

Saúde humana pode estar em risco se exposta a substâncias químicas por longo tempo?

A resposta a esta pergunta marcou parte das discussões durante o 3º Simpósio “Patologia Toxicológica e Segurança de Produtos Químicos” que teve como proposta identificar a toxicidade de produtos industriais e seus riscos para a população. O evento, promovido pela ALAPT – Associação Latino-Americana de Patologia Toxicológica, em parceria com o ILSI Brasil, ocorreu em março e reuniu palestrantes brasileiros e convidados internacionais.

O encontro abriu a oportunidade de debater a importância da Patologia Toxicológica no processo de pesquisa e desenvolvimento de produtos químicos, enfocando particularmente os ensaios pré-mercado e pré-clínicos com animais de laboratório utilizados, respectivamente, para agrotóxicos e fármacos. Os especialistas observaram que, graças à participação integrada de profissionais de diferentes áreas biólogos, toxicólogos, veterinários, médicos, farmacêuticos tem sido possível identificar os efeitos adversos, as doses críticas e os modos de ação das substâncias químicas. Daí considerarem essenciais as informações toxicológicas de qualidade sobre periculosidade e a relação dose-resposta para se estimar o risco químico. É na produção destes dados que a Patologia Toxicológica desempenha um papel fundamental.

Um dos alertas, durante o Simpósio, foi a pequena competência estabelecida em Patologia Toxicológica nos países da América Latina. No Brasil, por exemplo, são raríssimas as instituições de ensino superior com disciplinas de graduação e pós-graduação voltadas à formação destes profissionais. “Precisamos resolver este déficit de know how, tanto para levantar o desempenho de nossa academia aos níveis científicos internacionais nestas áreas, como para dar suporte técnico-científico às agências reguladoras e à indústria química e farmacêutica locais”, observou João Lauro Viana de Camargo, professor titular de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e presidente da ALAPT.

PALESTRAS

Dr. Shoji Fukushima, do Japan Bioassay Center (JBC), abordou a avaliação do risco em contexto de exposição a baixas doses e discutiu a importância de identificação de limiares para efeitos adversos. Observou que tem sido geralmente aceito que agentes cancerígenos genotóxicos não têm limite para exercer sua carcinogenicidade. Por exemplo, aminas heterocíclicas (MeIQx, IQ, PhIP, etc) e nitrosadas (dietilnitrosamina, dimetilnitrosamina, etc) são substâncias genotóxicas que podem levar a um processo cancerígeno. Os estudos apresentados por Dr. Fukushima sugerem a existência de limiares para agentes genotóxicos e efeitos do tipo inverso (hormesis) para agentes não-

genotóxicos. Essas observações são de grande importância na atividade de regulamentação de substâncias químicas por agências governamentais. A avaliação dos riscos a partir deste ponto de vista é fortemente desejada, em especial no que se refere aos contaminantes e impurezas, considerando que estamos expostos a muitos agentes cancerígenos e genotóxicos na nossa vida diária.

Dr. Douglas Wolf, da U.S. Environmental Protection Agency (US-EPA), ministrou duas palestras. Na primeira descreveu o papel crítico que a Patologia Toxicológica ocupa no processo de caracterização de efeitos adversos (toxicidade) e como isto pode contribuir para a avaliação do risco químico. Destacou os conceitos atuais, a nomenclatura e os procedimentos utilizados por patologistas toxicológicos no processamento de tecidos de animais de experimentação, na análise histológica e a importância de se aplicar o regime de boas práticas laboratoriais (BPL), isto é, manter padrões técnicos de excelência para padronizar os ensaios toxicológicos, suas análises e seus relatórios. Comentou que a avaliação do risco para a saúde humana e ambiental é um fator crítico para as decisões de gestão do risco. Para ele, todas as características apontadas na prática da Patologia Toxicológica são importantes para a interpretação adequada dos dados disponíveis, em apoio à avaliação do risco que determinados agentes químicos podem impor à saúde humana.

Na sua segunda palestra, Dr. Wolf apresentou o uso de high-density data para identificação do perigo e caracterização do risco químico. Observou que a aplicação desses dados permite identificar o modo de ação toxicológico da substância de interesse, considerando sempre os eventos e os processos-chave da toxicidade, que ocorrem desde a interação inicial de um agente com a célula-alvo, o que leva a alterações funcionais e anatômicas, até a instalação do efeito adverso final. Destacou a importância de se identificar e caracterizar esses eventos-chave, que podem também constituir marcadores biológicos do processo patológico em andamento.

Ressaltou que, embora exista longa lista de substâncias químicas que precisam sofrer algum nível de análise para verificação de sua segurança química, elas não devem passar indiscriminadamente por baterias de testes in vivo para isto. Os procedimentos laboratoriais, agora disponíveis permitem determinar a atividade biológica de centenas ou milhares de xenobióticos, em horas ou dias, e podem fornecer dados que são avaliados por modelos preditivos para alguma conclusão sobre sua toxicidade.

Um recurso importante das abordagens de dados de alta densidade é a toxicogenômica, que permite o entendimento molecular dos processos biológicos-chave no interior das células e tecidos, que culminam com um resultado adverso após exposição a um xenobiótico. Os vários tipos de dados

genômicos, incluindo perfis de transcrição, proteômica e metabolômica, podem fornecer um entendimento mecanicista para descrever o modo de ação que leva ao efeito adverso, assim como a relevância potencial deste modo de ação para a espécie humana.

Dr. Robert Ettlin, da IFSTP (International Federation of Societies of Toxicologic Pathology), discutiu a questão de treinamento e acreditação de patologistas toxicológicos no cenário de globalização de mercados e serviços. Para ele, o patologista toxicológico tem papel central nas investigações sobre a toxicidade, de modo que necessita ser treinado adequadamente para ter uma compreensão abrangente da patologia morfológica e clínica que resultam da exposição a agentes químicos. Empregadores, órgãos reguladores e autoridades de saúde precisam confiar no julgamento destes profissionais, mas às vezes é difícil avaliar sua capacidade, devido à diversidade de sua educação e formação científica ao redor do globo.

Como a Patologia Toxicológica é uma disciplina relativamente jovem, só em poucos países - EUA, Reino Unido, Japão, Holanda e Alemanha - existem vias estabelecidas para a formação desses profissionais. Em geral, os cursos têm foco em Patologia Veterinária e, por isso, não são suficientes para as necessidades atuais do exercício profissional, principalmente porque a experiência está atrelada à prática, sendo necessário não só o conhecimento específico, mas também o geral para integrar a Patologia Toxicológica à avaliação do risco químico. A International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists (IFSTP) e a maioria das sociedades nacionais filiadas a ela acreditam que são necessárias normas internacionais para reconhecer e certificar estes profissionais, pois apesar de os produtos químicos, medicamentos, partículas e componentes biológicos serem geralmente desenvolvidos em países industrializados, são utilizados internacionalmente, devido à globalização dos negócios.

A IFSTP tem em discussão uma proposta para a formação e reconhecimento do patologista toxicológico ao redor do mundo, em colaboração com a Academia Internacional de Patologia Toxicológica (IATP), da qual o Dr. Douglas Wolf, também presente ao Simpósio, é o atual presidente. A proposta será particularmente discutida em junho deste ano, em Chicago, na reunião anual da Sociedade de Patologia Toxicológica norte-americana.

MESA REDONDA

Além das palestras, ocorreu uma Mesa Redonda com palestrantes nacionais, que debateram os recursos e as dificuldades do Brasil desenvolver bioensaios não clínicos, que se sustenta fortemente na Patologia Toxicológica.

Henry Suzuki, Diretor da Axonal Consultoria Tecnológica, focou sua apresentação no papel dos ensaios pré-clínicos como base da cadeia de inovação farmacêutica. Observou que a consolidação do setor tem caráter estratégico para atividades de pesquisa e desenvolvimento não só de novos fármacos e medicamentos, mas também de métodos de diagnóstico e avaliação de novos produtos e alvos farmacológicos.

O consultor chamou a atenção para os fatores que deverão impactar na demanda e qualidade de estudos pré-clínicos no país, como a ampliação de requisitos regulatórios para registro e comercialização de produtos farmacêuticos, químicos e cosméticos; a ampliação do número de projetos de PD&I (Pesquisa Desenvolvimento e Inovação) que estão sendo conduzidos no país; a elevação do grau de exigência quanto à qualidade de animais, profissionais, documentação e outros aspectos relacionados a boas práticas laboratoriais e de pesquisa e o aumento da terceirização de etapas de PD&I por empresas multinacionais.

Observou, ainda, que no que se refere à sua importância, o setor de estudos pré-clínicos ainda é incipiente no Brasil e são escassos os conhecimentos sobre competências e demandas no país. No presente momento, é evidente a necessidade de realização de um planejamento estratégico nacional, com participação de atores de múltiplos segmentos, incluindo pesquisadores, cientistas, empresas prestadoras de serviços, indústrias farmacêuticas, agências de fomento e órgãos regulatórios.

Dra Silvia Berlanga de Moraes Barros, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, apresentou o trabalho desenvolvido pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica (INCT), cujo foco se direciona para a inovação farmacêutica como instrumento transformador da realidade social brasileira numa interligação entre ciência, tecnologia e inovação (produtos e processos). Constituído por universidades de quase todo o país, o INCT abrange pesquisa científica e tecnológica, formação de pessoal qualificado, educação e difusão e transferência de conhecimento para o setor empresarial ou para o governo e gestão de articulação.

Tendo como alvo doenças Negligenciadas, Cardiovasculares e Câncer, o programa de ações envolve fármacos, medicamentos e insumos para diagnóstico e está direcionado para incentivar atividades de pesquisa, desenvolvimento e transferência de tecnologia.

Dra Silvia também abordou a atual legislação para registro de novos fármacos e citou o "Guia de estudos não clínicos de segurança necessários para o

desenvolvimento de medicamento”, recentemente divulgado pela ANVISA. Também foram mencionadas as recomendações do ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Regulations for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) para os estudos não clínicos de segurança. No que se refere à regulamentação de registros fitoterápicos e praguicidas foram apresentadas portarias nestas áreas. Uma das conclusões foi a necessidade da avaliação, além de se desenhar o experimento, para que ele possa ser utilizado. Comentou, ainda, sobre a necessidade de laboratórios credenciados, infraestrutura e recursos humanos para execução dos ensaios pré-clínicos.

Dr. João B. Calixto, da Universidade Federal de Sta. Catarina reafirmou a necessidade da formação de profissionais na área e o importante papel da universidade para disponibilizar conhecimento necessário para inovação. Porém, observou que a relação academia-empresa ainda vive restrições e conflitos de interesses e que há apenas alguns órgãos que apóiam a formação de profissionais e se preocupam com garantia de seu trabalho.

Uma questão final levantada na Mesa Redonda foi a das patentes, considerando que as informações toxicológicas pré-clínicas são relevantes no processo de patenteamento. Foi destacada a necessidade de uma visão mais focada nesta direção por parte das universidades, antes mesmo da publicação das pesquisas. Neste contexto, o “paper” foi citado como importante, mas apenas como uma etapa do processo de formação acadêmica, devendo os pesquisadores implementarem ideias de inovação, fundamentais para o país.

MINI-CURSO E PRÊMIOS PARA ESTUDANTES DE PÓS-GRADUAÇÃO

Este ano duas novidades fizeram parte do evento bienal patrocinado pela ALAPT/ILSI-Brasil. De 19 a 21 de março, imediatamente após o Simpósio, foi realizado um mini-curso sobre Patologia Toxicológica, ministrado por quatro especialistas da British Society of Toxicologic Pathology (BSTP). Em média, esta atividade teve uma audiência de 30-40 pessoas nos dois dias e meio do curso. Foram abordados temas como patologia do fígado, tiróide, órgãos linfóides, órgãos reprodutores masculino e feminino, além das bases gerais de execução de bioensaios toxicológicos com roedores.

Outros apoiadores do evento, a International Academy of Toxicologic Pathology (IAPT) e a International Federation of Societies of Toxicologic Pathology (IFSTP) ofereceram prêmios para alunos de pós-graduação e arcaram com suas despesas de participação no evento. A IAPT concedeu o prêmio “Charles Capen Student Travel Award”, no valor de US\$ 750, para Andréia Latorre, da USP; a IFSTP concedeu dois Student Travel Awards, no valor de €500 cada, para Ana Paula Favareto e Marize Solano, ambas da UNESP.