

©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](mailto:interfacehs@interfacehs.com.br)

## **OS LIMITES DA TOXICOLOGIA REGULATÓRIA**

### **THE LIMITS OF REGULATORY TOXICOLOGY**

Patrícia Silvério, Dr<sup>a</sup>

Gisela de Aragão Umbuzeiro, Dr<sup>a</sup>

CPEA – Consultoria Paulista de Estudos Ambientais

Rua Henrique Monteiro, 13º andar, Pinheiros

05423-020 – São Paulo – SP

[patricia.silverio@cpeanet.com](mailto:patricia.silverio@cpeanet.com)

tel. 55 11 40823200

Laboratório de Ecotoxicologia e Microbiologia Ambiental "Prof. Dr. Abílio Lopes"

Faculdade de Tecnologia - FT da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Rua Paschoal Marmo, 1888, Jd Nova Itália

13484-332 - Limeira - SP - Brasil

[giselau@ft.unicamp.br](mailto:giselau@ft.unicamp.br) ou [giselau@usp.br](mailto:giselau@usp.br)

tel. 55 19 21133347/59

## **RESUMO**

Esta é uma resenha do artigo “The limits of regulatory toxicology” publicado na Revista Toxicology and Applied Pharmacology, 243(2): 191-197 por Clark D. Carrington e P. Michael Bolger ambos do “Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration” dos Estados Unidos. O artigo faz comparações interessantes entre diferentes limites regulatórios. Aborda o conceito ingresso diário aceitável (IDA), do inglês “acceptable daily intake” (ADI), que tem sido utilizado na regulamentação de compostos químicos por órgãos oficiais por mais de 50 anos. Este mesmo conceito foi empregado pela agência ambiental americana – USEPA, com uma nova denominação, dose de referência (DRf). Ambos os termos foram criados como instrumentos de política regulatória, porém, com o passar dos anos, tornou-se comum utilizá-los como se fossem fatos científicos. Esta confusão impede tanto o melhor uso da ciência disponível quanto uma participação pública

mais informada na construção de políticas regulatórias. Adicionalmente, podem impedir a consideração de alternativas efetivas para reduzir a exposição a compostos químicos perigosos, incluindo medidas regulatórias que não envolvem a prescrição de limites de concentração ou padrões numéricos regulatórios.

Palavras chave: toxicologia regulatória, padrões ambientais, políticas públicas.

Os autores fazem uma comparação muito interessante entre diferentes limites regulatórios. Dentre os limites existentes, o que restringe a velocidade nas estradas é o mais familiar ao público em geral. Estes limites são usualmente fundamentados em estatísticas sobre a relação entre velocidade da viagem e acidentes fatais e não fatais. Como em toda análise estatística, o fato dos dados serem oriundos de estradas e situações específicas, os acidentes considerados podem não ser representativos para todas as estradas e situações. Sabe-se que todo trabalho científico tem um grau de incerteza, porém se aceita resultados de estudos estatísticos para prever os acontecimentos de situações em geral. Esses estudos informam, por exemplo, quais as chances de ocorrer certo número de acidentes com gravidade específica a cada velocidade de cruzeiro. Mas não é o estudo estatístico que vai ditar qual deve ser o limite de velocidade aceitável nas estradas, isso somente ocorre depois que uma agência regulatória, neste caso, o Departamento de Transportes determina qual o risco ou taxa de acidente que será considerado aceitável. Este risco deverá ser balanceado de algum modo que considere a necessidade das pessoas de serem transportadas de um local para o outro e da necessidade de sobrevivência nesta viagem. Se algum órgão regulatório decidir adotar risco zero para acidentes em estradas terá que impedir que as pessoas se locomovam com veículos automotores. Como isso não é possível, é preciso estabelecer, por meio de políticas públicas quais os limites regulatórios que serão utilizados para este fim, com base nos dados existentes e nos riscos de acidentes considerados toleráveis. Isso é válido também para a definição de outros limites como contaminantes em águas, alimentos ou atmosfera. Outra observação que precisa ser feita é que o número estabelecido, ou seja, o padrão, nunca é uma verdade absoluta. Se o limite de velocidade é 120 km/hora e uma pessoa fizer uma viagem a 121 km/hora e outra a 119 km/hora, não está garantido que a pessoa que viajou a 121 km/hora sofrerá um acidente e aquela que viajou a 119 km/hora não. Apesar de parecer óbvio e básico, o público em geral e mesmo técnicos que trabalham na área ambiental tendem ignorar este conceito quando interpretam os padrões para substâncias químicas presentes no ambiente. Em geral, as pessoas entendem que se o padrão para um determinado contaminante na água é de

10 ug/L, quando uma pessoa consumir água com 10,5 ug/L certamente ficará doente e com 9,5 ug/L não, o que não é uma verdade. Isso porque os padrões regulatórios para água são usualmente derivados com base em uma quantidade que pode ser ingerida por dia em que não se espera um efeito adverso corrigida por um fator de incerteza (dose de referência), um fator de alocação e um cenário genérico de exposição. Por exemplo, considera-se que a população que se pretende proteger tenha um peso médio de 60 Kg e beba 2 litros de água por dia<sup>1</sup>.

Os autores do trabalho discutem os conceitos de dose diária aceitável – do inglês “acceptable daily intake” (ADI), que em português chamamos de ingresso diário aceitável (IDA) – e da adoção da terminologia adotada pela USEPA do inglês “reference dose” (RfD), dose de referência (DRf). Estes termos foram criados como instrumentos de política regulatória, porém com o passar dos anos, tornou-se comum empregá-los como se fossem fatos científicos. Mesmo com a tentativa de usar o termo dose de referência em substituição a ingresso diário aceitável, com o intuito de modificar a idéia que se depreende da palavra “aceitável”, nada mudou do ponto de vista metodológico. Como consequência, o público em geral entende que os padrões regulatórios, que são derivados muitas vezes de valores pré-definidos ou “default” representam “verdades científicas” quando na verdade eles representam de fato uma política regulatória. Os autores afirmam que esta confusão impede tanto o melhor uso da ciência disponível quanto uma participação pública mais informada na construção das políticas regulatórias. Seria necessário que todos percebessem que IDA ou DRf são valores estimados e não calculados. Enquanto esses valores forem tratados como se fossem oriundos de fatos científicos, alternativas que levam à redução da exposição a compostos químicos que podem ser perigosos, incluindo medidas regulatórias que não envolvam a prescrição de uma concentração limite regulatória não são consideradas. Muitas vezes se espera anos pelo cálculo de um valor seguro e enquanto isso não se toma medidas que previnam a exposição e conseqüentemente os seus possíveis efeitos. Ou seja, em determinadas situações é melhor que se estabeleça uma medida regulatória, mas o público em geral espera um número, com o nome de “padrão”, que proteja a população e entende que existe uma barreira definitiva, sendo que abaixo do padrão a população está protegida e acima do padrão a população corre risco.

Os autores discutem dois exemplos de estabelecimento de padrões nos EUA, o do chumbo e do metilmercúrio. Iniciam declarando que assim como os padrões regulatórios são instrumentos de decisão política (“discretion policy”), alguns fatores usados para derivá-los também o são. Também discutem a questão das diferenças populacionais. Uma análise de regressão “probit” baseia-se na idéia de que limiares individuais podem ser modelados com

base numa distribuição matemática que indica a variação máxima que ocorre numa população, com base em uma amostra da mesma. Mas as populações que um padrão regulatório pretende proteger podem ser muito mais variáveis que o grupo de animais estudados no laboratório.

No caso do chumbo, a USEPA não derivou uma dose de referência (DRf) pois a agência considera que não há valor de exposição conhecido onde não se observa efeito adverso. Como não é possível ter exposição zero a esse metal, pois ele está presente atualmente em todos os ambientes, a USEPA adotou níveis máximos de exposição de chumbo para fins de gerenciamento do risco e estabeleceu padrões regulatórios para o ar, a água e o solo.

Com relação ao metilmercúrio (MeHg), os autores apresentam que, diferentemente da exposição ao chumbo, proveniente de diversas fontes, a maior parte da exposição ao (MeHg) vem do consumo de peixes. Embora os níveis de MeHg tenham aumentado como resultado da queima de carvão e outras atividades humanas, uma parte de MeHg vem de fontes naturais. Os peixes em geral contêm MeHg e pessoas que comem peixe estão mais expostas a MeHg do que aquelas que não comem. Alguns peixes contêm mais MeHg que outros. Pelo fato do MeHg acumular nos tecidos em função de tempo, os peixes mais velhos, maiores e predadores apresentam mais mercúrio que os peixes mais novos, menores e aqueles que estão no início da cadeia alimentar. As concentrações de MeHg podem também ser muito mais altas, quando o peixe vem de um corpo d'água localizado perto de uma fonte industrial. De forma natural ou antrópica, hoje, todos os frutos do mar apresentam alguma quantidade de MeHg. Como resultado, as escolhas são consumir peixe e se expor a MeHg ou não, e se consumir preferir aquelas espécies que apresentam concentrações mais baixas. Os autores discutem a questão dos esforços iniciais da Food and Drug Administration (FDA) terem sido focados na limitação da exposição ao MeHg em peixes com a introdução de um limite regulatório e apresenta dois problemas decorrentes da adoção deste método. O primeiro é um problema legal: existem regras escritas que permitem que a agência determine uma tolerância que considera especificamente a extensão na qual um contaminante deve ser evitado, mas não há uma diretriz clara sobre como isso deve ser feito, e exige que um processo formal de definição de regras de difícil implementação seja instituído. Como uma alternativa, a FDA introduziu um “nível de ação”, mas este método foi rejeitado pela Suprema Corte. O segundo problema é que qualquer nível estabelecido para um contaminante alimentar não intencional dificilmente será respeitado. Os níveis de MeHg variam muito. Mesmo em determinadas espécies, não se sabe qual peixe específico excederia o nível determinado porque as concentrações de MeHg são conhecidas apenas para os peixes que vão para o laboratório e

não para os que vão para o mercado. Outra dificuldade é que os limites regulatórios tendem a prescrever um mesmo limite para todas as situações. O artigo cita como exemplo os limites de velocidade que pretendem orientar a velocidade de veículos em curvas. Geralmente prescrevem a mesma velocidade para um caminhão e para um carro esportivo, apesar do fato deste último ser fabricado para ser muito mais estável em estradas com curvas. De modo similar, a exposição ao MeHg por peixes é tal que nem todos os consumidores estão sob igual risco. No caso do metilmercúrio, uma vez que o limite regulatório se mostrou ineficaz para limitar a exposição da população ao MeHg oriundo de peixes, considerando todas as variações citadas acima, a FDA optou por lançar alertas aos consumidores. Um primeiro alerta, feito em 1994, sugeriu que mulheres grávidas não deveriam comer tubarão e peixe-espada mais de uma vez por mês. Um segundo alerta, feito em 2001, especificava que essas duas espécies não deveriam ser consumidas por mulheres grávidas, incluindo mais dois tipos de peixe na lista de “não consumir” e sugerindo um limite de 340 gramas por semana para outras espécies de peixe. Um terceiro alerta foi feito na FDA em conjunto com a USEPA em 2004. Diferente dos dois primeiros, este alerta reuniu os esforços da FDA/USEPA para incluir o consumo de peixes comerciais e não-comerciais como, por exemplo, aqueles obtidos em atividades recreacionais. Embora tenha sido incluído um alerta adicional para crianças, este foi muito similar ao alerta de 2001. Como ocorre na sinalização de trânsito, com um símbolo de “Cuidado estrada Sinuosa”, um alerta ao consumidor não tem força legal. Mas diferentemente de um sinal de trânsito, o alerta é especificamente direcionado para os indivíduos que correm mais risco.

Ainda em relação ao mercúrio, em um documento gerado por um comitê externo a FDA e USEPA, que foi criado para avaliar a dose de referência (DRf) vigente, além concluir que a DRf da USEPA é cientificamente justificável, o comitê estimou que mais de 60.000 crianças que nascem a cada ano estão em risco de sofrer efeitos adversos relativos a neurodesenvolvimento devido à exposição a MeHg. O termo “em risco” se refere a crianças nascidas a cada ano de mães expostas a níveis acima da DRf. Os bebês dessas mães estão expostos a níveis de mercúrio não considerados seguros e, portanto, o comitê os considerou “em risco”. Está claro pela explicação que o uso do termo “em risco” no relatório significa que a exposição acima da DRf resulta em estar “em risco” de ter uma exposição acima da DRf e nada além disso.

Os autores finalizam considerando que a afirmação “because we say so”, ou seja, “porque assim foi determinado” é um excelente argumento quando dado em suporte a políticas regulatórias, mas que esta frase deixa muito a desejar como argumento científico. Não

importa quantas vezes isso seja dito pelas agências regulatórias, nem quem ou quantas pessoas dizem isso, dizer que algo é verdadeiro não o torna um fato. Argumentos científicos são fundamentados em teoria e observação, dados e modelos, ou aprendizado pela história.

Em resumo os autores do trabalho enfatizam como os padrões regulatórios são derivados, as incertezas associadas e as inferências envolvidas, além das questões relacionadas às decisões políticas. Adicionalmente às incertezas associadas à derivação dos padrões ambientais, existe outra incerteza que não foi tratada neste artigo e deve ser considerada na aplicação prática dos referidos padrões. Trata-se da incerteza da medição analítica das substâncias químicas. O resultado apresentado em um laudo analítico também possui incertezas associadas, sendo que estas incertezas são iniciadas na geração do dado primário e são inerentes aos métodos analíticos escolhidos para verificar o atendimento aos padrões regulatórios. Com isso, conclui-se que, nas atividades que envolvem análises laboratoriais e comparação dos resultados com padrões ambientais, todos esses fatores discutidos acima devem ser considerados, não com o intuito de justificar resultados acima do padrão, mas com o intuito de ponderar os resultados dentro da razoabilidade, sempre lembrando que a simples comparação de um resultado analítico com uma tabela de padrões ambientais não garante que toda a população esteja protegida e nem o contrário. Assim sendo, quanto maior o número de especialistas – tanto da área de avaliação como de gerenciamento de riscos – que estiverem envolvidos desde a etapa de geração dos dados primários até sua interpretação final, maior a chance da tomada de medidas que minimizem os riscos e protejam efetivamente a população em geral.

\*Para mais informações sobre como se derivam padrões regulatórios recomenda-se a leitura do trabalho intitulado “Toxicologia, padrões de qualidade de água e legislação” de Umbuzeiro, G; Kummrow, F.; Rei, F.F.C. publicado na INTERFACEHS – Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente - v.5, n.1, Resenha, jan./abr. 2010.