. É igualmente importante que abordagens e métodos cientificamente adequados



sejam usados em testes de segurança de substâncias químicas em alimentos. Assim, embora tenham sido feitos avanços no desenvolvimento de abordagens *in silico* e *in vitro*, no momento atual essas abordagens não permitem a substituição de testes em animais para a maioria dos *endpoints* de preocupação. Embora nenhuma espécie experimental seja um modelo ideal, há evidência que estudos em animais geralmente fornecem um meio eficaz para a avaliação da toxicidade em potencial de substâncias em alimentos, desde que os dados sejam interpretados de maneira crítica.

Diversas organizações reconhecidas internacionalmente, como a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD – *Organisation for Economic Co-operation and Development*), fornecem orientação sobre os padrões mínimos para o delineamento e a condução de estudos toxicológicos. Todos os estudos utilizados na avaliação do risco de uma substância presente em alimentos são avaliados quanto à adequação do estudo e de sua condução e devem, preferivelmente, ser realizados de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório. A monografia também discute desenvolvimentos promissores recentes nos protocolos de teste, os quais ainda não foram formalmente aceitos pela OECD.

O estudo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de uma substância em um estágio inicial de avaliação é importante na medida em que auxilia a seleção das espécies a serem testadas e de doses apropriadas aos estudos de toxicidade. Quando possível, a investigação de qualquer diferença qualitativa e quantitativa no ADME entre as espécies testadas e o homem fornecerá informações importantes para a caracterização do perigo.

A extensão dos testes toxicológicos exigidos depende da natureza e do uso da substância que está sendo considerada. Nem todos os testes discutidos na monografia deverão, obrigatoriamente, ser conduzidos a fim de se chegar a uma conclusão sobre a avaliação do risco para uma substância em particular. A abordagem dos testes por etapas também é discutida, em que são conduzidos testes de triagem ou um número limitado de estudos padrão de toxicidade, o que poderá ser suficiente para a avaliação do risco ou poderá gerar a necessidade de investigações adicionais.

Via de regra, os testes a curto e longo prazos são conduzidos para avaliar de forma geral a toxicidade sistêmica. Esses identificam órgãos-alvo para a toxicidade e podem indicar a necessidade de testes adicionais ou mais específicos (por exemplo, de neurotoxicidade ou de imunotoxicidade). São avaliados os efeitos da substância teste em uma gama de parâmetros indicativos de toxicidade, incluindo parâmetros observacionais, funcionais, bioquímicos e patológicos. Geralmente, os estudos são conduzidos em duas espécies – uma espécie roedora e outra não roedora, ou duas roedoras – e em ambos os sexos, para maximizar a chance de se encontrar qualquer efeito (identificação do perigo). Frequentemente, os testes a longo prazo também incluem testes de carcinogenicidade em duas espécies roedoras. O uso de métodos alternativos, no lugar do estudo em uma das espécies de roedores, poderá ser aceitável caso a caso; vários testes alternativos de carcinogenicidade têm sido introduzidos nos quais as respostas tumorigênicas são melhoradas e a duração dos bioensaios é, conseqüentemente, reduzida, incluindo modelos de iniciação/promoção, o modelo de camundongos neonatais e os modelos de camundongos transgênicos.

Os testes deverão ser conduzidos de uma maneira que melhor se relacione aos cenários de exposição humana. A escolha da dose deverá levar em consideração a exposição humana antecipada, a frequência da exposição e a duração da exposição. Para as substâncias presentes nos alimentos, a administração da substância em estudo de doses repetidas com animais dá-se, geralmente, por dieta, via gavagem ou através de água potável. Preferencialmente, os níveis de dose são escolhidos de modo que os efeitos tóxicos, exceto morte ou sofrimento severo, sejam produzidos na maior dose testada, com níveis de dose inferiores produzindo respostas graduadas, e nenhum efeito adverso no nível mais baixo. O projeto do estudo deverá ser adequado para determinar um ponto de referência para a caracterização do perigo, também conhecido como um ponto de partida (POD – *point of departure*), tal como um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) ou uma dose de referência (BMD – *benchmark dose*), que é uma dose que produz uma resposta adversa baixa, mas mensurável.

Em todos os projetos de estudo, é necessário considerar com atenção o espaçamento e o número de doses dos grupos de estudo, a dose máxima utilizada, o número de animais por sexo em cada grupo de dose, a escolha dos controles, o regime de dose, a confirmação da dose administrada comparada com a dose nominal e a dose ingerida (por exemplo, palatabilidade, desperdício de alimento).

Além dos testes de toxicidade sistêmica geral, a genotoxicidade em potencial de uma substância deverá ser avaliada usando uma gama de testes apropriados *in vitro* e, se necessário, *in vivo*. Para uma cobertura abrangente do potencial de genotoxicidade de uma substância, serão necessárias informações sobre a capacidade de induzir mutações genéticas, aberrações cromossômicas estruturais e aneuploidias. Geralmente, é selecionado um número menor de ensaios *in vitro* bem validados para cobrir diferentes *endpoints* genéticos. As baterias de teste comumente usadas incluem o teste de mutação genética com bactérias (ou seja, o ensaio com *Salmonella*/AMES) e um ou dois testes em células de mamíferos detectando mutações ou danos pontuais aos cromossomos (clastogenicidade/aneugenicidade).

Os efeitos da substância sobre o desempenho reprodutivo em machos e fêmeas e sobre os desenvolvimentos pré e pós-natal dos filhotes também são, geralmente, determinados. O propósito dos estudos para a reprodução e para o desenvolvimento é avaliar: 1) possíveis efeitos que sejam expressos por meio da redução da fertilidade ou da fecundidade em ambos os pais ou nos filhotes como um resultado de distúrbios morfológicos, bioquímicos, genéticos ou fisiológicos e 2) se há um crescimento e um desenvolvimento normais dos filhotes. No entanto, os testes de toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento não cobrem, necessariamente, o espectro completo dos efeitos que poderiam ser induzidos por substâncias químicas que interferem no sistema endócrino. O desenvolvimento de uma bateria de testes de triagem que possa avaliar as substâncias químicas que interagem com o estrogênio, o androgênio e a tireóide, sinalizando caminhos, ainda estava em andamento no momento da publicação desta monografia.

Também deverá ser considerada a necessidade de testes de toxicidade aguda. Algumas substâncias (por exemplo, determinados metais, micotoxinas, resíduos

de drogas veterinárias, resíduos de praguicidas) podem desencadear efeitos agudos à saúde após períodos curtos de administração. O JECFA inclui em suas avaliações uma avaliação dos efeitos agudos e, quando apropriado, a possibilidade de efeitos agudos em indivíduos sensíveis. No momento, o JMPR também considera a necessidade de definir uma dose de referência aguda (ARfD) para todos os praguicidas que o comitê avalia. O JMPR desenvolveu um documento guia para um estudo de dose única em animais de experimentação, com o objetivo de possibilitar uma derivação mais precisa das ARfDs; esse guia serve de base para um protocolo de teste da OECD, que se encontra em desenvolvimento no presente.

Testes adicionais também podem ser exigidos para os efeitos nutricionais, neurotoxicidade, incluindo efeitos neurocomportamentais em adultos e durante o desenvolvimento, e imunotoxicidade. A necessidade de tais testes adicionais pode ser evidente a partir dos resultados dos testes-padrão descritos anteriormente. Estudos específicos sobre os mecanismos de toxicidade ou sobre o modo de ação podem fornecer dados adicionais úteis para a avaliação.

### **Interpretação dos achados**

Uma avaliação crítica do delineamento do estudo e de seus achados assim como a interpretação dos resultados são as etapas mais importantes na avaliação do risco. As descobertas a partir dos grupos tratados são, geralmente, comparadas com aquelas observadas nos grupos-controle. Uma comparação dos dados obtidos no experimento com os dados do histórico-controle, particularmente no caso de carcinogenicidade e toxicidade para o desenvolvimento, também poderá ser necessária para compreender o significado de um determinado achado.

Para a avaliação de vários *endpoints* toxicológicos, é necessária uma abordagem através do peso da evidência, utilizando os dados de todos os estudos disponíveis nos quais foram estudados os mesmos fluidos, células, tecidos ou órgãos, ou aqueles funcionalmente relacionados. Achados similares entre estudos diferentes e evidência de relações dose-resposta conferem um peso maior à caracterização do perigo.

A determinação quanto a se um composto é ou não genotóxico deverá ser baseada em uma avaliação geral dos dados disponíveis. Resultados completamente negativos em uma bateria de testes *in vitro* geralmente são considerados suficientes para concluir que uma substância não apresenta potencial genotóxico, a não ser que haja motivos para uma preocupação em especial (por exemplo, exposição humana elevada ou prolongada, considerações estruturais). Contrariamente, um ou mais testes *in vitro* positivos geralmente exigem um acompanhamento por meio de testes *in vivo* de genotoxicidade. Os resultados dos testes de genotoxicidade podem, então, ser considerados em conjunto com os resultados experimentais dos estudos de carcinogenicidade em roedores, já que os resultados dos testes em curto prazo sozinhos não fornecem uma predição confiável quanto a se uma substância química é ou não um cancerígeno em roedores. Estudos de genotoxicidade positivos fornecem conhecimento sobre o modo de ação das substâncias que são cancerígenas; e

influenciam a abordagem usada na caracterização subsequente do risco. Achados positivos em estudos de carcinogenicidade em roedores requerem uma interpretação cuidadosa em relação ao modo de ação, às possíveis diferenças interespecies na incidência dos achados nestas espécies (*background*) e na resposta, e à questão da extrapolação de alta dose para baixa dose. O PISQ desenvolveu uma estrutura conceitual sobre a avaliação do modo de ação da carcinogênese química em espécies de animais experimentais, a qual foi subsequentemente estendida para tratar da questão de relevância humana de dados sobre câncer em animais. Os mecanismos relevantes aos humanos incluem reatividade ao ácido desoxirribonucleico ou genotoxicidade. Alguns mecanismos foram identificados como não sendo relevantes aos humanos, incluindo a nefropatia em ratos induzida pela microglobulina  $\alpha_2u$  e proliferação de peroxissomos.

Na interpretação dos dados de estudos de toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento, é importante observar os padrões de resposta relacionados biologicamente e a relação dos achados entre os *endpoints*, bem como relacionar qualquer achado aos dados toxicológicos disponíveis a partir de outros estudos. Uma vez que os delineamentos-padrão dos estudos exigem que a dose máxima manifeste uma indicação mínima de toxicidade materna, poderá ser difícil avaliar se um efeito para o desenvolvimento visto nessa dose é um resultado direto da ação da substância química no embrião ou no feto, ou um resultado indireto da homeostase materna alterada. Embora haja vários exemplos dessa última hipótese, é importante não inferir a causa a partir de uma associação de toxicidade para o desenvolvimento com a toxicidade materna sem testes e avaliações adicionais.

### ***Alergia alimentar e outras hipersensibilidades alimentares***

As alergias alimentares são uma consequência de uma resposta imunológica indesejada ou não controlada a um antígeno alimentar em indivíduos suscetíveis. Baseiam-se na interpretação anormal do corpo ao identificar determinadas proteínas da dieta como “estranhas”, o que leva a uma resposta aumentada do sistema imunológico. A alergia se desenvolve por meio do processo de sensibilização. Durante a fase de sensibilização, a exposição ao alérgeno alimentar estimula a produção da imunoglobulina E específica do antígeno.

A avaliação do risco para alergia alimentar é uma disciplina relativamente nova e não há um consenso geral sobre como deverá ser conduzida, embora várias abordagens tenham sido sugeridas. Por exemplo, no momento não há um consenso sobre a dose-limite abaixo da qual a sensibilidade a alérgenos alimentares não ocorreria. Para prever o potencial de alergenicidade de proteínas alimentares desconhecidas, como nos alimentos geneticamente modificados, têm sido descritas abordagens estratégicas baseadas em árvore decisória.

### **Princípios gerais de estudos em humanos**

Os dados obtidos a partir de estudos em humanos são de grande importância na identificação e na caracterização do perigo, bem como na avaliação do risco de aditivos alimentares, contaminantes, resíduos de drogas veterinárias e de praguicidas. As informações podem vir de experimentos controlados em voluntários humanos, estudos de vigilância, estudos epidemiológicos (por exemplo, estudos ecológicos, de caso-controle, de coorte, analíticos ou de intervenção) de populações com diferentes níveis de exposição, estudos experimentais ou epidemiológicos em subgrupos específicos de indivíduos, ou estudos clínicos (por exemplo, intoxicação) e estudos de casos individuais. Os *endpoints* podem incluir avaliações de segurança ou de tolerância, efeitos nutricionais e funcionais dos alimentos ou de componentes alimentares, metabolismo e toxicocinética da substância, modo de ação, possível uso de biomarcadores para os efeitos identificados em estudos animais, e efeitos adversos à saúde após exposições não intencionais (por exemplo, a um contaminante).

Os pontos cruciais de um estudo experimental em humanos são a ética, os controles profissionais e legais básicos que regem a necessidade de um estudo em humanos e as circunstâncias nas quais o estudo deve ser adequadamente desenvolvido. O número de indivíduos que ingressam em um estudo deve ser suficiente para se atingirem os objetivos da investigação. Deverão ser feitas considerações sobre quando o uso de tecidos humanos *ex vivo* ou *in vitro* poderá ser suficiente. Experimentos com células ou tecidos humanos, ou que utilizam outras preparações contendo ou expressando enzimas humanas, receptores e outros fatores subcelulares *in vitro* são, fundamentalmente, diferentes dos estudos com indivíduos, pois não consideram a absorção, a distribuição e os aspectos de metabolismo e excreção integrados. No entanto, uma vantagem é que permitem estudos mecanicistas sob condições controladas não praticáveis clinicamente, e essas técnicas são de valor considerável ao sugerir caminhos metabólicos e mecanismos de resposta que podem ser importantes em humanos e que valem a pena ser estudados como biomarcadores de exposição ou efeito.

### **Considerações do trato gastrointestinal, incluindo efeitos na microflora intestinal**

As interações que podem ocorrer entre as substâncias químicas nos alimentos e a flora bacteriana do trato gastrointestinal deverão ser consideradas em termos dos efeitos da microflora intestinal sobre a substância química e dos efeitos da substância química sobre a microflora intestinal.

Os métodos *in vivo* para o estudo da função da microflora intestinal no metabolismo de uma substância incluem: 1) administração parenteral do composto, que deverá resultar em diminuição do metabolismo microbiano dos compostos polares fracamente absorvidos, quando comparada à dosagem oral; 2)

estudos em animais nos quais a flora bacteriana está reduzida pelo uso de antibióticos; e 3) estudos com animais livres de germes e com animais (anteriormente) livres de germes inoculados com cepas conhecidas de bactérias (animais gnotobióticos). Vários fatores podem influenciar a ativação metabólica de substâncias químicas externas pela microflora hospedeira, incluindo espécies hospedeiras, dieta, medicamentos e adaptação metabólica. Além disso, existem vários métodos *in vitro* e *in vivo* para testar o potencial de uma substância de induzir resistência na microflora intestinal como um resultado da ingestão de substâncias ou de resíduos com propriedades antimicrobianas.

### **Avaliação dose-resposta**

A avaliação dose-resposta é considerada parte principal da caracterização do perigo, dentro do paradigma da avaliação do risco. A avaliação dose-resposta é usada para desenvolver um aconselhamento na avaliação do risco e para derivar valores de orientação baseados em saúde.

Em geral, as abordagens assumem uma das duas formas a seguir: 1) análises que fornecem uma estimativa quantitativa e qualitativa do risco; e 2) análises que estabelecem valores de orientação baseados em saúde, como ingestão diária aceitável (IDA) ou ingestão diária tolerável (IDT), que são níveis de exposição humana considerados como “sem risco apreciável à saúde”. O parâmetro IDT é usado para os contaminantes, enquanto a IDA é usada nos casos em que a exposição pode ser controlada, como ocorre com os aditivos alimentares e os resíduos de praguicidas e de drogas veterinárias nos alimentos. As abordagens para a avaliação dose-resposta aplicadas aos dados provenientes de estudos com animais foram discutidas no CSA 239, que aborda os princípios para o modelo dose-resposta nas avaliações do risco de substâncias químicas.

Um dos principais componentes de uma avaliação do risco é a constatação da presença ou da ausência de uma relação causa-efeito. Se a presença dessa relação for plausível o suficiente, então os dados sobre dose-resposta serão essenciais. Os dados sobre dose-resposta podem ser derivados de estudos *in vivo* em animais de laboratório ou em humanos, o que, em geral, fornece a base para a caracterização do risco. Em cada caso, a interpretação dos dados sobre os efeitos geralmente requer reconhecimento dos níveis de exposição que não produzem um efeito mensurável e da relação entre o aumento da incidência, da severidade ou da natureza do efeito e o aumento da exposição.

O modelo dose-resposta pode ser descrito por seis etapas básicas. As primeiras quatro etapas (seleção dos dados, seleção do modelo, ligação estatística e estimativa de parâmetros) estão relacionadas à análise dos dados sobre dose-resposta. Nessa análise, os dados sobre dose-resposta observados são modelados de maneira que permita a antecipação da provável magnitude da resposta a uma determinada dose, tanto dentro como fora da faixa de dose-resposta observada, ou a predição da provável dose que causa uma determinada

magnitude de resposta. As duas últimas etapas tratam da implementação e da avaliação dos resultados da análise.

A extrapolação é uma parte necessária em todas as avaliações do risco. Na maioria dos casos considerados pelo JECFA e pelo JMPR, os dados usados na avaliação dose-resposta resultaram de experimentos com animais de laboratório aos quais foram administradas doses que excediam significativamente o potencial de exposição humana. Para essas análises dose-resposta, há dois aspectos na extrapolação: 1) extrapolar a partir das espécies-teste para o homem; e 2) permitir possíveis diferenças entre humanos na resposta. Os métodos empregados nesses aspectos de extrapolação são discutidos na monografia e são variados, envolvendo desde o uso de fatores de incerteza a esquemas de modelo mais complicados, baseados em diferenças na toxicocinética e na toxicodinâmica entre os humanos e os animais de experimentação e na variabilidade entre diferentes indivíduos.

### **Derivação de valores de orientação baseados em saúde**

A definição de valores de orientação baseados em saúde fornece informações quantitativas a partir da avaliação do risco, permitindo que os gestores do risco tomem decisões referentes à proteção da saúde humana. Os valores de orientação baseados em saúde são derivados da avaliação dose-resposta para o *endpoint* mais relevante na espécie mais relevante. A primeira abordagem, que ainda é a mais comumente usada pelo JECFA e pelo JMPR para derivar valores de orientação baseados em saúde a fim de proteger contra os efeitos considerados como tendo um limiar, é definir o NOAEL ou, às vezes, o nível mais baixo de efeito adverso observado (LOAEL) como sendo o POD. As outras abordagens que têm sido usadas pelo JECFA e pelo JMPR são o uso do limite inferior do intervalo de confiança da BMD (a BMDL – *benchmark dose lower confidence limit*) como o POD para a derivação de um valor de orientação baseado em saúde ou para o cálculo de uma margem de exposição (MOE – *margin of exposure*). Ocasionalmente, a avaliação dose-resposta é usada para definir a dose associada a um aumento desprezível da resposta (por exemplo, 1 em um milhão) em relação ao seu histórico (*background*).

Para os aditivos alimentares e para os resíduos de praguicidas e de drogas veterinárias em alimentos, o valor de orientação baseado em saúde é denominado IDA. O JECFA e o JMPR determinam as IDAs com base em todos os fatos conhecidos no momento da avaliação. O JECFA geralmente define as IDAs com base no menor NOAEL relevante nas espécies mais sensíveis. A IDA é expressa como quantidade (por exemplo, mg) por quilograma de peso corpóreo, geralmente como uma faixa de 0 a um limite superior. Normalmente, as IDAs são expressas numericamente usando um único número significativo. Quando apropriado, o JMPR e o JECFA desenvolvem a dose de referência aguda (ARfDs – *acute reference dose*), que é uma estimativa da quantidade de uma substância no alimento e/ou na água potável, normalmente expressa com base no peso corpóreo, que pode ser ingerida em um período igual ou menor que 24 horas, sem risco apreciável à saúde do consumidor, com base em todos os fatos conhecidos no momento da avaliação.

Para os contaminantes alimentares que, em geral, são inevitáveis, o JECFA tem usado o termo “tolerável” para os valores de orientação baseados em saúde, uma vez que isso significa uma permissibilidade para a ingestão de contaminantes associados ao consumo de alimentos de alguma forma nutritivos e benéficos à saúde. Os princípios para a derivação de níveis toleráveis de ingestão são os mesmos que para as IDAs: ambas as abordagens NOAEL e BMD podem ser usadas como o POD para definir os valores de orientação baseados em saúde dos contaminantes. Os contaminantes alimentares incluem metais pesados, contaminantes ambientais como dioxinas e micotoxinas, impurezas decorrentes de aditivos alimentares, solventes usados no processamento de alimentos, outras substâncias formadas durante o processamento de alimentos, como o aquecimento, substâncias que migram de materiais em contato com os alimentos e resíduos decorrentes do uso de aditivos na ração animal ou de componentes não ativos de fórmulas de drogas veterinárias. Os valores de orientação podem ser expressos como IDT, ingestão diária tolerável máxima provisória (IDTMP), ingestão semanal tolerável provisória (ISTP) ou ingestão mensal tolerável provisória (IMTP). O uso do termo “provisória” expressa a natureza tentativa da avaliação, onde há uma escassez de dados confiáveis sobre as consequências da exposição humana em níveis próximos daqueles com os quais o JECFA se preocupa. IDTMPs são estabelecidas para os contaminantes alimentares que são reconhecidos por não se acumularem no organismo. Para os contaminantes que podem se acumular no organismo após um período de tempo, o JECFA tem usado as expressões ISTP e IMTP.

As etapas fundamentais na abordagem de se utilizar o NOAEL para a derivação dos valores de orientação baseados em saúde são a seleção dos dados apropriados e a determinação do NOAEL. Ao se calcular o valor de orientação baseado em saúde, é aplicado um fator de segurança ou incerteza ao NOAEL, de forma a proporcionar uma margem de segurança conservadora devido a incertezas inerentes na extrapolação dos dados de toxicidade obtidos com animais de experimentação para os efeitos potenciais em humanos, bem como à variabilidade entre humanos. Os termos “fator de segurança” e “fator de incerteza” são, com frequência, usados indistintamente, sendo que “fator de segurança” tem sido historicamente usado, mas, atualmente, prefere-se o uso de “fator de incerteza”. O conceito de fatores de ajuste específicos a uma substância química tem sido introduzido para permitir o uso de dados específicos sobre diferenças entre espécies ou variabilidade humana em toxicocinética ou toxicodinâmica na derivação de fatores de incerteza baseados em dados, em vez do uso de fatores-padrão, quando possível.

A abordagem BMD foi introduzida como uma alternativa à abordagem NOAEL. Esse método define um nível de exposição que produz um efeito ou nível de resposta baixo, mas mensurável, como o POD para a avaliação do risco. O método BMD apresenta muitas vantagens, incluindo o uso de dados completos sobre dose-resposta nas análises estatísticas, o que permite a quantificação da incerteza nos dados. Uma incerteza elevada nos dados – por exemplo, devido a tamanhos pequenos de grupos ou a grandes variações em um grupo – irá se refletir em valores de orientação baseados em saúde mais baixos.



Há ocasiões em que o JECFA e o JMPR não consideram apropriado o estabelecimento de uma IDA em termos numéricos, quando, por exemplo, se espera que o consumo estimado do aditivo fique bem abaixo de qualquer valor numérico que lhe possa ser normalmente atribuído. Nessas condições, utiliza-se a expressão IDA “não especificada”.

Poderá haver situações em que o conjunto dos dados disponíveis sobre uma substância é limitado em alguns aspectos, ou em que a segurança de uma substância química à qual o JECFA ou o JMPR tenha atribuído anteriormente uma IDA seja questionada por novos dados. Quando o JECFA ou o JMPR se sentem confiantes de que o uso da substância é seguro por um período de tempo relativamente curto exigido para a obtenção e avaliação de dados adicionais sobre segurança, mas não se sentem confiantes de que seu uso seja seguro por um período vitalício, esses comitês geralmente estabelecem uma IDA “temporária”, aguardando a submissão de dados apropriados para resolver o problema de segurança em um prazo definido.

Com as drogas veterinárias e os praguicidas, a IDA é usada para confirmar a segurança dos LMRs propostos quando as substâncias são aplicadas de acordo com as boas práticas. Ao estabelecer a IDA para o resíduo de uma droga veterinária ou de um praguicida, são consideradas as toxicidades do composto original e de seus principais metabólitos, e a IDA é baseada no *endpoint* do composto de maior preocupação.

Se uma droga veterinária pode afetar a microflora intestinal humana em exposições abaixo daquelas que causam efeitos toxicológicos, então este *endpoint* é usado como a base para a definição da IDA. Uma abordagem harmonizada internacionalmente que utiliza uma árvore decisória, e para a qual a *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH) desenvolveu uma diretriz, é usada para determinar a necessidade de se estabelecer uma IDA microbiológica. As três primeiras etapas consideram se: 1) os resíduos da droga e/ou seus metabólitos são microbiologicamente ativos contra os representantes da flora intestinal humana, 2) os resíduos entram no cólon humano; e 3) os resíduos que entram no cólon humano permanecem microbiologicamente ativos. Se a resposta for “não” a qualquer uma das três primeiras etapas, então não será necessária nenhuma IDA microbiológica. No entanto, caso esses resíduos estejam presentes, então dois *endpoints* são considerados: 1) quebra da barreira de colonização e 2) aumento das populações de bactérias resistentes.

Se várias substâncias que produzem efeitos tóxicos similares ou que compartilham um metabólito tóxico comum forem consideradas para uso como aditivos alimentares, praguicidas ou drogas veterinárias ou ocorrerem como contaminantes, pode ser adequado, ao se estabelecer um valor de orientação com base em saúde, considerar as substâncias como um grupo, a fim de limitar seu consumo global. Para que esse procedimento seja praticável, as substâncias deverão ter um modo de ação similar e uma faixa similar de potência tóxica.

É preferível definir valores de orientação com base em saúde que cubram a população como um todo. Geralmente esses valores são estabelecidos para proteger a subpopulação mais sensível, com base no efeito à saúde mais crítico e de maior sensibilidade. Porém, sabe-se que este efeito nem sempre é relevante a

alguns subgrupos da população. Por exemplo, é particularmente importante assegurar que qualquer valor de orientação com base em saúde seja adequado para proteger o embrião ou o feto de possíveis efeitos no útero. Assim, em algumas situações nas quais o desenvolvimento ou outro *endpoint* específico de uma subpopulação determinam o valor de orientação com base em saúde de uma substância que não apresenta outra toxicidade, poderá ser fornecido um segundo valor (mais alto) baseado em outro *endpoint* relevante ao resto da população.

### **Avaliação da exposição via dieta a substâncias químicas presentes em alimentos**

Na avaliação de exposição via dieta a substâncias químicas, os dados sobre consumo de alimentos são combinados com os dados de concentração das substâncias químicas nos alimentos. A estimativa da exposição resultante pode, então, ser comparada com o valor de orientação com base em saúde ou com o POD toxicológico (NOAEL; BMDL) para a substância química de preocupação presente no alimento, como parte da caracterização do risco. Podem ser conduzidas avaliações para exposições agudas ou crônicas. As avaliações da exposição via dieta devem cobrir a população em geral, bem como grupos críticos que são vulneráveis ou cuja exposição é esperada ser significativamente diferente daquela da população em geral (por exemplo, bebês, crianças, mulheres gestantes, idosos, vegetarianos).

A princípio, as avaliações de exposição via dieta precisam ser conduzidas para todas as substâncias químicas presentes na dieta, identificadas como tendo sido submetidas a uma avaliação do risco. Métodos similares são adequados a contaminantes, resíduos de praguicidas e de drogas veterinárias, aditivos alimentares (incluindo aromatizantes), coadjuvantes de tecnologia e outras substâncias químicas em alimentos. É recomendada uma abordagem passo a passo, na qual podem ser aplicados métodos de triagem para identificar, entre um grande número de substâncias químicas que podem estar presentes, aquelas que não apresentam uma preocupação com a segurança, utilizando o mínimo de recursos e no tempo mais curto possível. Para essas substâncias, não é necessário um refinamento da avaliação da exposição. Etapas adicionais para permitir o refinamento da avaliação da exposição via dieta deverão ser delineadas, de modo que uma exposição via dieta potencialmente alta a uma determinada substância química não seja subestimada.

Fontes de informações sobre concentrações de substâncias químicas em alimentos incluem os limites máximos (LMs) ou LMRs propostos, limites de uso sugeridos pelos fabricantes, dados da vigilância e de monitoramento, estudos de dieta total (EDTs), o banco de dados GEMS/Food, estudos de depleção de resíduos de drogas veterinárias, resíduos máximos e médios de praguicidas obtidos a partir de ensaios supervisionados e a literatura científica. Os dados mais precisos são obtidos de medições de concentrações de substâncias químicas em alimentos conforme consumidos. Os programas para a geração de dados sobre concentrações de substâncias químicas requerem planos de amostragem e

métodos analíticos validados. Existem duas abordagens principais para se analisarem os alimentos quando os dados analíticos são obtidos em pesquisas: 1) análise de combinações de grupos de alimentos e 2) análise de alimentos individuais (sejam como amostras únicas ou como combinações).

As informações sobre o consumo de alimentos podem ser obtidas dos dados de tabelas de balanço nutricional, que incluem as quantidades de alimentos disponíveis para o consumo derivadas de estatísticas nacionais sobre produção, desaparecimento ou utilização de alimentos. Geralmente, essas tabelas estão disponíveis para a maioria dos países. As dietas nutricionais agrupadas do GEMS/Food desenvolvidas pela OMS baseiam-se em tabelas selecionadas de balanço nutricional da FAO e representam a média *per capita* do consumo de alimentos. As dietas nutricionais agrupadas substituem as cinco dietas regionais previamente desenvolvidas pela OMS.

Os dados de consumo de alimentos deverão estar disponíveis em um formato que permita a correspondência dos dados de consumo com os dados de concentração usados na avaliação de exposição via dieta. Os dados coletados utilizando métodos baseados em populações são geralmente compilados e relatados para mercadorias (*commodities*) agrícolas cruas ou semiprocessadas e representam a quantidade total anual de uma mercadoria (*commodity*) disponível para consumo interno por ano. Os dados de pesquisas individuais sobre consumo de alimentos, em geral, não são disponibilizados ao público em formato bruto (ou seja, no nível de resposta individual), e os avaliadores do risco têm de se apoiar em estatísticas publicadas de forma resumida. Correções da parcela de mercado podem ser aplicadas aos dados sobre consumo de alimentos para os alimentos processados ou percentual de culturas tratadas. A abordagem é usada, principalmente, quando a substância que está sendo avaliada foi deliberadamente adicionada ao alimento.

Os métodos disponíveis para a estimativa da exposição via dieta estão divididos em métodos que fornecem estimativas únicas (pontuais) e aqueles que caracterizam a distribuição total das exposições do consumidor. As estimativas pontuais incluem: 1) métodos de triagem, 2) métodos de exposição amparados em estimativas grosseiras de consumo, tais como a ingestão diária máxima teórica adicionada (*TAMDI – theoretical added maximum daily intake*) e outros modelos de dietas, e 3) métodos mais refinados de exposição baseados nos dados de consumo real e nos dados de concentração de substâncias químicas, tais como ETDs, estudos seletivos de alimentos individuais e dietas de porções duplicadas. Uma estimativa pontual ou determinística da exposição via dieta é simplesmente um valor único que descreve algum parâmetro de exposição do consumidor (por exemplo, a exposição média de uma população). A caracterização da distribuição total das exposições do consumidor é a avaliação que mais exige recursos, já que são necessários dados que caracterizem a faixa de práticas de consumo de alimentos e a faixa de concentrações das substâncias químicas nos alimentos que são ingeridos. A extensão na qual as estimativas de exposição via dieta precisará ser refinada irá depender, em parte, da natureza da substância e do perfil de toxicidade.

Os métodos de triagem superestimam a exposição via dieta de grandes consumidores por utilizarem hipóteses conservadoras no que se refere ao consumo de alimentos e a concentrações de substâncias químicas. O objetivo desses métodos não é avaliar a verdadeira exposição via dieta, e sim identificar as

substâncias químicas em alimentos para as quais é necessária uma avaliação da exposição mais abrangente. Os métodos de triagem incluem dados de *poundage* (*poundage data* – para os aditivos alimentares, inclusive aromatizantes), o método *budget* (que tem sido usado para avaliar a exposição via dieta diária máxima teórica de alguns aditivos alimentares) e as dietas-modelo (que são construídas a partir das informações disponíveis sobre o consumo de alimentos e destinam-se a representar uma dieta típica da população cuja exposição está sendo considerada).

O modelo de estimativa pontual também pode ser apropriado como uma segunda etapa em uma abordagem por etapas. O modelo escolhido pode ser mais ou menos conservador, dependendo do propósito e das informações disponíveis. Dietas-modelo para os grandes consumidores podem ser desenvolvidas com base em dados publicados de pesquisas de consumo de alimentos, como uma alternativa para o método *budget* ou como uma etapa adicional no processo de triagem. As quantidades de alimentos consumidos e as exposições via dieta para os grandes consumidores também podem ser derivadas de dados distribucionais. É possível que seja necessário considerar a tendência dos consumidores em adquirir e consumir, repetidamente, os mesmos produtos alimentícios, às vezes, chamada de fidelidade do consumidor, e talvez seja necessário utilizar uma faixa de concentrações para gerar as estimativas de exposição via dieta, a fim de cobrir os vários cenários do comportamento do consumidor.

Para as substâncias que requerem refinamento adicional além dos métodos de triagem ou estimativas pontuais de exposição, poderá ser conduzida uma análise probabilística da variabilidade da exposição. As abordagens para o desenvolvimento de modelos probabilísticos para as avaliações da exposição via dieta incluem estimativas simples de distribuição empírica, desenvolvimento de modelos probabilísticos de conjuntos de dados, amostragem estratificada, amostragem aleatória (simulação de Monte Carlo) e hipercubo latino.

Para uma avaliação probabilística da exposição, as distribuições prontamente disponíveis dos dados sobre consumo de alimentos são oriundas de estudos em curto prazo e não são representativas do consumo real em longo prazo. As abordagens que têm sido usadas para estimar o consumo em longo prazo incluem métodos que combinam dados de frequência dos alimentos com as informações sobre quantidades consumidas e modelos estatísticos que usam as correlações entre os dias de consumo para estimar a ingestão “usual” da substância que está sendo considerada.

Podem ocorrer exposições a substâncias químicas em alimentos por outras vias e também podem ser encontradas exposições a substâncias químicas ou drogas que compartilham o mesmo mecanismo de ação (toxicidade). A consideração de exposições combinadas a uma única substância química por vias diversas (oral, dérmica, por inalação) e por diversos meios (alimento, água potável, residencial) é tida como uma exposição agregada. Também deve ser considerada a avaliação do risco da exposição a diversos resíduos de praguicidas que apresentam um mecanismo comum de toxicidade; a estimativa de exposição nessa situação é denominada exposição cumulativa. Foram publicadas orientações para a estimativa de exposição agregada.

## Caracterização do risco

A caracterização do risco é a quarta etapa do processo de avaliação do risco, integrando informações da caracterização do perigo e da avaliação da exposição para gerar recomendação científica aos gestores do risco. Historicamente, diferentes abordagens têm sido usadas para a caracterização do risco de efeitos tóxicos considerados como tendo um limiar para o efeito adverso observado, e aqueles considerados como não tendo um limiar. Os valores de orientação baseados em saúde são definidos pelo JECFA e pelo JMPR para as substâncias que produzem efeitos que exibem um limiar. Na caracterização do risco para esses tipos de substâncias, os valores de orientação baseados em saúde são comparados com a exposição humana estimada ou medida.

Nos casos em que as exposições excedem os valores de orientação baseados em saúde, os valores por si só não fornecem aos gerenciadores do risco recomendação sobre a possível extensão do risco àqueles indivíduos expostos a essas quantidades mais elevadas. Uma primeira consideração deveria levar em conta o fato de que os valores de orientação baseados em saúde incorporam fatores de segurança e incerteza. Uma exposição via dieta baixa ou que ocasionalmente exceda um valor de orientação baseado em saúde, que foi derivado de um estudo crônico ou subcrônico, não implica, necessariamente, que ocorrerão efeitos adversos à saúde em humanos.

Nas circunstâncias em que os dados não sejam suficientes para se propor um valor de orientação baseado em saúde para uma substância ou não se possa assumir que o modo de ação tenha um limiar, o JECFA e o JMPR podem comentar sobre a MOE entre as doses nas quais os efeitos são vistos em animais e a exposição via dieta estimada para humanos.

A caracterização do risco deverá considerar e descrever a incerteza e a variabilidade. A incerteza refere-se às limitações no conhecimento do avaliador do risco sobre os dados e os modelos usados. A variabilidade reflete a heterogeneidade biológica inerente, seja na exposição ou na resposta. Assim, embora tanto a incerteza como a variabilidade possam ser caracterizadas usando distribuições de probabilidade, elas são conceitos diferentes. A incerteza pode ser diminuída na medida em que a quantidade ou a qualidade das informações disponíveis melhoram. Criar um modelo para a variabilidade é um exercício na estatística descritiva que resulta em um modelo de uma população em vez de um modelo de um indivíduo. A caracterização da variabilidade da exposição via dieta na população, como um exemplo, pode ser aperfeiçoada por melhores informações, mas a variabilidade não pode ser eliminada. A caracterização do risco deverá incluir uma avaliação narrativa da incerteza para a exposição e para os efeitos à saúde. A análise de sensibilidade refere-se às técnicas quantitativas que podem ser usadas para identificar aquelas variáveis (por exemplo, dados sobre concentração ou consumo de alimentos) que mais contribuem para a incerteza.

Cada vez mais há uma conscientização, por parte daqueles envolvidos na avaliação do risco, da necessidade de considerar qualquer risco associado à

exposição combinada a misturas de substâncias. Existem quatro tipos de interações ou efeitos combinados: adição de dose, adição de resposta, sinergismo e antagonismo. Avaliações de misturas têm sido conduzidas pelo JECFA e pelo JMPR para alguns aditivos alimentares, praguicidas e drogas veterinárias que são produzidos e testados como misturas e algumas misturas co-ocorrentes de determinados contaminantes. Para os praguicidas e as drogas veterinárias que são misturas, o JMPR e o JECFA, respectivamente, baseiam a IDA para os resíduos na mistura que foi testada. Em alguns casos, uma IDA para um grupo é alocada. O JECFA também tem utilizado a IDA de grupo para determinados aditivos alimentares que são metabolizados em um metabólito comum potencialmente tóxico, e um IDT de grupo para contaminantes proximamente relacionados que ocorrem como misturas. Uma abordagem que leva em consideração a aditividade da dose é a abordagem de fator de equivalência tóxica (FET), que escalona a exposição de cada componente de uma mistura relativa à potência de uma substância química índice (por exemplo, para dioxinas e substâncias químicas semelhantes à dioxina).

Para as substâncias que são genotóxicas e carcinogênicas, a hipótese tradicional é que não deve haver uma dose-limite e que algum grau de risco pode existir em qualquer nível de exposição. Assim, valores de orientação baseados em saúde não foram desenvolvidos pelo JECFA para as substâncias tidas como genotóxicas e carcinogênicas. Algumas substâncias químicas, no entanto, induzem câncer em animais experimentais por mecanismos não genotóxicos que apresentam um limiar e, para essas substâncias, valores de orientação baseados em saúde podem ser estabelecidos.

As substâncias que são tanto genotóxicas como carcinogênicas não são normalmente aceitas para uso como aditivos alimentares, praguicidas ou drogas veterinárias. O JECFA tem avaliado um grande número de contaminantes que demonstraram ser tanto genotóxicos como carcinogênicos e discutido possíveis abordagens para a formulação de recomendação que melhor informe os gestores do risco sobre a possível magnitude das preocupações à saúde em diferentes níveis de ingestão em humanos. A avaliação da exposição (ingesta) para um composto que seja tanto genotóxico como carcinogênico não é diferente daquela feita para outros tipos de contaminantes. A caracterização do risco pode assumir diferentes formas: 1) cálculo da MOE entre a dose que causa uma incidência baixa, mas definida, de câncer (geralmente em bioensaios com animais) e a exposição humana estimada; 2) análise de dose-resposta fora da faixa de dose observada em bioensaios com animais para calcular a incidência de câncer que esteja teoricamente associada à exposição estimada para humanos ou a exposição associada a uma incidência predeterminada de câncer (por exemplo, um aumento do risco de câncer durante toda a vida de 1 em um milhão) e 3) extrapolação linear de baixas doses a partir de um POD, como o BMDL. Dessas três opções, a MOE e a extrapolação linear de baixas doses a partir de um POD são as mais pragmáticas e utilizáveis no momento. O JECFA decidiu que uma recomendação sobre os compostos que são tanto genotóxicos como carcinogênicos deveria estar baseada nas MOEs estimadas. A monografia enfatiza que pontos fortes e pontos fracos inerentes aos dados usados para

calcular as MOEs deveriam ser descritos na recomendação aos gestores de risco, juntamente com uma recomendação sobre a interpretação das MOEs.

### **Limites máximos de resíduos de praguicidas e drogas veterinárias**

Os LMRs de resíduos de praguicidas e de resíduos de drogas veterinárias são as concentrações máximas de resíduos permitidas num alimento e/ou sobre um alimento. Padrões internacionais de LMRs são adotados pela CCA nas recomendações feitas pelos comitês Codex competentes: o Comitê Codex sobre Resíduos de Praguicidas (CCPR – *Codex Committee on Pesticide Residue*) e o Comitê Codex sobre Resíduos de Drogas Veterinárias em Alimentos (CCRVDF – *Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods*). Essas recomendações são baseadas em orientações dadas pelo JMPR e pelo JECFA. Tanto o JECFA como o JMPR têm exigências similares para a identificação e a caracterização de uma substância que esteja em fase de revisão para o estabelecimento de uma IDA, de uma ARfD e dos LMRs.

O JMPR avalia os dados sobre resíduos de praguicidas resultantes do seu uso de acordo com as Boas Práticas Agrícolas (BPA), de forma a estimar os níveis máximos de resíduos em produtos alimentícios e em ração animal. O JMPR avalia os estudos sobre metabolismo em culturas e em animais (gado) como os principais determinantes na definição de resíduos em alimentos e em produtos de ração para gado. Os níveis máximos recomendados em várias culturas dependem, principalmente, dos dados de testes supervisionados de resíduos conduzidos em alinhamento com os máximos usos registrados dentro das BPA. Os testes devem cobrir a faixa de condições que se espera ocorrer na prática, incluindo métodos de aplicação, estações do ano, práticas e variações nas culturas. Se os níveis de resíduos no produto processado excederem os níveis de resíduos no produto agrícola cru em uma margem suficiente para requerer um LMR superior ao LMR do produto agrícola cru, será necessário ao JMPR estimar um nível máximo de resíduo para o produto processado. A carga de resíduos de praguicidas na dieta de animais é derivada dos testes supervisionados de resíduos para os produtos de ração animal multiplicada pelas dietas-padrão para animais, com base nas tabelas de ração para gado da OECD. Os níveis máximos de resíduos estimados, bem como os resíduos mais elevados (HRs – *highest residues*) encontrados nos testes supervisionados e os resíduos médios de testes supervisionados (STMRs – *supervised trial median residues*), derivados de tratamentos externos de animais, são comparados com aqueles derivados da exposição por meio de ração. Os níveis máximos de resíduos recomendados, os HRs e os STMRs baseiam-se nos valores que são superiores nesta comparação. Estimativas de exposição crônica são baseadas nos STMRs dos testes supervisionados, nos estudos de processamento de alimentos e no consumo de alimentos em longo prazo. Para a avaliação de exposição em curto prazo, as estimativas de ingestão elevada de resíduos de praguicidas em um único dia são baseadas nos HRs dos testes supervisionados.

Para as drogas veterinárias, o JECFA avalia os estudos sobre depleção de resíduos com o composto original radiomarcado, bem como estudos adicionais com composto original não marcado em espécies-alvo de animais, a fim de

recomendar LMRs em produtos crus de origem animal. Os dados provenientes de estudos que usam substâncias radiomarcadas são usados para estimar o tempo decorrente da concentração total do resíduo em estudo e para determinar um resíduo-marcador. Os LMRs são definidos com base no resíduo-marcador. O resíduo-marcador pode ser o composto original, um metabólito principal, a soma do composto original e metabólitos ou um produto de reação formado a partir de resíduos da droga durante a análise. Não é, necessariamente, um resíduo de preocupação toxicológica ou microbiológica, mas é útil para fins de monitoramento. Os dados dos estudos que utilizam substâncias não marcadas são usados para estimar o tempo decorrente da concentração do resíduo-marcador nos produtos crus de origem animal sob condições práticas de uso aprovadas (ou seja, Boas Práticas no Uso de Drogas Veterinárias ou GPVD – *Good Practice in the Use of Veterinary Drugs*). A relação entre o resíduo-marcador e os resíduos totais é usada para a conversão de concentrações do resíduo-marcador em concentrações totais de resíduos de preocupação com o propósito de estimar a exposição via dieta.

Geralmente, os LMRs são recomendados para vários tecidos e produtos comestíveis, conforme apropriado para o uso pretendido, por exemplo, para músculo, fígado, rim e gordura de animais de abate, para gordura e pele de aves (e, quando apropriado, de porcos) em proporções naturais, para músculo e pele de peixe em proporções naturais, bem como para leite, ovos e mel.

Para drogas veterinárias, atualmente, o JECFA desenvolve recomendações para os LMRs com base nas estimativas de ingestão crônica, calculadas a partir dos níveis médios de resíduos e uma cesta de alimentos teórica (composta de 300 g de músculo, 100 g de fígado, 50 g de rim, 50 g de gordura, 1.500 g de leite, 100 g de ovos e 20 g de mel), para estimar uma ingestão diária conservadora de resíduos, conhecida como ingestão diária estimada (IDE). A ingestão diária máxima teórica (IDMT) usada anteriormente utilizava o LMR *per se* como a estimativa pontual, que é um valor único que representa o limite superior de um percentual alto da distribuição de resíduos. O JECFA concluiu que esse método não era realista e que todas as concentrações na distribuição de resíduos deveriam ser consideradas na estimativa da ingestão crônica. Nos casos em que a qualidade dos dados não seja suficientemente robusta para estimar um nível médio de resíduos ou de ingestão, o IDMT pode ser usado para fornecer uma estimativa de ingestão conservadora.

O JECFA pode fazer recomendações completas para os LMRs de uma droga veterinária em tecidos e em espécies apropriadas de animais com base em uma IDA e em dados adequados sobre resíduos. LMRs temporários podem ser recomendados, seja quando houver uma IDA, mas faltarem dados adequados sobre resíduos e sobre o desempenho do método analítico, seja quando a IDA for temporária. O Comitê poderá recomendar LMRs “não especificados” ou “desnecessários” quando houver uma margem muito larga de segurança entre o consumo estimado de resíduos e a IDA.



## Princípios relacionados a grupos específicos de substâncias

Muitas das substâncias avaliadas pelo JECFA estão presentes nos alimentos em baixas concentrações. Os exemplos incluem substâncias aromatizantes, coadjuvantes de tecnologia, solventes de extração e enzimas usadas na produção de alimentos. Para a avaliação dessas substâncias, poderá ser mais apropriado o uso das abordagens descritas nesta seção da monografia.

Uma dessas abordagens é o conceito de limiar de preocupação toxicológica (TTC – *threshold of toxicological concern*). O conhecimento de que toxicidade é uma função tanto da estrutura da substância química como da extensão da exposição é a base do conceito de TTC. Este permite que os avaliadores do risco forneçam aconselhamento com base científica quando houver alta probabilidade de dano insignificante, tendo como base apenas uma baixa exposição via dieta e a estrutura da substância química. Esse conceito não pretende substituir os procedimentos de avaliação do risco já estabelecidos e usados pelo JECFA e pelo JMPR para as substâncias sobre as quais estejam disponíveis dados extensos sobre toxicidade.

A abordagem de TTC, conforme aplicada pelo JECFA, utiliza valores limiares de exposição humana (valores de TTC) para três classes estruturais de substâncias químicas, abaixo dos quais há uma probabilidade muito pequena de qualquer risco apreciável à saúde humana. Esses valores de TTC são derivados dos dados existentes sobre toxicidade de substâncias químicas que foram classificadas em uma das três classes estruturais. Os valores de TTC para as classes estruturais I, II e III são, respectivamente, 1.800, 540 e 90 µg/pessoa por dia. Uma vez que os valores de limite de exposição humana são comparados com a exposição conhecida ou antecipada, a abordagem de TTC requer estimativas adequadas de exposição humana.

Uma abordagem utilizando árvore decisória (o Procedimento para a Avaliação de Segurança de Agentes Aromatizantes) foi desenvolvida pelo JECFA para a aplicação do conceito de TTC a substâncias aromatizantes. Quando esse procedimento foi adotado pela primeira vez, o JECFA decidiu que uma abordagem prática e realista para derivar estimativas da exposição de consumidores via dieta a agentes aromatizantes seria usar os dados sobre volume de produção anual de diferentes regiões. Essa estimativa, denominada ingestão máxima derivada de pesquisa (MSDI – *maximum survey-derived intake*), foi calculada a partir de dados numéricos da produção anual total de agentes aromatizantes, sendo ajustada para o fato de que nem todas as substâncias químicas produzidas seriam relatadas e assumindo que o agente aromatizante seria consumido por apenas 10% da população considerada.

Como o JECFA observou que o uso da MSDI poderia resultar em uma subestimativa da exposição via dieta a um agente aromatizante para consumidores regulares de determinados alimentos contendo esse agente aromatizante, um novo método adicional de estimativa da exposição via dieta a agentes aromatizantes foi então elaborado, denominado de técnica de exposição a uma porção única (SPET – *single portion exposure technique*). A estimativa

SPET assume um consumo diário de uma única porção do alimento que contém o agente aromatizante, com base em níveis de uso fornecidos pela indústria. O método SPET identifica todas as categorias de alimentos que tendem a conter agentes aromatizantes, atribui um nível de uso a uma única porção-“padrão” de cada uma dessas categorias e, depois, identifica uma única categoria alimentar provável de contribuir com a exposição via dieta mais elevada. A porção-padrão é tomada para representar a quantidade de consumo médio do alimento para os consumidores dessa categoria de alimento, assumindo o consumo diário por um período longo de tempo. A porção-padrão não reflete as elevadas quantidades de consumo do alimento relatadas em pesquisas nacionais de dietas para a categoria alimentar e, por conseguinte, é uma previsão mais realista dos padrões de consumo a longo prazo. O JECFA concluiu que as estimativas de exposição por dieta que utilizam as abordagens MSDI e SPET fornecem informações diferentes e complementares. O valor mais alto das duas estimativas de exposição via dieta (MSDI ou SPET) será usado no Procedimento.

O JECFA considerou a aplicação da abordagem de TTC para a caracterização do risco não somente de substâncias aromatizantes, mas também de outras substâncias presentes na dieta em pequenas quantidades. Para uma aplicação adicional da abordagem de TTC, o Comitê observou que essa abordagem deveria ser usada em conjunto com as estimativas conservadoras de exposição via dieta e que seriam necessários dados adicionais sobre a toxicidade das substâncias estruturalmente relacionadas. O Comitê recomendou, ainda, que fosse traçada uma orientação sobre a aplicação da abordagem com relação às substâncias presentes na dieta em pequenas quantidades, tais como determinados resíduos de coadjuvantes de tecnologia, materiais de embalagem e contaminantes, a fim de fornecer recomendação sobre a avaliação do risco de substâncias para as quais dados toxicológicos completos não estão disponíveis ou são desnecessários.

A avaliação da segurança dos materiais de embalagem dos alimentos apresenta problemas específicos em virtude do grande número de materiais em uso e do baixo nível antecipado de migração de substâncias a partir de materiais em contato com os alimentos, e uma conseqüente baixa exposição via dieta. A princípio, existem duas alternativas para a condução de avaliações de segurança de materiais em contato com os alimentos. Uma é a exigência de dados toxicológicos, independentemente do nível potencial de exposição na dieta, de modo que uma avaliação da segurança possa ser executada. Uma segunda opção é a aplicação de uma abordagem por etapas na qual a quantidade de dados toxicológicos exigidos esteja relacionada à extensão da exposição antecipada, conforme medida pelos estudos de migração.

Os coadjuvantes de tecnologia envolvem diversas substâncias, incluindo, mas não se limitando a, veículos/*carriers* ou solventes de extração e enzimas usados no processamento de alimentos. O JECFA elaborou e atualiza, periodicamente, os princípios e os procedimentos para a avaliação da segurança de preparações de enzimas.

A avaliação da segurança de substâncias que são consumidas em quantidades relativamente elevadas, como adoçantes, amidos modificados, nutrientes e substâncias relacionadas, bem como alimentos integrais não tradicionais,

apresenta vários problemas específicos. A avaliação da segurança dessas substâncias difere da de outros aditivos alimentares em virtude da alta exposição via dieta, sendo que, neste caso, constituintes secundários e impurezas do processamento podem assumir uma importância maior do que a usual.

O uso crescente de alimentos fortificados, suplementos alimentares ou dietéticos, alimentos especialmente formulados e os chamados “alimentos funcionais” tem aumentado a ingestão de substâncias nutrientes em todo o mundo. O JECFA avalia apenas a segurança desses ingredientes de acordo com os princípios e métodos descritos nesta monografia e tem expressado a visão de que as avaliações não deveriam ser interpretadas como um endosso do uso dessas substâncias por seus alegados benefícios nutricionais ou à saúde.

As substâncias nutrientes são biologicamente essenciais ou têm um impacto comprovadamente favorável na saúde em níveis especificados de ingestão. Essa consideração influencia as abordagens aplicadas no ajuste de incertezas associadas aos dados usados para estimar um valor de orientação baseado na saúde e requer que os mecanismos homeostáticos específicos às substâncias nutrientes sejam levados em consideração. Desta forma, são necessárias modificações na abordagem clássica de avaliação de risco dos não nutrientes. Internacionalmente, a orientação para a avaliação do risco de nutrientes e de substâncias relacionadas recomendou o uso do nível mais elevado de ingestão (UL – *upper limit*), além de uma ingestão mínima necessária para evitar deficiências nutricionais em vários estratos da população. O UL é a estimativa do nível mais elevado de ingestão regular que não traz nenhum risco apreciável de efeitos adversos à saúde. O UL dos nutrientes pode ser derivado usando princípios de avaliação do risco similares àqueles desenvolvidos para os agentes químicos e biológicos.

Alimentos obtidos de novas fontes incluem alimentos tradicionais e não tradicionais, novos alimentos e alimentos para uso em dietas especiais. São necessárias especificações para garantir que os níveis de contaminantes potencialmente perigosos, como micotoxinas e metais pesados, sejam mantidos em um nível mínimo. A influência da introdução da nova substância na composição dos nutrientes da dieta, como um todo, deverá ser identificada, particularmente no que diz respeito a grupos como crianças, idosos e “populações confinadas” (por exemplo, pacientes em hospitais e crianças em escolas). O valor nutricional do novo alimento deverá ser estimado inicialmente a partir de sua composição química em relação aos macronutrientes e aos micronutrientes, considerando os efeitos de qualquer processamento adicional e armazenagem. Dependendo da natureza e dos usos pretendidos do novo alimento, poderão ser necessários estudos em laboratório para complementar os estudos químicos. Estudos em humanos dos novos alimentos precisam ser delineados caso a caso. A experiência humana é uma parte essencial na coleta de dados do histórico de uso. Para os novos alimentos, a exposição precisará ser estimada a partir de usos propostos. Para a caracterização do risco dos novos alimentos, a abordagem de MOE poderá ser adequada.