

27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon

Fausto Antonio de Azevedo

Analista de risco químico da Intertox.

Camilla Colasso

Analista de risco químico da Intertox.

Carlos E. Matos dos Santos

Analista de risco químico da Intertox.

RESUMO

Este artigo relata aspectos da história do uso de cianeto no Holocausto, assim como descreve a toxicidade deste agente. O emprego de compostos químicos por conta de suas propriedades tóxicas tem acontecido em guerras desde tempos remotos. Corrobora-se aqui, como o conhecimento físico-químico e toxicológico do cianeto foi utilizado com a bárbara finalidade de provocar sofrimento e morte a milhares de civis, e até mesmo militares, nas câmaras de gás em campos de concentração durante a Segunda Guerra Mundial.

Palavras-chave: Holocausto. Auschwitz. Toxicologia. Cianeto. Zyklon B.

ABSTRACT

This article reports on aspects of cyanide historical use in the Holocaust, as well as describes the toxicity of this agent. The use of toxic chemicals in wars is frequent since ancient times. In this article, it is discussed how physical-chemical knowledge and cyanide toxicology were used with the barbaric purpose of causing suffering and bring death to thousands of civilians, and even military, in gas chambers of concentration camps during World War II.

Keywords: Holocaust. Auschwitz. Toxicology. Cyanide. Zyklon B.

HISTÓRIA

Dia 27 de janeiro foi instituído, em 2005, pela Assembléia Geral da ONU, como o *Dia Internacional em Memória das Vítimas do Holocausto*¹. Neste 2015, em especial, lembra-se o setuagésimo aniversário de libertação do campo de concentração nazista Auschwitz Birkenau². Foi em 27 de janeiro de 1945, um sábado, pela tarde, que as tropas soviéticas chegaram ao complexo, libertando-o, muito embora ainda na noite anterior os fornos crematórios tivessem trabalhado incessantemente! Os soldados alemães resistiram muito, o que provocou a morte de 231 soviéticos. Oito mil prisioneiros foram libertados, quase todos em situação deplorável devido ao martírio que sofreram³. O *Dia Internacional* objetiva incentivar a sociedade civil a promover a memória do Holocausto a fim de que as gerações futuras não repitam os erros do passado.

E os graves erros ocorridos puderam ser perpetrados porque, ao lado de questões de cunho político, econômico, sociológico e psicológico determinantes, as propriedades físico-químico-toxicológicas de algumas substâncias ocasionaram o uso criminoso e altamente condenável de suas toxicidades.

Assim é que as palavras cianeto (cianídrico), cloro e nitrogênio podem ter muito mais em comum do que serem apenas nomes de elemento e substâncias químicas. Qual misterioso e, no caso, triste elo poderia reuni-las? Para auxiliar o leitor interessado vamos já dar a melhor pista, outra palavra: zyklon.

Ajudaremos mais: diremos que zyklon é um vocábulo da língua germânica e que se consultarmos dicionários de alemão-português

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

encontraremos, em vários deles⁴, como equivalente em nosso idioma, o verbete *ciclone*.

Será isso o suficiente? Para os leitores que não se cansaram e que possuem espírito investigativo, acrescentaremos um momento e um fato histórico: 1942, Segunda Guerra mundial. Mais? Pois bem: fazendo jus ao título, listemos: cianeto, cloro, nitrogênio; zyklon; 1942, Segunda Guerra; Toxicologia, toxicidade. Quem arrisca?

Parabéns, acertou quem percebeu que zyklon era a designação de um artefato químico que continha cianetos, cloro, nitrogênio e que foi intencionalmente empregado, por conta das características de sua toxicidade, para produzir extermínio humano.

Assim, vejamos um pouco de sua toxicologia e de sua história.

Zyklon foi o nome de um produto praguicida, composto de cianetos, cloro e nitrogênio, cujos substantivos em língua alemã são, respectivamente: *zyanid*, *chlor* e *nitrogen*, e de cujas iniciais pode ter sido formado. Já Zyklon B, marca registrada, indica o produto em uma de suas diferentes concentrações.

Em 1924, a *Deutsche Gesellschaft für Schädlingsbekämpfung mbH* (Degesch), corporação alemã para o controle de pragas, hoje Detia-Degesch GmbH⁵, criou o Zyklon B como um inseticida⁶. O produto, baseado na ação tóxica do ácido (“gás”) cianídrico, trazia o cianeto aplicado a um veículo poroso (terra diatomácea) e era hermeticamente acondicionado em recipientes metálicos (houve também, dentre outros, um Zyklon A, em que o ácido cianídrico era veiculado em um líquido e numa dada concentração. Havia um leque de concentrações do produto⁷). Por ser inodoro, para fins de segurança de comercialização adicionava-se um alerta de odorização, um

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

éster do ácido bromo acético. O uso da palavra zyklon (na acepção de ciclone) continua a provocar reações negativas de grupos judeus. Assim, a *Bosch Siemens Hausgeräte* e a *Umbro* viram-se obrigadas, em 2002, a desistir das tentativas para usar ou registrar a marca para produtos seus.



Figura 1. Detalhe das embalagens de Zyklon B e uma máscara de gás encontradas no campo de concentração nazista Majdanek (Polônia) Fonte: <http://www.historyplace.com/worldwar2/holocaust/h-zyklon.htm>

Mas a história começa antes de 1924. A Degesch, por ação, dentre outras, da BASF e da Degussa, foi fundada após a Primeira Guerra Mundial, em 1919, para desenvolver o uso de cianeto de hidrogênio para fins civis. A Degesch conseguiu a patente de um derivado químico não-volátil, especialmente odorizado, para uso na agricultura. Em 1922, a Degussa AG assumiu a Degesch. O capital da Degesch foi aumentado em 1930 e a Degussa AG e a IG Farben Industrie AG passaram a deter, cada uma, 42,5 por cento das ações da empresa, enquanto a Theo Goldschmidt AG Essen ficou com os restantes 15 por cento. A I.G. Farben indicou três dos sete membros do Conselho de Administração. As vendas de Zyklon B aumentaram expressivamente na Segunda Guerra Mundial, constituindo um negócio muito lucrativo. Em território francês, a antiga usina química *Ugine Kuhlmann* (fundada em 1880) também produziu o Zyklon B, na fábrica de Villers-Saint-Sépulcre (Oise), em 1942.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

O principal cliente comprador do produto foi a *Wehrmacht*⁸, embora a polícia, as administrações de hospitais, e a SS tenham também utilizado Zyklon B para fins diversos, como, desinfestação de quartéis, navios, vagões de carga, galpões de armazenamento, fábricas e para fumigar roupas em câmaras especialmente desenvolvidas (instalações de “despiolhar”).

O Zyklon B inicialmente chegou aos campos de concentração nazistas para fins de desinfestação de piolhos e combate ao tifo. Todavia, o salto para um uso triste, criminoso e condenável da toxicidade do produto foi vertiginoso e intenso: já em setembro de 1941, a SS⁹ experimentou-o em Auschwitz I (campo principal) para o extermínio em massa de seres humanos. As primeiras vítimas foram 600 prisioneiros de guerra soviéticos e 250 prisioneiros doentes. A primeira câmara de gás foi implantada numa sala que era parte do crematório. Antes do uso do Zyklon B outros agentes tóxicos foram pensados ou ensaiados para fins de extermínio humano em massa, como o monóxido de carbono. Porém, a operacionalidade do uso desse gás era bem mais complicada. Um oficial nazista, todavia, Otto Adolf Eichmann, tenente coronel da SS Obersturmbannführer, percebeu a compatibilidade do Zyklon B com os propósitos de extermínio que então era buscado pelas forças nazistas e foi um implementador importante de seu uso. Eichmann foi o homem da logística (identificando as pessoas e organizando seu transporte) do extermínio dos milhões de pessoas que tiveram esse fim durante a Segunda Grande Guerra, a chamada “solução final” (*Endlösung em alemão*).

A ligação entre Eichmann e a adoção do Zyklon B como o gás de extermínio ficou mais uma vez bem documentada durante as audiências do julgamento de Nuremberg. Na página *Crime Library* da internet pode-se ler:

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

Later, when he actually visited the camps, Eichmann saw the results of his planning for the first time. "I did visit Auschwitz repeatedly. It had an unpleasant smell," he wrote of his experiences there. Eichmann took notice of the inefficiency of the methods used to kill the prisoners. It required too much effort and the production of the carbon monoxide gas needed for the job was not cost effective. During the Nuremberg trial years later, the former commandant of Auschwitz said, "We did not come to a decision on the matter. Eichmann was going to inquire about a gas that would be easy to use and would not require any special installations and then report back to me." Eichmann eventually implemented the use of a poison gas called Zyklon B. This action later became the basis for the first of 15 criminal charges against him at his trial.

The Hunt for Adolf Eichmann
Mark Gado. *The Problems of Mass Murder*
http://www.crimelibrary.com/gangsters_outlaws/cops_others/eichmann/6.html

O julgamento de Adolf Eichmann foi em Israel, iniciado 11 de abril de 1961, baseado em quinze ofensas criminosas, incluindo a de crimes contra a Humanidade, crimes contra o povo judeu, e de pertencer a uma organização criminosa. Ele foi considerado culpado de todas as acusações, condenado à morte em 15 de dezembro de 1961 e enforcado nos primeiros minutos do dia 1º de junho de 1962. Fato de destaque é que enquanto acompanhava o julgamento, a filósofa Hannah Arendt escreveu uma série de cinco artigos para a revista *The New Yorker*, os quais originaram posteriormente o clássico *Eichmann em Jerusalém - Um relato sobre a banalidade do mal*. O caso mereceu também uma versão cinematográfica: *A solução final* (título no Brasil), 2007, Reino Unido e Hungria, dirigido por Robert Young, com Thomas Kretschmann no papel de Eichmann¹⁰.

Em Auschwitz-Birkenau, em janeiro e junho de 1942, dois barracões agrícolas foram convertidos (denominados Bunkers 1 e 2) e utilizados primeiramente para “gaseamento” dos prisioneiros.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

Em março e junho de 1943, com a participação da empresa Erfurt Topf & Söhne¹¹, quatro grandes crematórios tornaram-se operacionais em Birkenau. Eles foram equipados, ao menos parcialmente, com salas subterrâneas para as pessoas se despirem e câmaras de gás disfarçadas em salas de banho, para as quais a SS chegava a forçar perto de 2 mil prisioneiros por vez.

Na página da Topf & Söhne (<http://www.topfundsoehne.de/cms-www/index.php?id=94&l=1>) pode-se ler:

1939 Ludwig and Ernst Wolfgang Topf, owners and managing directors of the family business in the third generation, begin supplying the SS and its concentration camps with corpse incineration ovens specially developed by furnace construction engineer Kurt Prüfer to meet the needs of these camps.

1942 With full knowledge of the practises of mass murder being carried out with gas at Auschwitz, the company – on the initiative of engineer Fritz Sander – applies for a patent for a “continuous-operation corpse incineration oven for mass use”.

1943 The large-scale crematoria in the Auschwitz-Birkenau extermination camp are equipped as “death factories” with ovens and gas chamber ventilation systems from Erfurt.

A fim de manter as vítimas sob engano e poder realizar o morticínio com “máxima eficiência”, a SS instruiu os fornecedores do Zyklon B a removerem o agente odorizante de alerta.

Mas toda essa lamentável história está assentada numa propriedade tóxica do íon cianeto, que do ponto de vista bioquímico e toxicológico é em si, como toxicodinâmica, ironicamente muito elegante.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

O agente químico é considerado clássico, primeiro, pelo fato de que é considerado um dos precursores dos ácidos nucleicos na teoria da origem da vida; segundo, pela sua ampla ocorrência no uso industrial, em incidentes, ou para fins bélicos, incluindo o uso em ações terroristas, pois há quem prefira segmentá-lo do uso bélico; e terceiro, pela sua natureza tóxica amplamente estudada em Toxicologia.

O primeiro isolamento relatado de ácido cianídrico (Azul da Prússia) foi realizado pelo químico sueco Scheele, em 1782. Em 1786, Sheele acidentalmente quebrou um frasco contendo o ácido cianídrico no laboratório e morreu devido à inalação do vapor (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Desde os tempos da Roma antiga, o cianeto e seus derivados foram utilizados em armas. Nero empregou o loureiro-cereja, que continha cianeto como principal componente tóxico. Napoleão III propôs o uso de baionetas impregnadas com cianeto durante a guerra Franco-Prussiana. Na Primeira Guerra Mundial o uso do ácido cianídrico não foi bem sucedido, porque o composto não era persistente. Contudo, o exército francês empregou projéteis de artilharia com o nome de *Vicennite* (50% HCN, 30% tricloreto de arsênio, 15% de cloreto de estanho e 5% de clorofórmio), mas devido à alta volatilidade do HCN, essas armas não foram eficazes. Além do que, os soldados alemães, estavam com máscaras respiratórias para se protegerem dos vapores de HCN (BASKIN et al., 2008; BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Em 1916, o exército francês tentou empregar o cloreto de cianogênio, uma vez que este era mais pesado e menos volátil do que o HCN. O efeito do cloreto de cianogênio foi semelhante ao do HCN, entretanto, o composto provocou também acentuado lacrimejamento, rinorréia e secreção brônquica

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

semelhante à provocada pelo fosgênio. Tais efeitos foram considerados de pouca importância militar (BASKIN et al., 2008; BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Após a Segunda Guerra há relatos do uso de cianeto contra os habitantes da cidade síria de Hama; contra a população curda de Halabja, no Iraque; e no Shahabad, no Irã, durante a Guerra Irã-Iraque no final de 1980. Em 1995, em Tóquio, quando ocorreu o atentado com sarin no metrô, foram encontrados compostos precursores de cianeto nos banheiros da estação. Cianeto também foi adicionado nos explosivos utilizados no primeiro ataque no World Trade Center em Nova Iorque, em 2001 (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

No cenário atual, o cianeto é considerado um importante agente de guerra química para fins suicidas ou homicidas. A possível ameaça de seu emprego em atos terroristas não deve ser negligenciada.

TOXICIDADE DO ÍON CIANETO CN⁻

O ânion cianeto (CN⁻), também chamado grupo ciano [do grego *κυανός* (kyanós) com o significado de cor azul-esverdeada], é uma espécie química de elevada toxicidade, composta por um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio em ligação tripla e estável, constituindo uma molécula ionizada com carga negativa. O cianeto pode formar vários compostos: orgânicos (que serão normalmente chamados de nitrilas, em que o cianeto se liga covalentemente a um carbono de outro grupo molecular) e inorgânicos, sobretudo sais (todos estes sempre de elevado potencial tóxico).

Dentre os compostos de cianeto, o ácido cianídrico (HCN, também ácido hidrocianico, cianeto de hidrogênio), um líquido altamente volátil,

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

incolor e com o famoso odor característico de amêndoas amargas, é considerado muito perigoso, sobretudo do ponto de vista ocupacional (ZACARIAS, 2009), por poder estar presente no ar implicando, assim, no risco de inalação. O ácido cianídrico, por ser um ácido fraco, forma-se quando uma solução contendo um cianeto lábil é acidificada. Soluções alcalinas são mais seguras de se usar, porque elas não permitem a evolução do “gás” cianídrico.

A toxicidade do íon cianeto pode se mostrar tanto a curto quanto a longo prazo, em função do tipo de exposição dos seres vivos. O ânion cianeto é um potente inibidor de uma enzima essencial ao metabolismo animal. Trata-se da citocromo *c* oxidase, do quarto complexo da cadeia de transporte ou transferência de elétrons (ou cadeia respiratória celular), na membrana das mitocôndrias de células eucarióticas (Figura 2).

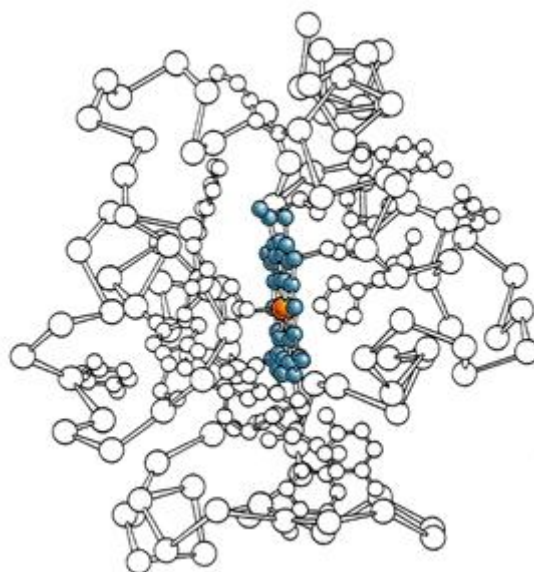


Figura 2. Estrutura tridimensional da citocromo *c* oxidase. O átomo de ferro (destacado em laranja) ligado ao grupo heme (em azul) (obtido de ALBERTS et al., 1994).

O CN⁻ se liga ao átomo de ferro (Fe³⁺) presente no grupo heme da proteína citocromo *c* oxidase (ou citocromo *a*-*a*3). A consequência de tal ligação é o impedimento do transporte de elétrons do citocromo *a*3 para a molécula de oxigênio aceptora final da via bioquímica. Como resultado, a cadeia de

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

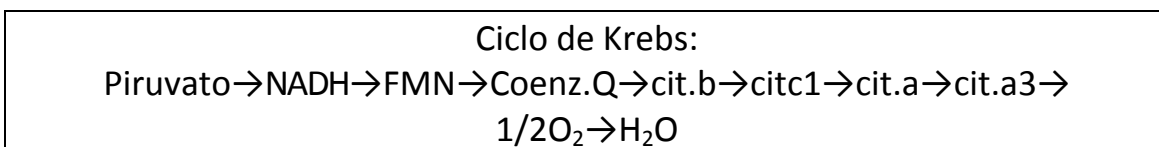
transporte eletrônico é interrompida, o que significa que a célula já não poderá produzir aerobicamente ATP (adenosina trifosfato), composto que guarda energia em suas ligações químicas e a libera para a realização de trabalho celular. A produção de energia sob a forma de ATP é o propósito da cadeia respiratória. Os tecidos que dependem em muito da respiração aeróbica, mais vascularizados, tais como o sistema nervoso central e o coração, serão particular e rapidamente afetados por essa ação tóxica, caracterizando-se logo um quadro de hipóxia e/ou anóxia histotóxica que pode ser prontamente fatal.

Assim, apesar do oxigênio disponível no sangue, não pode ser gerado ATP por meio da cadeia respiratória, acontecendo interrupção do metabolismo aeróbico nas células. Inicialmente, ocorre um mecanismo de compensação com a formação de ATP pela via glicolítica, entretanto, tal mecanismo compensatório é insuficiente para a demanda biológica, principalmente para o metabolismo cardíaco e o do sistema nervoso central, que dependem da via aeróbica e possuem metabolismo anaeróbico limitado.

O cianeto se liga também à anidrase carbônica, o que provoca acidose metabólica clinicamente relevante nas intoxicações (uma complicação secundária), ao passo que o metabolismo anaeróbico também promove a formação de ácido láctico.

A morte se segue ao dano dos neurônios do SNC que controlam a respiração, uma vez que são muito sensíveis à hipóxia, acarretando incapacidade de respirar.

O esquema para essa vital via bioquímica do organismo é apresentado na Figura 3.



AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

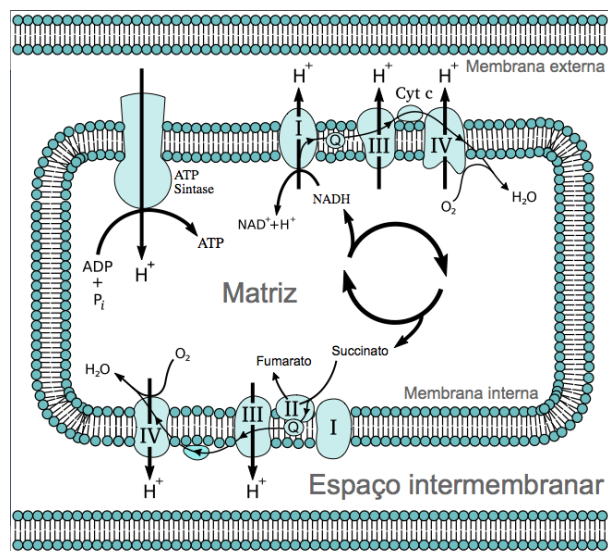
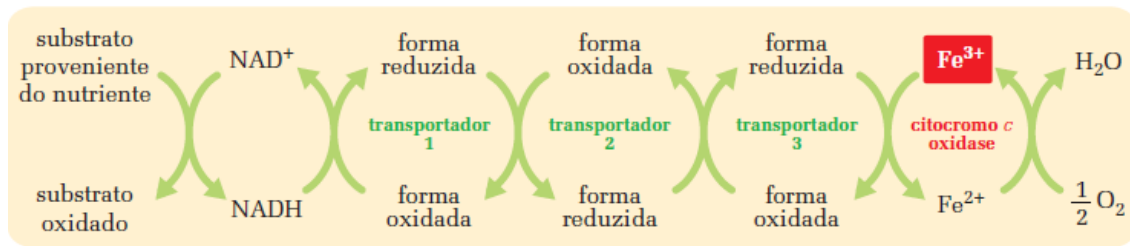


Figura 3. Ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs. Destaque para o alvo molecular do cianeto (Fe^{3+}), que provoca o impedimento do transporte de elétrons do citocromo aa3 para a molécula de oxigênio aceptora final da via bioquímica

A enzima citocromo *c* oxidase, ou complexo IV, é um complexo proteico transmembranar presente nas mitocôndrias das células e atua cataliticamente como último elo na cadeia de transferência de elétrons, recebendo um elétron de cada uma das moléculas de citocromo *c*, oxidando-os. Transporta, então, os elétrons para uma molécula de oxigênio (O_2), vinda da respiração pulmonar, transformando este oxigênio molecular em duas moléculas de água, processo que ao mesmo tempo produz a translocação, através da membrana, de quatro prótons que auxiliam na produção de um potencial quimiosmótico (gradiente protônico, bomba de prótons, YOSHIKAWA et al., 2006) que, por sua vez, é aproveitado pela presença de outra enzima, a ATP sintase, para a formação de moléculas de ATP.

A ligação do cianeto à citocromo c oxidase é complexa e depende do estado redox da enzima. O centro binuclear pode existir nos estados reduzido, oxidado e parcialmente oxidado, e, embora o oxigênio só possa se ligar ao centro binuclear totalmente reduzido, o cianeto pode interagir com o centro em todos três estados (maior afinidade com o centro no estado parcialmente reduzido, alta afinidade para o estado totalmente oxidado e menor afinidade para o estado totalmente reduzido) (LEAVESLEY, et al., 2007).

O fato do oxigênio competir com o cianeto pelo centro nuclear totalmente reduzido explica a indicação clínica de oxigênio hiperbárico na intoxicação por cianetos, porque este agente altera a cinética de inibição do cianeto.

TOXICOCINÉTICA DO ÍON CIANETO

Absorção

O cianeto (ácido cianídrico – HCN) é rapidamente absorvido, independentemente da via, devido o seu baixo peso molecular (BHATTACHARYA e FLORA, 2009). Trata-se de uma molécula pequena, com boa solubilidade em água e lipídeos, o que favorece sua absorção.

A absorção oral do cianeto é rápida e os efeitos tóxicos podem ocorrer dentro de minutos. Quando sais de cianeto são ingeridos, o ácido clorídrico presente no estômago provoca a liberação de HCN, que é prontamente absorvido como íons cianeto (CN). O cianeto é absorvido principalmente pela mucosa respiratória, gastrointestinal, pele, e através dos olhos se o contato for prolongado (BALLANTYNE, 1974; ELLENHORN *et al.*, 1997; RYAN, 1998).

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

Em estudos conduzidos com coelhos, o cianeto é rapidamente absorvido pelos sacos conjuntivais em quantidades significativas para produzir uma toxicidade sistêmica. A exposição cutânea é rara, porém, se for exposta uma área grande para o contato, a absorção pode ser facilitada e a toxicidade se manifestará (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Distribuição

Após absorção, o cianeto é distribuído para o volume correspondente a cerca de 40% do peso corporal total. A distribuição, após uma única dose intravenosa, é rápida e completa dentro de 5 minutos. O cianeto é rapidamente transportado no corpo através da corrente sanguínea e cerca de 60% estarão ligados às proteínas plasmáticas, uma pequena quantidade ficará presente nos glóbulos vermelhos (RBC), e o restante estará como cianeto livre. A concentração de cianeto de RBC é estimada em uma proporção de RBC/plasma de 100:1. Após a exposição aguda, a meia-vida de eliminação plasmática de cianeto é em torno de 14,1 minutos. Depois da intoxicação oral, uma quantidade significativa de cianeto pode ser detectada no cérebro, no sangue, rins, parede do estômago, fígado e urina. Isso indica que depois da absorção o agente é amplamente distribuído em todos os tecidos (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Eliminação

Ao contrário de outros agentes químicos de guerra, o cianeto aparece no sangue, urina e ar expirado (BHATTACHARYA e FLORA, 2009). Ele é eliminado do corpo por vários mecanismos. Após 3 horas, cerca de 90% do cianeto injetado são eliminados (modelo de estudo mamífero – cão). Uma pequena quantidade de cianeto é eliminada pela urina e através dos pulmões após ser incorporada a cianocobalamina (vitamina B12), oxidado a formiato e dióxido de carbono, e conjugado à cistina (BHATTACHARYA e

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

FLORA, 2009). Vias adicionais de eliminação incluem as enzimas sulfotransferases, mercaptopiruvato, riosulfato redutase entre outras (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

RELAÇÃO DOSE/CONCENTRAÇÃO-RESPOSTA DO CIANETO

Não é simples determinar as doses letais para cianeto no ser humano. A morbidade ou a mortalidade dependem da magnitude da intoxicação, que varia de acordo com a dose, a forma do cianeto e a via de exposição. A concentração máxima admissível para o HCN em humanos é 11mg/m³ por via inalatória; a dose letal de HCN para adultos é estimada entre 50 a 100mg, e para KCN em torno de 150 a 250mg (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Os números estimados em termos de peso corporal para HCN variam entre 0,7 a 3,5mg/kg. No entanto, existem relatos de pessoas que ingeriram 3,0g de KCN e sobreviveram após rápida intervenção terapêutica (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

A Tabela 1 mostra os níveis de toxicidade do cianeto por inalação em humanos. A ingestão oral de cianeto pode produzir sintomas rapidamente. Estudos experimentais em animais demonstram que a absorção de cianeto é diminuída caso o estômago esteja alcalino (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Tabela 1. Toxicidade do cianeto de hidrogênio por inalação em humanos

| Concentração | | Efeitos |
|-------------------|---------|----------------------------------|
| mg/m ³ | ppm | |
| 20 – 40 | 18 – 36 | Leves sintomas após várias horas |

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

| | | |
|-----------|-----------|----------------------------------------------------------|
| 50 – 60 | 45 – 54 | Suportável por 20 – 60 minutos sem efeitos |
| 120 – 150 | 110 – 135 | Muito perigoso (fatal) após 30 – 60 minutos de exposição |
| 150 | 135 | Letal após 30 minutos de exposição |
| 200 | 181 | Letal após 10 minutos de exposição |
| 300 | 270 | Imediatamente letal |

Fonte: BHATTACHARYA e FLORA, 2009.

A toxicidade letal do HCN e de seus sais alcalinos variam a depender das diferentes vias de exposição, diferentes espécies avaliadas e a depender do sexo (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Estudo realizado em coelhos evidenciou a seguinte ordem decrescente de toxicidade de cianeto de potássio (KCN) administrado por diferentes vias: Intravenosa > intramuscular > intraperitonal > via oral > instilação no saco conjuntival > percutânea. O comparativo para os valores de DL50 oral de KCN em diferentes espécies de animais está apontado na Tabela 2. Dentre os animais estudados, o coelho se mostrou mais suscetível do que os ratos e camundongos (BHATTACHARYA e FLORA, 2009).

Tabela 2. Toxicidade aguda letal para KCN em diferentes espécies

| Espécie | Sexo | DL ₅₀ (mg/kg) | Referência |
|------------|-------|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| Camundongo | Macho | 8,50 | SHEEHY e WAY, 1968 BHATTACHARYA <i>et al.</i> , 2002 |
| | Macho | 12,5 | |
| Rato | Macho | 10,0 | HAYES, 1967 BALLANTYNE, 1984 BHATTACHARYA e |
| | Fêmea | 7,49 | |
| | Fêmea | 14,1 | |

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

| | | | |
|--------|-------|------|----------------------|
| | | | VIJAYARAGHAVAN, 2002 |
| Coelho | Fêmea | 5,82 | BALLANTYNE, 1984 |

Fontes: BHATTACHARYA e FLORA, 2009.

Por se tratar de um mecanismo de ação que envolve tolerância de sistemas fisiológicos e mecanismos de compensação, alguns modelos de dose-resposta para o cianeto são caracterizados de maneira tempo-dependente. A CLt_{50} (concentração*tempo letal para 50% da população exposta) do cianeto é da faixa de 2500-5000 $mg \cdot min/m^3$ (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativas da toxicidade aguda do cianeto em função do tempo

| <i>Tempo de exposição (min.)</i> | <i>CLt (mg min m⁻³)</i> | | | <i>CL₅₀ aproximada (mg/m³)</i> |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|
| | <i>CLt₁</i> | <i>CLt₅₀</i> | <i>CLt₉₀</i> | |
| 0,5 | 1117 | 2032 | 3480 | 4064 |
| 1 | 1930 | 3404 | 5705 | 3404 |
| 3 | 2546 | 4440 | 7526 | 1466 |
| 10 | 3888 | 6072 | 11491 | 607 |
| 30 | 11992 | 20632 | 35443 | 688 |

Fonte: SALEM e KATZ, 2006.

Nota: Os autores consideram que para cálculo da CLt, há fatores como depuração e mecanismos de compensação que demandam maiores concentrações para a resposta tóxica.

MECANISMOS DE DETOXIFICAÇÃO E ANTÍDOTOS

Existem vários processos naturais de detoxificação do cianeto no organismo, pelos quais são responsáveis as enzimas rodanase, mercaptupiruvado sulfotransferase, tiosulfato redutase e cistationase. Em geral, as enzimas atuam fornecendo enxofre de distintas formas (direta ou indiretamente) para a complexação com o cianeto e formação de tiocianato. Os modelos modernos sugerem que a ligação do cianeto à albumina é também um dos mecanismos naturais de detoxificação.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

Quando os mecanismos de compensação e de detoxificação são insuficientes, ou seja, com a intoxicação estabelecida, existem antídotos disponíveis, os quais podem ser divididos em três grupos: (i) metemoglobinizantes, (ii) doadores de enxofre e (iii) agentes complexantes. Considera-se o fornecimento de oxigênio hiperbárico um tratamento de suporte importante.

Os agentes metemoglobinizantes (como nitrito de sódio e nitrito de amila) oxidam o Fe^{++} da hemoglobina a Fe^{+++} , possibilitando a complexação do cianeto à metemoglobina, formando-se a cianometemoglobina. A enzima rodanase cataliza a reação de complexação entre o cianeto e tiosulfato formando o tiocianato que é eliminado pela urina.

Os doadores de enxofre (exemplo, tiosulfato de sódio) atuam fornecendo o substrato para a rodanase e outras sulfotransferases, resultando na formação do tiocianato. A baixa capacidade destes doadores de penetrar na célula e na membrana mitocôndria é um fator limitante para esta rota de detoxificação.

Devido às limitações de outros antídotos (metemoglobinemia excessiva e outros efeitos adversos vs. grau de eficácia), o uso da hidroxocobalamina tem sido uma das opções mais consideradas nas intervenções clínicas atuais. A hidroxocobalamina se complexa com o cianeto formando cianocobalamina, atóxica, a qual é eliminada na urina.

O uso de outros complexantes, como sais de cobalto, é também estudado e sua aplicação tem sido considerado em alguns países.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

Outros estudos têm sido realizados para avaliar os benefícios de nitritos e de outros agentes capazes de aumentar as concentrações intracelulares de óxido nítrico (NO), já que há evidências que a citocromo oxidase inibida foi parcialmente restaurada na presença de NO micromolar (LEAVESLEY et al., 2007).

CONCLUSÃO

O toxicólogo é alguém que se dedica por inteiro a tentar entender como substâncias químicas podem atuar – e atuam – sobre organismos vivos produzindo-lhes um mal. Qual é a natureza dessa interação: suas especificidades moleculares, suas características físico-químicas e biológicas, suas dinâmicas bioquímicas, suas repercussões fisiológicas, os níveis de tolerância, as zonas de perigo e risco, etc. E ele não faz isso, por certo, apenas pelo próprio interesse científico, epistêmico, senão que também está preocupado em poder auxiliar a toda a população humana e outras formas de vida no como se defender, se curar, se proteger de exposições indevidas. Tem uma finalidade seu saber. Tem uma finalidade humana seu saber. Tem uma finalidade nobre e ética seu saber. Assim que é para ele, talvez mais do que para qualquer outro, um sofrimento indizível e uma tristeza paralisante constatar que a toxicidade de determinados agentes químicos possa ser tantas vezes intencionalmente utilizada para produzir o dano, o castigo, a morte, o crime. A Toxicologia é um apostolado de vida, é a crença no conhecimento para realçar e valorizar a vida. Desvendar o conhecimento toxicológico é um procedimento de fé e de afirmação do bem que nos qualifique como verdadeiramente superiores e sapientes. Se o *Homo sapiens sapiens* for sábio, ele jamais empregará, ou permitirá que se o faça, a toxicidade como ferramenta da morte e da dor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J, et al. The Respiratory Chain and ATP Synthase. *in: Molecular Biology of the Cell*. 3rd. edition. New York: Garland Science; 1994.

BALLANTYNE, B. (1974). The forensic diagnosis of acute cyanide poisoning. In: *Forensic Toxicology* (B. Ballantyne, ed.). Bristol, England: Wright Publishers, 1974. p. 99–113.

BALLANTYNE, B. Comparative acute toxicity of hydrogen cyanide and its salts. In *Proceedings of the Fourth Annual Chemical Defense Bioscience Review* (R.E. Lindstrom, ed.), US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, Maryland. 1984.

BASKIN, S.; KELLY, J.B.; MALINER, B.I.; ROCKWOOD, G.A.; ZOLTANI, C.K. Cyanide Poisoning. In: Tuorinsky, Shirley D. senior ed. *Medical aspects of Chemical Warfare* (Textbooks of military medicine). Washington D.C: U. S. Government Printing, 2008. [ISBN: 9780160815324]

BHATTACHARYA, R., LAKSHMANA RAO, P.V., VIJAYARAGHAVAN, R. In vitro and in vivo attenuation of experimental cyanide poisoning by a-ketoglutarate. *Toxicol. Lett.*, 128: 185–95, 2002.

BHATTACHARYA, R; FLORA, S.J.S. Cyanide Toxicity and its Treatment. In: GUPTA, R.C. ed. *Handbook Toxicology of Chemical Warfare Agents*. 1st. ed. San Diego: Elsevier, 2009.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

BHATTACHARYA, R., VIJAYARAGHAVAN, R. Promising role of a-ketoglutarate in protecting against the lethal effects of cyanide. *Hum. Exp. Toxicol.*, 21: 297–303, 2002.

ELLENHORN, M.J., SCHONWALD, S., ORDOG, G., WASSERBERGER, J. (1997). Cyanide poisoning. In: *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd. ed. (M.J. Ellenhorn, S. Schonwald, G. Ordog, J. Wasserberger, eds.). Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1997.p. 1476–84.

HAYES, W. The 90-dose LD50 and a chronicity factor as measures of toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 11: 327–35, 1967.

LEAVESLEY, H.,B. et al. Interaction of Cyanide and Nitric Oxide with Cytochrome c Oxidase: Implications for Acute Cyanide Toxicity. *Toxicological Sciences*, v. 1, n. 101: 101-111, 2008.

RYAN, J.G. *Cyanide*. In *Emergency Toxicology* (P. Viccellio, ed.), 2nd. ed., Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 969–78.

SALEM, H.; KATZ, S.A. *Inhalation Toxicology*. 2nd. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006. 1039 p.

SHEEHY, M., WAY, J.L. Effect of oxygen on cyanide intoxication. III. Mithridate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 161: 163–8, 1969.

YOSHIKAWA, S., MURAMOTO, K., SHINZAWA-ITOH, K. *et al.* Proton pumping mechanism of bovine heart cytochrome c oxidase. *Biochem. Biophys. Acta*, 1757(9–10): 1110–6, 2006.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

ZACARIAS, C.H. Exposição ocupacional a cianetos – uma breve revisão. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v.2, n.3: 42-50, 2009. Disponível em:

<http://revinter.intertox.com.br/phocadownload/Revinter/v2n3/rev-v02-n03-04.pdf>. Acessado em 15/1/2015.

¹ Ver http://nacoesunidas.org/?post_type=post&s=holocausto. Acessado em 25/01/2015.

² Ver http://en.wikipedia.org/wiki/Auschwitz_concentration_camp. Acessado em 25/01/2015.

³ Ver <http://www.dw.de/1945-liberta%C3%A7%C3%A3o-de-auschwitz-birkenau/a-1465691>. Acessado em 12/1/2105.

⁴ Pons:

<http://pt.pons.com/tradu%C3%A7%C3%A3o?q=zyklon&l=de&in=&lf=de>. Acessado em 12/1/2105.

Linguee: <http://www.linguee.com.br/portugues-alemao/search?source=alemao&query=zyklon>. Acessado em 12/1/2105.

Infopedia dicionários: <http://www.infopedia.pt/dicionarios/alemao-portugues/zyklon>. Acessado em 12/1/2105.

⁵ Ver <http://www.detia-degesch.de/>. Acessado em 12/1/2105.

⁶ *Zyklon B: Na Insecticide Becomes a Means for Mass Murder*. Wollheim Memorial: http://www.wollheim-memorial.de/en/zyklon_b_en_2. Acessado em 13/1/2105.

⁷ Ver: Green, Richard J. *The chemistry of Auschwitz*. <http://www.holocaust-history.org/auschwitz/chemistry/>. Acessado em 13/1/2105.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; COLASSO, Camilla; SANTOS, Carlos E. Matos dos. 27 de janeiro: Toxicologia e História, um triste uso da toxicidade – o zyklon. **Revista Intertox-EcoAdvisor de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 1, p. 58-81, fev. 2015.

⁸ *Wehrmacht* (palavra alemã equivalendo a *Força de Defesa*) era a designação, no período do Terceiro Reich, 1935-1945, para o conjunto das forças armadas alemãs. Veio no lugar do *Reichswehr*, criado em 1921. Em 1955, as novas forças armadas alemãs foram reorganizadas sob o nome de Bundeswehr.

⁹ Schutzstaffel (algo próximo a *Tropa de Proteção*), abreviada como SS (⚡ em alfabeto rúnico), foi uma organização paramilitar ligada ao partido nazista e a Hitler. "*Meine Ehre heißt Treue*" era sua divisa, ou seja, "Minha honra chama-se lealdade". Surgindo como pequena unidade paramilitar, chegou a quase um milhão de homens e teve influência política notável no Terceiro Reich. De ideologia nazista, foi responsável, sob o comando de Himmler, por muitos dos crimes contra a humanidade praticados pelos nazistas na Segunda Grande Guerra.

¹⁰ Ver: <http://www.imdb.com/title/tt0901481/>. Acessado em 13/1/2105.

¹¹ Empresa fundada em 1878, por J. A. Topf, para a produção de equipamentos e sistemas de combustão. Ver: <http://www.topfundsoehne.de/cms-www/index.php?id=94&l=1>. Acessado em 13/1/2105.