



Vigilância Sanitária em Debate:
Sociedade, Ciência & Tecnologia

E-ISSN: 2317-269X

visaemdebate@incqs.fiocruz.br

Instituto Nacional de Controle e
Qualidade em Saúde
Brasil

Roma Paumgartten, Francisco José
Epidemiologia, toxicologia e causalidade ambiental de doenças
Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, vol. 3, núm. 2, mayo,
2015, pp. 3-8
Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570561422002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Epidemiologia, toxicologia e causalidade ambiental de doenças

Epidemiology, toxicology, and environmental causes of diseases

**Francisco José Roma
Paumgartten***

RESUMO

O artigo analisa o estabelecimento de nexos causais entre exposições ambientais e ocupacionais e doenças a partir das evidências epidemiológicas e experimentais. A alta probabilidade de explicações não causais para associações fracas encontradas por estudos observacionais é enfatizada, assim como as suas implicações para nortear intervenções em Saúde Pública, subsidiar diagnósticos de causalidade em Medicina do trabalho e perícias legais, e comunicação do risco. As limitações da estimativa do risco a partir unicamente das evidências toxicológicas são comentadas, com destaque para a incerteza que cerca a extrapolação entre espécies, e a necessidade de levar em conta a relação dose-resposta e os níveis de exposição experimentados pelas populações humanas.

PALAVRAS-CHAVE: Etiologia; Métodos Epidemiológicos; Neoplasias; Doenças Profissionais; Poluição Ambiental

ABSTRACT

This article discusses the methodological limitations of epidemiological and experimental studies when these studies are utilized to establish the causality between environmental and occupational exposures and diseases. The high probability of non-causal explanations for weak associations revealed by observational studies is emphasized; additionally, the consequences are revealed when weak associations are taken to guide public health interventions, to support diagnosis in occupational medicine and expert reports addressed to the court, and to communicate risks. Shortcomings of risk estimations based only on the evidence from experimental toxicology studies are discussed. Uncertainties involved in extrapolating toxicological findings between species and the relevance of taking into account the dose-response relationships and exposure levels experimented on human populations are also commented upon.

KEYWORDS: Etiology; Epidemiologic Methods; Neoplasms; Occupational Diseases; Environmental Pollution

Laboratório de Toxicologia Ambiental,
Departamento de Ciências Biológicas,
Escola Nacional de Saúde Pública,
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ),
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br

Recebido: 12 mai 2015
Aprovado: 25 mai 2015



INTRODUÇÃO

A procedência da afirmação de que uma exposição ambiental ou ocupacional é causa de determinada doença depende do que se entende por causa. Como salientado por Doll¹, é importante distinguir entre o que seriam ‘a causa’ (*‘the cause’*) e ‘uma causa’ (*‘a cause’*) da doença. Em termos estritamente lógicos, ‘a causa’ é o que é necessário e suficiente para o aparecimento da doença. Na prática, entretanto, essa noção é ampliada para incluir o que é necessário (e atenderia o postulado de Koch² de que o agente deve ser encontrado em todos os casos da doença), mas não suficiente. Dificilmente um agente ambiental (entre os quais o tabagismo que Doll, Bradford Hill e Peto demonstraram estar fortemente associado ao câncer de pulmão)^{3,4,5} poderia ser considerado “a causa” (*‘the cause’*) de uma doença.

O paradigma, influenciado pela teoria microbiana de Pasteur⁶, de que cada doença teria uma causa específica deu lugar ao conceito atual de que doenças, em particular as não infecciosas, geralmente têm múltiplas causas (etiologia multifatorial das doenças). Assim, o agente que está associado à doença, de tal forma que quanto maior a exposição maior o risco da doença, e vice-versa, poderia ser “uma das causas” (*‘a cause’*) da doença. Em outras palavras, o agente não seria necessário nem suficiente, mas é um “fator de risco” para a doença⁷. A fumaça do cigarro e o asbesto (amianto), por exemplo, são fatores de risco conhecidos para o câncer do pulmão^{3,4,5} e pleura (mesotelioma)⁸, e a inalação de benzeno, para a leucopenia e leucemia⁹. Como essas patologias ocorrem também em pessoas não expostas, e nem todos os expostos ficam doentes, diante de um paciente apresentando uma delas, não se pode afirmar que este ou aquele agente foi “a causa” da doença, mesmo que o indivíduo tenha sido exposto a ele. O que se poderia eventualmente afirmar é que a exposição ao agente provavelmente contribuiu para o desenvolvimento da doença.

EPIDEMIOLOGIA: ASSOCIAÇÃO E CAUSALIDADE

Outro problema é saber até que ponto a causalidade é a explicação provável para uma associação encontrada por estudos epidemiológicos, ou se a evidência epidemiológica disponível indica de fato que o agente constitui fator de risco para a doença. Em 1965, em reunião da seção de Medicina Ocupacional da *Royal Society of Medicine*, Bradford Hill expôs as suas reflexões sobre o que deveria ser levado em conta antes de concluir que causalidade é a explicação provável para uma associação revelada por estudos epidemiológicos¹⁰. Hill¹⁰ destacou nove aspectos a serem examinados: a **força da associação** (a probabilidade de existir nexo causal aumenta com a magnitude da associação), a **consistência** (associações observadas por diferentes autores em diferentes locais), a **especificidade** (a associação restringe-se a um grupo específico de expostos e um tipo particular de doença), a **temporalidade** (a exposição necessariamente antecede a doença), o **gradiente biológico** (ou dose-resposta; as alterações de incidência da doença têm relação com a intensidade da exposição), a **plausibilidade biológica** (a causa proposta é biologicamente plausível face ao que se conhece), a **coerência**

(os dados epidemiológicos e a interpretação causal não conflitam com fatos conhecidos da história natural e biologia da doença), a **experimentação** (a possibilidade ocasional de fazer uso da evidência experimental ou semiexperimental), e a **analogia** (para exposições e desfechos ou doenças similares, um efeito já havia sido demonstrado). Essas ponderações tornaram-se conhecidas como “critérios” de Bradford Hill para evidência causal, embora o próprio autor tenha evitado usar esse termo¹⁰. Segundo Doll¹, um dos seus colaboradores mais próximos, Hill insistia que os nove aspectos que destacou não eram “critérios” ou uma lista de verificação (*“checklist”*) para diferenciar associações provavelmente causais das não causais, mas apenas uma guia ou auxílio à reflexão (*“aids to thought”*). Nas décadas seguintes, o conceito de que “associação não significa causalidade” tornou-se uma espécie de “mantra” da medicina baseada em evidências.

Entre os aspectos levantados por Hill¹⁰, o único que permite excluir definitivamente a causalidade é a temporalidade, já que há impossibilidade lógica do efeito ocorrer antes da causa. Por exemplo, associações de exposições a pesticidas ou outros compostos que ocorrem após o primeiro trimestre de gravidez a defeitos de fechamento do tubo neural (e.g., anencefalia, spina bífida, encefaloceles e outras) não podem ser explicadas por nexo causal. Em condições normais de desenvolvimento embrionário, tanto o neuroporo anterior quanto o posterior já estão completamente fechados 28 dias após a fertilização¹¹. Portanto, uma exposição ambiental só poderia interferir com o fechamento do tubo neural durante as primeiras semanas de gravidez. O que não é plausível hoje pode ser amanhã com o avanço do conhecimento científico, e a especificidade pode não existir em virtude da causalidade múltipla. A valorização da consistência depende da abundância de outras investigações. A falta de resultados consistentes, por exemplo, pode advir da escassez de estudos e não da evidência conflitante. Em princípio, nenhum dos demais aspectos permite excluir a explicação causal para a associação. Por outro lado, a rigor, até mesmo associações fortes, plausíveis e consistentes podem eventualmente ter explicações não causais. Tendo em vista esses fatos, muitos pesquisadores acreditam que a evidência originária de estudos epidemiológicos observacionais, considerada isoladamente, não permite inferências causais¹². A Figura ilustra a relação entre o peso da evidência de que a associação tem explicação causal e o tipo de estudo epidemiológico que revelou a associação.

TOXICOLOGIA: EVIDÊNCIA EXPERIMENTAL DE NEXO CAUSAL

Diferente dos estudos epidemiológicos observacionais, os estudos toxicológicos preditivos em animais podem fornecer evidências robustas de relação causa-efeito. Se adequadamente planejados, conduzidos e interpretados, os estudos experimentais podem indicar que uma exposição ‘causou’ um determinado efeito nas condições em que o ensaio foi realizado. A questão aqui é saber se os dados de estudos toxicológicos em animais podem ser extrapolados para as exposições e doenças observadas em humanos.

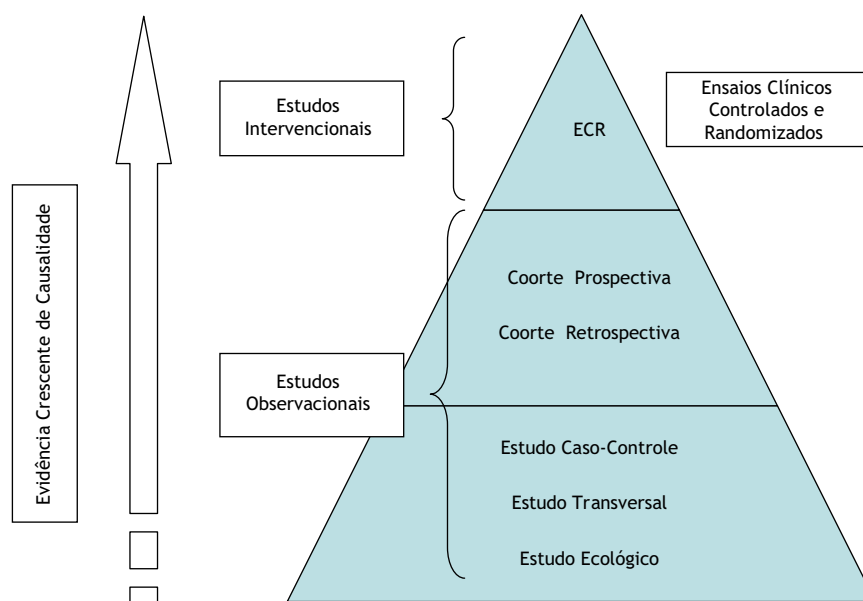


Figura. Hierarquia da evidência de causalidade ambiental de doenças segundo o tipo de desenho do estudo epidemiológico. A evidência de maior peso é a originária de estudos de intervenção (ensaios clínicos controlados e randomizados) adequadamente planejados e conduzidos. Nos demais tipos de estudos (observacionais), é mais difícil eliminar vieses e/ou fatores de confusão que podem contribuir para a associação. Estudos do tipo ecológico comparam a ocorrência do desfecho entre populações ou ao longo do tempo (avaliação do desfecho ao nível populacional e não individual) e fornecem as evidências mais frágeis. Estudos do tipo coorte monitoram os indivíduos ao longo do tempo quanto ao aparecimento da doença e podem ser prospectivos ou retrospectivos. O que distingue os estudos caso-controle (CC) dos estudos de acompanhamento de coortes é que no CC os indivíduos são selecionados de acordo com a doença (casos) e não a partir da exposição. Um dos problemas metodológicos mais críticos neste tipo de estudo (CC) é selecionar os controles mais adequados, evitando vieses de seleção e controlando fatores de confusão. Nos estudos transversais, os indivíduos com a doença são identificados em um determinado momento no tempo.

Incerteza na extrapolação entre espécies

O valor preditivo dos estudos toxicológicos é limitado pela incerteza na extrapolação entre espécies. Diferenças de susceptibilidade a agentes tóxicos entre espécies podem resultar tanto de aspectos toxicocinéticos (e.g., diferenças no metabolismo de xenobióticos) quanto toxicodinâmicos (receptores, vias de sinalização envolvidas, ambiente hormonal e outras)¹³. O animal (e.g., roedor) pode ser susceptível ao efeito e o homem não, e vice-versa. Exemplos clássicos são a sacarina que causa câncer de bexiga em ratos, mas não em primatas¹⁴, e o d-limoneno que causa neoplasias renais em ratos (machos), mas não em várias outras espécies entre as quais o homem¹⁵. O fenobarbital também é conhecido por promover a proliferação celular e o desenvolvimento de tumores hepáticos em roedores, sendo muito utilizado como agente promotor em estudos experimentais de carcinogênese em duas etapas¹⁶. Como o fenobarbital é amplamente empregado na prática clínica para controlar crises convulsivas, há uma abundância de dados sobre exposições humanas prolongadas a esse medicamento¹⁶. Os estudos clínicos e epidemiológicos, entretanto, indicam que não há aumento de risco de câncer do fígado ou de outras localizações associado ao uso do fenobarbital para tratar epilepsias¹⁶. Essa diferença entre espécies possivelmente se deve ao fato do fenobarbital e outras substâncias indutoras da atividade de enzimas CYP2B estimularem a proliferação dos hepatócitos em roedores, mas não em primatas¹⁷. Nos casos da sacarina, d-limoneno e fenobarbital, é plausível supor

que os modos de ação (MOAs) pelos quais os agentes produziram tumores em roedores não ocorrem em humanos. Tem sido constatado que exposições a uma diversidade de substâncias, incluindo ésteres do ftalato, medicamentos hipolipemiantes, solventes e pesticidas (e.g., lactofen), conhecidas como proliferadores de peroxissomas (PPAR), aumentam o tamanho e número de peroxissomas⁸, no fígado de ratos e camundongos. A estimulação contínua do receptor PPAR- α pode resultar em aumento do fígado e tumores em ratos e camundongos. Acredita-se que o efeito carcinogênico hepático dos PPARs em ratos e camundongos é mediado pela ativação dos receptores PPAR- α . Como primatas expressam muito menos (10%) receptores PPAR- α do que ratos e camundongos, este MOA seria improvável para a carcinogênese hepática no homem. Entretanto, vários pesquisadores pensam que alguns compostos como os ftalatos agem sobre múltiplas vias em diferentes tipos celulares no fígado - e não apenas através de um único evento molecular relacionado à ativação de receptores PPAR- α - e que essas outras vias de sinalização poderiam também estar envolvidas na carcinogênese hepática observada em roedores. A impossibilidade de descartar essa hipótese levou o grupo de trabalho do IARC a classificar o agente plastificante DEHP (dietil-2 hexil ftalato) como “possivelmente carcinogênico para o homem (Grupo 2B)”^{18,19}.

Há também exemplos da ausência de efeitos nocivos em animais de agentes que são comprovadamente tóxicos para o homem. É conhecido que coelhos originários de diferentes colônias

^a Os peroxissomos são organelas esféricas envolvidas por membrana que são encontradas em células eucarióticas. Os peroxissomos contêm enzimas relacionadas ao metabolismo lipídico, incluindo a beta-oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa.



(e.g., *New Zealand*) frequentemente expressam uma enzima (atropina esterase) que degrada a atropina em metabólitos inativos. Coelho com esse fenótipo podem ser alimentados com folhas e raízes da planta tóxica *Atropa belladonna* e receber, sem apresentar sinais de intoxicação, doses de atropina que seriam letais para o homem e outras espécies²⁰. Outra notável diferença entre roedores e primatas diz respeito à susceptibilidade aos efeitos metabólicos e neurotóxicos do metanol, que resultam da acumulação de ácido fórmico/formato no organismo. O ácido fórmico é substrato biológico endógeno que, em condições normais, é metabolizado a CO₂ por uma via enzimática dependente de tetra-hidrofolato (THF). A toxicidade (acidose metabólica, lesão do nervo ótico) surge quando a dose de metanol ingerida é alta a ponto de exceder a capacidade do organismo de converter todo formato produzido em CO₂ (etapa velocidade limitante da via metabólica). Os níveis de THF são muito mais elevados no fígado de ratos e camundongos do que no de primatas e, portanto, entre os roedores, a via de metabolização do formato só é saturada em níveis muito mais altos do substrato, i.e., roedores só acumulam ácido fórmico no organismo quando recebem doses de metanol muito superiores àquelas que já são tóxicas, ou mesmo letais, para o homem e outros primatas²¹. Um dos exemplos mais impressionantes da variação de uma resposta tóxica entre espécies diz respeito à talidomida. Ratos e camundongos são resistentes aos efeitos teratogênicos da talidomida, coelhos de algumas colônias são parcialmente responsivos, enquanto primatas não humanos apresentam as malformações (e.g., focomeia e amelia) típicas da embriopatia da talidomida observada no homem. Em peixes (*Danio rerio*) e aves (*Gallus gallus*) expostos durante o desenvolvimento embrionário, a talidomida inibe a proteína cereblon, o que produz malformações de nadadeiras peitorais e asas, análogas às que ocorrem nos membros anteriores de primatas^{21,22}. Esses fatos ilustram que diferenças de resposta ao agente tóxico não têm necessariamente relação com a distância entre as espécies na escala filogenética.

Extrapolação das relações dose-resposta

Outro aspecto é a extrapolação do nível (dose) e duração da exposição em que o efeito aparece em animais de laboratório para as exposições ambientais ou ocupacionais humanas. Os estudos de carcinogenicidade em roedores envolvem exposição a doses crescentes, até a dose máxima tolerada, durante toda a vida do animal. Esse cenário extremo de exposição dificilmente ocorre entre humanos. É preciso, portanto, levar em conta a relação dose-resposta para avaliar o risco e a sua recíproca, a segurança (níveis em que a exposição é segura). Pragmaticamente, emprega-se o nível máximo de dose em que não se observa experimentalmente o efeito carcinogênico (NOAEL) dividido por um fator de segurança arbitrário (100 vezes ou mais) para fixar limites seguros de exposição humana (e.g., ingestão diária aceitável, IDA).

A existência ou não denexo causal depende do nível da exposição ao agente ambiental, e este nível deve ser levado em conta

(usando fatores de segurança para contornar a incerteza, e ficar do lado seguro) quando os resultados de estudos experimentais são extrapolados para estimar os riscos relacionados a exposições humanas. A observação de que um agente induziu tumores em altas doses, administradas ao longo da vida do animal de laboratório, não significa que exposições ambientais humanas a níveis muito mais baixos e/ou por períodos de tempo limitados tenham qualquer impacto sobre a incidência de câncer na população. Por outro lado, o fato da dose em que o agente produz tumores em animais de experimentação ser muito mais elevada do que as doses estimadas para cenários realistas de exposição humana não exclui completamente a possibilidade de exposições ambientais ao agente constituírem fator de risco para o câncer humano. O homem, ou determinados subgrupos da população humana, podem ser mais muito mais susceptíveis do que os animais testados no laboratório. Como anteriormente mencionado, uma das formas de lidar com essa incerteza na extrapolção para o homem é a atribuição de fatores de segurança, considerando tanto possíveis diferenças entre espécies quanto a variabilidade entre indivíduos de modo a proteger também eventuais subgrupos populacionais mais susceptíveis ao agente (e.g., dividir o NOAEL por 100, 10x para eventual variabilidade entre espécies e 10 x para possíveis diferenças entre indivíduos).

EVIDÊNCIA DE CAUSALIDADE E REGULAÇÃO SANITÁRIA

O rigor exigido para a comprovação do nexo causal, quando este fundamenta o processo decisório, depende do contexto¹² (Tabela). Quando norteia uma intervenção em Saúde Pública, o peso da evidência de causalidade originária de estudos epidemiológicos e toxicológicos deve ser confrontado com as consequências positivas e negativas que podem advir da ação. Se o risco relativo (RR) é pequeno e faltam outros indícios mais robustos de causalidade, é alta a probabilidade de que a eventual remoção ou banimento do agente não tenha qualquer impacto na incidência da doença ou agravamento à saúde. Nesse caso, a intervenção (e.g., banimento da substância em determinado produto) poderia ser justificada pela mera suspeita, se as consequências negativas forem pouco importantes ou insignificantes. Entretanto, se as consequências da intervenção (e.g., custo econômico/social ou mesmo sanitário em relação a outros agravos) forem expressivas, uma adequada prova de nexo causal é necessária. Um exemplo de intervenção baseada em evidência causal frágil foi o banimento do bisfenol A em mamadeiras²⁴. É incerto que o banimento traga benefícios à saúde²⁵, mas não há problema algum em substituir mamadeiras plásticas contendo bisfenol A por outras sem o composto. A ponderação entre possíveis efeitos benéficos e negativos muda, e comprovação mais robusta de nexo causal pode ser exigida no caso de inseticidas usados no controle de doenças transmitidas por artrópodes, ou de substâncias de uso agrícola essencial e de difícil substituição. Doll¹ sugere que associações e riscos relativos (RR)^b de grande magnitude (> 20:1), com evidência de relação dose-resposta, que

^b Risco relativo é a razão da probabilidade da doença ocorrer na população exposta (grupo expostos) ao agente ambiental contra a probabilidade da doença ocorrer na população não exposta (grupo controle). Se o RR for maior que 1, a exposição ao agente é um fator de risco para a doença. Se for menor que 1, a exposição ao agente seria um fator de proteção em relação ao aparecimento da doença na população.



Tabela. Evidências de que a causalidade seria a explicação mais provável para associações entre exposições a agentes ambientais e doenças reveladas por estudos epidemiológicos ou associações sugeridas por estudos toxicológicos em animais.

Aspectos relevantes para estabelecimento de nexos causais
Estudos epidemiológicos
Associação forte*
Risco da doença ou condição aumenta com a intensidade e/ou duração da exposição
Quantificação precisa da exposição humana
Associação aparece consistentemente em vários estudos
Exposição avaliada em período relevante para o desenvolvimento e aparecimento da doença (desfecho) em humanos
Estudos experimentais
Demonstração de relação dose resposta (monotônica)
Doses e duração do tratamento que produzem o efeito em animais são compatíveis com cenários realistas de exposições humanas
Toxicocinética e metabolismo no animal usado no teste, similares ao que é observado no homem
Modo de ação (MOA) relevante para risco da doença/condição em humanos

+ Doll¹ sugere que RR da ordem de > 20:1 com evidência de relação dose-resposta, que não podem ser explicadas por vieses metodológicos ou razoavelmente atribuídas ao acaso, constituiriam prova adequada de relação causal.

não podem ser explicadas por viés metodológico ou atribuídas de forma razoável ao acaso, constituiriam prova adequada de nexos causais. Essas são características da associação entre tabagismo e câncer de pulmão^{1,3,4,5}, mas o autor¹ reconhece que elas são raras entre os estudos epidemiológicos que investigaram exposições ambientais. Na maioria destes estudos, as associações positivas referem-se ao RR da ordem de 2:1 ou menores. Quando as associações são fracas (e.g., < 2:1), os desafios para eliminar vieses e fatores de confusão são imensos, sendo muito difícil excluir explicações não causais para as associações. Além disso, pode-se dizer que, se associações de doenças com exposição a agentes ambientais com riscos relativos pequenos são de fato explicadas pela existência de nexos causais, o banimento do agente teria impacto relativamente modesto na redução da incidência da doença na população. Por outro lado, se a população exposta

é grande, ainda que o RR seja pequeno, o número absoluto de indivíduos que seria protegido da doença no caso de retirada do agente do ambiente poderia ser expressivo.

Na medicina do trabalho ou em perícias legais, o diagnóstico de nexos causais nos casos de pacientes que foram expostos a agentes químicos exige evidências epidemiológicas e experimentais robustas. Associações fracas, mesmo quando são apontadas por meta-análises, e dados de experimentos que não demonstram relações dose-resposta consistentes, podem ser insuficientes neste contexto.

Por último, o profissional de saúde deve ser cauteloso quando traduz o significado de associações fracas ou dados experimentais para a população, usando a mídia para comunicação do risco.

REFERÊNCIAS

1. Doll R. Proof of causality: deduction from epidemiological observation. *Perspect Biol Med* 2002;45(4):499-515. <http://dx.doi.org/10.1353/pbm.2002.0067>
2. Inglis TJ. *Principia ætiologica*: taking causality beyond Koch's postulates. *J Med Microbiol.* 2007;56(11):1419-22. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.47179-0>
3. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *BMJ.* 1950;2(4682): 739-48. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4682.739>
4. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *BMJ.* 1956;2(5001):1071-81. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5001.1071>
5. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1976;2(6051):1525-36. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6051.1525>
6. Pasteur L. On the germ theory. *Science.* 1881;2(63):420-2. <http://dx.doi.org/10.1126/science.os-2.63.420>
7. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol.* 1976;104(6):587-92.
8. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17(4):260-71.
9. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, Filloon TG, Young RJ, Okun AH ET AL. Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med.* 1987;316(17):1044-50. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198704233161702>
10. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300
11. DeSesso JM, Scialli AR, Holson JF. Apparent lability of neural tube closure in laboratory animals and humans. *Am J Med Genet.* 1999;87(2):143-62. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(199911\)87:2<143::AID-AJMG6>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(199911)87:2<143::AID-AJMG6>3.0.CO;2-J)
12. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ.* 2005;83(10):792-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0042-96862005001000017>



13. Paumgartten, FJR. Risk assessment for chemical substances: the link between toxicology and public health. *Cad Saúde Pública*. 1993;9(4):439-47. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1993000400004>
14. Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL et al. Longterm feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: implications for urinary tract cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(1):19-25. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/90.1.19>
15. Whysner J, Williams GM. d-limonene mechanistic data and risk assessment: absolute species-specific cytotoxicity, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. *Pharmacol Ther*. 1996;71(1-2):127-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(96\)00065-4](http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(96)00065-4)
16. Whysner J, Ross PM, Williams GM. Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. *Pharmacol Ther*. 1996;71(1-2):153-91. [http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(96\)00067-8](http://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(96)00067-8)
17. Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SM, Boobis AR, Klaunig JE, Pastoor T et al. Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk. *Toxicol Sci*. 2006;89(1):51-6. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfj001>
18. Lai DY. Rodent carcinogenicity of peroxisome proliferators and issues on human relevance. *J Environ Sci Health* C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2004;22(1):37-55. <http://dx.doi.org/10.1081/GNC-120038005>
19. Rusyn I, Corton JC. Mechanistic considerations for human relevance of cancer hazard of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Mutat Res*. 2012;750(2):141-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.12.004>
20. Sawin PB, Glick D. Atropinesterase, a genetically determined enzyme in the rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1943;29(2):55-9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.29.2.55>
21. Medinsky MA, Dorman DC. Recent developments in methanol toxicity. *Toxicol Lett*. 1995;82-83:707-11. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03515-X](http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274(95)03515-X)
22. Ito T, Handa H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012;52(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1741-4520.2011.00351.x>
23. Paumgartten FJR. Novel thalidomide analogues, “me too” drugs and the Brazilian law. *Vig Sanit Debate*. 2013;1(3):2-10. <http://dx.doi.org/10.3395/vd.v1i3.57>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução RDC n° 41, de 16 de setembro de 2011. Dispõe sobre a proibição de uso de bisfenol A em mamadeiras destinadas a alimentação de lactentes e dá outras providências. *Diário Oficial União*. 19 set 2011;Seção 1:180.
25. Paumgartten FJR, De-Oliveira ACAX. The bisphenol A toxicological paradox: The more we learn the less we know for sure. *Environ Skeptics Critics*, 2014;3(4):65-82.

Agradecimentos

FJRP recebeu bolsa de produtividade do CNPq e auxílios do CNPq, FAPERJ e ENSP - FIOCRUZ (INOVA-ENSP). O autor não tem vínculos privados ou públicos que possam configurar conflito de interesses em relação ao conteúdo do artigo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.