
PRINCÍPIOS E ÁREAS DA TOXICOLOGIA

MARCOS PASSAGLI

O presente capítulo visa a apresentar os objetivos e abrangência da toxicologia, tomada num contexto científico-político-social, na vida dos cidadãos de maneira geral e, em especial, na vida dos cientistas forenses e dos operadores do Direito. O conhecimento da toxicologia irá possibilitar a estes profissionais uma melhor aplicação no âmbito de sua atuação profissional.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo da história da humanidade, as drogas e fármacos foram usados em razão de seus efeitos benéficos e/ou desejados. Porém, existe um princípio básico enunciado ainda no século XIV por PARACELSUS, foi ele que definiu que a diferença entre o medicamento e o veneno encontra-se na dose.

A toxicologia hoje é a ciência que estuda os efeitos adversos de substâncias químicas, como drogas, fármacos e toxicantes sobre os organismos vivos.

Os efeitos benéficos potenciais dos fármacos tornaram-se melhor conhecidos após a introdução dos primeiros antibióticos, no período pós-Segunda Guerra Mundial. Entretanto, desde esta época, também já se conhecia a possibilidade de os fármacos/drogas produzirem graves reações adversas. Os primeiros estudos sobre mecanismos de toxicidade das substâncias químicas, e em especial dos medicamentos surgiram mais recentemente, e só a partir da década de 1960 os principais mecanismos de intoxicação foram descritos

Na história da farmacologia, um desastre terapêutico ainda é muito lembrado, e só a partir dele uma série de procedimentos em relação à segurança de uso de medicamentos foi criada na ciência moderna. O fato ocorreu no emprego de um promissor hipnótico e sedativo, a talidomida. Este novo medicamento usado durante a gravidez causou milhares de casos de focomelia (má-formação de membros) em fetos em desenvolvi-

mento e mortes. O mais significativo ainda é o fato de que uma revisão dos trabalhos experimentais realizados com a talidomida antes de sua comercialização revelou que os dados toxicológicos apresentados sobre ela foram insuficientes, mal interpretados ou errôneos. Vários casos aconteceram ao longo dos últimos anos, sendo recente a retirada do antiinflamatório a base de Cox-2-inibidor, que estava provocando danos à pacientes com problemas cardíacos e também acidentes vasculares cerebrais. A partir desta ação da farmacovigilância sanitária surgiu uma preocupação especial com demais coxibes inibidores seletivos da Cox-2, cujos estudos recentes indicaram que estes também têm efeitos colaterais danosos, como lesões cardiovasculares, sempre se associados ao uso por tempo prolongado e às altas doses dessa classe de drogas. É importante estarmos atentos a falsas informações.

É comum a circulação pela internet de e-mails falsos a respeito da presença de substâncias tóxicas em medicamentos e cosméticos. Os mais recentes alertam sobre a presença da substância fenilproponolamina em antigripais de uso muito comum no país. Porém, a substância está proibida desde novembro de 2000, por meio da Resolução – RDC nº 96, de 8 de novembro de 2000 da ANVISA. A determinação suspende como medida de segurança sanitária, a fabricação, distribuição, comercialização dos medicamentos que contenham em sua fórmula fenilproponolamina, isolada ou associada e seus sais.

Hoje e cada dia mais no mundo todo há uma consciência de que o uso dos medicamentos deve ser devidamente monitorado. E quanto mais rápido for diagnosticados efeitos adversos, menos danos serão causados. Existe no site da ANVISA um formulário que pode ser preenchido e enviado a agência relatando a suspeita de reação adversa de qualquer medicamento encontrado no mercado nacional. Hoje, sabe-se também que, devido à multidisciplinaridade das ciências toxicológicas, estas irão ocupar mais espaço na proteção da saúde e a vida dos indivíduos.

Desde então, a Toxicologia passou a ser encarada sob diferentes prismas, permitindo sua subdivisão em várias áreas afins; porém, na sua grande maioria, estas se encontram correlacionadas. A disciplina, para fins didáticos, pode ser dividida em várias grandes áreas, como a ambiental, a de alimentos, a médica, a social, a do meio ambiente, a ocupacional, a forense, etc.

2. ÁREAS DA TOXICOLOGIA

A Toxicologia é uma ciência multidisciplinar que abrange uma vasta área de conhecimentos científicos, relacionando-se estritamente com

diversas outras ciências, uma vez que, sem os conhecimentos inter-relacionados, dificilmente poderá atingir seus objetivos: prevenir, diagnosticar e tratar o homem que eventualmente se envolveu com substâncias químicas genericamente denominadas como *venenos*, *tóxicos* ou *xenobióticos*.

A Toxicologia é desenvolvida por especialistas com diferentes formações profissionais e técnicas, oferecendo cada um suas contribuições específicas em uma ou mais áreas de atividade, permitindo, assim, o aperfeiçoamento dos conhecimentos e o desenvolvimento das áreas de atuação. No âmbito da Toxicologia, distinguem-se várias áreas, de acordo com a natureza do agente ou com a maneira como este alcança o organismo. Dentro das principais destacamos a seguir as grandes áreas, cada qual com seu objeto próprio de estudo e seu método aplicado.

A *Toxicologia ambiental* tem como objetivo estudar os efeitos nocivos produzidos pela interação dos contaminantes químicos ambientais com os organismos humanos. A *Toxicologia ocupacional* estuda os efeitos nocivos produzidos pela interação dos contaminantes do ambiente de trabalho com o indivíduo exposto e o impacto sobre sua saúde na vida laboral.

A *toxicologia de alimentos* estuda os efeitos adversos produzidos por agentes químicos presentes nos alimentos, sejam estes contaminantes ou substâncias químicas usadas especificamente como conservantes, edulcorantes, flavorizantes, sintéticos ou de origem natural. É a área da Toxicologia que estabelece as condições nas quais os alimentos podem ser ingeridos sem causar danos à saúde. Seu principal parâmetro para estudo da Toxicologia dos alimentos é a IDA (Ingestão Diária Aceitável). Este parâmetro é que permite prever se haverá ou não danos aos que fazem uso de determinado alimento.

A *Toxicologia social* estuda os efeitos nocivos das substâncias químicas (drogas) ou fármacos usados pelo homem em sua vida em sociedade, seja sob o aspecto individual, social (de relação com ambiente) ou legal. A toxicologia social vai buscar o entendimento da relação íntima entre o indivíduo, a droga eleita, a sua forma de uso e sua aceitação no seu meio social.

A *Toxicologia Forense* estuda os efeitos das substâncias químicas, geralmente *post mortem*. Sendo que a Toxicologia forense tem como objetivo principal a busca de uma evidência consistente que irá permitir a identificação da presença de uma substância química (agente tóxico) na investigação criminal e sua identificação é o instrumento fundamen-

tal para elucidação em casos de incidentes, como acidentes, suicídios e homicídios.

Dentro da Toxicologia, na área das ciências médicas, temos hoje vários especialistas. Temos o *toxicologista de medicamentos*, que atua na pesquisa e busca de novas drogas e fármacos usados no tratamento e prevenção de doenças, as quais são cada vez mais necessárias em razão do desenvolvimento de resistência dos agentes infecciosos. A Toxicologia dos medicamentos estuda os efeitos nocivos produzidos pela interação dos medicamentos com os organismos decorrentes do uso inadequado dos primeiros ou da suscetibilidade individual dos últimos. O *toxicologista descritivo* realiza testes para obter informações que possam ser utilizadas para avaliar o risco que a exposição à determinada substância química oferece para o homem e o meio ambiente. O *toxicologista mecânico* procura determinar como as substâncias químicas exercem efeitos deletérios nos organismos vivos. Estes estudos são essenciais para o desenvolvimento de testes de precisão de riscos, para facilitar a busca de fármacos mais eficientes, seguros e com menor potencial de efeitos colaterais. O *toxicologista clínico* concentra-se nas doenças que são provocadas por substâncias tóxicas ou que estão excepcionalmente a elas ligadas. Cabe a ele tratar dos pacientes intoxicados ou que sofrem danos pela ingestão de medicamentos e de outras substâncias químicas, e também o desenvolvimento de novas técnicas para o diagnóstico, tratamento e prevenção dessas intoxicações. Há também o *toxicologista oficial*, que atua em órgãos do Estado, a quem cabe julgar se certa droga, medicamento, saneante, pesticida ou substância química exibe ou não riscos, e se estes são suficientemente baixos para que permita sua colocação no mercado para a finalidade pretendida.

No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) do Ministério da Saúde controla a qualidade dos alimentos, medicamentos, saneantes, pesticidas, dispositivos médicos, cosméticos e correlatos no comércio interestadual. Em âmbito estadual e municipal temos órgãos correspondentes que promovem e cuidam de programas de vigilância sanitária local. Dentro das ações mais importantes desenvolvidas pelas agências de promoção da saúde, temos a farmacovigilância, que tem como foco os efeitos que produtos farmacêuticos causam nas pessoas depois que entraram no mercado. Quando a droga entra, ela passa a ser usada por milhões de pessoas, o que faz com que seja muito maior a possibilidade de se detectarem efeitos colaterais.

No Brasil, a percepção da necessidade do monitoramento de efeitos adversos foi primeiramente formalizada pela Lei nº 6.360/97, que veio a determinar a notificação às autoridades sanitárias da suspeita de reações adversas associadas ao uso de medicamentos. A Constituição Federal de 1988, a Lei nº 8.080/90 e a Portaria 3.916/98 do Ministério da Saúde, que definiu a Política Nacional de Medicamentos, destacaram-se a importância das ações de farmacovigilância como medida para assegurar a promoção e uso regular dos medicamentos no País. A última medida adotada pela agência foi a publicação da RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) número 04/2009, que torna a notificação de efeitos adversos obrigatória para laboratórios farmacêuticos. Todas as reclamações recebidas pelo SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor) deverão ser obrigatoriamente repassadas à ANVISA. Com isso, teremos um panorama mais real dos efeitos adversos dos medicamentos no País. Hoje, estima-se que um terço dos medicamentos lançados sai do mercado nos dois primeiros anos de comercialização. Além disso, cerca de 50% dos medicamentos têm uso suspenso em até cinco anos. A tendência é que ocorra um aumento do número de produtos retirados por este tipo de ação adversa. Para ampliar este tipo de ação foram criadas redes como a NOTIVISA, rede eletrônica para notificação de efeitos adversos por profissionais de saúde e cidadãos, a Rede de Hospitais Sentinelas e as Farmácias Notificadoras públicas ou privadas.

Para os alimentos, a ANVISA tem um programa de acompanhamento de análises de resíduos de agrotóxicos em alimento, chamado PARA (Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos). Criado em 2001, o Programa tem por objetivo monitorar os níveis de resíduos em alimentos *in natura* na mesa do consumidor. Este Programa é coordenado pela ANVISA em conjunto com as coordenações de vigilância sanitária dos estados da federação. A ocorrência de resultados insatisfatórios indicados nas amostras monitoradas no Programa – ou seja, resultados apresentando resíduos não autorizados para cultura, ou níveis acima do LMR (Limite Máximo de Resíduo), revelam que há necessidade de se tomarem medidas corretivas de manejos de agrotóxicos no campo, no sentido de serem usados de acordo com a boa norma de prática agrícola e indicação do uso. No relatório do Programa de 2008 foi observado um aumento súbito nos níveis de resíduos de agrotóxicos nas culturas de tomates, alface e morango, em especial de pesticidas organofosforados. A Lei de Agrotóxicos e Afins de 1989 e o Decreto nº 4.074/02 que a regulamentou restringe o uso destes produtos no País e determina que estes devam ser registrados nos órgãos que monitoram a saúde, agricultura e

meio ambiente para entrarem no mercado. Os problemas dos resíduos de agrotóxicos em alimentos é uma questão extremamente delicada à saúde pública, visto que seus efeitos são cumulativos e os danos não imediatos, e, além disso, nem sempre visíveis num curto espaço de tempo.

É importante salientar que duas áreas especializadas da toxicologia são particularmente importantes para o perito criminal, perito legista e para os demais atores do Sistema de Justiça Criminal. A primeira, a toxicologia forense, combina os procedimentos da química analítica e da toxicologia geral. Ela trabalha tradicionalmente com os aspectos médico-legais do uso de substâncias químicas danosas ao homem. Ao toxicologista forense cabe assistir às investigações *post mortem* a fim de estabelecer as causas e circunstâncias da morte. Até o final do século XX, a toxicologia forense limitava-se a estabelecer a origem de uma determinada substância química usada em determinado delito; o toxicologista atuava diretamente no exame de substâncias extraídas do cadáver com a intenção de pesquisar e identificar o agente tóxico, ou na identificação de substâncias químicas presentes nos mais diversos eventos. Atualmente o campo de ação é mais abrangente, estendendo-se desde as perícias no vivo e no morto até circunstâncias próprias de saúde pública, como falsificação ou adulteração de medicamentos e acidentes com substâncias químicas em massa, em casos de acidentes ou dolo.

No vivo, o objetivo da perícia toxicológica é rastrear e/ou confirmar a eventual presença de drogas de abuso para a caracterização do estado de dependência psíquica e/ou física. Tem também relação com o regime legal de fiscalização do uso de substâncias psicoativas envolvendo os usuários em vias públicas. Este tipo de exame compreende a quantificação de álcool etílico no sangue e a presença de substâncias tóxicas e/ou análogas no sangue ou urina.

Como previsto na legislação do CTB (Código de Trânsito Brasileiro) – Lei nº 9.503/1997 – para os casos de acidentes de trânsito com vítimas fatais, exige-se que seja realizado exame toxicológico para constatação de álcool ou qualquer outra substância tóxica ou análoga em condutores e vítimas destes acidentes. Com a sanção da nova Lei nº 11.705 (chamada popularmente de *Lei Seca* ou *Tolerância Zero*) e Decreto nº 6.488 que a regulamentou, ambos de junho de 2008, foram promovidas importantes mudanças no CTB, resultando na proibição legal da condução de veículo automotor quando houver a presença de qualquer quantidade de álcool ou outra substância tóxica ou análoga no sangue.

Os exames no vivo e no morto têm como objetivo a avaliação da intoxicação como circunstância qualificadora do delito, como causa de periculosidade ou inimputabilidade. Nos casos de suspeita de morte por intoxicação, esta será enquadrada no âmbito das mortes violentas, e para elas existe a obrigatoriedade legal nesta hipótese de proceder à necrópsia, seguida da retirada de material biológico para a perícia químico-toxicológica, de acordo com o CPP (Código de Processo Penal), Decreto Lei nº 3.639/1941, e CP (Código Penal), Decreto Lei nº 2.848/1940 –, com os demais ritos exigidos pela processualística.

Existe uma grande variedade de amostras que podem ser analisadas na toxicologia forense, tais como órgãos retirados na necrópsia, fluidos biológicos obtidos do vivo e do morto, substâncias químicas naturais, sintéticas, orgânicas e inorgânicas, líquidas e sólidas. O exame toxicológico deverá buscar a presença de qualquer substância química exógena presente na amostra que é objeto da perícia. O fato de existir um número muito elevado de substâncias tóxicas constitui um fator de limitação deste tipo de perícia. Para suprir essa limitação, a maioria dos laboratórios tem dentro da sua rotina a aplicação dos POP(s) (Procedimentos Operacionais Padronizados). Esses POP(s) investigam grupos de substâncias tóxicas, segundo a casuística da área de atividade, em que está implicada a maioria dos casos. Para uma seleção dos tóxicos a serem pesquisados, é de fundamental importância que o analista tenha o maior número possível de informações sobre o evento, como os dados da ocorrência policial, os dados clínicos, as informações de familiares, amigos, etc. É também de fundamental importância nos casos de óbitos a descrição dos achados da necrópsia, uma vez que cada substância tóxica tem o seu mecanismo próprio de ação, órgãos-alvo, tipo de lesão.

As metodologias analíticas de investigação do tóxico passam por uma série de fases: busca ou rastreio, identificação, confirmação, quantificação e interpretação de resultados. Iniciam-se geralmente por testes genéricos para a detecção de um grupo químico, ex. alcaloides, tóxicos de caráter ácido ou básico, em que pode ser encontrado um grande número de substâncias. Este tipo de procedimento permite fazer uma triagem dos casos negativos, e, só então, numa fase posterior, recorre-se aos métodos de identificação e confirmação e, sempre que possível e/ou necessário, faz-se a quantificação do tóxico encontrado.

Modernamente lançamos mão da Toxicológica Sistemática (ATS), que consiste em usar um número viável de vários procedimentos e metodologias analíticas capazes de abranger, em conjunto, a análise de um grande número

de substâncias de interesse toxicológico. Nesta abordagem, uma fração significativa de substâncias químicas de maior relevância poderá ser detectada, com uma efetividade aceitável, embora tal eficiência possa ser maior ou menor para os diferentes tipos de compostos. A ATS é, portanto, uma forma mais objetiva e realística de conduzir a análises químicas, equilibrando a eficiência do exame e o atendimento ao seu propósito com limitações com relação custo/benefício: como o tempo despendido, disponibilidade de amostras, emprego de equipamentos e recursos humanos e gasto de materiais.

Existem inúmeros métodos para ATS disponíveis na literatura, que variam entre si quanto aos tipos de fluidos ou tecidos empregados, o conjunto de técnicas utilizadas, o espectro de substâncias detectadas, a eficiência do método e seu custo e sua complexidade. Entretanto, conforme descrito no livro *Postmortem Toxicology of Abused Drugs* de STEVEN B. KARCH, as estratégias mais eficientes de ATS empregam uma combinação de testes químicos, imunoensaios e técnicas cromatográficas, normalmente consistindo no uso inicial de **técnicas de triagem**, cujo objetivo é **detectar** a presença de compostos de relevância toxicológica nas amostras analisadas (frequentemente sendo capazes de fazer a identificação presuntiva dos mesmos), seguidas por **técnicas de confirmação**, cujo objetivo é **identificar** os compostos eventualmente detectados na triagem da forma mais segura e inequívoca possível. Quando aplicável, os compostos identificados são submetidos à **quantificação** para permitir uma interpretação mais precisa dos achados toxicológicos, sendo comum que a quantificação possa ser feita simultaneamente à confirmação.

A partir da interpretação dos resultados, redige-se o laudo químico toxicológico que instrui o inquérito policial e a consequente ação penal. As técnicas analíticas na Toxicologia variam desde os métodos clássicos não instrumentais (tais como reações volumétricas e colorimétricas), passando pelo uso de cromatografia em camada delgada, pelas técnicas especiais como a espectrofotométrica (absorção atômica, ultravioleta, visível, infravermelho) e a cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta eficiência, espectrometria de massa, até as imunoquímicas e imunoensaios.

A segunda, a Toxicologia social, tem enorme importância nos estudos das substâncias químicas que determinam danos, como a dependência física e psíquica. Na Toxicologia social estudamos a interação das drogas com os indivíduos, o meio social em que vivem e as consequências de determinadas drogas aos usuários. Nela também estudamos a relação da aplicação de legislação criminal sobre as drogas em uma determinada sociedade e época.

3. CONCEITOS BÁSICOS

O estudo da Toxicologia ocupa-se da natureza e dos mecanismos das lesões tóxicas e da avaliação quantitativa do espectro das alterações biológicas produzidas pela exposição aos agentes químicos. É uma ciência que tem como objeto de estudo o efeito adverso de substâncias químicas sobre os organismos vivos, com a finalidade principal de prevenir o aparecimento desse efeito, ou seja, estabelecer o uso seguro dessas substâncias químicas.

A Toxicologia se apoia, então, em três elementos básicos:

1. o agente químico (AQ), capaz de produzir um efeito;
2. o sistema biológico (SB), com o qual o AQ irá interagir para produzir o efeito;
3. o efeito resultante, que deverá ser adverso (ou tóxico) para o sistema biológico.

4. AGENTE TÓXICO

É qualquer substância química que, interagindo com o organismo, é capaz de produzir um efeito tóxico, seja este uma alteração funcional ou morte. A maioria das substâncias químicas consideradas como agentes tóxicos são substâncias exógenas conhecidas como *tóxicos* ou *xenobióticos*.

4.1. Classificação dos Agentes Tóxicos

Os agentes tóxicos podem ser classificados de diversas maneiras dependendo dos critérios utilizados. A seguir, são apresentadas classificações quanto às características físicas e químicas, e quanto ao tipo de ação tóxica.

- a. Quanto às características físicas:
 - **Gases:** são fluidos sem forma que permanecem no estado gasoso em condições normais de pressão e temperatura. Ex.: ácido cianídrico, monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxido nitroso, etc.
 - **Vapores:** são as formas gasosas de substâncias normalmente sólidas ou líquidas nas condições ambientais. Ex.: vapores resultantes da volatilização de solventes orgânicos, como: gasolina, álcool benzeno, tolueno, xileno, etc.

- **Partículas ou aerodispersóides:** partículas de tamanho microscópico, em estado sólido ou líquido.
Ex.: poeiras e fumos; neblinas e névoas.
- b. Quanto às características químicas:
Esta classificação baseia-se na estrutura química das substâncias que mais se destacam quanto ao interesse toxicológico.
Ex.: halogêneos, produtos ácidos e alcalinos, hidrocarbonetos alifáticos; hidrocarbonetos aromáticos, metais pesados, etc.
- c. Quanto ao tipo de ação tóxica (ou órgão onde atuam):
Nefrotóxico, neurotóxico, hepatotóxico, etc.

5. TOXICIDADE

É a capacidade, inerente a um agente químico, de produzir danos aos organismos vivos, em condições padronizadas de uso. Uma substância muito tóxica causará dano a um organismo se for administrada em quantidades muito pequenas, enquanto que uma substância de baixa toxicidade somente produzirá efeito quando a quantidade administrada for muito grande.

O conhecimento da toxicidade das substâncias químicas é obtida por experimentos em laboratório utilizando animais. Os métodos são empregados com todo rigor científico com a finalidade de fornecer informações relativas aos efeitos tóxicos e, principalmente, para avaliar riscos que possam ser extrapolados ao homem.

Os agentes químicos podem ser classificados, segundo HODGES & HAGGARD, em seis classes de toxicidade, de acordo com os valores de DL_{50} (Tabela 1). Esta classificação é utilizada para consultas rápidas, qualitativas, com finalidade de se obter informações relativas à toxicidade intrínseca das substâncias.

A falha dessa classificação está no fato de ela basear-se apenas na toxicidade intrínseca da substância, que é um parâmetro extremamente variável, sendo influenciado por uma série de fatores relacionados principalmente ao agente químico, ao organismo e à exposição.

Em situações práticas não se deve conhecer somente a toxicidade das substâncias, representadas geralmente pela DL_{50} , pois tão importante como conhecer a toxicidade dos agentes químicos é conhecer e saber avaliar o risco tóxico de uma substância química.

CATEGORIA DE TOXICIDADE	DL50 – RATA (VIA ORAL)
Extremamente tóxico	< 1 mg/kg
Altamente tóxico	1-50 mg/kg
Moderadamente tóxico	50-500 mg/kg
Ligeiramente tóxico	0,5-5 g/kg
Praticamente não tóxico	5-15 g/kg
Relativamente atóxico	> 15 g/kg

Tabela 1 – Classificação quanto ao grau de toxicidade.

5.1. Fatores que Influenciam na Toxicidade

- a. Fatores ligados ao agente químico:
 - Propriedade físico-química – solubilidade, grau de ionização, coeficiente de partição óleo/água, pka (medida de quanto o ácido pode doar seu próton para a água; definição de força de um ácido), tamanho molecular, estado físico, etc.;
 - purezas e contaminantes.
- b. Fatores envolvidos na formulação (veículo, adjuvante):
 - Propriedades químicas de solvente como veículo de pesticidas diversos.
- c. Fatores relacionados com o organismo:
 - Espécie, linhagem, fatores genéticos;
 - Fatores imunológicos, estado nutricional, dieta;
 - Sexo, estado hormonal, idade, peso corpóreo;
 - Estado emocional, estado patológico.
- d. Fatores relacionados com a exposição:
 - Via de introdução;
 - Dose ou concentração;
 - Frequência.
- e. Fatores relacionados com o ambiente:
 - Temperatura, pressão;
 - Radiações;
 - Luz, umidade, etc.