

História e Abrangência da Toxicologia

Michael A. Gallo

HISTÓRIA DA TOXICOLOGIA

Antiguidade
Idade Média
Renascimento
Iluminismo

TOXICOLOGIA MODERNA

APÓS A 2ª GUERRA MUNDIAL

PONTOS-CHAVE

- Toxicologia é o estudo dos efeitos adversos dos xenobióticos nos sistemas biológicos.
- A toxicologia incorpora o conhecimento e as técnicas de bioquímica, biologia, química, genética, matemática, medicina, farmacologia, fisiologia e física.
- Aplicação da toxicologia à avaliação da segurança e do risco químico.*

HISTÓRIA DA TOXICOLOGIA

A toxicologia moderna vai além do estudo dos efeitos adversos dos agentes exógenos por incorporar conhecimentos e técnicas de bioquímica molecular, biologia, química, genética, matemática, medicina, farmacologia, fisiologia e física e aplicação da disciplina à avaliação da segurança e do risco químico. Em todos os ramos da toxicologia, cientistas exploram os mecanismos pelos quais as substâncias químicas produzem efeitos adversos nos sistemas biológicos. As atividades nesses temas, tão amplos, complementam a pesquisa toxicológica, contri-

buindo, assim, para a aplicação desses saberes para a ciência e a arte da toxicologia.

Antiguidade

O conhecimento dos venenos animais e extratos vegetais para caça, guerra e assassinatos é, presumivelmente, anterior à história escrita. Um dos documentos mais antigos conhecidos,

* N. de T.: O termo *risco químico* foi utilizado na tradução do termo *risk*, do original.

o Papiro de Ebers (cerca de 1500 a.C.), contém informações relativas a muitos venenos conhecidos, incluindo cicuta, acônito, ópio e metais como chumbo, cobre e antimônio. O *Livro de Jó* (cerca de 1400 a.C.) fala de flechas envenenadas (Jó 6:4), e Hipócrates (cerca de 400 a.C.) postulou princípios de toxicologia clínica referentes a biodisponibilidade em terapia e sobredosagem e acrescentou o conhecimento de uma série de venenos. Teofrasto (370-286 a.C.), um discípulo de Aristóteles, incluiu numerosas referências sobre plantas venenosas em *De Historia Plantarum*. Dioscórides, um médico grego da corte do imperador romano Nero, elaborou a primeira tentativa de classificação de venenos nos reinos vegetal, animal e mineral em seu livro *De Materia Medica*, que reúne referências de cerca de 600 plantas.

Conta a lenda a história do rei romano Mitridates VI, que, de tão temeroso que era de ser envenenado, ingeria regularmente uma mistura de 36 ingredientes como proteção contra esse tipo de assassinato. Por ocasião da sua captura iminente por inimigos, suas tentativas de suicídio com veneno falharam devido às características antidotais de sua mistura. Esse conto explica o uso da palavra *mitridato** como um antídoto ou uma mistura de proteção. Em razão de os envenenamentos terem se tornado tão frequentes nos crimes políticos, Sulla emitiu o *Lex Cornelia* (cerca de 82 a.C.), que parece ser o primeiro diploma regulamentar dirigido aos displicentes dispensadores** de medicamentos.

Idade média

Os escritos de Maimônides (Moses ben Maimon, 1135-1204 d.C.) incluíram um tratado sobre o tratamento de intoxicações por insetos, cobras e cachorros loucos (*Poisons and their Antidotes*, 1198). Maimônides descreveu o fenômeno da biodisponibilidade, observando que o leite, a manteiga e o creme de leite podem retardar a absorção intestinal. No início do Renascimento, e, sob o pretexto de entregar forragem para os pobres e doentes, Catarina de Médici testava misturas tóxicas, observando atentamente a rapidez da resposta tóxica (início da ação), a eficácia do composto (potência), o grau de resposta das partes do corpo (especificidade e local de ação) e as queixas da vítima (sinais e sintomas clínicos).

Renascimento

Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja um veneno. A dose correta distingue o veneno do remédio.

Paracelso

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim – Paracelso (1493-1541) foi personagem de suma importância. Situado entre a filosofia e magia da antiguidade clássica e a filosofia e a ciência, é personagem clássico e querido dentre as figuras dos séculos XVII e XVIII. Paracelso, um médico-alquimista, formulou muitos pontos de vista revolucionários que permanecem integrais na atual estrutura da toxicologia, da farmacologia e da terapêutica. Ele considerou o agente tóxico primário como uma entidade química e que (1) a experimentação é essencial na análise de respostas a substâncias químicas; (2)

deve-se fazer uma distinção entre as propriedades terapêuticas e tóxicas das substâncias químicas; (3) essas propriedades são, por vezes, mas nem sempre, indistinguíveis, exceto pela dose; e (4) pode-se verificar o grau de especificidade dos agentes e seus efeitos terapêuticos ou tóxicos. Esses princípios permitiram a Paracelso formular o conceito da “relação dose-resposta”, um alicerce da toxicologia.

*Come bitter pilot, now at once run on
The dashing rocks thy seasick weary bark!
Here's to my love! O true apothecary!
Thy drugs are quick. Thus with a kiss I die.*

“[Oh tu, piloto desesperado! Lança de um só golpe contra a rocha escarpada teu barquinho tão cansado da viagem trabalhosa. Eis para meu amor.

Oh, honesto boticário! Tuas drogas são rápidas. Assim morro com um beijo]”

Romeu e Julieta, ato 5, cena 3

Embora Ellenbog (por volta de 1480) tenha alertado sobre a toxicidade do mercúrio e do chumbo na ourivesaria e Agricola tenha publicado um breve tratado sobre as doenças de mineração em 1556, a maior obra sobre o assunto, *Doenças das minas e outras doenças dos mineiros* (1567), foi publicada por Paracelso. Esse tratado versava sobre a etiologia da doença de mineiros, tratamentos e estratégias de prevenção. A toxicologia ocupacional avançou com o trabalho de Bernardino Ramazzini, que publicou, em 1700, o *Discurso sobre as doenças dos trabalhadores*, que discutia profissões que iam dos mineiros às parteiras, incluindo tipógrafos, tecelões e oleiros. Percival Pott (1775) reconheceu o papel da fuligem no câncer escrotal entre limpadores de chaminé, sendo este o primeiro relato acerca da carcinogênese dos hidrocarbonetos poliaromáticos. Tais descobertas possibilitaram o desenvolvimento de práticas médicas, em especial na prevenção.

Iluminismo

A toxicologia experimental acompanhou o crescimento da química orgânica e desenvolveu-se rapidamente durante o século XIX. Magendie (1783-1885), Orfila (1787-1853) e Bernard (1813-1878) lançaram as bases para a farmacologia, a terapêutica experimental e a toxicologia ocupacional.

Orfila, um médico espanhol na corte francesa, usou material de autópsia e análises químicas de forma sistemática como prova legal de envenenamento. A introdução desse tipo de análise sobrevive como preceito básico da toxicologia forense. Orfila, em 1815, publicou um importante trabalho dedicado expressamente à toxicidade de agentes naturais. Magendie, um médico e fisiologista experimental, estudou os mecanismos de ação de emetina e estricnina. Sua pesquisa envolveu a absorção e distribuição desses compostos no organismo. O mais famoso aluno de Magendie, Claude Bernard, contribuiu com o clássico tratado *Uma introdução ao estudo da medicina experimental*.

Os cientistas alemães Oswald Schmiedeberg (1838-1921) e Louis Lewin (1850-1929) contribuíram muito para a ciência da toxicologia. Schmiedeberg formou cerca de 120 alunos que, mais tarde, ocuparam cargos nos mais importantes laboratórios de farmacologia e toxicologia ao redor do mundo. Lewin publicou grande parte dos trabalhos iniciais sobre a toxicidade dos narcóticos, metanol, glicerol, acroleína e clorofórmio.

* N. de T.: Mitridato: Na farmacopeia antiga, contraveneno.

** N. de T.: Espécie de boticário.

TOXICOLOGIA MODERNA

A força e a diversidade da toxicologia vêm de sua capacidade de incorporar quase todas as ciências básicas para testar suas hipóteses. Esse fato, com os regulamentos ocupacionais e da saúde, que têm impulsionado a pesquisa toxicológica desde 1900, fizeram a toxicologia tornar-se excepcional na história da ciência.

Com o advento dos anestésicos e desinfetantes no fim dos anos de 1850, teve início a toxicologia, como é atualmente entendida. Naquele período, era frequente o uso de medicamentos em fase de “patente”, o que provocou vários incidentes de intoxicações por esses medicamentos, que, quando combinados com a resposta à exposição de Upton Sinclair sobre a indústria de carne enlatada em *A Selva*, culminou na promulgação da Lei Wiley Bill, em 1906, a primeira de muitas sobre alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (EUA).

Durante os anos de 1890 e início da década de 1900, a descoberta da radioatividade e das vitaminas, ou “aminas vitais”, levou, pela primeira vez, ao uso de bioensaios em grande escala (múltiplos estudos com animais) para determinar se esses “novos” produtos químicos eram benéficos ou perigosos a animais de laboratório.

Uma das primeiras revistas expressamente dedicada à toxicologia experimental foi a *Archiv für Toxikologie*, cuja publicação começou na Europa, em 1930. Nesse mesmo ano, o *National Institutes of Health* (NIH) foi criado nos Estados Unidos. Como resposta às trágicas consequências da insuficiência renal aguda verificada após a utilização da sulfanilamida em soluções de glicol, foi aprovado, em 1938, o projeto de lei Copeland. Esse foi o segundo projeto de lei envolvido na formação da Food and Drug Administration (FDA). O primeiro ato importante sobre praguicidas foi assinado em 1947. A importância desse ato federal sobre inseticidas, fungicidas e rodenticidas foi a de que, pela primeira vez na história dos EUA, uma substância que não era nem medicamento nem alimento necessitava mostrar segurança e eficácia.

APÓS A 2ª GUERRA MUNDIAL

Você também pode ser um toxicologista com apenas duas simples lições, cada uma com duração de dez anos.

Arnold Lehman (por volta de 1955)

A década de 1950 testemunhou o fortalecimento da FDA em seu comprometimento com a toxicologia. O congresso americano aprovou, e o presidente dos Estados Unidos sancionou emendas aditivas para a Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos. Uma delas, a cláusula Delaney (1958), estabeleceu que qualquer

produto químico considerado cancerígeno em animais de laboratório ou em humanos não poderia ser adicionado aos alimentos nos EUA. Delaney tornou-se um grito de guerra para muitos grupos e resultou na inclusão de modelos estatísticos e matemáticos no campo da toxicologia. Pouco tempo após a emenda Delaney, foi lançada a primeira revista americana dedicada à toxicologia, a *Toxicology and Applied Pharmacology*, e, na sequência, fundada a Sociedade de Toxicologia dos EUA.

A década de 1960 começou com o trágico incidente da talidomida, que provocou o nascimento de milhares de crianças com sérios defeitos congênitos e a publicação do livro *Primavera silenciosa* (1962), de Rachel Carson. Ganham, então, impulsos as tentativas de entender os efeitos dos produtos químicos sobre o embrião e o feto e sobre o meio ambiente como um todo. Uma nova legislação foi aprovada, e novas revistas foram fundadas. A toxicologia celular e molecular desenvolveu-se, então, como uma subdisciplina, e a avaliação de risco tornou-se o principal objetivo das investigações toxicológicas.

Hoje, centenas de profissionais, organizações governamentais e outras organizações científicas praticam a toxicologia, e há mais de 120 revistas científicas a ela dedicadas e disciplinas relacionadas. Além disso, o Congresso Internacional de Toxicologia é composto por sociedades de toxicologia da Europa, América do Sul, Ásia, África e Austrália, reunido ampla representação de toxicologistas de todo o mundo.

A história da toxicologia é interessante e variada. Por ser uma ciência que se desenvolveu por meio da efetiva transdisciplinaridade, não apresenta um objetivo único. Essa diversificação permitiu o aporte de ideias e conceitos egressos do meio acadêmico, da indústria e do governo. O resultado dessa diversidade é o desenvolvimento de um conhecimento que serve à ciência e à comunidade em geral. Poucas disciplinas podem destinar-se, simultaneamente, para as ciências básicas e para aplicações diretas. A toxicologia – o estudo dos efeitos adversos dos xenobióticos – pode ser única nesse aspecto.

REFERÊNCIAS

- Bryan CP: *The Papyrus Ebers*. London: Geoffrey Bales, 1930.
 Carson R: *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin, 1962.
 Gunther RT: *The Greek Herbal of Dioscorides*. New York: Oxford University Press, 1934.
 Guthrie DA: *A History of Medicine*. Philadelphia: Lippincott, 1946.
 Hays HW: *Society of Toxicology History, 1961-1986*. Washington, DC: Society of Toxicology, 1986.
 Munter S (ed): *Treatise on Poisons and their Antidotes. Vol. II of the Medical Writings of Moses Maimonides*. Philadelphia: Lippincott, 1966.
 Pagel W: *Paracelsus: An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance*. New York: Karger, 1958.
 Thompson CJ'S: *Poisons and Poisoners: With Historical Accounts of Some Famous Mysteries in Ancient and Modern Times*. London: Shaylor, 1931.

QUESTÕES

- Qual das seguintes afirmações a respeito da toxicologia é verdadeira?
 - A toxicologia moderna se preocupa com o estudo dos efeitos adversos dos produtos químicos nas formas primitivas de vida.
 - Os estudos modernos de toxicologia incorporam princípios de disciplinas como botânica, bioquímica, química, fisiologia e física.
 - A toxicologia moderna tem suas raízes no conhecimento de venenos de plantas e animais, o qual antecede a história escrita, e tem sido usada para promover a paz.
 - A toxicologia moderna estuda os mecanismos pelos quais os produtos químicos inorgânicos produzem tanto efeitos desejados quanto deletérios.
 - A toxicologia moderna se preocupa com o estudo de produtos químicos em mamíferos.
- Onde o conhecimento da toxicologia dos agentes tóxicos foi primeiro publicado?
 - Papiro de Ebers
 - De Historia Plantarum*
 - De Materia Medica*
 - Lex Cornelia*
 - Venenos e seus antídotos*
- Paracelso, um médico-alquimista, formulou muitos pontos de vista revolucionários que permanecem integrais na atual estrutura da toxicologia, da farmacologia e da terapêutica. Ele considerou o agente tóxico primário como uma entidade química e determinante da relação dose-resposta. Qual das seguintes afirmações não é atribuível a Paracelso?
 - Os venenos naturais apresentam rápido início de ação.
 - A experimentação é essencial na análise de respostas a substâncias químicas.
 - Pode-se fazer distinção entre as propriedades terapêuticas e tóxicas dos produtos químicos.
 - Essas propriedades são, por vezes, mas, nem sempre, indistinguíveis, exceto pela dose.
 - Pode-se verificar o grau de especificidade dos agentes e seus efeitos terapêuticos ou tóxicos.
- A arte do aprendizado da toxicologia requer anos de experiência, mesmo que a base de conhecimento de fatos possa ser aprendida mais rapidamente. A qual toxicologista é creditada a frase “Você pode ser um toxicologista com apenas duas simples lições, cada uma com duração de dez anos”?
 - Claude Bernard
 - Rachel Carson
 - Upton Sinclair
 - Arnold Lehman
 - Oswald Schmiedeberg
- Quais das seguintes afirmações é correta?
 - Claude Bernard foi um cientista prolífico que formou cerca de 120 alunos e que publicou numerosas contribuições à literatura científica.
 - Louis Lewin, aluno de Oswald Schmiedeberg, publicou grande parte dos trabalhos iniciais sobre a toxicidade dos narcóticos, metanol, glicerol, acroleína e clorofórmio.
 - A obra *Uma introdução ao estudo da medicina experimental* foi escrita pelo médico espanhol Orfila.
 - Magendie usou material de autópsia e análises químicas de forma sistemática como prova legal de envenenamento.
 - Percival Potts foi de fundamental importância ao demonstrar a complexidade química dos venenos de cobra.