Seizi Oga
Márcia Maria de A.Camargo
José Antonio de O. Batistuzzo

FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA

5ª edição

Atheneu



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

FUNDAMENTOS DE
TOXICOLOGIA

5ª Edição

Editores
Seizi Oga
Márcia Maria de Almeida Camargo
José Antonio de Oliveira Batistuzzo

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2021

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Avanhandava, 126 – 8º andar
Tel.: (11)2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21)3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

PRODUÇÃO EDITORIAL/CAPA: Equipe Atheneu
DIAGRAMAÇÃO: Know-How Editoração Eletrônica

Sem autorização escrita, nenhuma parte do livro poderá, de forma alguma, ser reproduzida (seja por fotocópia, microfilme ou outro método), nem ser adaptada, reproduzida ou distribuída mediante aplicação de sistemas eletrônicos, estando o infrator sujeito às penalidades previstas no Código Penal, a saber: reclusão de um a quatro anos.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

O28f
5. ed.

Oga, Seizi
Fundamentos de toxicologia / Seizi Oga, Márcia Maria de Almeida Camargo, José Antonio de Oliveira Batistuzzo. - 5. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2021. Atheneu, 2021.

848p. : il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-216-4

1. Toxicologia. I. Camargo, Márcia Maria de Almeida. II. Batistuzzo, José Antonio de Oliveira. III. Título.

21-71148 CDD: 615.9
CDU: 615.9

Leandra Felix da Cruz Candido – Bibliotecária – CRB-7/6135

20/05/2021 21/05/2021

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O.
Fundamentos de Toxicologia – 5ª edição

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2021.

PARTE 1

BASES DA TOXICOLOGIA

1

Introdução à Toxicologia

Seizi Oga
Maria Elisa Pereira Bastos de Siqueira

CONTEÚDO DESTE CAPÍTULO

- História
- Conceitos básicos
- Relação da Toxicologia com outras ciências
- Divisão e finalidades da Toxicologia
- Áreas de atuação
- Bibliografia

HISTÓRIA

A história da Toxicologia acompanha a própria história da civilização, pois, desde a época mais remota, o homem possuía conhecimento sobre os efeitos tóxicos de venenos animais e uma variedade de plantas tóxicas. Assim, apesar da falta de registros nos primórdios da humanidade, a Toxicologia é uma das ciências práticas mais antigas. O poder aniquilador de venenos era, frequentemente, utilizado como instrumento de caça ou como arma contra os inimigos.

Um dos documentos mais antigos, o Papiro de Ebers (1500 a.C.), de origem egípcia, registra uma lista de cerca de 800 ingredientes ativos, incluindo metais do tipo chumbo e cobre, venenos de animais e diversos vegetais tóxicos. Hippocrates (460-364 a.C.), Theophrastus (370-287 a.C.), Dioscorides (40--90 d.C.), entre outros, contribuíram muito para a identificação de novos agentes tóxicos e terapêuticos.

Na antiguidade, o veneno foi muito utilizado com fins políticos. Provavelmente, o caso mais conhecido do uso de veneno em execuções do Estado foi o de Sócrates (470-399 a.C.), condenado à morte pela ingestão de extrato de cicuta.

A primeira classificação de venenos, em animais, vegetais e minerais, deve-se a Dioscorides, médico grego que trabalhava na corte do imperador romano Nero. O ópio, a cicuta, o acônito e os *Digitalis* estavam entre os agentes tóxicos obtidos do reino vegetal, enquanto os venenos de víboras, sapos e salamandras representavam os agentes do reino animal. Entre as substâncias de origem mineral, citavam-se o arsênio, o chumbo, o cobre e o antimônio. Dioscorides recomendava o uso de eméticos em casos de envenenamento e as ventosas nas picadas de cobras.

Mitridates (120-63 a.C.), provavelmente, foi o primeiro a realizar experiências toxicológicas. O rei do Ponto, no século II a.C., temendo ser envenenado, testava em seus escravos vários tipos de venenos, na tentativa de encontrar seus antídotos. De seus experimentos resultou o *Mithridaticum*, uma mistura que continha basicamente gordura de víbora e enxofre e era utilizada como tônico e poderoso antídoto. O raciocínio que conduzia seus atos era simples: a gordura de víbora, por exemplo, era tida como dotada de ação protetora, uma vez que o animal era resistente ao próprio veneno. O termo *mitridático* designava o fenômeno de tolerância adquirida. A mistura resistiu ao tempo, com algumas alterações na sua composição e, ainda na Idade Média, era utilizada com o nome de *Theriacum*.

Nicandro (204-135 a.C.) relata a ação de muitos venenos em seus 2 poemas intitulados *Theric* e *Alexipharmaca*, descrevendo a toxicidade deles e o antidotismo. A raiz do *heléboro* foi citada como agente terapêutico no tratamento da loucura e como veneno de flechas. As plantas pertencentes à família *Solanaceae*, particularmente o estramônio e a beladona, foram designadas *mandrágoras*.

Em Roma, o uso indiscriminado de venenos ganhou proporções epidêmicas durante o século IV a.C. e este uso em larga escala prosseguiu até que Sulla elaborou a *Lex Cornelia* (cerca de 82 a.C.), que parece ter sido a primeira lei para punir os envenenadores.

A Toxicologia evoluiu lentamente e mesmo nos séculos XVII e XVIII os métodos de estudo eram muito empíricos.

Avicena (Abu Ali Husain ibn Abdullah ibn Sina) (980-1037) deu sua contribuição à Toxicologia com as discussões sobre mecanismos de ação de venenos, incluindo neurotoxicidade e efeitos metabólicos. Ele recomendava a pedra de bezoar (concreções biliares de bode) como antídoto e preventivo de doenças. A eficácia dessa pedra foi testada por Paré, com a permissão do rei Carlos IX, em um pobre prisioneiro condenado à morte, que recebeu concomitantemente o bicloreto de mercúrio e o antídoto universal. A vítima acabou morrendo após terrível sofrimento.

As pedras preciosas, igualmente, eram tidas como excelentes antídotos. Às pedras de maior valor era atribuído maior efeito curativo. Assim, a ametista era indicada para intoxicações por bebidas alcoólicas e o topázio na prevenção de morte súbita.

Durante o obscurantismo científico da Idade Média e até os primórdios do Renascimento, os envenenamentos eram aceitos pela sociedade europeia como risco "normal" da vida cotidiana. Entretanto, alguns conhecimentos científicos em Toxicologia foram gerados pelos árabes. Assim, a Medicina árabe desenvolveu métodos químicos – destilação, sublimação e cristalização – para a preparação de extratos medicamentosos, aplicados também aos venenos. Um médico expoente dessa época foi Maimonides (Moses ben Maimon) (1135-1204), que escreveu um tratado, *Poisons and their Antidotes,* sobre o tratamento de envenenamento por cobras, insetos e cachorros loucos, chamando a atenção para o efeito protetor do leite, da manteiga e das gorduras, ao retardar a absorção intestinal de venenos.

No início do Renascimento, tornou-se comum o uso de veneno, na Itália, com finalidade criminosa. Nessa época, destaca-se madame Toffana, que preparava cosméticos à base de arsênio. Na França, a marquesa de Brinvilliers foi uma das mais conhecidas envenenadoras, testando suas "receitas" e anotando seus efeitos, eficácia, locais mais atingidos etc. La Voisine (Catherine Deshayes) "trabalhava" como envenenadora, comercializando seus serviços. Luís XIV estabeleceu, então, uma comissão judicial especial para punir envenenadores, a Chambre Ardente, que teve um expressivo papel na diminuição do uso do veneno com finalidade criminosa.

Uma figura de grande importância na Medicina, assim como na História da Ciência, Paracelsus (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim) (1493-1541), desenvolveu estudos e ideias, revolucionários na época, envolvendo a Farmacologia, a Toxicologia e a Terapêutica. Vários de seus princípios permanecem ainda válidos, principalmente seu postulado mais conhecido: "todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja um veneno. A dose correta diferencia o veneno do remédio". Ainda que a nocividade do trabalho em minas de extração de metais tenha sido descrita antes (Ellenbog, 1480), o trabalho de Paracelsus, publicado em 1567, *On the miner's sickness and other diseases of miners,* foi o estudo mais completo até então realizado em Toxicologia Ocupacional, não apenas já citando a sintomatologia e o tratamento, mas discorrendo sobre a prevenção de doenças associadas ao trabalho. Estudos nessa área foram posteriormente desenvolvidos por Bernardino Ramazzini, que em 1700 publicou o livro *Discourse on the diseases of workers*, marcando o início do desenvolvimento da Medicina e da Toxicologia Ocupacional.

Estudos realizados com venenos de serpentes por Fontana (1720-1805) valeram-lhe o título de fundador da Toxicologia Moderna. Outros cientistas, como Magendie, Orfila, Caventou e Bernard contribuíram de maneira extraordinária para o progresso da Toxicologia Mecanística, com seus estudos por métodos científicos e sistemáticos.

Magendie (1783-1855), médico e fisiologista experimental, demonstrou o funcionamento de nervos espinhais, estudou o fluxo sanguíneo e os fenômenos de deglutição e vômito. Introduziu a estricnina, o iodeto, o brometo e o ópio na Medicina. Descreveu os mecanismos de ação da estricnina e da emetina, incluindo a dinâmica de movimento através de membranas. Seu mais famoso discípulo, Claude Bernard (1813-1878), iniciou a carreira como seu assistente e com ele estudou a fisiologia normal e patológica. Sua grande contribuição à Toxicologia foi a introdução do conceito de toxicidade de substâncias em órgãos-alvo; o estudo do *curare* (veneno de flechas), desenvolvido por Bernard, permitiu o esclarecimento de seu mecanismo de ação sobre a placa terminal de músculos estriados e sua aplicação em pacientes durante a anestesia cirúrgica.

Dando sequência aos trabalhos de Bernard, Rognetta (1800-1857) descreveu os mecanismos de ação de vários agentes tóxicos, especialmente do arsênio.

Igualmente, Ehrlich (1854-1915) teve atuação destacada no cenário científico, pela sua dedicação ao estudo dos mecanismos de ação de agentes tóxicos (toxicodinâmica) e de fármacos (farmacodinâmica). Propôs a teoria em que as substâncias ativas teriam no organismo pontos específicos de ataque, ou regiões mais sensíveis dos tecidos, onde ocorreriam as interações químico-biológicas. Ele identificou posteriormente vários receptores e se tornou o fundador da teoria de receptores.

Algumas técnicas analíticas foram introduzidas na Toxicologia por Joseph Jacob Plenck (1739-1807), para identificar e quantificar os agentes tóxicos em tecidos, na tentativa de comprovar as causas de envenenamentos. Portanto, da aplicação de método analítico em Toxicologia surge a Toxicologia Forense.

A obra escrita por Mathieu Orfila (1787-1853), *Traitè de toxicologie*, realça a importância da combinação de Toxicologia Forense, Clínica e Química Analítica. Foi o primeiro toxicologista a usar, sistematicamente, material de autópsia e análise química como prova legal de envenenamentos. Em suas experiências, Orfila administrava doses conhecidas de agentes tóxicos em animais e observava cuidadosamente os efeitos produzidos, examinando, em seguida, os órgãos e efetuando análise dos agentes em diferentes tecidos e fluidos. A observação da variação dos efeitos, bem como do nível alcançado nos tecidos, em função da dose, permitiu-lhe concluir que os agentes tóxicos são absorvidos pelo trato gastrointestinal. Suas investigações possibilitaram ainda relacionar certos sintomas com as lesões específicas causadas em tecidos.

Frederick Accum (1769-1838) foi o pioneiro na aplicação da Química Analítica para a detecção de contaminantes em alimentos e preparações farmacêuticas.

O século XX caracterizou-se pelo grande avanço tecnológico no campo da síntese química. Milhares de novos compostos foram sintetizados para diversos fins, como farmacêuticos (fármacos, excipientes), alimentares (conservantes, corantes, flavorizantes) e agrícolas (praguicidas, herbicidas). O contato do homem com esses agentes tem provocado inúmeros casos de intoxicação. Em 1937, houve morte de centenas de pacientes

tratados com sulfanilamida. A intoxicação foi causada pelo solvente, dietilenoglicol, utilizado na preparação do elixir de sulfanilamida. No final da década de 1950, várias crianças foram vítimas de grave acidente ocorrido pela utilização de talidomida pelas mulheres no período de gestação. A talidomida é potencialmente teratogênica aos fetos, principalmente nos primeiros meses de desenvolvimento. Muitos casos de doenças severas e mortes foram reportados no Japão (Minamata e Niigata) nas décadas de 1960 e 1970 envolvendo a ingestão de peixes contaminados com metilmercúrio, em função da contaminação das águas por uma fábrica que lançava resíduos industriais não tratados contendo este elemento.

O número crescente de intoxicações decorrentes do uso indevido ou da ingestão acidental de produtos químicos se tornou preocupante e ocasionou a criação dos centros de informação, controle e assistência toxicológica, o primeiro em Chicago em 1930 no Saint Luke's Hospital. Hoje amplamente implantados em inúmeros países, sendo o primeiro do Brasil no Hospital das Clínicas na cidade de São Paulo, em 1971.

Após a Segunda Guerra Mundial, a Toxicologia experimentou notável desenvolvimento, principalmente a partir da década de 1960, deixando de ser a ciência envolvida apenas com o aspecto forense. Hoje a ênfase é voltada à avaliação de segurança e risco na utilização de substâncias químicas, como também à aplicação de dados gerados em estudos toxicológicos como base para o controle regulatório de substâncias químicas no alimento, no ambiente, nos locais de trabalho, entre outros. Os estudos da carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, assim como os aspectos preventivos, preditivos e comportamentais de substâncias químicas, são alguns exemplos de tópicos da Toxicologia Contemporânea.

O grande desenvolvimento desta ciência e de profissionais atuando na área da Toxicologia no século passado acarretaram a criação de numerosas sociedades e organizações científicas dedicadas a ela, como a *Society of Toxicology* (SOT), fundada em 1961, a *American Academy of Clinical Toxicology* em 1968, a *Society of Forensic Toxicology* em 1970, a *Société Française de Toxicologie* (SFT) em 1974 e a *International Union of Toxicology* (IUTOX) em 1977, que reúne diversas associações representativas dos 6 continentes, entre muitas outras. No Brasil, foi fundada em 1972 a Sociedade Brasileira de Toxicologia (SBTox), da qual fazem parte profissionais, docentes, empresas e organizações ligados à Toxicologia.

As autoridades governamentais de vários países decidiram tornar obrigatórios os testes de toxicidade de todos os medicamentos, previamente ao seu registro junto aos órgãos competentes. No Brasil, a Resolução n. 1/1988 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) estabeleceu normas a serem seguidas para os ensaios pré-clínicos e clínicos. A obrigatoriedade de ensaios toxicológicos é hoje válida também para as substâncias pertencentes a outras categorias, como praguicidas, domissanitários e aditivos alimentares, com as quais o homem entra em contato como usuário ou durante o processo de fabricação; sua regulamentação é feita principalmente pelo Ministério da Saúde, pelo Ministério da Agricultura e pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama).

No século XXI, novas técnicas e tecnologias têm sido usadas para o desenvolvimento da Toxicologia; assim, após o sequenciamento do genoma humano e de outras espécies, está sendo introduzido o uso de novos modelos animais que apresentam ortólogos de genes humanos nos estudos de toxicidade, como a *Drosophila melanogaster*. Outros que podem ser citados são os estudos de toxicidade de nanomateriais (*nanotoxicity*). O programa *Toxicology in the 21st century* (Tox21) é um programa colaborativo entre diversas entidades norte-americanas que têm por objetivo desenvolver métodos de avaliação toxicológica mais rápidos e eficientes. Um dos desafios é avaliar a toxicidade de misturas, situação comum na exposição humana a xenobióticos, uma vez que a maioria dos testes avalia apenas substâncias químicas isoladas.

Assim, a Toxicologia é hoje uma verdadeira ciência social, cujo estudo visa propor maneiras seguras de se expor às substâncias químicas, permitindo que o homem se beneficie das conquistas da atual era tecnológica. Alcançar este objetivo demanda tempo, trabalho e estudos colaborativos, mas pode ser alcançado se olharmos para o futuro e aprendermos com o passado.

CONCEITOS BÁSICOS

A Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo, sob condições específicas de exposição. A palavra é derivada da forma latinizada do termo grego *toxicon* que significa "veneno de flecha". Assim, é a ciência que investiga experimentalmente a ocorrência, a natureza, a incidência, os mecanismos e os fatores de risco dos efeitos deletérios de agentes químicos. A Toxicologia tradicionalmente estuda os efeitos nocivos de substâncias químicas, porém é aceito por diversos pesquisadores e órgãos internacionais, como a SOT, que o estudo de outros agentes, como os físicos (p. ex., as radiações) e de substâncias originadas de organismos biológicos (p. ex., veneno de serpentes) devem também ser considerados no campo da Toxicologia, assim como os efeitos nocivos sobre ecossistemas. Nesta publicação existem capítulos específicos dedicados a estes aspectos.

Os efeitos tóxicos variam desde os considerados leves, como a irritação dos olhos, até respostas mais sérias, como o dano hepático ou renal, podendo ser tão graves quanto a incapacitação permanente de um órgão, como a cirrose ou o câncer.

De fato, é difícil conceituar efeito nocivo, isto é, a partir de que ponto determinado efeito biológico passa a ser considerado *nocivo*. De acordo com a *National Academy of Sciences*, um efeito é considerado nocivo se:

- ao ser produzido numa exposição prolongada resulte em transtornos da capacidade funcional e/ou da capacidade do organismo em compensar nova sobrecarga;
- diminui perceptivelmente a capacidade do organismo de manter sua homeostasia, quer sejam efeitos reversíveis ou irreversíveis;
- aumenta a suscetibilidade aos efeitos indesejáveis de outros fatores ambientais, como os químicos, os físicos, os biológicos ou os sociais.

Entende-se por agente tóxico ou toxicante a entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente uma função ou ocasionando a morte, sob certas condições de exposição. Veneno é hoje um termo de uso popular

utilizado para designar a substância química ou a mistura de substâncias químicas que provoca a intoxicação ou a morte com baixas doses. Segundo alguns autores, este termo é reservado, especificamente, para designar substâncias provenientes de animais, nos quais teriam importantes funções de autodefesa ou de predação, como é o caso do veneno de cobra, de abelha etc.

Não existe uma maneira simples de classificar os agentes tóxicos de modo a abranger todo o espectro de seus efeitos. As mais usuais são: de acordo com seu estado físico (gases, poeiras, líquidos etc.), estabilidade/reatividade (explosivos, corrosivos, inflamáveis etc.), mecanismo de ação (disruptores endócrinos, inibidores do ciclo de Krebs etc.), usos (praguicidas, solventes, aditivos etc.), estrutura química (hidrocarbonetos aromáticos, aminas e derivados etc.), órgão/sistema alvo da ação nociva (hepatóxicos, nefrotóxicos etc.), comportamento analítico dos toxicantes (voláteis, orgânicos fixos, metais etc.), usos (aditivos, praguicidas, solventes etc.), entre outros critérios. Assim, para elaborar um programa de estudo desta ciência diversas entradas por diferentes critérios de classificação são geralmente utilizadas.

O conceito de toxicante envolve um aspecto quantitativo e outro qualitativo. O toxicante no aspecto quantitativo significa que praticamente toda substância, perigosa em certas doses, pode ser desprovida de perigo em doses muito baixas; por exemplo, o cloreto de vinila é um potente hepatotóxico em doses elevadas, é um carcinógeno em exposição prolongada a baixas doses e, aparentemente, desprovido de efeito nocivo em doses muito baixas. No aspecto qualitativo, pode-se considerar que uma substância nociva para uma espécie ou linhagem pode ser desprovida de perigo para outra espécie; por exemplo, o tetracloreto de carbono é altamente hepatotóxico para várias espécies, incluindo o homem, e relativamente seguro para frangos. Outras condições da exposição ao xenobiótico também interferem no aparecimento ou não do efeito nocivo, como a via de introdução, a duração, a frequência da exposição, entre outras.

Droga é toda substância, ou mistura de substâncias, capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, utilizada com ou sem intenção de benefício do organismo receptor. Difere do fármaco, pois este é descrito como toda substância de estrutura química definida, capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, em benefício do organismo receptor. Assim, a *Cannabis sativa* (maconha) seria uma droga e o seu principal constituinte psicoativo, o $^{9}\Delta$ – tetraidrocanabinol, um fármaco. Entretanto, a palavra *droga* tem aceitação popular para designar fármacos, medicamentos, matéria-prima de medicamentos e toxicantes.

Antídoto é um agente capaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias. O antagonismo pode ser químico (p. ex., quelantes que se ligam a íons de metais pesados), disposicional (p. ex., uso de carvão ativado para diminuir a absorção de um toxicante introduzido por via oral), funcional (p. ex., vasopressores para mitigar a queda de pressão arterial provocada por agentes tóxicos) ou de receptor (p. ex., uso de atropina na intoxicação por praguicidas organofosforados). Apesar de sua grande importância no tratamento das intoxicações, a disponibilidade de antídotos é limitada e, para a maioria dos toxicantes, apenas tratamentos sintomáticos são utilizados.

A propriedade de agentes tóxicos de promoverem injúrias às estruturas biológicas, por meio de interações físico-químicas, é chamada toxicidade. Portanto, a toxicidade é a capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. Raramente pode ser definida como um evento molecular único; preferentemente, envolve uma cascata de eventos, que se iniciam com a exposição, seguida de distribuição e biotransformação, terminando em interações com macromoléculas (como o DNA ou proteínas) e na expressão de um *end point* para o efeito nocivo. Essa sequência pode ser atenuada por excreção e reparo. A medida da toxicidade é complexa, pode ser aguda ou crônica e variar de um órgão para outro, assim também de acordo com idade, genética, gênero, dieta, condição fisiológica ou estado de saúde do organismo. O fator mais importante na toxicidade maior ou menor de uma substância química, em humanos, é a variação genética, em oposto aos animais de experimentação, em que esse fator pode ser controlado. Assim, a medida simples da dose letal 50% (DL_{50}) é altamente dependente do controle rigoroso das variáveis.

Ação tóxica é a maneira pela qual um agente tóxico exerce sua atividade sobre as estruturas teciduais. Toxicidade deve ser diferenciada de *risco*, termo que traduz a probabilidade estatística de uma substância química provocar efeitos nocivos em condições definidas de exposição. Assim, uma substância pode apresentar elevada toxicidade (avaliada pelo teste da DL_{50}) e baixo risco, isto é, baixa probabilidade de causar intoxicações nas condições em que é utilizada.

A intoxicação é a manifestação dos efeitos tóxicos. É um processo patológico causado por substâncias químicas endógenas ou exógenas e caracterizado por desequilíbrio fisiológico, em consequência das alterações bioquímicas no organismo. Esse processo é evidenciado por sinais e sintomas ou mediante exames laboratoriais.

Xenobiótico é o termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo. Agentes poluentes da atmosfera e metais do tipo chumbo e mercúrio são xenobióticos, desde que não possuam papel fisiológico conhecido. Em Toxicologia também é considerada xenobiótico a substância química estranha *quantitativamente* ao organismo, como o manganês, elemento normalmente presente e necessário ao organismo, que em condições de exposição elevada pode provocar intoxicação grave, às vezes irreversível, em trabalhadores.

Dependendo das condições de exposição, toda substância pode agir como toxicante, causando efeito nocivo ao ser vivo. Inclusive, todos os medicamentos possuem, em menor ou maior grau, propriedades tóxicas, provocando efeitos adversos, sendo a dose um dos fatores preponderantes que determinam a intoxicação. À medida que se aumenta a dose, os efeitos adversos dos medicamentos se acentuam.

Os complexos eventos envolvidos na intoxicação, desde a exposição do organismo ao toxicante até o aparecimento de sinais e sintomas, podem ser desdobrados, para fins didáticos, em 4 fases, ditas fases de intoxicação.

a) **Fase de exposição** É a fase em que a superfície externa ou interna do organismo entra em contato com o toxicante. É importante considerar, nessa fase, a dose ou a concentração do xenobiótico, a via de introdução, a frequência e a duração da exposição, as propriedades físico-químicas das substâncias, assim como a suscetibilidade individual. Todos esses

fatores condicionam a *disponibilidade química* do xenobiótico, ou seja, a fração dele disponível para a absorção.

b) **Fase toxicocinética** Inclui todos os processos envolvidos na relação entre a absorção e a concentração do agente tóxico nos diferentes tecidos do organismo, por meio dos deslocamentos da substância no organismo. Intervêm nessa fase absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e os processos de excreção de substâncias químicas. As propriedades físico-químicas dos toxicantes determinam o grau de acesso aos órgãos-alvo, assim como a velocidade de sua eliminação do organismo. O balanço desses movimentos é o que condiciona a *biodisponibilidade* da substância.

c) **Fase toxicodinâmica** Compreende a interação entre as moléculas do toxicante e os sítios de ação, específicos ou não, dos órgãos e, consequentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático.

d) **Fase clínica** É a fase em que há evidências de sinais e sintomas, ou ainda alterações patológicas detectáveis mediante provas diagnósticas, caracterizando os efeitos nocivos provocados pela interação do toxicante com o organismo.

A Toxicologia visa, além de avaliar as lesões causadas no organismo por toxicantes, investigar os mecanismos envolvidos no processo. Procura também identificar e quantificar as substâncias tóxicas presentes nos fluidos biológicos e determinar seus níveis toleráveis no organismo. Esses conhecimentos, sem dúvida, são de fundamental importância na instituição de uma terapêutica segura de pacientes intoxicados e no estabelecimento de medidas que possam prevenir as intoxicações. O estudo dos mecanismos de ação tóxica é desenvolvido por meio de ensaios biológicos, utilizando diversas espécies animais e diferentes modelos experimentais.

▶ RELAÇÃO DA TOXICOLOGIA COM OUTRAS CIÊNCIAS

A Toxicologia é uma ciência muito eclética e contribui significativamente para o desenvolvimento de outras ciências e atividades humanas diversas. Também necessita de conhecimentos, métodos e conceitos de algumas ciências para sua atuação, como da Farmacologia, Química, Bioquímica, Patologia, Fisiologia, Epidemiologia, Imunologia, Ecologia, Biofísica, Genética, Psicologia, Matemática, Estatística, e, mais recentemente, da Biologia Molecular. Nos últimos anos, tem aumentado a importância das Ciências da Computação nos estudos toxicológicos, a fim de melhorar a precisão, segurança, eficiência, custos, assim como reduzir o uso de animais nestes estudos.

A sua contribuição é decisiva para o desenvolvimento das ciências, como a Medicina Forense, a Toxicologia Clínica, a Farmácia, a Farmacologia, a Saúde Pública e a Higiene Industrial. Também contribui para a Medicina Veterinária e alguns aspectos importantes da Agricultura, como no desenvolvimento e uso seguro de praguicidas. Nos anos mais recentes, sua contribuição para as ciências ambientais vem ganhando importância.

Métodos toxicológicos, tanto de análise dos agentes quanto de avaliação das lesões causadas em seres vivos, servem de importantes subsídios para a Farmacologia, que estuda especificamente os agentes terapêuticos e diagnósticos. Reciprocamente, os métodos farmacológicos são de utilidade na elucidação dos mecanismos de ação de agentes tóxicos. Portanto, há uma estreita relação entre a Toxicologia e a Farmacologia e muitas das áreas de atuação são comuns às duas especialidades.

▶ DIVISÃO E FINALIDADES DA TOXICOLOGIA

A Toxicologia abrange uma vasta área de conhecimentos, na qual atuam profissionais de diversas formações. Ela pode ser dividida, de acordo com os diferentes campos de trabalho, em Toxicologia Analítica ou Química, Toxicologia Clínica ou Médica e Toxicologia Experimental.

A Toxicologia Analítica trata da detecção do agente químico ou de algum outro parâmetro relacionado à exposição ao toxicante, em substratos como fluidos orgânicos, alimentos, água, ar, solo, entre outros, com o objetivo precípuo de *prevenir* ou *diagnosticar as intoxicações*. Busca métodos exatos, precisos, de sensibilidade adequada para a identificação inequívoca do toxicante, ou para observar alterações bioquímicas funcionais do organismo, fornecendo evidência objetiva da natureza e magnitude da exposição a um ou a um grupo de agentes. O domínio de química analítica e de instrumentação é de fundamental importância no exercício dessa modalidade. No *aspecto forense*, as análises toxicológicas são usadas na detecção e identificação de agentes tóxicos para fins médico-legais em material biológico ou em materiais diversos, como água, alimentos, medicamentos, drogas comercializadas no mercado ilícito, entre outras, envolvidas em procedimentos judiciais. Neste aspecto se insere o controle antidopagem, em que, mediante métodos analíticos apropriados, investiga-se a presença de substâncias cujo uso é vedado pela legislação esportiva. No Brasil, em 2015, entrou em vigor a Lei n. 13.103 que tornou obrigatório o exame toxicológico para obtenção ou renovação da Carteira Nacional de Habilitação para algumas categorias.

A Toxicologia Analítica é também importante no *monitoramento terapêutico* ou acompanhamento de pacientes submetidos ao tratamento prolongado com alguns tipos de medicamentos, especialmente os de baixo índice terapêutico, mediante determinação sistemática ou periódica do fármaco em material biológico, notadamente em plasma. O monitoramento visa efetuar correção de doses, se necessário, durante a farmacoterapia, para obtenção de eficácia terapêutica com ausência, ou baixo risco, de intoxicação. O *monitoramento da exposição ocupacional* às substâncias químicas é também aplicação das análises toxicológicas, podendo ser realizado em material biológico do trabalhador, por meio da detecção de toxicante, seus metabólitos ou qualquer alteração de parâmetros bioquímicos, ou no ambiente de trabalho, ambos objetivando a prevenção de intoxicações. O *diagnóstico laboratorial da intoxicação, aguda ou crônica*, representa uma importante ferramenta para o médico que atende o paciente, auxiliando-o na escolha do melhor tratamento e no acompanhamento do paciente intoxicado. Exames toxicológicos que visam o *controle da farmacodependência* em função do uso de drogas psicoativas, ilícitas ou não, vêm crescendo acentuadamente nos últimos anos, incluindo em ambientes de trabalho, constituindo outra importante aplicação das análises toxicológicas. Análises em outros substratos, como água, alimentos, ar, solo, entre outros, também são designadas de toxicológicas, desde que a finalidade seja a prevenção ou o diagnóstico de intoxicações.

O atendimento do paciente, para prevenir, avaliar, diagnosticar, prognosticar e tratar intoxicações é da competência dos profissionais médicos que se dedicam à Toxicologia Médica ou Clínica. O atendimento de animais, com as mesmas finalidades, é da competência de médicos veterinários especialistas nesta área. No Brasil, alguns dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT) oferecem atendimento hospitalar e laboratorial à população em geral.

A Toxicologia Experimental desenvolve estudos para a elucidação dos mecanismos de ação dos agentes tóxicos sobre o sistema biológico e para avaliação dos efeitos decorrentes dessa ação. A avaliação da toxicidade de substâncias é feita utilizando-se diferentes espécies animais, seguindo as rigorosas normas preconizadas pelos Órgãos Reguladores do país. O estudo dos efeitos nocivos causados por certos agentes do tipo praguicidas e herbicidas ao meio ambiente constitui uma modalidade da Toxicologia, a Ecotoxicologia. As agressões ecológicas por agentes tóxicos são avaliadas por meio de testes em algas, bactérias, dáfnias, abelhas, minhocas, peixes e outras espécies que integram a fauna e a flora de cada localidade.

As finalidades do estudo da Toxicologia, qualquer que seja o ramo considerado, são o *diagnóstico*, o *tratamento* e, principalmente, a *prevenção* das intoxicações.

ÁREAS DE ATUAÇÃO

No âmbito da Toxicologia, distinguem-se várias áreas de atuação, de acordo com a natureza do agente ou a maneira como este atinge o sistema biológico. Destacam-se, entre outras, as áreas de Toxicologia Ambiental, Ocupacional, de Alimentos, de Medicamentos e Cosméticos e Social.

A Toxicologia Ambiental é a área da Toxicologia em que se estudam os efeitos nocivos causados pela interação de agentes químicos contaminantes do ambiente – água, solo, ar – com os organismos humanos.

A Toxicologia Ocupacional dedica-se ao estudo dos efeitos nocivos produzidos pela interação dos agentes químicos presentes no ambiente *de trabalho* com os indivíduos a eles expostos.

A Toxicologia de Alimentos estuda os efeitos nocivos provocados por substâncias químicas presentes em alimentos, para definir as condições em que estes podem ser ingeridos sem causar danos ao organismo.

A Toxicologia de Medicamentos e Cosméticos é a área em que se estuda os efeitos nocivos produzidos pela interação de medicamentos ou cosméticos com o organismo, decorrentes de uso inadequado ou da suscetibilidade individual.

A Toxicologia Social estuda os efeitos nocivos decorrentes do uso não médico de drogas ou fármacos, causando prejuízo ao próprio indivíduo e à sociedade.

Em cada uma dessas áreas, vários aspectos da Toxicologia podem ser abordados, como o forense ou legal, o pediátrico, o econômico, o regulatório e mecanístico, o descritivo, o da toxicogenômica, o computacional, entre outros; muitas vezes um aspecto se sobrepõe a outro ou a outros.

A Toxicologia é uma ciência proeminentemente aplicada e que objetiva melhorar a qualidade de vida e a saúde do ambiente, sendo de inegável importância social no mundo contemporâneo. Seu campo de atuação expandiu enormemente nas últimas décadas, tornando-se uma ciência cujos conhecimentos são importantes para a tomada de decisões relativas à regulamentação de substâncias químicas que contribuem para garantir a sobrevivência do homem e do planeta. Seu conhecimento é indispensável ao trabalho dos profissionais que se dedicam tanto às áreas de ciências biológicas quanto às de exatas e humanas.

Em face da complexidade e da amplitude do campo da Toxicologia, faz-se sempre necessário um trabalho conjunto de profissionais com diferentes formações básicas na resolução de problemas que envolvam substâncias tóxicas.

BIBLIOGRAFIA

ALEKNUNES, L.M.; EATON, D.L. *Principles of Toxicology. In*: KLAASEN, C.D. *Casarett Doull´s Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 9.ed. New York: Mc Graw Hill, 2019. p. 25-64.

ARIENS, E.J.; SIMONIS, A.M.; OFFERMEIER, J. *Introduction to General Toxicology*. New York: Academic Press, 1976. p. 13-19.

CASTRO, J.A. Toxicologia Básica. Mecanismos de Toxicidad y Sus Aplicaciones. *Acta Bioq. Clin. Latinoamericana*, v.2, 1993. p. 197-206.

CHARBERLAIN, J. *Analysis of Drugs in Biological Fluids*. 2.ed. Boca Raton: CRC Press, 1995. 368p.

DE LUCIA, R.; PLANETA, C.S.; OLIVEIRA FILHO, RM. *Noções Básicas de Farmacologia*. *In*: DE LUCIA, R. *Farmacologia Integrada*. 5.ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 2014. p. 13-32.

EATON, D.L.; GALLAGHER, E.P.; VANDIVORT, T.C. *General Overview of Toxicology. In*: McQUEEN, C. *Comprehensive Toxicologyv*. v.1, 3.ed. New York: Elsevier, 2018. p. 3-58 (602 p).

FERNÍCOLA, N.A.G.; JANGE, P. *Nociones Basicas de Toxicologia*. Metepec: ECO/OPS, 1985. p. 3-7.

GUPTA, P.K. *Fundamentals of Toxicology: Essential Concepts and Application*. New York: Academic Press, 2016. p. 3-22

HODGSON, E. Introduction to Toxicology. *In*: HODGSON, E. *A Textbook of Modern Toxicology*. 4.ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. p. 3-14.

JAMES, R.C.; STEPHEN, M.R.; ROBERTS, S.M.; WILLIAMS, P.L. General Principles of Toxicology. *In*: JAMES, R.C.; WILLIAMS, P.L; ROBERTS, S.M. *Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications*. 3.ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2014. p. 1-28.

KENAKIN, T. *Pharmacologic Analysis of Drup-Receptor Interaction*. 2.ed. New York: Raven, 1993. 483p.

LEE, B. *History of Toxicology. In*: LEE, B.; KACEW, S.; KIM, H.S. *Lu´s Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs, and Risk Assessment*. 7.ed. Boca Raton: CRC Press, 2018. p. 3-22.

MÍDIO, A.C. *Glossário de Toxicologia*. São Paulo: Livraria Roca, 1992. 95 p.

MORAES, E.C.F.; SZNELWAR, R.B.; FERNÍCOLA, N.A.G.G. *Manual de Toxicologia Analítica*. São Paulo: Ed. Roca, 1991.

MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. *Introdução às Análises Toxicológicas. Em:* MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. *Toxicologia Analítica*. 2.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2016. p. 2-5.

TIMBRELL, J.A. *Introduction to Toxicology*. 3.ed. Philadelphia: Taylor & Francis, 2002, p. 1-17.

VEGA, P.V.; FLORENTINO, M.C.B.L. *Toxicologia de Alimentos*. México: Instituto Nacional de Salud Publica, 2000. p. 1-5.

WEXLER, P.; HAYES. A.N. *The Evolving Journey of Toxicology: a Historical Glimpse. In*: KLAASEN, C.D. *Casarett Doull´s Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 9.ed. New York: Mc Graw Hill Education, 2019. p. 3-23.

ZANINI, A.C.; OGA, S.; BATISTUZZO, J.A.O. *Farmacologia Aplicada*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. 890p.

ZBINDEN, G. *Progress in Toxicology*. v.2. New York: Springer-Verlag, 1976. 117p.