Resíduos no local de aplicação: qual o problema?

Especialistas do Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa), acompanhando seus colegas do Codex Alimentarius, do Food and Drug Administration (FDA), ligado ao governo norte-americano. e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) vêm se preocupando com uma possível exposição aguda ou subaguda (durante poucos dias) dos consumidores aos resíduos de insumos farmacologicamente ativos (IFAs) presentes no local de aplicação dos medicamentos veterinários nos animais. Segundo eles, a NOEL (No *Effect Level Dose,* nível de dosagem sem efeito) e a ingestão diária aceitável (IDA), por derivarem de uma exposição crônica (de longo prazo) aos IFAs, poderiam não ser apropriadas para definir o nível a partir do qual a exposição aguda (ou seja, por menos de 24 horas) do ser humano a tais insumos passaria a ser preocupante.

Desenvolveu-se, então, uma abordagem de avaliação de risco, embasada na determinação de uma Dose de Referência Aguda (DRfA) para os resíduos. Ela tem sido usada como guia para o estabelecimento da segurança dos consumidores à ingestão de insumos farmalogicamente ativos de elevada toxicidade aguda. Entende-se por DRfA: "A estimativa da quantidade de um IFA presente em um alimento de origem animal que pode ser ingerida em um período de 24 horas ou menos sem que ocorram riscos apreciáveis à saúde dos consumidores, tomando-se por base todos os fatos conhecidos à época de sua avaliação". Essa definição foi extraída de documentos da Organizaçãoo Mundial de Saúde (WHO) e da Organização para Alimentação e Agricultura (FAO) das Nações Unidas.

Foco em alta toxidade aguda

Os Limites Máximos de Resíduos (LMRs) de insumos farmacologicamente ativos (IFAs) presentes em medicamentos veterinários, portanto, são definidos pelo Codex Alimentarius e, via de consequência, pela Anvisa no Brasil, quer a partir da DRfA, quer da ingestação diária aceitável, na dependência do menor valor encontrado nos estudos de toxicidade agudos e crônicos, respectivamente. De modo geral, IFAs de elevada toxicidade aguda, como os praguicidas, têm seus LMRs estabelecidos a partir de uma DRfA. Isto ganha relevância quando se consideram os praguicidas ditos de uso dual, ou seja, aqueles que podem ser usados tanto na Agronomia quanto na Veterinária.

O documento intitulado VICH GL-48 (resultado de pesquisas sobre o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos, conduzidas pela Agência Europeia de Medicamentos), frequentemente é usado em nosso País como guia para os estudos relacionados à determinação do período de carência de IFAs de uso veterinário e assim se manifesta em relação ao local de aplicação: "Para preparações parenterais [*por meio de injeção*], seja via intramuscular ou subcutânia, devem ser incluídos dados de depleção [*curva de eliminação*] de resíduos do(s) local(is) de injeção. Estes resíduos são aqueles que não surgem por meio da circulação sistêmica e podem ou não permanecer no ponto da administração." (...)"



Debate sobre resíduos em locais de aplicação ganha força

Em função disso, alguns analistas do Mapa passaram a questionar a ausência de análises residuais nos locais de administração intramuscular ou subcutânea, sempre que os protocolos dos estudos de depleção residual encaminhados ao órgão remetem ao uso do documento VICH GL-48 como guia/modelo para o trabalho realizado. A meu ver, entretanto, essa exigência somente faz sentido para IFAs de



Estudo de depleção não deve ser exigência generalizada

GEADE* PARA UM ADULTO DE 60 KG NO DIA PÓS-TRATAMENTO EM QUE SE ESTABELECERAM OS LMRS PARA UM IFA CUJA DRFA É 3 MG/KG OU 180 MG/PESSOA/DIA

Alimento	Resíduo (95%) µg/Kg**	Consumo de alimentos (Percentil 97,5) g/pessoa/dia	Exposição GEADE µg/pessoa/dia	Exposição GEADE µg/Kg/dia
Músculo	12,50	291	3,64	0,06
Fígado	180,60	237	42,80	0,71
Rim	41,40	166	6,87	0,11
Pele+Gordura	106,10	269	28,54	0,48
Local de aplicação	1.748,85	415	725,77	12,10
			GEADE	13,46
* Global Estimate Acute Dietary Exposure (estimativa global de exposição dietética aguda); ** corrigido p/ RT/RM			% da DRfA	47,47% = 8%

elevada toxicidade aguda.

Para facilitar este entendimento, o Codex Alimentarius definiu IFAs de elevada toxicidade aguda como aqueles que apresentam, em animais de laboratório, os seguintes valores:

(1) Dose Letal 50% (DL50), ou seja, ≤ 500 mg por kg

(2) Mortalidade alta para doses ≤ a 1.000 mg/kg, ou seja, para IFAs que apresentam uma Dose de Referência Aguda (DRfA) ≤ a 5 mg por kg (500 mg/kg/Fator de Segurança = 500 mg/kg/100 = 5mg/kg).

O próprio documento VICH GL-48 reconhece a possibilidade de "não apresentação" de dados residuais no local de administração ao informar: "*Any approach taken by the Sponsor should be justified on a case-by-case basis, taking into account the data available and the formulation characteristics.*" Traduzindo esse trecho de forma simplicada para melhor entendimento leigo: a abordagem adotada pelo promotor/financiador do estudo sobre determinado produto deverá ser justificada caso a caso, tendo-se em conta os dados disponíveis e as características da formulação. O mesmo raciocínio se aplica, salvo melhor juízo, aos insumos farmacologicamente ativos (IFAs) administrados por via tópica e, muito especialmente, para aqueles administrados "*pour on*", uma vez que o VICH GL-48 também considera a possibilidade de análises residuais no local de aplicação tópica.

> **"Dificilmente, o consumidor irá ingerir quantidade alta de tecidos do local de aplicação"**

Pontos a considerar

Neste contexto, cabe salientar que:

1) O Codex alimentarius não fez, até o momento, qualquer tipo de menção a análises residuais no local de aplicação tópica;

2) As formulações medicamentosas de uso "*pour on*" têm, geralmente, baixa e lenta absorção cutânea; isto é, são formuladas para que permaneçam em concentrações efetivas e por longo tempo aderidas à pele e/ou ao pêlo dos animais tratados;

3) Dificilmente um consumidor irá ingerir uma quantidade significativa de tecidos do local de aplicação tópica (músculo mais gordura subcutânea do dorso dos animais) em um espaço de até 24 horas.

Finalmente, e não menos importante, há que salientar novamente que o Codex Alimentarius considera a exposição aguda aos resíduos de IFAs de elevada toxicidade, usados pelas vias subcutânea e intramuscular, ao se empregar:

(1) a DRfA como ponto de corte para a determinação dos LMRs;

(2) o modelo de exposição aguda de consumidores adultos e crianças denominado GEADE (*Global Estimate Acute Dietary Exposure*). A tabela acima exemplifica um destes cálculos feitos pelo Codex Alimentarius.

Conclusão

O que o Codex faz é recomendar que o percentual de consumo residual por dia (corrigido pela relação Resíduo Total/Resíduo Marcador) não ultrapasse 40% do valor da Dose de Referência Aguda (DRfA) e divulga o valor da exposição a resíduos de um IFA em relação à DRfA ou à ingestão diária aceitável (IDA) na página web em que torna público os LMRs estabelecidos pelo órgão. Não se depreende, portanto, a existência de problema em relação à necessidade de avaliação residual de IFAs no local de aplicação dos medicamentos veterinários quando da determinação do período de carência.

Para IFAs de elevada toxicidade, ela deve ser feita. Caso contrário, e para evitar polêmica, recomenda-se justificar sua ausência empregando-se, como recomendado pelo VICH GL-48, a argumentação técnico/científica que melhor se adeque ao caso. ■



João Palermo Neto, Professor Titular Emérito da Faculdade de Medicina Veterinária da USP e membro do Comitê para aditivos do Codex Alimentarius da FAO/OMS