

O LIMIAR DE PREOCUPAÇÃO TOXICOLÓGICA OU *THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (TTC)*

Mary Ângela Fávaro Perez

No nosso cotidiano, estamos expostos a milhares de substâncias químicas, algumas benéficas para a saúde (como os principais componentes dos alimentos: gorduras, carboidratos, proteínas, vitaminas e minerais), mas outras (presentes na alimentação ou no próprio ambiente) podem nos ser prejudiciais. A probabilidade de efeitos adversos para a saúde a partir destas substâncias depende da magnitude, frequência e duração da exposição (EUROPEAN FOOD INFORMATION COUNCIL e BARLOW, 2005).

Alimentos podem conter contaminantes de origem natural, tais como as toxinas produzidas a partir de fungos, ou metais de minerais naturais e solos. Além disto, há contaminantes que encontram seu caminho no meio ambiente, como as persistentes bifenilas policloradas (BPC) e dioxinas. Por último, indesejáveis substâncias químicas podem ser geradas durante o preparo do alimento, tais como acrilamida em batatas fritas e café, e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) na fumaça do churrasco de carne e peixe. Há também substâncias químicas presentes nos alimentos de materiais de embalagem e utensílios de cozinha e que podem migrar para os alimentos durante a fabricação, transporte, armazenamento, aquecimento ou cozimento dos alimentos. (BARLOW, 2005).

As técnicas analíticas tornaram-se mais sofisticadas e, portanto, é possível detectar um número cada vez maior de substâncias químicas nos nossos alimentos, sejam eles naturais ou sintéticos, mesmo quando presentes em concentrações muito reduzidas. Contudo, esta informação não é necessariamente útil, a não ser que se consiga perceber quão prejudiciais são estas substâncias. De forma a compensar a falta de registro toxicológico para novas substâncias, foi desenvolvido um sistema para avaliar o seu potencial de toxicidade: limiar de preocupação toxicológica (*Threshold of Toxicological Concern: TTC*). Este sistema permite definir prioridades para a avaliação das substâncias químicas (EUROPEAN FOOD INFORMATION COUNCIL).

A base conceitual do TTC

O limiar de preocupação toxicológica (*TTC*) é um princípio que refere-se ao estabelecimento do limite do nível da exposição humana para uma substância química, abaixo do qual não haveria riscos apreciáveis para a saúde humana. (KROES et al., 2004 e BARLOW et al., 2001)

Limite de exposição ou nível seguro de exposição pode ser definido para as substâncias químicas individuais na dieta considerando a *ADI* (dose diária aceitável), contudo o conceito de *TTC* vai além disso e propõe que um valor mínimo pode ser identificado para muitas substâncias químicas, incluindo as de toxicidade desconhecida, baseada na consideração de suas estruturas químicas (KROES et al., 2004).

Uma breve história do conceito TTC

O *TTC* foi proposto formalmente pela primeira vez por FRAWLEY, em 1967, a partir de materiais de embalagens para alimentos. Neste estudo foi analisada a toxicidade crônica de 220 substâncias químicas ministradas através da alimentação. Isso representou 90% de todas as avaliações dos estudos de toxicidade crônica daquela época. As substâncias analisadas foram agrupadas em 5 categorias de acordo com o efeito toxicológico observado (BARLOW, 2005).

Em 1995, a *FDA* (*US Food and Drugs Administration*) estabeleceu o Limiar de Regulamentação (*Threshold of Regulation*) baseado no *TTC* para materiais em contato com alimentos (EUROPEAN COMMISSION, 2008).

Assim, a *FDA* desenvolveu uma abordagem para definir um limiar, destinado a proteger contra todos os tipos de toxicidade, incluindo carcinogenicidade, para aplicação do regulamentação em embalagens de alimentos. Desde que a exposição a uma substância química individual esteja abaixo do limiar, os consumidores estarão protegidos “com certeza razoável de nenhum dano” (BARLOW, 2005).

A abordagem foi baseada em uma análise de GOLD e colaboradores, em 1984, de quase 500 substâncias químicas cancerígenas testadas em animais usando exposições do tempo de vida, conhecido como o banco de dados do potencial carcinogênico. No banco de dados, o potência de cada substância química foi expressa em termos da dose que causou câncer em 50% dos animais (DL_{50}) (BARLOW, 2005).

Essa regulamentação, como já dito anteriormente, foi baseada em substâncias de materiais em contato com alimentos considerando baixas doses e relacionadas com a concentração na dieta alimentar. Essa concentração foi estimada em 0,5 ppb (1,5 μg / pessoa / dia), assumindo uma massa corporal de 60 kg (KROES et al., 2004; BARLOW, 2005 e EUROPEAN COMMISSION, 2008).

Proposta do *TTCs* genérico com base na estrutura química

MUNRO e colaboradores, em 1996, desenvolveram o conceito de limiar genérico analisando substâncias tóxicas, mas não-cancerígenas e efeitos de substâncias químicas de acordo com suas estruturas químicas. As substâncias químicas foram divididas em três grandes classes estruturais, desenvolvidas anteriormente por CRAMER e colaboradores (BARLOW, 2005 e EUROPEAN COMMISSION, 2008). As três classes são:

Classe I: Substâncias com estruturas químicas simples e para as quais existem modelos eficientes do metabolismo, sugerindo um baixo nível de toxicidade oral (exemplos: ácido L- glutâmico, manitol ou propileno glicol).

Classe II: Substâncias que possuem estruturas que são menos inócuas do que as substâncias de classe I, mas não contêm características estruturais sugestivas de toxicidade como as substâncias da classe III (exemplos: compostos alil e alcinos).

Classe III: Substâncias com estruturas químicas que não permitem forte presunção inicial de segurança ou podem até mesmo sugerir toxicidade significativa ou têm grupos funcionais reativos (exemplos: acetonitrila, 2,4-dinitrotolueno, clorobenzeno ou p-aminofenol).

Para cada classe de substâncias tem-se os valores de *TTC* referentes ao limiar da exposição humana (Tabela 1).

Tabela1: *TTCs* genéricos - limiar da exposição humana de dados toxicológicos.

Classe estrutural	Limiar da exposição humana (mg/pessoa/dia)*
Classe I	1,8
Classe II	0,54
Classe III	0,09

*O *TTC* é calculado assumindo um indivíduo com massa de 60 kg.

Exclusão do potencial carcinogênico

Outros estudos feitos por MUNRO, em 1996, e CHEESEMAN, em 1999, e seus colaboradores confirmaram o Limiar de Regulamentação da *FDA* de exposição de 1,5 μg / pessoa / dia (BARLOW, 2005).

No entanto, a *FDA* reconheceu que poderia haver algumas substâncias químicas com um potencial cancerígeno muito alto, ou seja, substâncias capazes de induzir câncer, e para as quais não se aplicaria o Limiar de Regulamentação. Então, um grupo de peritos do ILSI Europeu explorou a questão de substâncias químicas excepcionalmente potente (KROES et al., 2004).

A árvore da decisão (*decision tree*) - ILSI Europeu

KROES e colaboradores, em 2004, propuseram a árvore da decisão (*decision tree*) para substâncias de baixo peso molecular para as quais os dados de toxicidade já foram avaliados (não se aplica, por exemplo, aos polímeros), incorporando diferentes *TTC* relatados para diferentes características estruturais. Nessa árvore da decisão não há valores de *TTC* para 5 grupos de compostos, sendo 3 carcinogênicos genotópicos altamente potentes (tipo-aflatoxina, azoxi e n-nitroso) e 2 carcinogênicos não genotópicos (esteróides, dibenzo-p-dioxinas polihalogenadas e dibenzofuranos), cujos riscos exigem dados de toxicologia específicos para cada substância (KROES et al., 2004).

Valores do *TTC* não estão inclusos na árvore da decisão para metais não essenciais ou substâncias contendo metais, porque não foram incluídos na base de dados de MUNRO e colaboradores (1996). O mesmo ocorre para as proteínas, devido ao seu potencial alérgico e também porque alguns peptídeos têm potente atividade biológica (BARLOW, 2005).

A árvore da decisão compreende 12 passos, cada um com uma pergunta e uma opção de sim ou não, que dependendo da estrutura contempla a dose humana de *TTC* (BARLOW, 2005).

Na aplicação conceito do *TTC* para avaliação da segurança de uma substância química presente na dieta (e possivelmente em outros lugares), a ingestão ou exposição da substância química é comparada com o *TTC* relevante para a sua classe estrutural. Se a ingestão ou exposição estimada está abaixo do *TTC* relevante, isso indica que há baixa probabilidade de ser necessária uma preocupação de segurança. Se a ingestão ou exposição é relevante e excede o *TTC*, isto indica que mais informações, incluindo dados químicos específicos de toxicidade, são necessários para realizar uma avaliação de risco. Assim, a abordagem do *TTC* oferece uma ferramenta para avaliadores e gestores de risco para substâncias químicas quanto à necessidade de uma avaliação mais profunda ou dados de segurança adicionais (BARLOW, 2005).

Considerações Finais

Aplicações úteis da abordagem do *TTC* estão previstas para incluir situações em que há uma nova descoberta da presença de um contaminante em alimentos, para os quais não há informações toxicológicas, e na definição de prioridades para teste entre os grandes grupos funcionais de substâncias químicas para os quais a exposição é geralmente muito baixa, como substâncias aromatizantes e substâncias utilizadas em materiais em contato com alimentos (BARLOW, 2005).

Mais pesquisas são necessárias para o desenvolvimento e validação da toxicidade atual das bases de dados, em particular nas áreas com um número insuficiente de substâncias químicas representativas. A aplicação do princípio de *TTC* em termos de avaliação de risco de substâncias químicas é dependente da qualidade, quantidade e relevância do banco de dados de toxicidade, e de uma estimativa confiável da exposição da substância no respectivo campo de aplicação (EUROPEAN COMMISSION, 2008).

O conceito do *TTC* é aplicado por organizações tais como o *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos na regulação de materiais em contacto com alimentos e pela *Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*, em avaliações de substâncias aromatizantes (BARLOW, 2005).

Uma maior utilização de tal ferramenta teria benefícios para indústria, autoridades reguladoras e consumidores, porque permite que recursos limitados para ensaios de toxicidade e de avaliação de segurança sejam focados em exposições a substâncias químicas que podem representar uma ameaça real para a saúde humana (BARLOW, 2005).

As substâncias presentes nas listas positivas para contato com alimentos podem ser empregadas na formulação dos materiais de embalagens. Nessas listas há definição de um limite de migração total para controle do potencial de contaminação indireta do produto alimentício e, quando necessário, por razões toxicológicas previamente estabelecidas, a definição de restrição específica como o limite de migração específica, sendo também comum na legislação a definição de restrição de uso quando a substância é aprovada para algumas classes de alimentos e/ou sob condições definidas de temperatura (ARMBRUST, 2011).

Ao eliminar a necessidade de testes de toxicidade desnecessária, também reduziria o número de animais utilizados em testes de laboratório e isso seria bem recebido pelos cientistas envolvidos e pelo público em geral (BARLOW, 2005).

Referências

ARMBRUST, A. Filmes estráveis de PVC e a aprovação para contato direto com alimentos. **Informativo CETEA**, Campinas, v. 23, n. 1, jan./mar. 2011. 10 p.

BARLOW, S. Threshold of toxicological concern (TTC): a tool for assessing substances of unknown toxicity present at low levels in the diet. Washington, DC: ILSI Press, 2005. 32 p. ILSI Europe Concise Monograph Series. Disponível em: <http://www.ilsil.org.ar/biblioteca/ILSI_Europa_Monografias/CMThresholdToxicologicalConcern%5B1%5D.pdf>. Acesso em: 26 set. 2011.

BARLOW, S. M.; KOZIANOWSKI, G.; WURTZEN, G.; SCHLATTER, J. Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 9, p. 893-905, 2001.

EUROPEAN COMMISSION. SCCP/1171/08, of 19 Nov. 2008. Draft opinion on use of the threshold of toxicological concern (TTC) approach for the safety assessment of chemical substances. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/documents/sc_o_001.pdf>. Acesso em: 26 set. 2011.

EUROPEAN FOOD INFORMATION COUNCIL. Novo sistema para assegurar a segurança da utilização de produtos químicos. Disponível em: < <http://www.eufic.org/article/pt/seguranca-e-qualidade-alimentar/manipulacao-de-alimentos-seguros/artid/Novo-Sistema-Assegurar-Seguranca-Utilizacao-Produtos-Quimicos/> >. Acesso em: 26 set. 2011.

KROES, R. et al. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. **Food and Chemical Toxicology**, v. 42, n. 1, p. 65-83, 2004.