

A Toxicologia e o Futuro

Leitura apresentada na solenidade do
Trigésimo Aniversário do
Centro de Informação Antiveneno CIAVE da Bahia
Salvador, 30 de agosto de 2010

Fausto Antonio de Azevedo

Farmacêutico-Bioquímico, USP; Especialista em Saúde Pública, USP; Mestre em Análises Toxicológicas USP; ex-Coordenador de Toxicologia da CETESB-SP; ex-Professor Titular de Toxicologia da PUC-Campinas; ex-Diretor Geral do Centro de Recursos Ambientais CRA-BA; ex-Gerente de Vigilância Sanitária da Secretaria da Saúde-BA; ex-Presidente do CEPED-BA, ex-Subsecretário do Planejamento, Ciência e Tecnologia do Estado da Bahia, ex-Superintendente de Planejamento Estratégico do Estado da Bahia. Professor e co-Coordenador do curso de pós-graduação em Ciências Toxicológicas das Faculdades Oswaldo Cruz, São Paulo.

Senhoras, Senhores,

Há uma diferença entre as expressões *A Toxicologia e o futuro* e *O futuro da Toxicologia*. Seus significados remetem a reflexões distintas e a segunda expressão é muito dependente daquilo que nos disser a primeira. O futuro da Toxicologia, como área soberana e imprescindível do conhecimento humano, é enormemente afetado por aquilo que venha a ser o futuro propriamente dito, ou seja, o futuro da humanidade. Por isso, vamos nos prender mais a imaginar o futuro da Toxicologia, posto que prever o futuro humano remete a um exercício de predição que extrapola nossa competência e o propósito desta palestra e desse evento. Contudo, como todo ser humano é um pouco bruxo, alguns ensaios teremos que fazer.

A Ciência

Toxicologia é o estudo dos tóxicos. E o que é *tóxico*? O termo em português tem origem lá no distante grego, pelo verbete (em grafia aportuguesada) *toxikon*, ou em caracteres gregos – *τοξικός*. *Toxikon* seria o produto intencionalmente obtido e adequado para se lambuzar pontas de flechas e lanças, com finalidade bélica ou de caça. Era, portanto, produto que matava o atingido.

A partir disso, evolui para caracterizar a substância química isolada ou a mistura de substâncias ou o produto que tem propriedade de causar doença ou morte em seres vivos. Vale dizer, propriedade de causar *intoxicação* por conta de seu *potencial tóxico*, que é o mesmo que *toxicidade*. Interessante observar

que a palavra fármaco, em sua origem também grega – *pharmakon*, ainda hoje significa, nesta língua, remédio e veneno, e na Grécia antiga significava, inclusive, pintar com cores artificiais, com corantes que imitavam a natureza.

Toxicologia é a área do conhecimento devotada a compreender os tóxicos, sua existência, ocorrência, comportamentos, movimentos, mecanismos de ação, etc. Os propósitos para esse esforço humano são muitos, e têm se diversificado com o passar do tempo: desde reconhecer o alimento seguro, até praticar a ‘arte’ do envenenamento; desde caracterizar o tóxico de um envenenamento até predizer o grau possível de uma exposição (contato) sem superveniência de risco explícito e efeitos. A toxicologia atual, entendida então como a ciência que estuda os efeitos adversos das substâncias químicas sobre os organismos vivos e avalia a probabilidade da sua ocorrência, claramente estabelece a análise e a predição de risco como seus componentes integrantes.

É exatamente nesse aspecto último, vale dizer, conhecer para determinados agentes tóxicos e sob determinadas situações qual a possibilidade de ocorrência da doença intoxicação (de subclínica a grave ou letal), que mais e mais a Toxicologia tem hoje encontrado desenvolvimento franco e aplicação prática. Por isso é que a atual Toxicologia ganha intimidade com a matemática e as técnicas computacionais.

Segundo a Associação Brasileira da Indústria Química (Abiquim), existem mais de 23 milhões de substâncias químicas conhecidas, das quais perto de 200 mil são usadas mundialmente. Essas substâncias são principalmente encontradas como misturas em produtos comerciais. Há cerca de um a dois milhões

de produtos comerciais. Já outra fonte mostra-nos números que se não exatamente concordantes, pelo menos são da mesma surpreendente magnitude: a Sociedade Americana de Química, que aponta 62 milhões de substâncias inorgânicas e orgânicas, 44 milhões comercialmente disponíveis e apenas 281 mil regulamentadas de alguma forma¹. O maior desafio dos cientistas e governos tem sido o de obter informações críveis para a regulamentação desses compostos.

O faturamento estimado da indústria química mundial, para 1998, foi de 1 trilhão e 500 bilhões de dólares. Em 2009, o faturamento líquido da indústria química brasileira, considerando-se todos os segmentos que a compõem, alcançou R\$ 206,7 bilhões². Em 2009, o Brasil, exportou US\$ 10,4 bilhões, 12,2% menos do que em 2008. As importações, que somaram US\$ 26,1 bilhões, tiveram queda bem maior, de 25,5%. Em volume, as exportações de produtos químicos, que chegaram a 11,9 milhões de toneladas, tiveram incremento de 15% em relação a 2008. As importações, ao contrário, declinaram 21,5%, alcançando 21,9 milhões de toneladas³.

Linha do tempo – O passado

Os povos mais antigos

Para tentar criar um cenário futuro da Toxicologia faz-se necessário construir uma breve linha do tempo do conhecimento toxicológico. A história da Toxicologia é muito longa, bem conhecida e documentada, fascinante e confunde-se com a da humanidade⁴. Muitos dos bons compêndios quando a abordam, limitam-se a apontar, usualmente de passagem num capítulo introdutório, um ou dois fatos da antiguidade toxicológica, como: o muito citado Papiro de Ebers, de aproximadamente 1500 a. C., com seus 800 produtos ativos; o folclórico rei Mitridates VI, que teria vivido no século I a. C.; os textos de Dioscórides e sua classificação de venenos, do início da era cristã; e saltam para o medieval e pós-medieval,

nos quais pontuam as inteligências do bem, como a de Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, o *Paracelso*, e as inteligências malignas, como a elegante e cativante Lucrecia Borgia, a misteriosa Toffana e a poderosa Catarina de Médici. Contraposição a esse fato, o da abordagem ligeira da história da Toxicologia nos livros da matéria, é digno de menção o portentoso e raro trabalho *Historia de La Toxicologia*, de Jacinto Corbela, com 283 páginas sobre o assunto⁵.

Diversos autores elucidam o surgimento da Toxicologia com a tese de que ela nasceu nos primórdios da humanidade, antecipando-se à própria história escrita sobre o uso de venenos de animais e plantas com o propósito de auxiliar na caça e pesca, e como envenenamento nas atividades de guerra. Pode-se postular que a civilização humana construiu, já no início de sua existência, três conhecimentos básicos e essenciais para a garantia da vida: o da alimentação, posto que sem esta não se sobrevive; o do sexo, uma vez que sem o mesmo não se garante a descendência; e o do que é venenoso (ou tóxico), já que a ingestão de alimentos tóxicos ceifava vidas. Foi munido desses três conhecimentos essenciais que nossos primeiros representantes no planeta deram início ao processo que chegou até a nós.

O estudo dos “venenos” esteve em muitas culturas antigas: para os egípcios o estudo dos glicosídeos cardíacos; para os chineses, os alcalóides do ópio; para os incas, os alcalóides da coca e da estricnina; para os gregos, a cicuta.

Da antiguidade chinesa existem relatos do imperador Shen Nung, que viveu por volta de 5000 a.C. e foi o responsável por compor um tratado sobre ervas, atualizado pelas futuras gerações, o que justifica o apreciável conhecimento do povo chinês no tocante a ervas medicinais.

Em torno de 1500 a.C. surge o *Papiro de Ebers*, considerado um dos mais antigos documentos com informações toxicológicas preservado até os

¹ Ver CAS-American Chemical Society: <http://www.cas.org/cgi-bin/cas/regreport.pl>

² Abiquim – A Indústria Química Brasileira em 2009: <http://www.abiquim.org.br/conteudo.asp?princ=ain&pag=estat> acesso em 28/08/2010.

³ Abiquim – A Indústria Química: <http://www.abiquim.org.br/conteudo.asp?princ=ain&pag=balcom> acesso em 28/08/2010.

⁴ Fukushima, A.R., Azevedo, F.A. História da Toxicologia. Parte I – breve panorama brasileiro. Revinter - Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, V.1 N.1 Out 2008. p. 2-32. (http://intertox.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=133&Itemid=134&lang=br)

⁵ CORBELA, Jacinto. Historia de la Toxicologia. Barcelona, Unidad de Docencia e Investigacion de Medicina Legal e Laboral y Toxicologia y Historia de La Medicina, Departamento de Salud Publica, Universidad de Barcelona. Publicacion n. 80 de las Publicaciones del Seminario Pere Mata. 1998, 283 p. (ISBN: 84-477-0657-5)

presentes dias. Em 1862, em Luxor, o papiro foi adquirido por Edwin Smith, aventureiro americano que residia no Cairo, e que permaneceu com o documento até 1869, quando o pôs à venda. Em 1872 o papiro foi comprado pelo romancista e egiptólogo Georg Moritz Ebers, daí a denominação Papiro de Ebers. O papiro é um vasto relato da história médica do antigo Egito. Nele, encontram-se dados como conhecimento do organismo humano, estrutura vascular e cardíaca e prescrições de substâncias curativas para várias enfermidades causadas por agentes tóxicos de origem animal, vegetal e mineral. Possui 110 páginas com relatos de 700 a 800 princípios ativos então conhecidos. Ainda adstrito ao Egito, não se pode deixar de mencionar a lendária figura de Cleópatra e seus conhecimentos para peçonhas.

Depois de 100 anos, em 1400 a.C., na Suméria, textos ligados a uma figura mitológica denominada Gula, foram associados com encantos, feitiços e envenenamentos, demonstrando que a toxicologia, novamente, como em outras localidades, era ligada a magia e poder.

Os mundos grego e romano

Na velha Grécia, Homero, em suas obras mundialmente conhecidas *A Odisséia* e *A Ilíada*, descreve a utilização de veneno em flechas. O insuperável Sócrates é condenado a morrer bebendo a amarga cicuta (alcalóide vegetal com grande poder tóxico) e seu algoz, demonstrando já um bom conhecimento do mecanismo de ação tóxica, diz ao famoso filósofo grego para que, após sorver o líquido, permaneça andando até não mais sentir as pernas, pois com isso acelerará o efeito da droga. Também Alexandre, o grande, um dos maiores conquistadores da antiguidade e rei da Macedônia (discípulo de Aristóteles, o discípulo de Platão, o discípulo de Sócrates), morreu envenenado. Registre-se, por fim, a História das Plantas, de Teofrasto, e a obra de Nicandro de Colófon.

Já no mundo romano, os envenenamentos passam a ser freqüentes e ganham grande repercussão

social. São vários os autores que se dedicam ao assunto dos tóxicos em suas obras, como: Dioscórides, Celso, Plínio – o velho, Galeno, Claudio Eliano, Andrômaco (com a *Triaca*⁶) e Lucrécio, poeta e filósofo latino, que viveu de 94 a 50 a.C., e disse: “O que é alimento para um homem pode ser veneno severo para os outros.” Mas a Roma da glória não era só o esplendor dos filmes hollywoodianos e sua prosperidade gerava já problemas que nos são muito familiares também. Assim, o grande filósofo romano Sêneca, no ano 60 a.C., afirmava: “eu sentia uma alteração da minha disposição logo que saía do pesado ar de Roma e do mau cheiro dos vapores pestilentos e da fuligem emitidos pelas chaminés em atividade”.

A idéia, que até hoje trazemos, de fármaco e tóxico delineia-se, sobretudo, nesse período histórico. Um dos acontecimentos interessantes a atestar tal fato foi a descoberta, já no século XIX, em Enoanda (atual Turquia), dos restos de uma muralha em que constavam inscritos trechos de ensinamento que Diógenes de Enoanda, discípulo de Epicuro, gravou e que seriam um resumo da sabedoria humana, uma prescrição médica para a alma, um *tetrapharmakon* (ou a cura em quatro etapas) que dizia: (i) Não há nada a temer quanto aos deuses; (ii) Não há necessidade de temer a morte; (iii) A Felicidade é possível; (iv) Podemos escapar à dor. O tetrafármaco pretende nos conduzir à vida mais feliz possível e era, originalmente, um composto de quatro substâncias: cera, sebo, pez e resina.

Outra citação recorrente desse período, espécie de líder das paradas de audiência, é Mitrídates VI, filho de Mitrídates V do Ponto. Seu reinado pessoal começa em 112 a. C., quando tinha vinte anos. Rodeado de conselheiros gregos e contando com um poderoso exército, retomou de imediato a política expansionista do pai. Sua vida se envolve em relatos legendários: no ano de seu nascimento e no de sua ascensão ao trono apareceu no céu um cometa durante setenta dias; à morte de seu pai, sendo ainda menino, teve de fugir temendo por sua sobrevivência. Durante sete anos teve uma vida selvagem, e só regressou para assassinar a mãe Gespaepyris e o irmão Mitrídates *Chrestos* (o Ungido), mas não a sua

⁶ A triaca ou teriaca (do árabe tiryāq, do grego θηριον e do latim theriaca) era um preparado polifármaco composto por vários ingredientes diferentes (em ocasiões mais de 70) de origem vegetal, mineral ou animal. Usou-se desde o século III a. C., originalmente como antídoto contra venenos, incluindo os casos de mordeduras de animais, e posteriormente se utilizou também como medicamento contra numerosas doenças, sendo considerada uma panacéia universal. Ficou popular na Idade Média, e, durante muitos séculos, foi empregada com variações em sua formulação, sendo inscrita nas principais farmacopéias da época até que perdeu relevância já nos séculos XVIII e XIX. No século I Andrômaco, médico do imperador romano Nerón, melhorou a fórmula do mithridatium, ampliando o número de seus ingredientes e incluindo a carne de víbora. A composição da triaca de Andrômaco ou triaca magna ficou recolhida em um poema composto pelo próprio Andrômaco.

irmã Laodice, com quem se casou. Plínio o Velho, no *Naturalis História*, faz referência a sua habilidade para os idiomas. No entanto, a lenda mais conhecida é a de sua resistência aos venenos: numa tentativa por proteger-se de possíveis envenenamentos, costumava experimentar os efeitos dos tóxicos com delinquentes presos e consigo mesmo, procurando um antídoto que o mantivesse a salvo de possíveis tentativas de assassinato. Conta-se que isso teria encontrado em sua invenção, o mitridato, mistura de substâncias vegetais e animais. Segundo narra Apiano, em *História romana*, “quando foi derrotado por Pompeu, Mitridates VI tentou se suicidar ingerindo veneno para evitar sua captura pelo romanos, mas ao estar imunizado deveu recorrer a um de seus oficiais para que lhe provocasse a morte a espada”. Aulio Cornelio Celso, enciclopedista romano do século I a. C., registrou em sua obra *De Medicina* a composição do *Mitridato* ou *Mithridatium*: “Contém balsamita 1,66 gramas, cálamo 20 gramas, hypericum, borracha arábica, sagapenum, sumo de acácia, íris ilirio, cardamomo, 8 gramas da cada um; anís 12 gramas, nardo gálico (Valeriana), raiz de genciana e folhas secas de rosa, 16 gramas da cada um, gotas de amapola e salsa, 17 gramas da cada um, cássia, saxifraga, discórdia, pimenta longa, 20,66 gramas da cada, storax (resina de liquidambar) 21 gramas; castóreo, olíbano, suco de *Cytinus hypocistis*, mirra e opopanax, 24 gramas da cada; folhas de *Malabathrum*, 24 gramas; flor de junco redondo, resina de trementina, gálbano, sementes de zanahoria de Creta, 24,66 gramas da cada; nardo e bálsamo da Meca, 25 gramas da cada; carteira de pastor, 25 gramas; raiz de ruibarbo, 28 gramas; açafraão, gengibre, canela, 29 gramas de cada. Tudo isto se macera e se verte em mel. Contra o envenenamento, uma porção do tamanho de uma almendra dissolve-se em vinho. Em outras afecções, uma quantidade do tamanho de uma judia é suficiente.”

Idade Média

A medicina árabe prosperou intensamente durante a Idade Média, bem como a alquimia, que acelerou depois o desenvolvimento da química, guardando conexão com o avanço de práticas laboratoriais. Foram muitos os estudiosos árabes, de diferentes regiões, no norte da África e na península Ibérica, que estiveram pesquisando as propriedades tóxicas de plantas e outros produtos. Por justiça, faça-se referência ao *Tratado dos venenos*, de Maimônides.

No ocidente Cristão surgem muitos escritos de naturalistas e escritos médicos tendo por foco os venenos. Destacam-se as obras de Arnau de Vilanova e de Pietro d’Abano. Há notícias das primeiras atividades periciais e começa a ganhar consistência o desenvolvimento do tratamento das intoxicações.

O nome campeão de citações, quando se quer trazer alguma erudição à história da Toxicologia, é, sem dúvida, o do suíço Paracelsus. Este era, de fato, o pseudônimo de Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, que viveu de 1493 a 1541. *Paracelsus* significa superior a Celsus, o grande médico romano. Quando Paracelsus postulou que a diferença entre o que cura e o que envenena é a dose, fixou referenciais teóricos para a toxicologia como disciplina científica. Com isso, constituiu um novo domínio conceitual, rompendo com o senso comum e pondo de lado as “poções mágicas” populares de sua época.

No Renascimento muita novidade acontece. Um nome inolvidável é o dos Borgia, em Roma. Dioscórides é redescoberto e ganha comentários. Catarina de Médici e a corte dos Valois também asseguraram sua presença histórica.

No final desse período comparecem as contribuições do além atlântico, como os tóxicos de origem americana: o tabaco, a coca, o grupo dos alucinógenos.

Século XVII

Em consonância com o que acontece no panorama filosófico e científico europeu, despontam os primeiros sinais de uma abordagem científica para o assunto. Ganham celebridade os grandes episódios de envenenamento. Vale referir a história da marquesa de Brinvillier, a de Cathérine Voisin, dentre outras.

Século XVIII

Dessa época em diante a relação de contribuições começa a se tornar bem vasta. Já no início ganham menção o texto de Richard Mead e a obra de Bernardo Ramazzini, com o início da Toxicologia Ocupacional. Posteriormente, surgem autores na Alemanha, Itália, França, Inglaterra. Karl Wilhelm Scheele escreve sua obra. Aparecem os estudos sobre o

saturnismo. Fontana estuda venenos de serpentes (ele é considerado um dos “fundadores” da Toxicologia Moderna). Magendie introduz a estriçnina, o iodeto, o brometo e o ópio. Plenck conduz a determinação de agentes tóxicos em tecidos para comprovar a causa de envenenamentos (é o início da Toxicologia Forense). Accum aplica a Química Analítica para detecção de contaminantes em alimentos e medicamentos. Orfila publica o *Tratado de Toxicologia* e estuda as lesões produzidas por tóxicos em tecidos de autópsia, associando-as à análise química.

Século XIX

A Toxicologia se configura como ciência moderna por conta de todas as transformações contundentes que se davam no viver e no pensar da Europa daquela época, sobretudo com os caminhos que o desenvolvimento da química ia abrindo, por exemplo, com o isolamento dos alcalóides. Assim, a Toxicologia não se limitou a constatar os efeitos tóxicos. Procurou também descobrir e compreender os mecanismos de ação das substâncias tóxicas. Passou de descritiva e analítica para experimental.

Adquirem corpo a orientação médico legal e a orientação da toxicologia clínico ocupacional. Na Alemanha fortalece-se o aspecto da toxicologia analítica. A Inglaterra contribuirá por meio das obras de Alfred Taylor, Robert Christison, Charles Trackrah (A Toxicologia Industrial), James Marsh. Claude Bernard estuda o mecanismo de ação do curare e introduz o conceito de toxicidade em órgãos-alvo. Erlich estuda mecanismos de ação de vários agentes tóxicos (toxicodinâmica) e de fármacos (farmacodinâmica) e acena com a teoria de receptores.

Muitos são os grandes processos por envenenamento que se registram: o caso de Marie Capele ou Madame Lafarge (1840), o processo do conde Visard de Bocarmé (1850), o processo do doutor Couty de La Pommerais (1863), o caso do General Gibbone (1870).

É nesse século também que se firma a Toxicologia Industrial e que ocorre o crescimento das adições: por ópio, por cannabis, por álcool e por coca. Da mesma forma, como mostraremos adiante,

as pesquisas para guerra química registram forte impulso.

Linha do tempo – O Presente: Século XX – a Toxicologia atual

Com o crescimento exponencial da indústria química, de síntese química (como acontece com fármacos, alimentos – conservantes, corantes, flavorizantes... –, e produtos agrícolas – inseticidas, herbicidas...), mais e mais se estabelece a Toxicologia Industrial, ou Ocupacional. Surge também uma Toxicologia de guerra bem como ganha impulso a toxicologia voltada a compreender a contaminação química ambiental. Outro ponto característico desse século é o do risco toxicológico dos medicamentos. Aliás, a bem da verdade, poderíamos dizer que na história da Toxicologia o século XX assiste à chegada e consolidação de todo arcabouço da análise de risco toxicológico e suas notáveis aplicações em defesa da vida e da ética.

Acontecem grandes episódios tóxicos, seja por uso de medicamentos não devidamente avaliados, seja em decorrência de acidentes com vazamentos e derrames de produtos químicos. A drogadição⁷ torna-se um problema de dimensões ciclópicas e escala planetária, incluindo-se agora os psicofármacos, as drogas de síntese, o ressurgimento da coca.

Após 1960, a Toxicologia envereda definitivamente pelo estudo de segurança e risco do uso de substâncias (por exemplo, surgem os protocolos para os testes de carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade), surge a obrigatoriedade de estudos de toxicidade de medicamentos antes do devido registro para uso, e surge, também, a base para o controle regulatório de outras substâncias, como aditivos de alimentos, domissanitários, praguicidas, etc.

Nos domínios da Ecotoxicologia vale que dois marcos iniciais sejam registrados: em 1960 a *Water Quality Act* (EUA), que traz padrões de qualidade das águas e de proteção dos ecossistemas aquáticos; e, em 1969, o memorável professor René Truhaut com *estudo dos efeitos nocivos das substâncias químicas sobre os ecossistemas*.

⁷ Drogadição é toda e qualquer modalidade de adição química por parte de um ser humano ou a alguma droga (substância química) ou à superveniente interação entre drogas (substâncias químicas), que seja causada ou precipitada por complexo de fatores genéticos, bio-farmacológicos e sociais, incluídos os econômico-políticos.

Por tudo isso, o século XX é também o da institucionalização definitiva da Toxicologia e da consolidação de seu aparato operacional:

- quanto a marcos legais – legislações específicas ou aquelas que utilizam o fato e o conhecimento toxicológico e introduzem o uso legal de padrões e limites;
- quanto ao dispositivo científico – o próprio conteúdo seguramente científico da Toxicologia, sua língua e seus códigos, sua hermenêutica e sua semiótica, as muitas revistas científicas especializadas nos diferentes aspectos da Toxicologia, os Congressos nacionais e mundiais nos mais diferentes temas da Toxicologia;
- quanto ao desenvolvimento do conhecimento toxicológico – o ensino formal da disciplina em cursos de graduação e pós-graduação, a pesquisa toxicológica consolidando o método toxicológico, toda a vasta literatura especializada, a formação de toxicólogos;
- quanto ao exercício da profissão – o trabalho do toxicólogo, de franca característica multidisciplinar e, portanto, pluriprofissional.

Uma visão do futuro

Mesmo pelo pouco que se abordou até aqui já se pode perceber que a Toxicologia é uma ciência “visceral” para a humanidade. Quero dizer com isso que ela está inscrita no DNA do ser humano. Se a vida é uma grande engenharia química, bioquímica mais precisamente, e se toda substância química pode manifestar seu potencial tóxico, então, enquanto houver no planeta vida como a conhecemos haverá o fato toxicológico e a necessidade do conhecimento em toxicologia.

Claro está que o grau de necessidade desse conhecimento e de sua aplicação varia em função dos aspectos quali-quantitativos do arsenal de produtos e substâncias químicas que nós empregamos em nossas atividades profissionais, domésticas, recreativas, sociais, etc.

Assim, o estilo de vida das sociedades e suas tendências determinam a importância da Toxicologia e suas áreas de aplicação.

O mundo da pós-modernidade, com seu consumismo exacerbado, a larga produção

de resíduos, a intensa contaminação química e degradação dos ambientes, o pesado consumo de drogas e de medicamentos, a crescente artificialização dos alimentos, e prováveis conseqüências, como as alterações climáticas, tem sido, mais do que qualquer outra época, um forte criador de necessidades no conhecimento e no “mercado toxicológico”.

Este mundo e seu protagonista, o bichinho homem, tão bem mostrados e dissecados em diferentes ângulos por autores de vulto como, dentre outros, Zygmunt Bauman, Robert Reich, Gilles Deleuze, Félix Guattari, Jean-François Lyotard, Jean Baudrillard, parece encaminhar-se para uma hecatombe tóxica. Por isso, num ritmo vertiginoso, associada a muitas outras ciências, vai a Toxicologia, sempre com dotações orçamentárias tímidas, tentando, heroicamente, orientar e aliviar o homem dos riscos toxicológicos a que se submete, voluntariamente ou não. Cumpre, portanto, mencionarmos as seguintes tendências como sendo as constituintes de um cenário futuro para o esforço e as conquistas toxicológicas.

A valoração mercadológica de bens guiada por um Toxic Index

Enreda-se a Toxicologia com a Economia, como não poderia deixar de ser. O estabelecimento de um *Toxic Index* para processos fabris ou plantas ou sítios industriais gera um indiscutível valor econômico associado, uma forma de agregação ou desagregação de valor. Assim, é de se supor que procedimentos produtivos que tenham associado a si um índice geral de risco tóxico elevado terão depreciação de seu valor econômico, de suas ações e elevação de seus seguros. Pelejar por um *Toxic Index* sempre menor deve ser a meta tecnológica e estratégica das empresas que verdadeiramente apresentam responsabilidade socioambiental e têm compromisso real com seus acionistas. O *Toxic Index* revela o passivo tóxico da empresa e deve ser componente fundamental das filosofias de responsabilidade empresarial, como, por exemplo, o *Responsible Care*.

Limites e padrões em Toxicologia

Por um longo caminho, que pertenceu também ao desenvolvimento geral das demais ciências da química e da saúde, chegamos à atual Toxicologia, a qual na compreensão abalizada de Ted Loomis

“(…) is approached as the study of the effects of chemicals on biologic systems, with emphasis on the mechanisms of harmful effects of chemicals and the conditions under which harmful effects occur.”⁸

É esse estudo dos efeitos perigosos de agentes tóxicos sobre sistemas biológicos, bem caracterizadas as condições específicas de exposição e o tipo de ser vivo exposto, tem adquirido, no passar dos anos, uma variada gama de aplicações e de interesses, o que se confunde e mutuamente influencia as próprias áreas de evolução da Toxicologia. Ora, tais relações constituem o coração da moderna Toxicologia, e derivam, de um lado, dos cuidadosos protocolos experimentais e/ou epidemiológicos e, de outra parte, da parafernália de considerações matemáticas e estatísticas possíveis e aplicáveis. A velha Toxicologia, que começou nas mais primevas eras, da pacienciosa observação diária, caso a caso, pelo hominídeo ancestral daquilo que ele podia ou não comer, tornou-se, milênios depois, talvez a mais *matematizada* das ciências após a própria família das matemáticas e a mais interconectada, com suas obrigatórias conexões com muitos e tantos outros campos do saber.

Nossa Toxicologia fez, assim, por merecer o dístico de “Ciência dos Limites”, o limite entendido como o grau máximo de exposição a que um ser vivo pode se submeter sem que disso decorra, salvo melhor juízo, prejuízo para sua saúde. O melhor juízo fica por conta do permanente e revisor avanço dos conhecimentos científicos toxicológicos que tanto e tanto têm derrubado limites até então assumidos como seguros.

E a grande questão lançada por esse perito domínio estabelecido pelo estudo das relações dose-efeito e dose-resposta para um determinado agente tóxico, frente a uma espécie (a humana, por exemplo) e numa escala pré-determinada de doses, é que podem ser estabelecidos critérios de aceitabilidade ou tolerância à exposição. Mas isso não é bom?, indagaria precipitadamente o estudante interessado, mas afoito. Depende: pode ou não ser. Explica-se. Se conhecemos todo o vasto espectro da evolução da

severidade de um efeito nocivo principal de um dado agente químico à medida que as doses de exposição a ele vão aumentando para aquele indivíduo ou espécie, isto é bom na proporção em que esclarece a fenomenologia da exposição-intoxicação, em todas as suas fases, ajuda a decifrar o mecanismo de ação do agente, postula as possibilidades de reversão da intoxicação e sinaliza o ponto de não-retorno.

No entanto, e aí começa a questionar a filosofia em termos éticos e morais, a mesma tomografia computadorizada das relações dose-efeito e dose-resposta, vale dizer, o conhecimento da melhor toxicologia disponível para um dado agente químico (uma importante substância de uso industrial, por exemplo, porém de não desprezível toxicidade), pode ensejar o interesse de uso de tal conhecimento para que, sob um discurso sedutor e capcioso de segurança, se vá ao limite da exposição humana unicamente para que sejam garantidos certos processos industriais e os ganhos econômicos conseqüentes a ele atrelados.

Por isso, tem-nos acompanhado e afligido a indagação de se a Toxicologia é, de fato, modernamente falando, a Ciência dos Limites ou se, pelo seu mau uso, uso voltado apenas aos interesses utilitaristas do conhecimento científico, ela se transforma numa aliciadora da razão crítica e seduz pessoas para que se exponham. Estamos falando da ciência dos limites ou do limite da ciência, sob o ponto de vista ético e moral?⁹

Análise (Avaliação) de risco toxicológico

Mais do que nunca se trata de uma área interdisciplinar das ciências. Como já definido, é o “Processo de se estimar a associação entre a exposição a um agente químico ou físico e a incidência do desfecho adverso.”¹⁰

Enfim, a Análise de Risco (AR), em que pese seu ferramental próprio e complexo, matemático e computacional além de toxicológico, domínio de uns poucos especialistas, nada mais é do que uma maneira de se organizar a informação científica atual e disponível para subsidiar decisões. Que decisões?

⁸ Loomis, Ted A., Hayes, A. Wallace. (ed.) Loomis's essentials of toxicology. 4th ed. Academic Press, London, 1996, 282 p. A citação está no Capítulo 1: Introdução, Escopo e Princípios, p. 3. Esse livro de Loomis e Hayes talvez seja um dos mais competentes e agradáveis de toda a literatura toxicológica.

⁹ Azevedo, F.A. Toxicologia – a Ciência dos Limites e o Limite da Ciência. Revinter - Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, V.2, N.3, Jul/Out 2009. p. 64-72. (<http://www.intertox.com.br/documentos/v2n3/rev-v02-n03-07.pdf>)

¹⁰ A Small Dose of Risk Assessment – An Introduction To Risk Assessment – Risk Management and Precautionary Principle: http://www.asmalldoseof.org/toxicology/risk_assessment.php acesso em 28/08/2010.

Decisões de uso ou não de processos, de lançamento ou não de produtos, de fixação ou não de limites e padrões legais, de autorização ou não de licenças. E aqui invocamos novamente a questão ética fundamental antes mencionada da fronteira tênue entre o que é ser a Ciência dos Limites e onde se coloca o limite da ciência.

São partes ou etapas da estrutura da AR: (i) a precisa (meticulosa) definição do problema e seu contexto; (ii) a análise dos riscos associados ao problema; (iii) a análise das opções conhecidas (disponíveis) para se minimizar (mitigar) o risco; (iv) a escolha da opção (se existir); (v) a ação corretora (seu planejamento e execução); (vi) a avaliação dos resultados da ação.

A AR leva necessariamente às atitudes de Gerenciamento de Risco, que envolvem decisões (individuais) que contrabalançam o risco, reduzindo-o, e os recursos para sua implementação. O objetivo sempre é identificar e lidar primeiro com os piores riscos, desde que controláveis.

Assim, peça chave em todo o processo é a **identificação do perigo**. É importante o julgamento da força das evidências, o exame da qualidade dos dados, as diretrizes sobre o peso de diferentes tipos de dados (por exemplo, homem > animal, *in vivo* > *in vitro*). Devem ser considerados os dados positivos e negativos. No caso dos agentes químicos potencialmente tóxicos joga papel fundamental a avaliação dose-resposta da relação agente-organismo vivo, incorporando-se todo o arsenal matemático do planejamento e tratamento de dados.

São características fundamentais da exposição: (i) o quanto de um toxicante atinge o indivíduo; (ii) o quanto chega ao órgão alvo; (iii) como o toxicante atinge o indivíduo; (iv) quanto tempo dura a exposição; (v) quão frequente é a exposição; (vi) quantas pessoas estão expostas.

A caracterização perfeita do risco se dará pela caracterização perfeita da exposição, pelo conhecimento intrínseco da relação dose-resposta em seus aspectos quali e quantitativos, pois o que se obterá ao final é qual a quantidade de risco associada a cada quantidade de exposição (a exposição com suas características específicas é que determinará a dose absorvida).

A quantificação do risco toxicológico nos

dará a “dose segura”, que é a quantidade da substância que pode ser ingerida/inalada/absorvida pela pele (incluindo subpopulações suscetíveis), diariamente, sem observação de efeito adverso. A quantificação do risco mede a probabilidade da substância estar segura na forma de uso permitido e avaliado à luz dos estudos atuais.

A AR e o gerenciamento do risco, conjuntamente, são imprescindíveis para se fazer a proteção da saúde pública e a do meio ambiente.

É preciso lembrar que na AR partimos de pressupostos e *defaults*. Pressupostos são usados para assegurar que o risco não é subestimado. *Default* é palavra da língua inglesa, originalmente do jargão jurídico, que significa “na falta de”, “na ausência de”, “inadimplente”. São princípios dos defaults: (i) proteger a saúde pública; (ii) assegurar a validade científica dos dados; (iii) minimizar erros sérios na estimativa do risco; (iv) maximizar os incentivos para a pesquisa; (v) garantir confiabilidade, de forma ordenada e previsível. Os defaults não são arbitrários. Geralmente se baseiam em dados e consenso científico, em estudos publicados, observação empírica, extrapolação a partir de observações relacionadas e teoria científica. Não são locais ou químicos específicos. Geralmente passam por *peer review* (revisão por pares) e são identificados na caracterização do risco. Os defaults são reexaminados quando mais dados tornam-se disponíveis e quando as metodologias são otimizadas.

Eis uma das mais sensíveis e importantes facetas da AR nos dias atuais: a questão ambiental. Podemos nos referir a uma Análise de Risco Ecológico, ou melhor até, Ecotoxicológico, para o caso do lançamento e da poluição ambiental (ar, águas, solos) por produtos químicos. Quando olhamos para a natureza, para o meio ambiente e sua ecologia, e olhamos com o olhar do toxicólogo treinado, não podemos deixar de imediatamente traçar o paralelo entre a fisiologia animal e aquela ambiental, a toxicologia, por exemplo, humana e a do meio ambiente. Nesse diapasão podemos claramente enxergar e entender para os agentes químicos lançados abertamente as expressões ecotoxicidade, uma ecotoxicocinética e uma ecotoxicodinâmica. O ambiente agredido pelo lançamento desmedido de um poluente químico poderá estar ecointoxicado. Tudo isso aponta em direção a uma Ecotoxicologia, termo cunhado

pelo grande e memorável professor francês René Truhaut. Compreender os comportamentos cinético e dinâmico dos agentes químicos nos ecossistemas, seus impactos danosos e as doenças que ocasionam, a severidade dessas doenças frente às concentrações dos poluentes, o dano propagado e magnificado nas cadeias alimentares, o desfazimento de teias ecológicas e suas conseqüências, é um pouco daquilo que forma o objeto da Ecotoxicologia, seguramente um dos aspectos mais notáveis de nossa Toxicologia no presente e no futuro (a não ser que o *Homo sapiens* pare de poluir...).

Na análise das situações de contaminação química ambiental e seus reflexos ecotóxicos deve-se proceder a uma detalhada e honesta formulação do problema, que envolve, além de outros pontos (i) a definição dos estressores; (ii) a avaliação dos *endpoints*; (iii) o modelo conceitual; (iv) o plano de análise (que caracteriza a exposição e seus efeitos ecológicos, caracteriza o risco, sumariza a informação e descreve e informa o risco).

A preocupação com a contaminação química planetária não é recente, embora não tenha logrado êxito efetivo de minimização. Talvez porque seja uma preocupação ainda de uns poucos ou até de muitos, mas muitos que não têm poder – nem político nem econômico. No plano da diplomacia e do politicamente correto, contudo, os princípios da Convenção de Aarhus¹¹ somados ao Protocolo de Kiev¹², do qual o Brasil é signatário, resultaram na criação de programas nacionais e transnacionais de registro da emissão e transferência de poluentes. Em boa hora isso está se dando no Brasil, pelas mãos do Ministério do Meio Ambiente, que vai a um passo de implantar nacionalmente o RETP – *Registro de Emissão e Transferência de Poluentes*, que tornará obrigatório por parte das empresas que usam ou produzem produtos químicos a mensuração e declaração anual de suas possíveis emissões. O registro será público, no computador central do IBAMA, e será divulgado abertamente à sociedade por meio do Portal do RETP. A intenção é de se construir séries históricas anuais de emissão total no país, por regiões, estados, municípios, dos poluentes relacionados na lista oficial. Com isso, intenta a autoridade internacional que, com o tempo,

se tenha o balanço da emissão anual de poluentes, por continente e país.

Outro ponto digno de nota, já como medida prática de gerenciamento de risco e da informação, é o que se refere aos sistemas REACH e GHS. O REACH (do inglês *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances*), adotado pela Comunidade Européia, altera o ônus da prova: agora, a indústria, e não mais o governo, passa a ser responsável pela segurança das substâncias químicas colocadas no mercado. Assim, as substâncias sem informação não têm mercado na Europa. Essa nova realidade acaba gerando um grande e presente campo de trabalho para os toxicólogos. GHS é o acrônimo para *The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals* (Sistema Harmonizado Globalmente para a Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos). Trata-se de abordagem lógica e abrangente para: (i) a definição dos perigos dos produtos químicos; (ii) a criação de processos de classificação que usem os dados disponíveis sobre os produtos químicos que são comparados a critérios de perigo já definidos, e (iii) a comunicação da informação de perigo em rótulos e FISPQ (Fichas de Informação de Segurança para Produtos Químicos).

Merece que sublinhemos, ainda que de passagem, a questão da persistência dos riscos na mente popular e na literatura. Aliás, essa bem pode ser uma fonte, como ponto de partida, para a obtenção de conhecimento relativo a certas situações reais ou históricas de exposição a ameaças. Como demonstraram grandes psicanalistas, tudo cabe na dimensão da mente humana, e o conhecimento que nela se acumula é não só ancestral, imaginário, coletivo, como também orientador. A boa literatura, de uma ou outra forma, sempre mergulha na alma humana e dela extrai fatos e verdades, pondo-os à luz. Nada melhor, portanto, do que estarmos atentos a ambas: a mente popular e a boa literatura. Frisar ainda que, na mente, os fatos estabelecidos tendem a implantar impérios e são de difícil remoção, mesmo quando improcedentes e incorretos: quererá alguma das senhoras toxicólogas ou dos senhores toxicólogos sair aí na calçada e convencer o primeiro transeunte de que leite e manga não formam uma mistura

¹¹ A Convenção da UNECE sobre Acesso à Informação, Participação do Público no Processo de Tomada de Decisão e Acesso à Justiça em Matéria de Ambiente (Convenção de Aarhus) foi adotada em 25 de junho de 1998, na cidade dinamarquesa de Aarhus, durante a 4ª Conferência Ministerial "Ambiente para a Europa". Entrou em vigor em 30 de outubro de 2001, concluído o processo de ratificação por 16 países membros da UNECE e pela União Europeia, conforme previsto no Artº 20º.

¹² Assinado em 21 de maio de 2003, numa reunião das Partes à Convenção de Espoo (sobre AIA), realizada em Kiev, obriga as empresas a divulgarem relatórios anuais sobre o destino dos seus resíduos.

explosiva?...

Para encerrar essa abordagem sobre AR, suas relevância e dimensão contemporâneas, há que se lembrar um pouco da Toxicologia Experimental, entendida como a realização de testes e ensaios toxicológicos de forma planejada, controlada e reproduzível, com animais, vegetais e tecidos biológicos, e os estudos de relação atividade-estrutura (*Structure Activity Relationships*, SAR) e EcoSAR. São esses, também, dois segmentos de crescimento em disparada por conta da invasão de produtos químicos com que temos vivido e dos novos que se quer introduzir para uso.

Toxicologia Genética e Toxicologia Genômica

Trata-se de uma exploração avançada da Toxicologia nas áreas da (toxicologia) genética e (tóxico)genômica, com ênfase especial em processos de mutagênese e de carcinogênese ambiental, avaliação do risco e aplicações práticas, tanto na área de medicamentos quanto de alimentos, sem esquecer dos contaminantes ambientais. Uma de suas bases são os ensaios de curta-duração e seu poder preditivo para detecção de atividade cancerígena. Outra, são os ensaios de mutagênese em ratos transgênicos, com pesquisa dos mecanismos de ação e de novos modelos transgênicos com inativação de genes de reparação de DNA ou de outros genes críticos do câncer. Estuda-se, também, a determinação de polimorfismos genéticos, haplotipos e modelos associados à previsão de susceptibilidade individual para doença oncológica.

A Toxicologia Genética tem foco nos genotóxicos ambientais, sua absorção, distribuição, metabolismo, excreção e efeitos no genoma, e avaliação do risco envolvido. Entre suas aplicações destacamos: diagnóstico de doenças genéticas, vigilância da terapêutica, desenvolvimento de novos fármacos, autorização de introdução no mercado de novos medicamentos de uso humano e veterinário e de aditivos alimentares.

Nos Estados Unidos, o Instituto Nacional de Ciências de Saúde Ambiental (*National Institute of Environmental Health Sciences*, NIEHS), criou o Centro Nacional para Toxicogenômicos (*National Center for Toxicogenomics*, NCT). O Centro tem a finalidade de coordenar esforços de pesquisa internacional no desenvolvimento do campo dos toxicogenômicos, que pretende elucidar como o genoma inteiro está envolvido na resposta biológica

dos organismos expostos a toxicantes/estressores ambientais, combinando a informação dos estudos em escala genômica do perfil dos mRNAs (por análise de micro arrays), do perfil protéico da célula ou do tecido como um todo (proteômico), da suscetibilidade genética e dos modelos computacionais para entender o papel das interações gene-meio ambiente nas doenças. O NCT orienta uma estratégia unificada, tem uma base de dados pública e implementa a infraestrutura de informática necessária para promover o desenvolvimento da área toxicogenômica. O NIEHS volta especial atenção à área toxicogenômica para a aplicação na prevenção de doenças relacionadas com o ambiente. Já o objetivo principal do NCT é usar as metodologias e a informação da ciência genômica para melhorar significativamente o entendimento da resposta biológica básica dos toxicantes/estressores ambientais.¹³

Outro ponto notável é o referente à nanobiotecnologia, com a utilização de sistemas à nanoescala para caracterização molecular – nanodiagnóstico, e a utilização de sistemas de base nanotecnológica para a análise de ácidos nucleicos – DNA (análise de mutações e SNPs; detecção de organismos patogênicos) e RNA (estudos de expressão gênica).

A Toxicologia como uma verdadeira Ciência Social

A Toxicologia, como Ciência, com uma epistemologia definida e consolidada, caracteriza-se por apresentar um conteúdo extremamente dinâmico, que evolui e se retroalimenta incessantemente. Esse conteúdo dinâmico, por suas velocidade e vastidão, e pela natureza dos assuntos toxicológicos, sempre tão viva e intensamente relacionada com interesses concretos das sociedades, tem forte e permanente tendência centrífuga. Noutras palavras, a Toxicologia é uma ciência de sólida base conceitual, com método definido e finalidade explícita, que se gera em seus próprios recônditos poéticos, mas que ao se fazer se dirige para fora, centrifugamente, de maneira instantânea e automática, tal é o grau de pertinência prática de seus achados e da aplicabilidade imediata de seu conhecimento.

Outro aspecto cabal da importância e utilidade do conhecimento toxicológico concerne a suas visão

¹³ National Toxicology Program. NIEHS National Center for Toxicogenomics. NTP Update, p.10, March. 2001.

e utilidade extremamente preventivas. Deveras, quanto mais se acumula o conhecimento toxicológico em todas as áreas da Toxicologia, quanto mais se desvendam os encadeamentos causais, mais e mais se adquire bases para posturas e atitudes preventivas em relação à exposição a agentes tóxicos e seus efeitos. Mestre nesse particular é então a antes discutida análise (ou avaliação) de risco toxicológico.

Ao lado dos dois anteriores, um terceiro marco da Toxicologia é, sem dúvida, sua multidisciplinaridade. Se já em seu passado remoto ela era assim, associando química, alquimia, farmácia e medicina, mais ainda o é nos tempos atuais. E por ser o conhecimento toxicológico pleno um múltiplo de disciplinas, o exercício prático desse conhecimento só poderia ser multiprofissional também. Nesse sentido, a Toxicologia é democrática, talvez a mais democrática de todas as ciências, e profissionalmente inclusiva. Concorrem para seu êxito, dentre outros, o farmacêutico, o farmacêutico-bioquímico, o médico, o biomédico, o veterinário, o químico, o engenheiro químico, o nutricionista, o biólogo, o ecólogo, o agrônomo, o engenheiro ambiental, o psicólogo, o antropólogo, o cientista social, o estatístico, o matemático.

Por esses três pontos assinalados é que percebemos a Toxicologia como uma ciência de fortíssimo apelo social, a ponto de se poder vê-la como uma ciência sempre da moda e de glamouroso apelo.

Guerras químicas

Todavia, só para estabelecer o contradito ao que acabei de afirmar, enfoquemos agora a terrível questão da Guerra Química. Recordemo-nos que estamos abordando o cenário de futuros para a Toxicologia e para o uso do conhecimento toxicológico. Óbvio está que aplicar conhecimento toxicológico para desenvolvimento de armas químicas é condenável, é abominável, é execrável. Mas que o fazem o fazem, e cada vez mais.

A Guerra Química talvez seja tão antiga quanto a própria história das guerras na humanidade, afinal, mesmo a palavra toxikón, como já explicamos no início, tem a ver com isso. Para que se tenha uma rápida idéia, em 600 a. C. atenienses envenenam, com raiz de heléboro, um rio cujas águas eram usadas para

potabilidade por seu oponente; em 200 a. C. Cartago derrota um inimigo ao deixar para trás tonéis de vinho contaminados com mandrágora, raiz que produz sono narcótico. É do ano de 1675 a data da assinatura, em Estrasburgo, de acordo Franco-Germânico proibindo o uso de balas envenenadas. Depois, em 1874, a Convenção de Bruxelas é adaptada numa tentativa de se fazer estancar o uso de armas envenenadas e, em 1899, a Conferência Internacional de paz, em Haia, estabelece acordo mundial declarando ilegal o uso de projéteis com gases venenosos.

No século XIX surge a Guerra Química moderna: bombas incendiárias de arsênico que liberavam nuvens de fumaça tóxica nas linhas inimigas e os soldados atingidos tinham morte horrível, algumas horas após a inalação, com espasmos musculares, vômitos intensos e colapso cardiovascular.

Na Primeira Guerra Mundial, 1914-1918, o exército germânico bombardeia forças britânicas, na Neuve-Chapelle, com clorossulfonato de dianisidina; ataca forças russas com brometo de xilila; e, em 22 de abril de 1915, duas horas antes do pôr do sol, alemães com roupas protetoras lançam 200 toneladas de latas de gás cloro contra as trincheiras francesas. Resultado: mais de 5 mil soldados mortos por asfixia.

A partir daí o circo dos horrores se intensifica e diversifica, e não cabe aqui a morbidez de detalhá-lo.

Mas vale ressaltar que, em 29 de abril de 1997, foi ratificada a *Convenção para a Proibição de Armas Químicas*. Segundo a Convenção, existem cinco classes de agentes de Guerra Química: (i) agentes neurotóxicos, (ii) agentes vesicantes e levisita; (iii) agentes sanguíneos; (iv) agentes sufocantes; (v) toxinas.

Apesar disso, há atualmente, em escala mundial, um intenso esforço de dezenas de países para produção de armas químicas. Segundo a Agência Central de Inteligência dos EUA (CIA – *Central Intelligence Agency*), mais de vinte países estão desenvolvendo ou já possuem armas químicas, dentre eles: China, Coreia do Norte, Cuba, Egito, Estados Unidos, Índia, Irã, Iraque, Paquistão, Síria.

Entre 6 e 23 de maio de 1997, durante a Primeira Conferência dos Estados-Partes da *Convenção para a Proibição de Armas Químicas* (Cpaq), realizada em

Haia, Holanda, com 167 países signatários, inclusive o Brasil, foi criada a *Organização para Proibição de Armas Químicas* (Opaq). Seu objetivo é proibir o desenvolvimento, produção, estocagem e emprego das armas químicas, bem como o uso de gases tóxicos e métodos biológicos em guerra. A exceção é a utilização de gás lacrimogênio para conter revoltas e tumultos, medida considerada pacificadora.

Mas – e sempre há um mas – em outubro de 2002, com relutância, o Pentágono confessa a realização de testes a céu aberto sobre embarcações no Pacífico e sobre o Alasca, o Havaí, a Flórida e Maryland, de 1962 a 1973. A finalidade, desenvolver defesas contra armas como sarin e VX.

Neste tópico falei, até esse ponto, de guerra química no sentido bélico propriamente dito, isto é, o de confronto entre países ou povos. No entanto, há uma outra destruidora e letal guerra química (e por isso coloquei no plural o título do item), cujo teatro de operações está em todos os países, em praticamente todas as cidades do planeta. Trata-se da drogadição, do uso ilícito de substâncias ou produtos químicos, tão intensamente explorado pelo mundo do crime. O crime organizado, que empresaria o narcotráfico, está conseguindo desconstruir a humanidade e seu projeto humano. Pessoas, famílias e comunidades, como sabemos, ficam reduzidas a menos de nada, posto que não só perdem saúde e bens materiais, porém, mais grave, perdem a própria condição humana, tão demorada e arduamente construída pela natureza. Essa realidade, verdadeira e globalizada, é um fato social e condiciona, também, uma vasta frente de trabalho em Toxicologia, principalmente no que concerne ao estudo e tipificação das conseqüências do uso para a saúde, as alterações no organismo, as formas físicas de tratamento para os distúrbios orgânicos, e as pesquisas laboratoriais para identificação e quantificação dos produtos utilizados.

O risco das catástrofes – a Toxicologia e as mudanças climáticas

Senhoras e senhores, acreditem-me, já há oportunidade para uma **cosmotoxicologia**. Trata-se do estudo da influência de fatores tanto cosmológicos como meteorológicos (tormentas, borrascas),

fenológicos (manchas solares, eclipses), geológicos (terremotos), etc., sobre a toxicidade das substâncias químicas, por diferentes mecanismos. O assunto é objeto de foco específico, por exemplo, no *Capítulo 8. Fatores que modificam a toxicidade*, do magnífico livro de Manuel Repetto Jiménez e Guillermo Repetto Kuhn¹⁴, no qual, ao lado da **Cronotoxicologia**, ocupa várias páginas.

O que se deu, por exemplo, na semana passada (agosto de 2010), em boa parte do Sudeste e Sul do Brasil, e na cidade de São Paulo em particular? Predominância de temperaturas elevadas, na marca dos 30 graus, e umidade do ar muito baixa, inferior a 20 por cento. Consequência? Um registrado e grande aumento na morbi-mortalidade por causas respiratórias, sobretudo entre os segmentos mais suscetíveis da população, como crianças, idosos e os já portadores de deficiências respiratórias e cárdio-respiratórias. O mecanismo tem duas vias: numa, tais condições climáticas favorecem o acúmulo de poluentes da atmosfera com elevação de suas concentrações; noutra, a baixa umidade do ar inalado prejudica a fisiologia respiratória, expondo muito mais a todos nós aos agressores ambientais. Fica, então, fundada a relação, desde muito cedo intuitivamente percebida, entre fatores e condições climatológicas e toxicidade de poluentes químicos. Aliás, não é por outro motivo que tão zelosa e cuidadosamente controlamos em nossos laboratórios experimentais a temperatura, a umidade, os fotoperíodos, etc. Ademais, desde um ponto de vista um pouco mais filosófico e transcendental, reconhecer essas inexoráveis relações entre fatores cosmológicos, geológicos, e outros, e as boas fisiologia e toxicologia, nos traz o benefício de explicitar nosso status humano, biológico e limitado, obedecentes que devemos ser das regras da natureza e suas máximas. Uma das mazelas que vivemos hoje, adquirida com o cientificismo da modernidade, é a desbiologização de nossa essência e a crença de que construiremos e viveremos num mundo artificial, muito conveniente ao consumismo supercapitalista. Tolice estapafúrdia.

O incremento da precisão analítica – a Toxicologia Analítica

A Toxicologia Analítica labuta com a detecção

¹⁴ Manuel Repetto Jiménez, Guillermo Repetto Kuhn. *Toxicología Fundamental*. 4ª. ed. Barcelona: Diaz de Santos, 2009. p. 354-363. (ISBN: 978-84-7978-898-8)

do agente tóxico ou com a determinação de algum parâmetro relacionado à exposição. Ela processa a análise de fluidos e matrizes, como: fluidos orgânicos, alimentos, ar, água, solo, sedimentos. Tem por objetivo reconhecer, diagnosticar e/ou prevenir intoxicações.

Um laboratório de Toxicologia Analítica (ou Análises Toxicológicas) pode, por exemplo, estar preferencialmente voltado para a área forense (ocorrências policiais/legais), ou para o monitoramento terapêutico (determinação de fármacos em material biológico, correções de doses, efeitos adversos), ou para o monitoramento biológico e químico (exposições ocupacionais e ambientais), ou para o controle antidopagem (competições esportivas), ou para o diagnóstico de intoxicações agudas ou crônicas, ou para a vigilância da farmacodependência (drogas psicoativas).

Hoje, os métodos analíticos são cada vez mais exatos, precisos e sensíveis, e requerem domínio da análise instrumental. Por isso, um laboratório de Toxicologia Analítica, seja com a finalidade que for de aplicação do conhecimento toxicológico, solicita a atuação de profissionais de diversas formações não só nos diferentes escopos da própria Toxicologia como também oriundos de distintas graduações, sobremaneira Farmácia e Química.

Assim, as análises toxicológicas constituem, indubitavelmente, um campo de permanente avanço e largo horizonte para a Toxicologia e sua prática profissional tanto pelos aspectos de demanda da própria informação toxicológica e sua aplicação prática, orientadora ou legal, como, ainda, pelo fato de a inovação tecnológica pela eletrônica, pela óptica, pela informática e pela nanotecnologia, abrirem possibilidades analíticas inimagináveis de realização, comparação, checagem, registro, divulgação e informação instantâneas, etc.

A Toxicologia como tema de Saúde Pública

Por tudo que se mostrou, a Toxicologia ganha ares definitivos de ferramenta de Saúde Pública. Não se percebe como seria possível ensinar ou fazer Saúde Pública sem um profundo envolvimento da Toxicologia e, principalmente, de seu casamento estável e duradouro com a Epidemiologia, formando o que muitos denominam de Tóxico-epidemiologia.

No campo da Toxicologia Ambiental, que se

é toxicologia é também um dos aspectos centrais da Saúde Pública, as exposições de grupos populacionais a poluentes químicos, via compartimentos ambientais, tende sempre a adquirir caráter crônico, isto é, de longa duração, de forma insidiosa, que é o contrário da espalhafatosa exposição aguda com intoxicação já aparente. A principal característica da exposição crônica é ser silenciosa – aliás, nome tão bem escolhido por Rachel Carson em seu emblemático livro *Primavera Silenciosa*, de 1962.

Mas também no que respeita aos medicamentos, alimentos e mesmo à questão da dependência e drogadição, por serem temas centrais de preocupação em Saúde Pública, ou pelo menos nas políticas de Saúde Pública competentes, a Toxicologia se faz presente, constituindo-se em insumo para formulações de estratégias e decisões.

As Ciências Toxicológicas

Esta ciência original, a Toxicologia, mercê da amplitude do desenvolvimento químico e econômico da humanidade, segmentou-se em muitos campos distintos e, também, diferentes formas de realização, a tal ponto de agora podermos falar em ciências toxicológicas, especialidades diversas conforme suas ópticas e protocolos, mas todas com a genealogia comum daquele estudo dos efeitos tóxicos (isto é, da intoxicação) de uma substância química, consoante os ditames das relações dose-efeito e dose-resposta.

E como fatos e resultados são produzidos por seres humanos, os avanços do conhecimento e sua qualidade dependem do capital humano disponível e preparado, quanto ao Brasil urge que se dê uma palavra relativamente ao ensino da Toxicologia. Parece que ainda prevalece entre nós a disciplina Toxicologia, em algumas versões, obrigatória apenas no currículo mínimo do farmacêutico. Em outras formações profissionais ou ela é optativa, ou está na grade de cursos de pós-graduação, ou simplesmente não existe. É bandeira muito antiga, minha pessoalmente, de todos nós que aqui nos encontramos, da Sociedade Brasileira de Toxicologia, o ensino obrigatório da matéria em quase todas as formações da área de saúde, além, obviamente, de suas noções fundamentais nos cursos de química e de engenharia química. Devemos prosseguir incansavelmente nesse apostolado, cujo intuito final é aumentar os níveis de segurança das populações em seu indispensável embate com os produtos químicos. Mas, além do

espraiamento do ensino obrigatório da Toxicologia a todas essas formações acadêmicas apontadas, é imperioso ainda que se discuta e avalie de que forma a Toxicologia está sendo ensinada, principalmente quanto à gênese do conhecimento toxicológico, aos modelos técnico-políticos de predição, avaliação e gerenciamento do risco, em todas as suas áreas, e à questão indissociável da discussão ética da aplicação do conhecimento toxicológico. Um bom começo para o debate, no caso específico dos cursos de Farmácia, que trazem a Toxicologia e as Análises Toxicológicas em seu bojo profissional, é o cuidadoso e verossímil artigo do professor Eustáquio Borges, de análise do currículo educacional do farmacêutico, recentemente publicado.¹⁵

Conclusão

Senhoras e senhores, estamos todos reunidos numa elegante e merecida cerimônia que celebra de forma nobre o trigésimo aniversário do respeitado CIAVE. Nisso também está presente – e a vemos – a linha do tempo. Há trinta anos nascia o Centro, com a mesma energia de hoje ainda presente, pelas mãos, corações e cérebros de alguns toxicólogos, tendo à frente entusiastas como o professor **Eustáquio Linhares Borges**, o médico **Luiz Augusto Galvão**, a sempre ímpar e querida doutora **Daisy Schwab Rodrigues**, o próprio doutor **Daniel Santos Rebouças**, que, segundo me narrou, foi da turma do primeiro curso, e desde então se apaixonou pela atividade e hoje é o competente Diretor do Centro. Quantos profissionais nele não se formaram ao longo desse tempo, como o doutor **Juscelino Neri**, e quantos não foram os cursos de preparação zelosamente organizados e conduzidos por Daisy e pela doutora **Ana Teles**? Eis uma página

real e valorosa da história da Toxicologia no Brasil. Naquele início, quantos centros existiriam? Lembrome apenas dos de São Paulo e Rio Grande do Sul. Hoje devem ser quase quarenta pelo país, segundo consta na página da Sociedade Brasileira de Toxicologia¹⁶, e nessa evolução também representou papel marcante o CIAVE, sempre interagindo com os demais e tornando-se modelo e referência para os mais novos.

De que forma eu poderia arrematar essa atabalhoada fala? Talvez seja mais simples do que pareça, salvaguardada a questão do mérito: onde há o ser humano que somos e conhecemos, há e haverá a química e, portanto, há e haverá a Toxicologia. É simples, mas não simplista. Enquanto crescer e se diversificar a produção industrial, enquanto crescer o consumo e crescerem as atividades e práticas humanas, haverá o risco toxicológico – e toda a ciência que disso deriva, procurando desmascará-lo e controlá-lo. A Toxicologia, como outras áreas da saúde, traz uma contradição interessante em si: seu êxito significa a desapareção da causa, isto é, do risco e da doença tóxica. O mais elevado sentimento de todo toxicólogo ético e sério só pode ser querer ficar desempregado..., não por conta de falta de oportunidades, ou de políticas públicas honestas que as produzam, mas por falta do fato toxicológico. Seguras serão as sociedades em que não houver o risco tóxico. Como estamos muito longe disso, e parece que cada vez mais nos afastamos desse bem-desejado Nirvana, vai nossa Toxicologia ganhando musculatura, ganhando projeção, ganhando até o noticiário diário, em todas as suas áreas. Como me foi pedido, eu destaquei dentre muitas aquelas que me parecem mais efervescentes nesse futuro que começa hoje.

Muito obrigado

¹⁵ Borges, Eustáquio Linhares. Ensino Farmacêutico: Uma Reflexão Crítica e Suas Possibilidades no Brasil do Século XXI. Revinter - Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, V.3, N.1 Nov/Fev 2010.

(http://www.intertox.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=291&Itemid=169&lang=br)

¹⁶ Centros de Toxicologia: http://www.sbtox.org.br/pages/item02.php?menu_id=20 acesso em 28/08/2010.