



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICOLOGIA PARA QUÍMICOS

Prof^a Dr^a Alice A da Matta Chasin

Prof^a Dr^a Irene Videira de Lima



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

“Um pouco de história...”

...do Papiro de Ebers aos feitos de Orfila...

- **Papiro de Ebers - 1500 a.C**–Papiro de Ebers(venenos de animais e extratos de plantas,metais)
- **Vedas - medicina hindú 900 a.C.**
- **Sócrates - 470-399 a.C.** (envenenamento?)
- **Hipócrates - 460-355 a.C.** (medicina racional)
- **Teofrasto – 371-287 a.C** *De Historia Plantarum* (venenos de plantas)
- **Nicandro- 204-138 a.C.** (ensaista- odes mais antigas)
Mithrídates 163-132 a.C. (antídoto)
Mithridaticum: mistura de gordura de víbora e enxôfre entre outros ingredientes (antídoto)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos



PARACELSUS (1493-1541)

“TUDO É VENENO. A DOSE CORRETA DISTINGUE UM VENENO DE UM REMÉDIO”

**PHILIPPUS AUREOLUS THEOPHRASTUS
BOMBASTUS-VON HOHENHEIM-**

- Médico e químico, formulou muitos pontos de vista revolucionários.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Evolução histórica

Idade Média: durante o período da Renascença os italianos eram *expert* na arte de envenenar.

- Toffana (“água de Toffana”)
- Lucrecia Bórgia (família dos Bórgias)
- Catarina de Medici (exporta para a França os conhecimentos)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Evolução histórica

- 1680 – Luis XI – *Chambre of Poisons*
- 1700 – Ramazzini – descrição de doenças profissionais (trabalhadores das minas). Marca o início da Medicina e Toxicologia Ocupacional
- 1787-1853 – Orfila – médico e químico da corte francesa. Moderna Toxicologia. A obra *Traité de toxicologie* realça a importância da combinação de Toxicologia Forense, Toxicologia Clínica e Química Analítica. Desenvolveu estudos e idéias revolucionárias para a época.
 - 1º a usar as análises químicas como prova legal
 - Pai da Toxicologia Forense



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Princípios de ORFILA



Wm. Jones (1754-1811) (1777-1811)
© 2000, J.M. Edwards, Courtesy: J. M. Edwards, Council

- ☐ **Conhecimento de Toxicologia**
- ☐ **Histórico do caso**
- ☐ **Materiais adequadamente identificados e acondicionados**
- ☐ **Uso de reagentes puros, brancos de amostra e amostras controle (adicionados).**



Evolução histórica

- 1823-1850 – Boursier, Reinsch, Stas-Otto, Marsch, Fresenius & Babo – primeiros métodos analíticos de isolamento, extração e identificação de agentes tóxicos.
- 1899 – Ogier – *Traité de Chimie et Toxicologie*
- 1900 – Sir Percival Pott – descrição de câncer ocupacional em trabalhadores de limpeza de chaminés de fábricas
- Século XX – grande avanço no campo das sínteses químicas



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICOLOGIA -

Aspectos históricos

Século XX

- ◆ Início – Aspecto Forense
- ◆ Normas e Limites de Tolerância

Atualmente

- ◆ Avaliação da segurança/risco na utilização de substâncias químicas
- ◆ Gerenciamento de Risco
- ◆ Controle regulatório de substâncias químicas no alimento, no ambiente, nos locais de trabalho etc
- ◆ Estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade
- ◆ Estudos Limites

Data	Toxicante	Fonte	Pessoas afetadas
1930	TOCF	cont. bebida	50 000 (?)
1937	Etileno glicol	excipiente	353 (105)
1937 – óbito de centenas de pacientes medicados com elixir de sulfanilamida			
1951-74	Metil mercúrio	cont. de peixes	5200 (80)
1956-60	Talidomida	medicação	8000 (?)
1971-72	Metil mercúrio	cont. grãos	6000 (459)
1976	Dioxina	explosão fábrica	700-22000 (?)
1984	Isocianato de Hg	explosão fábrica	60000(1700)

Loomis, 1996



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Conceitos em TOXICOLOGIA

- LAUWERIS, 1972 – Ciência que se ocupa dos agentes tóxicos
- ARIENS, 1976 – Estudo dos efeitos injuriosos causados pelas substâncias sobre os organismos vivos
- LOOMIS, 1978 – Estudo das ações nocivas das substâncias químicas sobre mecanismos biológicos
- CASARETT, 1980 – Ciência que define os limites de segurança dos agentes químicos
- CASARET, 1986 – Estudo dos efeitos adversos das substâncias químicas sobre os organismos vivos

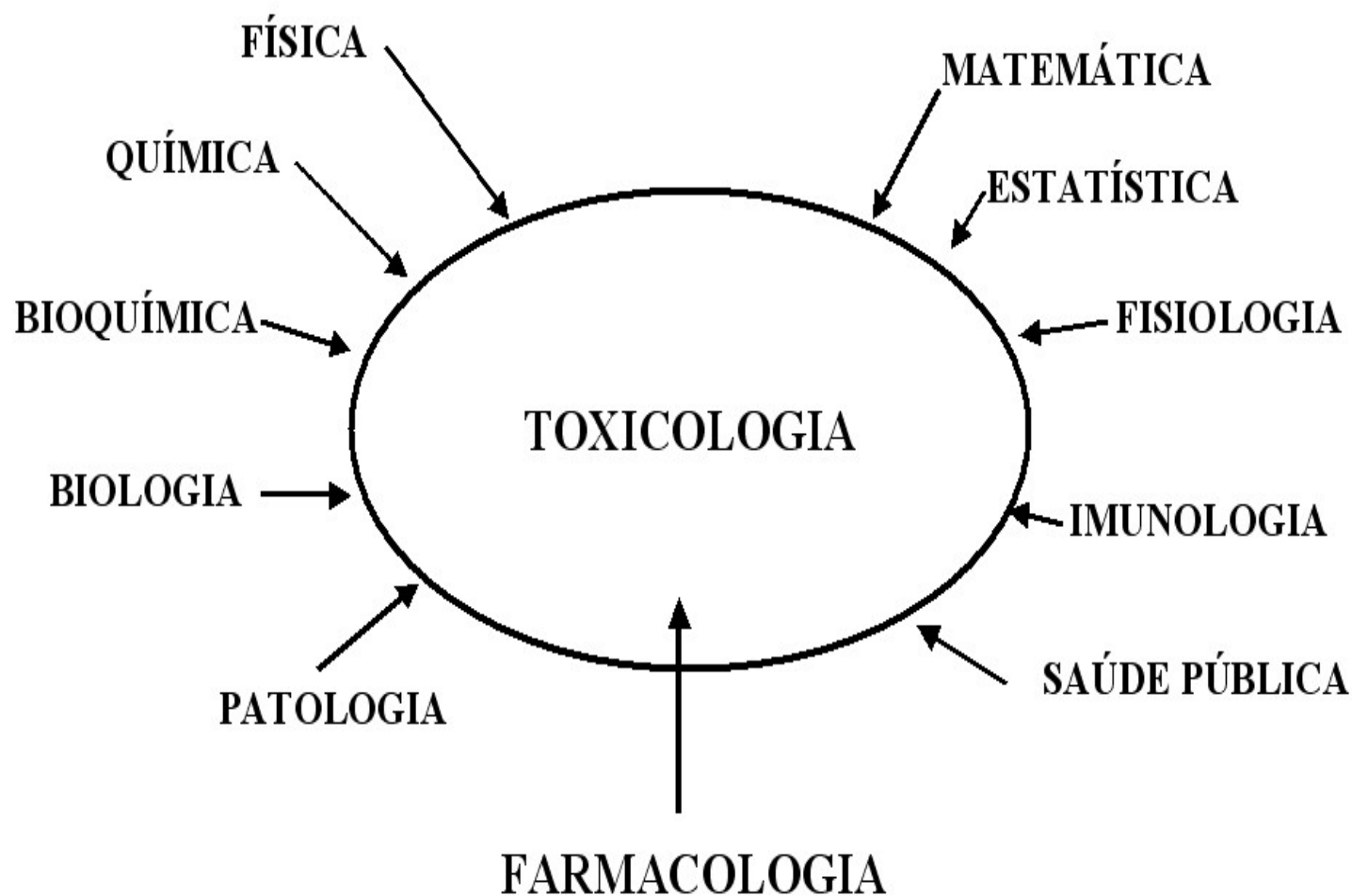
Ciência multidisciplinar

Objeto de estudo: efeitos adversos das substâncias químicas sobre organismos vivos.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos



Loomis, 1996



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICOLOGIA

➤ **Ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações entre as substâncias químicas com o organismo, com a finalidade de **prevenir, diagnosticar e tratar** a intoxicação.**



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Conceitos em TOXICOLOGIA

- AGENTE TÓXICO, TOXICANTE, XENOBIÓTICO :substância química de estrutura definida que, interagindo com o organismo, produz um efeito nocivo (efeito tóxico, efeito danoso, efeito deletério)
 - XENO = estranho
 - Exemplos:DDT:diclorodifeniltricloroetano pertencente ao grupo dos IOCl: inseticidas organoclorado; Paration pertencente ao grupo dos IOF: inseticidas organofosforado

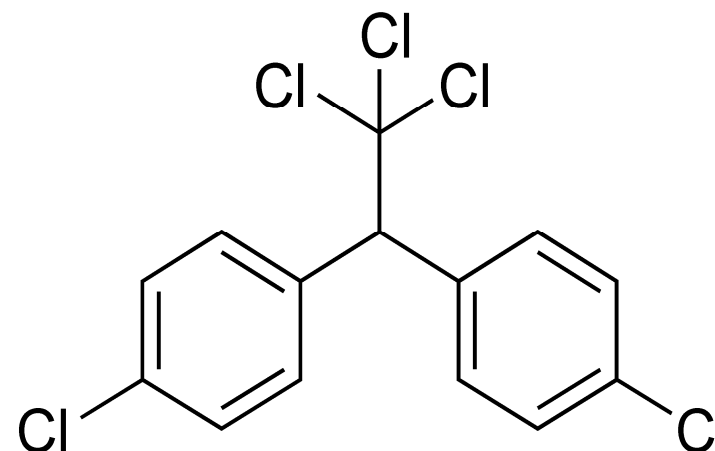
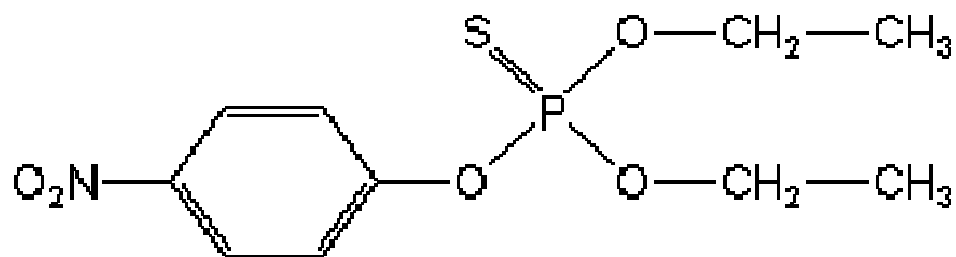
»



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

PARATION e DDT





Conceitos em TOXICOLOGIA

- TOXINA: termo relacionado a substâncias produzidas naturalmente (toxina botulínica; aflatoxina)
→ Toxinologia

Obs.: algumas toxinas são estudadas em toxicologia



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

EFEITO TÓXICO (NOCIVO)

EXPRESSÃO PATOLÓGICA DA REAÇÃO
BIOLÓGICA ADVERSA, DECORRENTE DA
INTERAÇÃO ENTRE O AGENTE TÓXICO E O
ORGANISMO

INTOXICAÇÃO

CONJUNTO DE SINAIS E SINTOMAS QUE
EVIDENCIAM A AÇÃO TÓXICA CAUSADA POR UM
XENOBIÓTICO EM UM ORGANISMO VIVO



Conceitos em TOXICOLOGIA

(Toxicidade/ Perigo)

- TOXICIDADE: propriedade potencial que as substâncias químicas apresentam em maior ou menor grau, de causar um efeito nocivo ao interagirem com organismos vivos.
- TOXICIDADE como fenômeno relativo



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

RISCO

É A PROBABILIDADE DE UMA SUBSTÂNCIA
PRODUZIR DANO SOB DETERMINADAS
CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO.

SEGURANÇA

É A PROBABILIDADE DE UMA SUBSTÂNCIA NÃO
PRODUZIR DANO SOB DETERMINADAS
CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

PERIGO

É capacidade de uma substância causar danos e o grau dessa capacidade depende de suas propriedades intrínsecas:
propriedades físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas

HAZARD: - Perigo



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

PERIGO X RISCO



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

RISCO

POSSIBILIDADE de uma perda ou dano

INCERTEZA de que tal perda ou dano ocorra

Biossegurança, Toxicologia, Epidemiologia e outras,
RISCO (R) é diretamente relacionado com:

EXPOSIÇÃO (E) e o **PERIGO (P)**

$$\mathbf{R = E \times P}$$



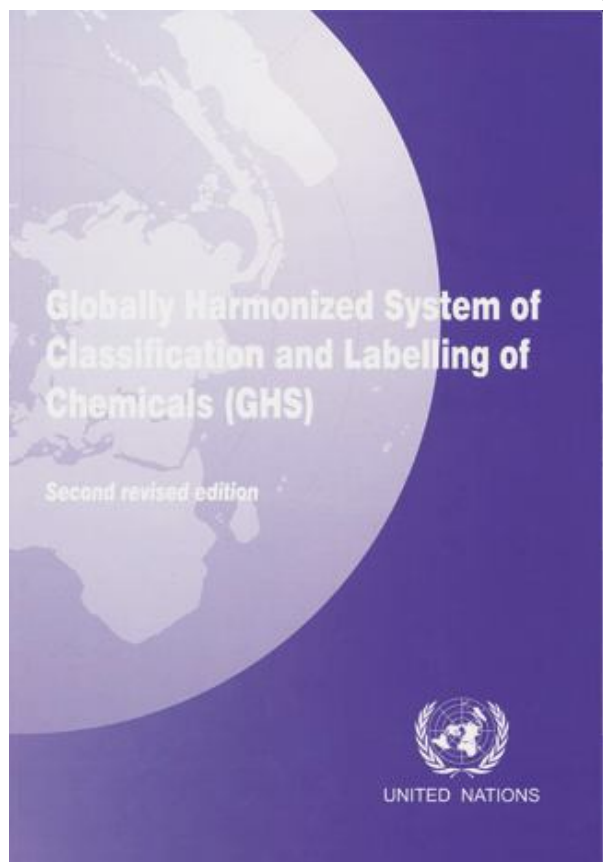
Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Dossiê Técnico

Classificação e rotulagem das substâncias

GHS



(Regulamento 1272/2008)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Ramos de estudo

Toxicologia Experimental
toxicidade
prevenção

Toxicologia Analítica
Toxicante
diagnóstico
Químico



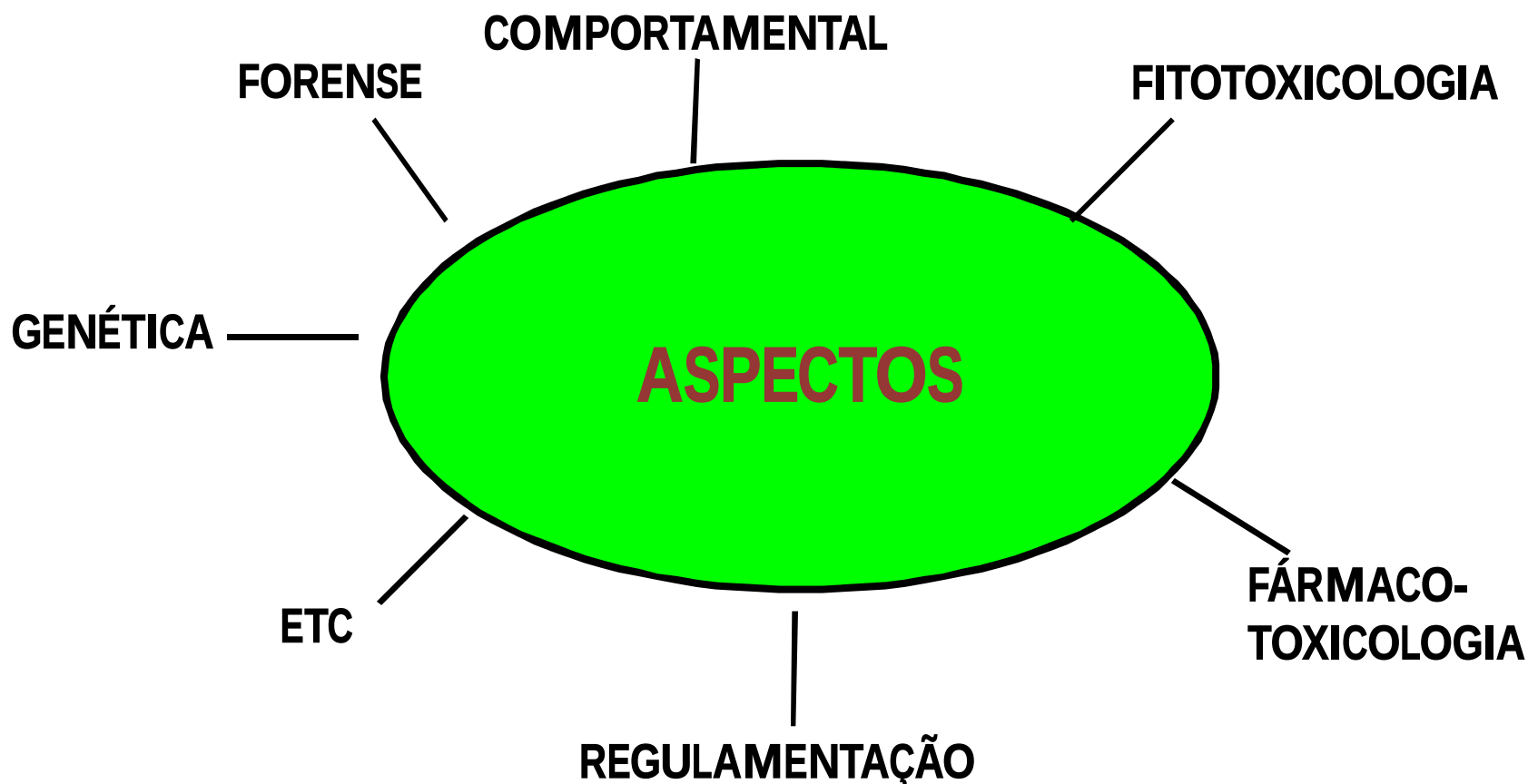
Toxicologia Clínica
Intoxicação
tratamento
Médico



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICOLOGIA





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Toxicologia Forense

- Investigação médico-legal
 - análises *post mortem*
 - investigação criminal
- Controle antidopagem
 - (*human performance forensic toxicology*)
- Testagem “forense” de drogas na urina
 - drogas de abuso no ambiente de trabalho
 - transportes, etc
- **CRIMES AMBIENTAIS**





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Lei de crimes ambientais

Lei Federal 9.605

12 de fevereiro de 1998

e

regulamentada em setembro/99



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Art. 54, ← 1º, 2º, 3º

• Sob **pena de reclusão de seis meses a cinco anos**, responsabiliza a pessoa jurídica que "causar poluição de qualquer natureza em níveis tais que resultem ou possam resultar em danos à saúde humana, ou que provoquem a mortandade de animais ou a destruição significativa da flora".



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Art. 56, ← 1º, 2º, 3º

• "produzir, processar, embalar, importar, exportar, comercializar, fornecer, transportar, armazenar, guardar, ter em depósito ou usar produto ou substância tóxica, perigosa ou nociva à saúde humana ou ao meio ambiente, em desacordo com as exigências estabelecidas em leis ou nos seus regulamentos "



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos



EUA

Toxicologia Regulatória

Ambiental

EPA - *Environmental Protection Agency*

Consumer Product Safety Commission -

RCRA - *Resource Conservation and Recovery Act* etc

Departamento dos Transportes -

Brasil

IBAMA – Resoluções CONAMA - Padrões de qualidade do ar/solo/água

CETESB - PROCONVE (Programa de Controle da poluição do ar por veículos automotivos)

ANVISA – Portaria 3523/GM- 28/12/98 – Qualidade do ar em ambientes climatizados com ar condicionado.

Monitorização da qualidade do ar

- Índices de qualidade do ar

SO₂, MP₁₀, CO, HC, NO e NO₂, O₃



Monitorização da qualidade da água e solo

- RIMAs (Relatórios de Impacto Meio Ambiente)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Toxicologia Regulatória Ocupacional



EUA

OSHA - *Occupational and Safety Health Administration*

NIOSH - *National Inst. for Occupational and Health*

ACGIH - *American Conf. of Govern. Industr. Hygienists*

Brasil

NR-15/78 e NR-7/94 - Ministério do Trabalho e **NR-32/08** MTE



Monitorização ambiental (Higiene do trabalho)

-LEO (LT) - Limite de Exposição Ocupacional

Monitoriação biológica

-IBMP (LTB) - Índice Biológico Máximo Permitido

-VR - Valor de referência



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Toxicologia Regulatória

Medicamentos e Alimentos

EUA

FDA - Food and Drug Administration



Brasil

ANVISA - GGTox

Portaria n. 16/90 - Divisão Nacional de Vigilância

Sanitária - Aditivos em Alimentos – Decreto 55871 de 26/03/95 SNVS



Monitorização terapêutica

-IT - Índice Segurança Terapêutica

“Clinical Trials”

Monitorização alimentar

-IDA - Ingestão Diária Aceitável



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Toxicologia Regulatória



EUA

DEA - *Drug Enforcement Agency*

NIDA - *National Institute of Drug Abuse*

Departamento dos Transportes

Departamento de esportes

Drug abuse in the workplace (*International Labour Office*)

Brasil

Lei 11343/06 (Lei “anti-tóxicos”)

Lei 11705/08 (Lei “seca”)

SISNAD (Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas)

Portarias SVS 344/98 – Resolução ANSV 147/99

Regulamentação RDCs

CND - Conselho Nacional Desportos - Portaria 531/85

Constatação em material apreendido

- Verificação de uso

- Verificação de farmacodependência

Social



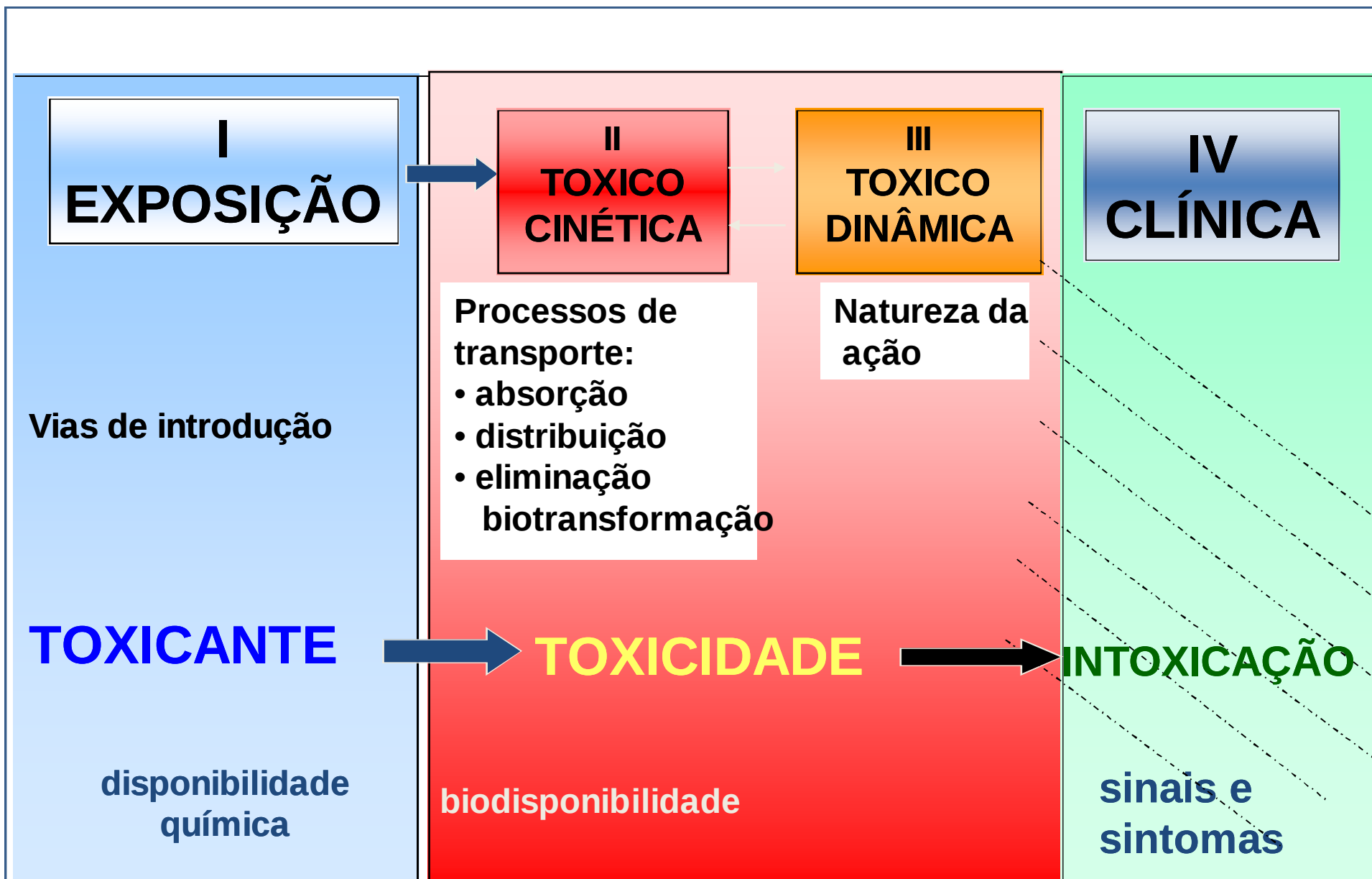


Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

LEI Nº 11.705, DE 19 JUNHO DE 2008.

Altera a Lei nº 9.503, de 23 de setembro de 1997, que 'institui o Código de Trânsito Brasileiro', e a Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996, que dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas, nos termos do § 4º do art. 220 da Constituição Federal, para inibir o consumo de bebida alcoólica por condutor de veículo automotor, e dá outras providências.



Fases da intoxicação



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

- Modificam o efeito tóxico (expressão da toxicidade)

Interação depende:

- AT e/ou metabólitos devem atingir sitio de ação
- A concentração deve ser suficiente
- A interação deve se prolongar por tempo suficiente ate o aparecimento das primeiras manifestações.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

1- RELACIONADOS COM O TOXICANTE

- Propriedades físico – químicas
 - solubilidade
 - pH, pKa
 - líquido, vapor, aerossol, etc...
 - tamanho da partícula
- Presença de impurezas



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

1- RELACIONADOS COM O TOXICANTE

- Formulação (veículo)
- Presença de excipientes
 - surfactante, adjuvantes, corantes, conservantes, flavorizantes, etc..
- Estabilidade e acondicionamento do AT



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

2- RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO

- Dose e concentração (volume administrado)
- Via, velocidade e local de administração
- Duração e frequência da exposição
- Período de administração, ciclo circadiano

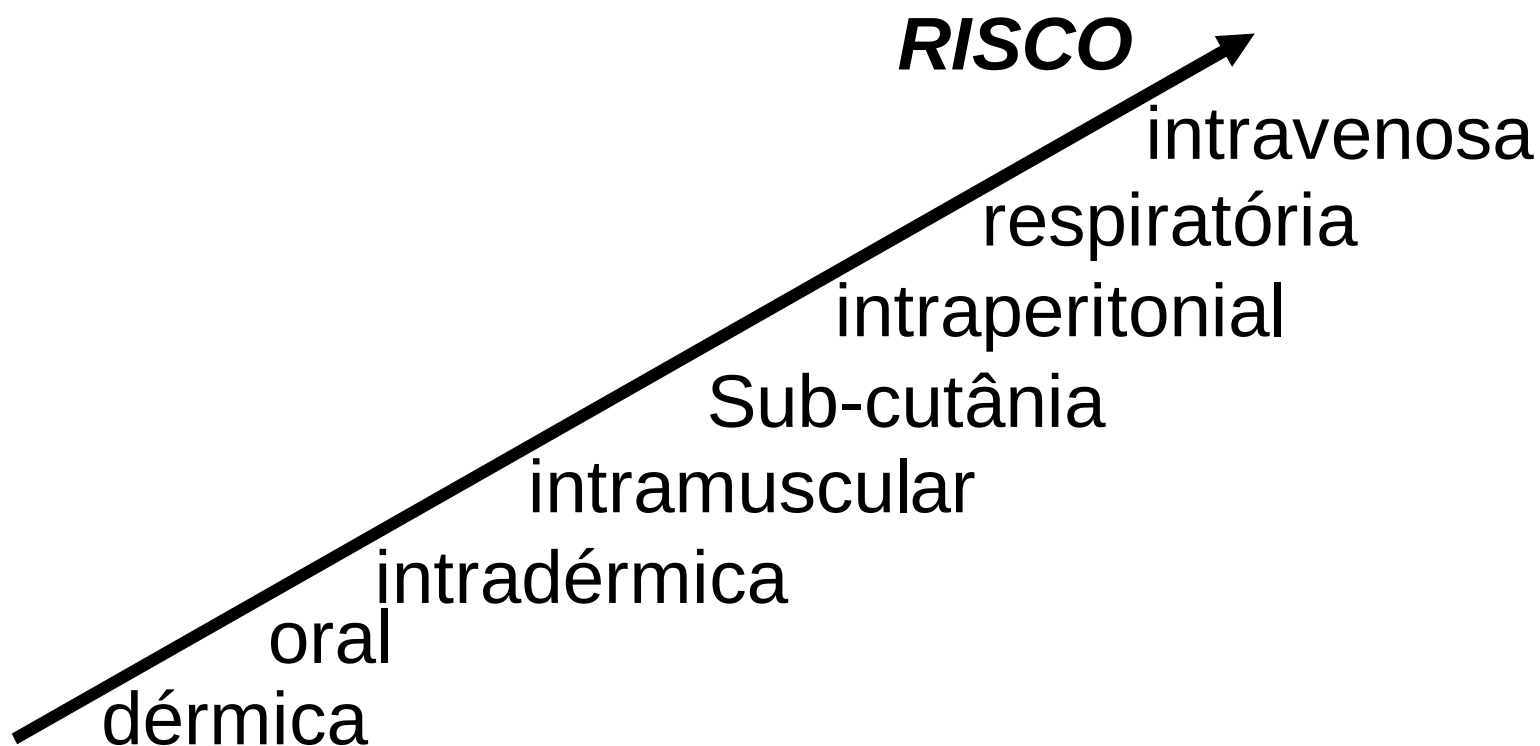


Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

2- RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

3- FATORES INERTES AO ORGANISMO

- Espécie, raça, linhagem
- Sexo, idade, peso corpóreo e maturidade física
- Fatores genéticos
- Estado nutricional
- Estado de hidratação
- Estado Hormonal
- Estado emocional (atividade, aglomeração, presença de outras espécies)
- Estado patológico



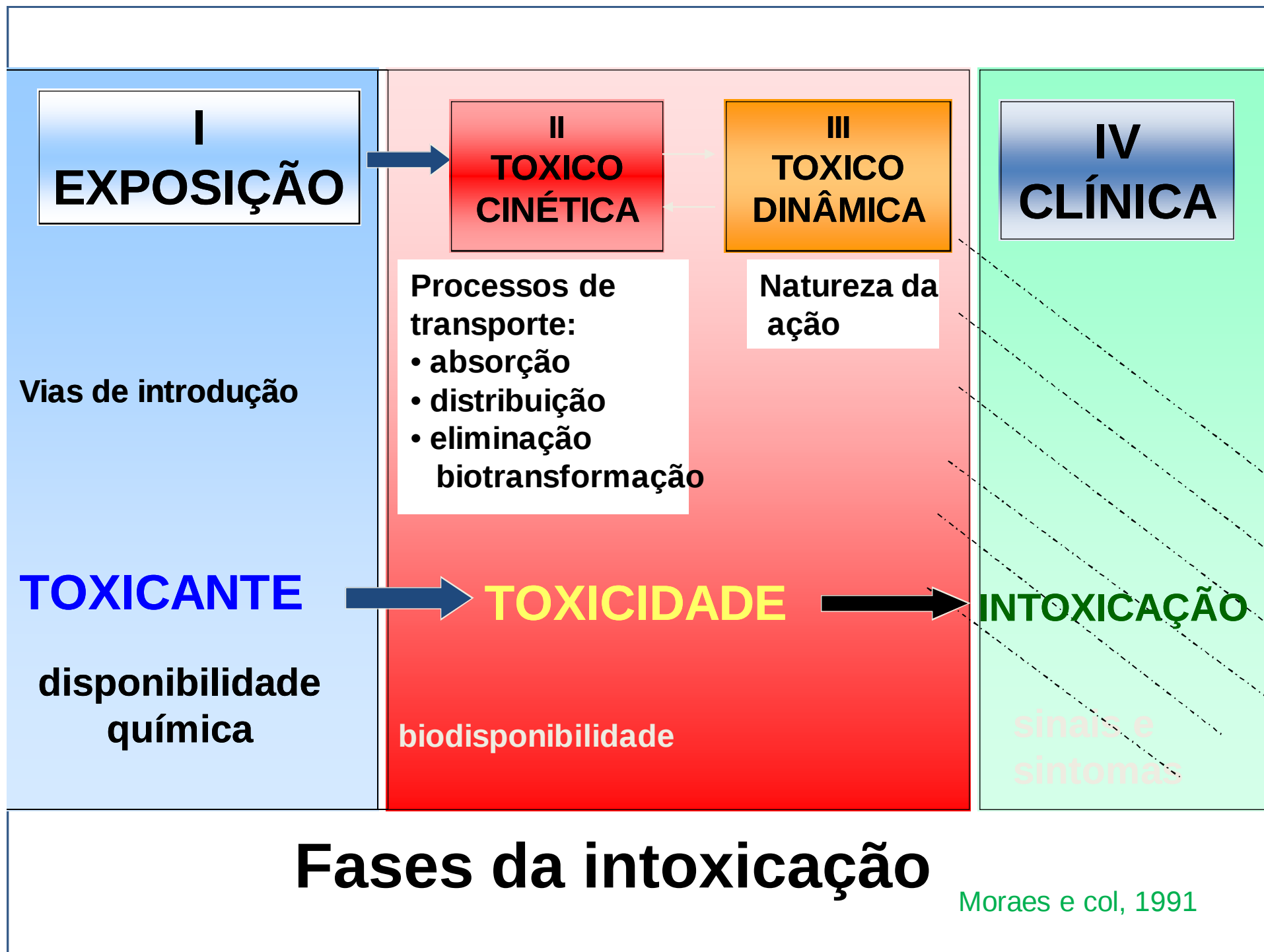
Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO E FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE

4- FATORES AMBIENTAIS RELACIONADOS AO ORGANISMO

- Temperatura e umidade
- Pressão barométrica
- Composição atmosférica do ambiente
- Luz e outras formas de radiação
- Efeitos do alojamento e confinamento
- Ruído
- Fatores Sociais





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Toxicocinética

- Absorção
- Distribuição
 - Bioacumulação
- Eliminação
 - Biotransformação
 - Excreção



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

AVALIAÇÃO DE RISCO

Fases:

Identificação do Perigo

Avaliação da Relação Dose-Resposta

Avaliação da Exposição

Caracterização do Risco

**Avaliação
da
Toxicidade**

Fonte: AZEVEDO, CHASIN, 2003



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

**RISCO = TOXICIDADE X EXPOSIÇÃO
(PERIGO)**

ALTO

ALTA

ALTA

BAIXO

ALTA

BAIXA

ALTO

BAIXA

ALTA

BAIXO

BAIXA

BAIXO



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Parâmetros importantes na avaliação de toxicidade

- Propriedades físico-químicas
- Via de exposição (via de introdução)
- Duração e frequência da exposição
- Espécies testadas e características individuais
- Posição nutricional e fatores da dieta
- Idade e maturação
- Natureza do efeito (*end point*)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Estudos de toxicidade aguda

- Determinação da DL 50 (prova de 24 horas e acompanhamento dos sobreviventes durante 7 dias)



1)Duas espécies, geralmente, camundongos e ratos

2) Duas vias de administração (incluindo a via de exposição provável)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

ESTUDOS DE TOXICIDADE AGUDA

Efeito nocivo após uma única dose (exposição)
ou doses fracionadas que ocorrem até 24 horas

Concentração letal 50% (CL50)

Dose Letal 50 % (DL50)

- É a dose ou concentração única de uma substância, obtida estatisticamente, que se espera, provoque a morte em 50% da população, sob condições de exposição fixadas.

- DL50 não é constante, é um dado estatístico que indica resposta letal numa população, sob um conjunto de condições experimentais.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

ESTUDOS DE TOXICIDADE AGUDA

- Estudo:**
- estabelecimento das condições
 - 3 doses
 - 50 animais nas mesmas condições

Animais: especificação

- espécie, linhagem, sexos diferentes, idade, peso, estado de nutrição, dieta

OBJETIVO DOS TESTES DE TOXICIDADE AGUDA

Avaliar a Toxicidade intrínseca do agente

- Avaliar a susceptibilidade das espécies
- Identificar os órgãos alvos
- Prover informações para delineamento e seleção dos níveis de dose para estudos mais prolongados (crônico e sub-crônico)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Classificação dos contaminantes ambientais em relação à DL50 provável para o homem Klassen e Doull, 1980

- praticamente atóxico.....>15g/Kg
- ligeiramente tóxico..... 5 - 15 g/Kg
- moderadamente tóxico..... 0,5 - 5 g/kg
- muito tóxico0,05 - 0,5g/kg
- extremamente tóxico.....0,005 - 0,05g/kg
- super tóxico.....<0,005

Valores de DL50 para algumas substâncias potencialmente tóxicas (mg/kg pc)

- | | |
|--------------------|------|
| - Etanol | 7000 |
| - Cloreto de sódio | 3000 |
| - Sulfato cúprico | 1500 |
| - DDT | 100 |
| - Nicotina | 60 |
| - Tetrodotoxina | 0,02 |
| - Dioxina | 0,02 |



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Classificação de toxicidade baseada em valores de DL_{50} exposições agudas

Categoria	DL_{50} oral para ratos (mg/kg peso corpóreo)
Muito tóxico	menor que 25
Nocivo	de 200 a 2000

Fonte: WHO, 1994



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

ESTUDOS DE TOXICIDADE SUB- CRÔNICA

Conceito: efeito nocivo no tempo correspondente a 10% da vida média do animal.

***ratos e camundongos - 3 meses**

cães e macacos - 1 ano

Dose - tolerância: cause a morte em até 10% dos animais.

Efeitos observados : - perda de peso

- alterações fisiológicas

- alterações comportamentais

OBJETIVO DOS TESTES DE TOXICIDADE SUB-CRÔNICA

- Definir DNEO (dose de nenhum efeito observável) ou DNAEO ou LOAEL.
- Determinar órgãos-alvo (podem ser os mesmos ou não que os da intoxicação aguda)
- Determinar órgãos de maior susceptibilidade
- Indicar doses seletivas para estudo da Toxicidade crônica.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Estudos Subcrônicos (doses diárias)

- A.** Duração - três meses
 - B.** Duas espécies (geralmente camundongos e cães)
 - C.** Três níveis de dose
 - D.** Via de administração recomendada ou via de administração provável
 - E.** Grupo controle
 - F.** Avaliação dos animais
-
- 1.** Avaliar modificação no consumo de ração, de peso, cor e textura dos pelos, alterações circulatórias e respiratórias, anormalidades motoras e comportamentais
 - 2.** Realizar avaliações bioquímicas e hematológicas
 - 3.** Realizar avaliações anátomo-patológicas





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

ESTUDOS DE TOXICIDADE CRÔNICA

Conceito: *efeito nocivo no tempo correspondente ao período de vida normal do animal.*

- 2 espécies - 50 animais por dose e sexo

Objetivo:

- Verificar níveis que não produzem efeitos (**NOEL**);
- Verificar efeitos tóxicos ainda não revelados nos estudos de toxicidade sub-crônica;
- Determinar o mecanismo de ação tóxica dos agentes químicos.

Importância:

- detecção de alteração precoce
- tratamento
- desenvolvimento de antídoto

Estudos especiais: embriotoxicidade, teratogenicidade
 carcinogenicidade



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

ESTUDOS CRÔNICOS

- Duração dependo da espécie : roedores de 6 a 24 meses; não roedores, em geral, 1 até 7 anos
- Seleção de espécie em função das características do ecossistema ou da literatura
- Testar dois níveis de dose
- Via de administração de dose, representativa da realidade
- Avaliação do estado de saúde dos animais

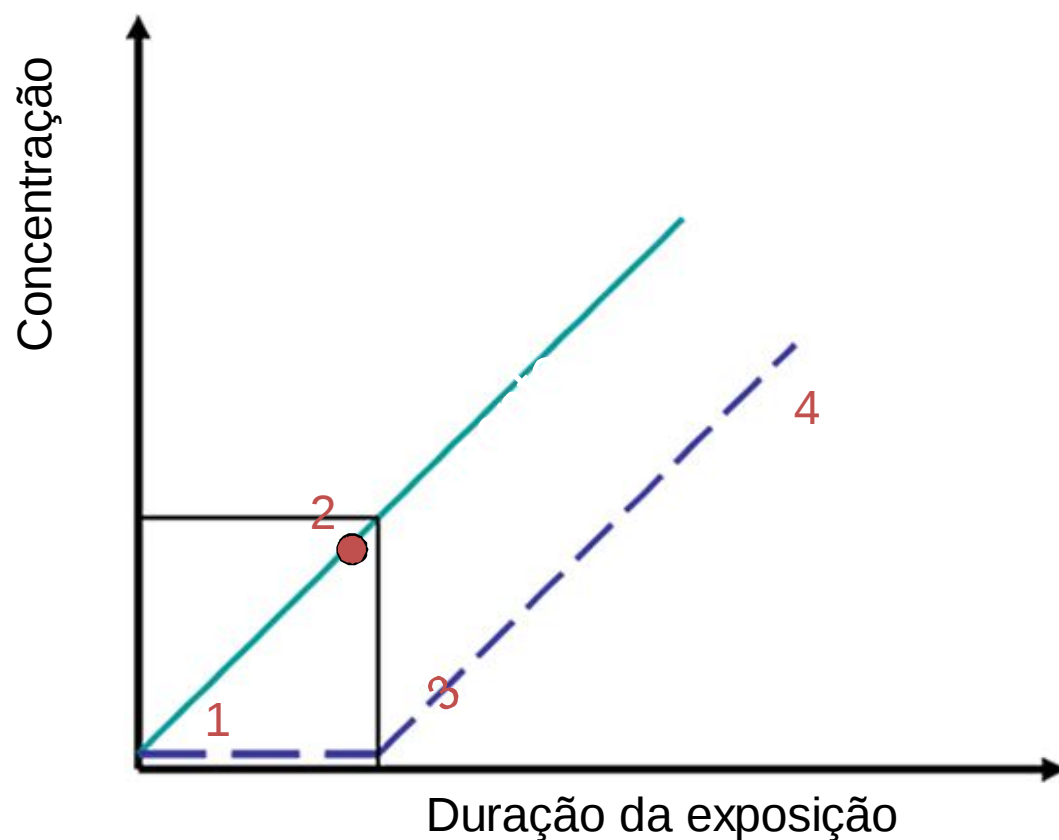




Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

INTOXICAÇÃO A LONGO PRAZO PELO ACÚMULO DO AGENTE TÓXICO NO ORGANISMO



Legenda

1 Início das alterações (zona de homeostasia)

2- O 1º Efeito tóxico é observado (mecanismo compensatório)

3- Sintomas Clínicos Permanecem (efeito tóxico)

4- Morte do Animal (efeito letal)

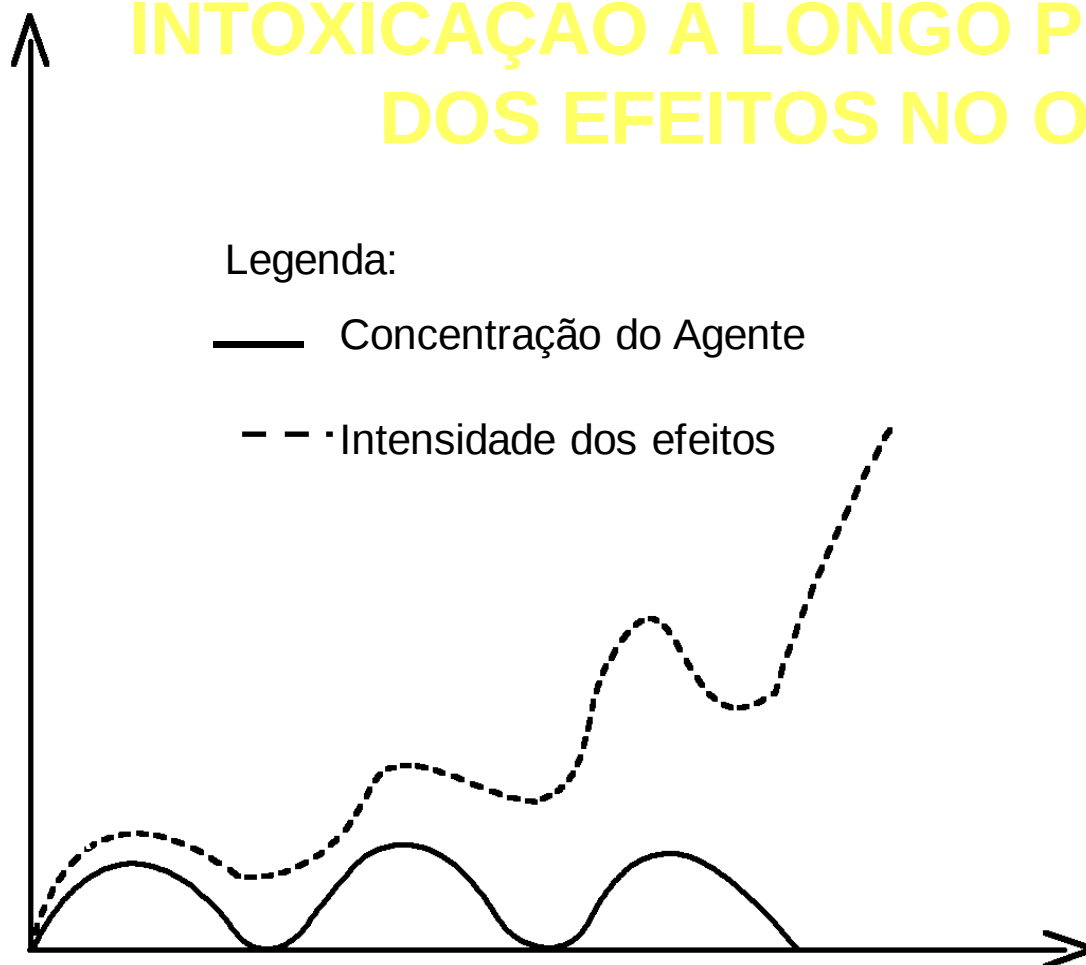
Ex: Pb inorgânico
Hg elementar (Hg^0)
IOCI



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

INTOXICAÇÃO A LONGO PRAZO PELA SOMA DOS EFEITOS NO ORGANISMO



Legenda:

— Concentração do Agente

- - - Intensidade dos efeitos

A – Alteração bioquímica ou fisiológica (acentuação a cada exposição)

B – Aparecimento dos sintomas

C – Morte do animal

Ex.: Benzeno – aplasia de medula – Leucemia

Século passado 100/1 000 000

Atualmente 0,1/1 000 000

EXPOSIÇÕES REPETIDAS



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Alguns Exemplos de Estudos

<i>Tipo de Estudo</i>	<i>Período de Exposição</i>	<i>Objetivo</i>
Agudo	dose única ou dose múltiplas dentro de 24 h	*Determinar a DL_{50} ou CL_{50} *Identificar órgãos ou sistemas alvo * Variabilidade interespecie e toxicidade comparativa
Subcrônico	Dose repetidas durante várias semanas (21 a 90 dias)	*Identificar anormalidades e/ou doenças *caracterizar relação entre as condições de exposição e a dose necessária para promoção do dano específico ou a doença * Estabelecer a DNEAO ou NOAEL
Crônico	Dose repetida durante a maior parte do ciclo de vida	caracteriza as condições de exposição e a dose para produzir formas específicas de danos ou doenças



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICOCINÉTICA

- É a parte da toxicologia que busca conhecer o comportamento do AT após seu contato com o organismo. A toxicocinética inclui os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção → vai condicionar uma determinada concentração no sítio de ação → **BIODISPONIBILIDADE**



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Tipos de transporte

- 1. Transporte passivo: difusão lipídica simples. A maioria dos AT atravessa as membranas do organismo por simples difusão. É um transporte passivo do qual a membrana não participa. Está diretamente relacionado com:
 - 1.1. Gradiente de concentração → difusão da zona mais concentrada para a menos concentrada.
 - 1.2. Solubilidade do AT: a passagem através das membranas será influenciada pela maior ou menor lipossolubilidade



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Tipos de transporte ...

- 1.3. Grau de ionização → grande parte dos AT são ácidos ou bases fracos e possuem um ou mais grupos funcionais capazes de se ionizarem. A fração não ionizada é geralmente lipossolúvel; a fração ionizada é incapaz de atravessar membranas.
 - O grau de ionização ou de dissociação de um eletrólito fraco depende de seu pK_a e do pH do meio
- 2. Transporte ativo



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Principais vias de absorção

- 1. Digestiva: a absorção se dá ao longo de todo o TGI (desde a boca até o reto).
 - 1.1. Fatores que influem na absorção pela via digestiva relacionados com as características da mucosa do TGI.
 - 1.2. Fatores que influem na absorção pela via digestiva relacionados com a substância.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Eliminação pré-sistêmica ou efeito de primeira passagem
 - Fenômeno de remoção do AT antes dele entrar na circulação sistêmica
 - AT absorvido no TGI $\rightarrow$ fígado (sistema porta) $\rightarrow$ parte é biotransformado
- Ciclo entero-hepático
 - Conjunto de mecanismos pelos quais os AT são transportados do plasma para o fígado, do fígado à bile, da bile ao duodeno onde então podem ser absorvidas.
 - Reabsorção de um AT excretado pela bile no duodeno na forma conjugada (Ex.: $M-G \rightarrow M + G$)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Principais vias de absorção (cont.)

- 2. Pele

- A pele é uma barreira lipídica relativamente boa, separando o homem do seu ambiente.

- Tecido epitelial → Epiderme, derme e hipoderme



Estrato córneo

- queratina
- lipídeos
- água



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Fatores que influenciam a absorção por essa via:
 - Região da pele
 - Estado de hidratação da pele
 - Estado de integração da pele

As substâncias que atravessam o estrato córneo atingem a derme → corrente circulatória



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- 3. Pulmonar → Toxicologia Ocupacional
→ absorção de GASES, VAPORES e MP
- Caminho percorrido pelos AT após inalação
 - VAS – vias aéreas superiores(vias de passagem)
 - nasofaríngea
 - traqueobronquiolar)
 - ALVÉOLOS



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- ALVÉOLOS → no alvéolo 2 fases estão em contato
 - Gasosa: ar alveolar
 - Líquida: sangue
 - As 2 fases estão separadas por uma dupla barreira (epitélio alveolar e endotélio capilar)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Partículas: MP → Diâmetro, forma e densidade são fatores que condicionam a chegada ou não das partículas até aos alvéolos pulmonares.
 - Região nasofaríngea: partículas são retidas por impactação, devido às mudanças bruscas de ar nesse local (fossas nasais funcionam como um filtro natural)
 - Traquéia, brônquios e bronquíolos: partículas são retidas por sedimentação (deposição por força da gravidade). Há um triplo meio de defesa.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

DISTRIBUIÇÃO/ACÚMULO

- Distribuição: → ao circular o AT pode
 - Ser biotransformado
 - Se ligar ao sítio de ação
 - Ser eliminado
 - Se ligar a proteínas plasmáticas ou eritrócitos
 - Ser armazenado



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Fatores que influem na distribuição e acúmulo
 - Irrigação do órgão: maior vascularização facilita o contato do AT com o órgão
 - Conteúdo aquoso ou lipídico do órgão
 - Integridade do órgão



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Armazenamento

- Principais locais de armazenamento
 - 1. Proteínas plasmáticas: albumina; α e β lipoproteínas, transferina
- 2. Fígado e rins como depósitos
- 3. Tecido ósseo
- 4. Tecido adiposo
- 5. Placenta
- 6. Leite materno
- 7. Cabelos



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

REDISTRIBUIÇÃO

- Exemplo 1: dose padronizada de um sal de chumbo.
 - 2 hs após → 50% da dose encontra-se no fígado
 - 30 dias após → 90% da dose remanescente encontra-se no tecido ósseo
- Exemplo 2: dose padronizada de TCDD
 - Alguns minutos após: 15% da dose → pulmões e 1% no tecido adiposo
 - 24 hs após → 0,3% da dose nos pulmões e 20% no tecido adiposo



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

BIOTRANSFORMAÇÃO

- Conceito: conjunto de reações químicas que ocorre nos xenobióticos no organismo, geralmente por processos enzimáticos, com o objetivo de formar derivados mais polares e hidrossolúveis, resultando **quase sempre** na diminuição ou perda de sua toxicidade e facilitando a eliminação



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

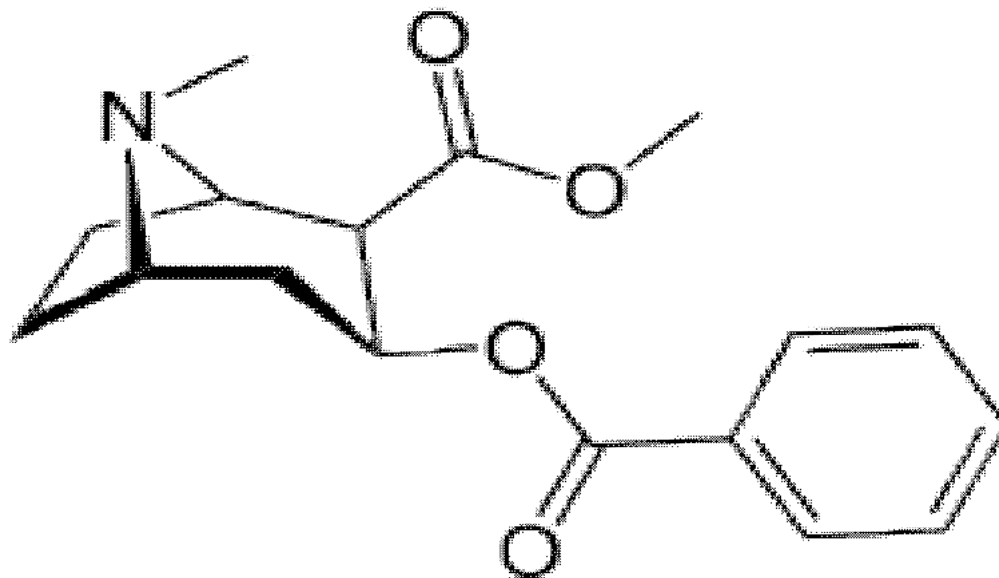
- Fase I – reações pré-sintéticas: expõe ou introduz grupos funcionais -OH, -NH₂, -SH, -COOH aumentando a hidrossolubilidade
 - Hidrólise
 - Redução
 - oxidação



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Cocaína





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- REAÇÕES DE REDUÇÃO: grupos aldeídos, cetonas, dissulfetos, azogrupos, nitrogrupo
 - Nitrobenzeno
- REAÇÕES DE OXIDAÇÃO: grupos alcoois, aldeídos, cetonas
 - Enzimas desidrogenases
 - Álcool desidrogenase
 - Aldeído desidrogenase



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Oxidação do metanol → origina o ácido fórmico (produto de biotransformação mais tóxico que o seu precursor)
- Oxidação do etilenoglicol → origina o ácido oxálico (produto de biotransformação mais tóxico que o seu precursor)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Fase II – reações são catalizadas pelas enzimas do citosol
 - 1. Glicuronidação: enzima glicuronidase, catalizada pela UDP-glicuronídeo transferase. O local da glicuronidação geralmente é um átomo nucleofílico (rico em elétrons)
 - -COOH; -OH; -SH; -NH₂
 - Exemplo: fenol
- Os glicuronatos podem ser excretados pela URINA ou BILE (vai depender do tamanho da AGLICONA)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- 2. Sulfatação: enzima sulfotransferase
- 3. Metilação: ocorre com fenóis, catecois, aminas alifáticas e aromáticas
- Acetilação: AT com grupos NH_2
- Conjugação com aminoácidos
- Conjugação com glutathione



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

ELIMINAÇÃO

- As vias de excreção mais representativas são:
 - URINÁRIA: substâncias hidrossolúveis
 - FECAL: substâncias não absorvidas no TGI e aquelas excretadas pela bile
 - Pulmonar: excreção de gases e vapores



TOXICODINÂMICA

- CONCEITO : ESTUDO DA NATUREZA DA AÇÃO TÓXICA EXERCIDA POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS SOBRE O ORGANISMO, SOB O PONTO DE VISTA BIOQUÍMICO E MOLECULAR.
- OS MECANISMOS DE AÇÃO ENGLOBAM VÁRIOS PASSOS: O AGENTE TÓXICO ⇒
 - ◆ É DISTRIBUÍDO AO ÓRGÃO ALVO
 - ◆ INTERAGE COM AS MOLÉCULAS ENDÓGENAS
 - ◆ DESENCADEIA ALTERAÇÕES NAS ESTRUTURAS OU FUNÇÕES CELULARES
 - ◆ MECANISMOS DE REPARO



TOXICODINÂMICA

AT



MOLÉCULAS ENDÓGENAS
(alvo em potencial dos xenobióticos)



- podem atuar por diferentes mecanismos
- podem interagir com diversas moléculas endógenas

> (formam radicais livres, realizam reações de oxidação, agem sobre enzimas, agem sobre canais iônicos etc)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

- MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO TÓXICA
 - A. INTERFERÊNCIA NAS FUNÇÕES DE MEMBRANAS EXCITÁVEIS
 - A1) - BLOQUEIO DO FLUXO DE ÍONS $\Rightarrow$ “SUBSTÂNCIAS BLOQUEADORAS DE CANAL DE ÍONS” Exemplo: TETRODOTOXINA



FUGU (Japão)

BAIACU (Brasil)

PARALISIA MUSCULAR



TOXICODINÂMICA

- TETRODOTOXINA: bloqueio dos canais de sódio situado nas membranas axônicas → impede as trocas iônicas.

MECANISMO: As contrações dos músculos esqueléticos são comandadas pelo mediador ACETILCOLINA



No processo de transmissão de informação para as fibras musculares, a liberação de ACETILCOLINA é precedida de eventos físico-químicos na membrana:

ENTRADA DE ÍONS SÓDIO
SAÍDA DE ÍONS POTÁSSIO



TOXICODINÂMICA

- FUGU → “Blow-fish”

“Porco do rio”

A tetrodotoxina se concentra em OVÁRIOS, FÍGADO, PELE E INTESTINOS.

Se alimenta de estrelas do mar e de moluscos.



TOXICODINÂMICA

- A2) AUMENTO DA PERMEABILIDADE AO FLUXO DE ÍONS: toxina de rã, IOCl, piretroides.

– AT AUMENTAM A PERMEABILIDADE DAS MEMBRANAS EM REPOUSO AOS ÍONS SÓDIO

Exemplos → BATRACOTOXINA

(grego bátrachos) → rã

As membranas tornam-se HIPEREXCITÁVEIS



NÃO EXCITÁVEIS

(despolarizadas)

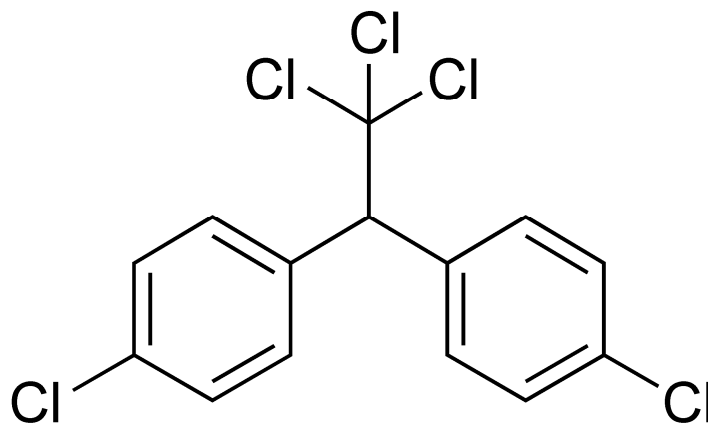


Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

- DDT





Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

IOCL

- GRUPOS PRINCIPAIS
 - DERIVADOS DO DICLORODIFENILETANO (DDT)
 - DERIVADOS DOS CICLODIENOS (aldrin, dieldrin, heptacloro, clordano, endosulfan, toxafeno)
 - DERIVADOS DOS CICLOHEXANOS (hexaclorobenzeno: HCB, lindano)
 - $\Rightarrow$ modificam a cinética do fluxo de íons Na^+ e K^+ alterando as propriedades eletrofisiológicas da membrana dos neurônios (estado de hiperexcitabilidade do SNC)



TOXICODINÂMICA

– PIRETRINAS OU PIRETROIDES

- • PYRETRUM ou PIRETRO: mistura de princípios ativos extraídos das flores do crisântemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*)
- • PIRETRINAS ou PIRETROIDES: ésteres derivados do ÁCIDO CRISANTÊMICO (sintéticos)

⇒ Agem nos canais de sódio (aumentam o tempo médio de abertura do canal de sódio)



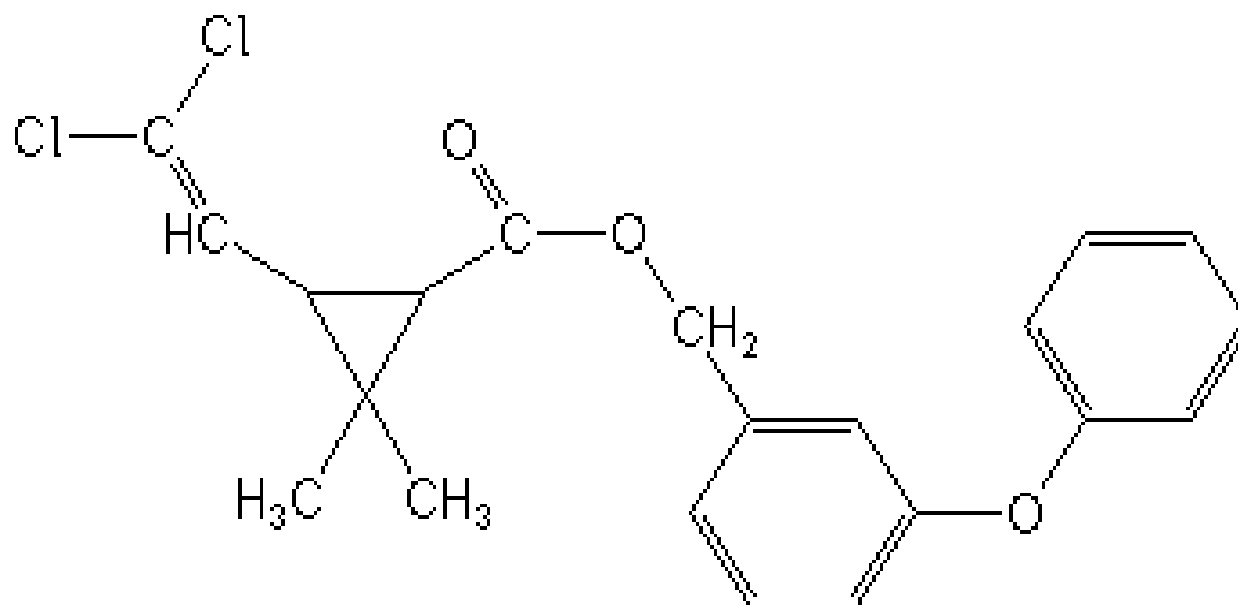
descargas neuronais repetitivas (tremores persistentes e/ou convulsões) e despolarização



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Permetrina





TOXICODINÂMICA

A3) Interação com receptores/neurotransmissores

- INIBINDO A HIDRÓLISE DE NEUROTRANSMISSORES

⇒ INIBINDO A HIDRÓLISE DE ACETILCOLINA



ACETILCOLINESTERASE

Exemplos:

IOF (PARATION) → enzima fosforilada

CARBAMATOS → enzima carbamoilada



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

IOF

- DERIVADOS DO ÁCIDO FOSFÓRICO (diclorvos ou DDVP, monocrotofós, dicrotofós, menvinfós ou fosdrin)
- DERIVADOS DO ÁCIDO TIOFOSFÓRICO (paration etílico, paration metílico, fenitroton, diazinon)
- DERIVADOS DO ÁCIDO DITIOFOSFÓRICO (malation, dimetoato, tritron, dissulfoton)
- DERIVADOS DO ÁCIDO FOSFÔNICO (triclorfon ou dipterex)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

CARBAMATOS

São derivados do ácido N-metil carbâmico

Carbaril (Sevin)

Propoxur (Baygon)

Aldicarb (Temik)

Carbofuran (Furadan)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

- EFEITOS MUSCARÍNICOS:
 - Sudorese
 - Aumento das secreções brônquicas
 - Salivação/lacrimejamento
 - Vômitos, náuseas e diarreias
 - Bradicardia/dores abdominais
 - EFEITOS NICOTÍNICOS:
 - Tremores e câimbras/fibrilação muscular/hipertensão arterial



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

- EFEITOS CENTRAIS
 - Ansiedade
 - Cefaléia
 - Comprometimento da memória
 - Perda da sensibilidade dolorosa e luminosa
 - Tremores involuntários
 - Convulsões
 - Paralisa dos centros respiratórios
 - ⇒ Óbito por PARADA RESPIRATÓRIA



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

B.INTERFERÊNCIA NA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

– FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

⇒ processo metabólico de síntese de ATP a partir da energia liberada pelo transporte de elétrons na cadeia respiratória.

- energia livre
- enzima ATPase
- ADP
- P_i



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

B.INTERFERÊNCIA NA FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

– FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

⇒ processo metabólico de síntese de ATP a partir da energia liberada pelo transporte de elétrons na cadeia respiratória.

- energia livre
- enzima ATPase
- ADP
- P_i



TOXICODINÂMICA

- Obtenção de energia
 - Oxidação de carboidratos (Ciclo de Krebs)
 - Oxidação de lipídios
 - Oxidação de proteínas



TOXICODINÂMICA

- FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA REQUER:
 - FORNECIMENTO DE HIDROGÊNIO NA FORMA DE COFATOR À CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS
 - FORNECIMENTO DE OXIGÊNIO À CADEIA TERMINAL DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS
 - FLUXO DE ELÉTRONS AO LONGO DA CADEIA DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS PARA O OXIGÊNIO
 - RETORNO DE PRÓTONS ATRAVÉS DA MEMBRANA INTERNA AO LONGO DE UM GRADIENTE ELETROQUÍMICO PARA ALIMENTAR A ATP-ase
 - FORNECIMENTO DE ADP
 - FORNECIMENTO DE P_i



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

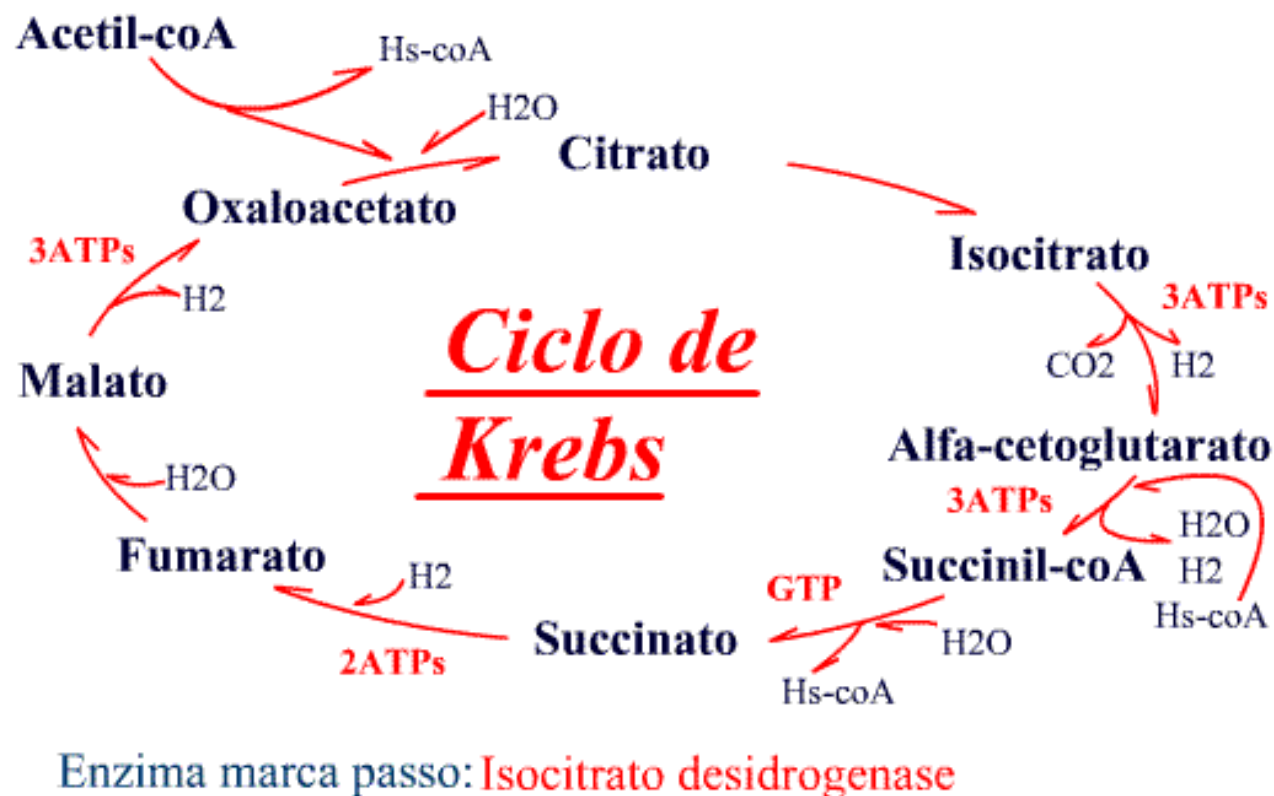
TOXICODINÂMICA

- EXEMPLOS:
 - B1.FLUORACETATO DE SÓDIO (MFA): inibe o ciclo de Krebs e a produção de cofatores reduzidos (interferem com o fornecimento de H à cadeia de transporte de elétrons) → produz um falso substrato no ciclo de Krebs.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos





TOXICODINÂMICA

- B2.ÍONS CIANETO: inibe a enzima CITOCROMOOXIDASE que representa o elo final da cadeia respiratória na mitocôndria celular (portanto, inibe a transferência dos elétrons para o oxigênio molecular)



TOXICODINÂMICA

- B3. Agentes metemoglobinizantes: interferem com a entrega do oxigênio à citocromooxidase
 - Tintas/corantes, dinitrobenzeno, dinitrotolueno, naftaleno, toluidinas
 - Medicamentos: antimaláricos, vasodilatadores (nitrito de amila), analgésicos e antitérmicos (fenacetina, paracetamol)
 - Conservantes de alimentos (nitrato, nitrito)
 - $\rightarrow \text{HEME (Fe}^{++}) \rightarrow \text{Fe}^{+++}$



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- B4.Desacopladores da fosforilação oxidativa:
 - Pentaclorofenol, 2,4-dinitrofenol →agem dissipando o gradiente de prótons na membrana mitocondrial interna . A síntese de ATP não ocorre



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

- D. Formação de eletrófilos, radicais livres, nucleófilos
 - D1. Formação de eletrófilos
 - Etanol → acetaldeído (fibrose hepática)
 - Álcool alílico → acroleína (necrose hepática)
 - Acetaminofen → NABQ ou NAPQI (N-acetil-p-benzoquinonaimina (necrose hepática)
 - Aflatoxina B1 → aflatoxina B1 8,9-epóxido (carcinógeno)
 - Clorofórmio → fosgênio (necrose hepática)
 - Benzo[a]pireno → benzopireno 7,8-diol-9,10-epóxido (carcinógeno): tu de pele e de pulmão.



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

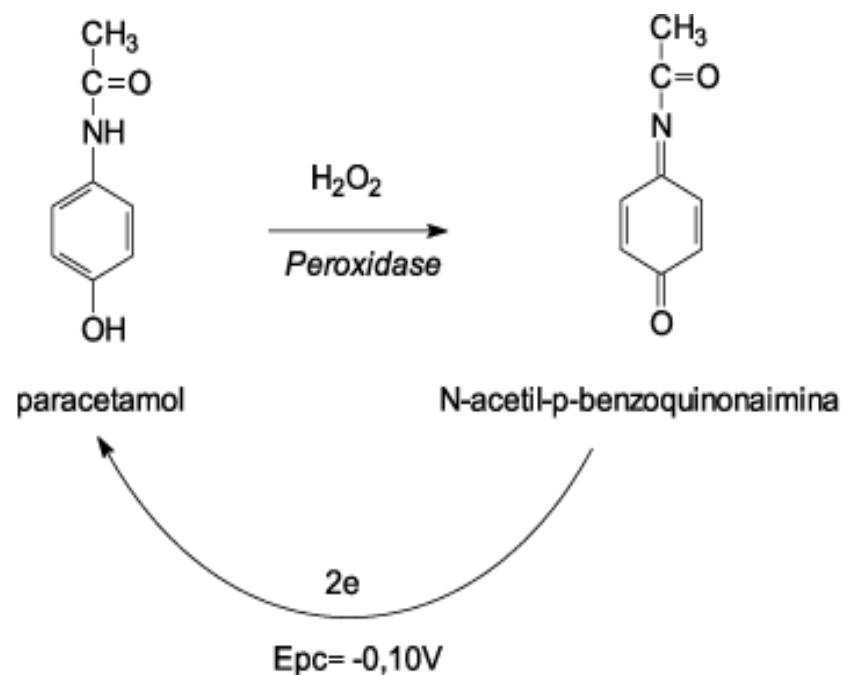
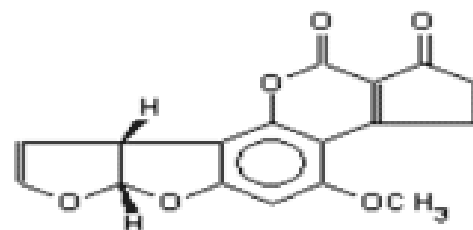


Figura 2. Representação esquemática das reações entre paracetamol, peróxido de hidrogênio e peroxidase no biossensor

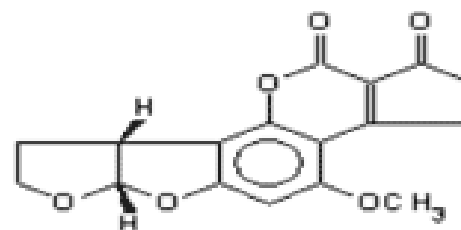


Minicursos CRQ-IV - 2010

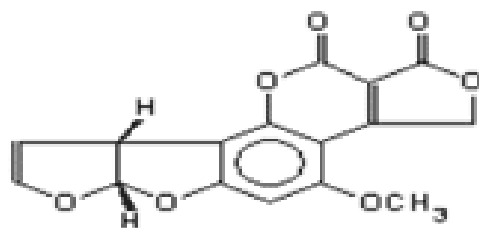
Toxicologia para Químicos



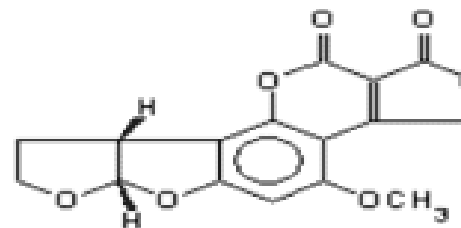
AFLATOXINA B₁



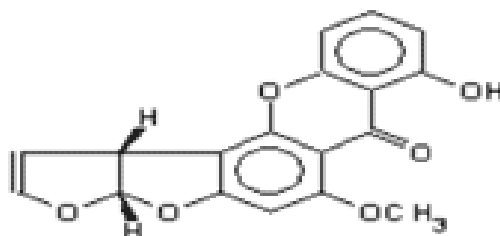
AFLATOXINA B₂



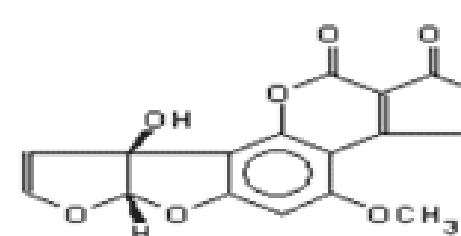
AFLATOXINA G₁



AFLATOXINA G₂



ESTERIGMATOCISTINA



AFLATOXINA M₁



Minicursos CRQ-IV - 2010

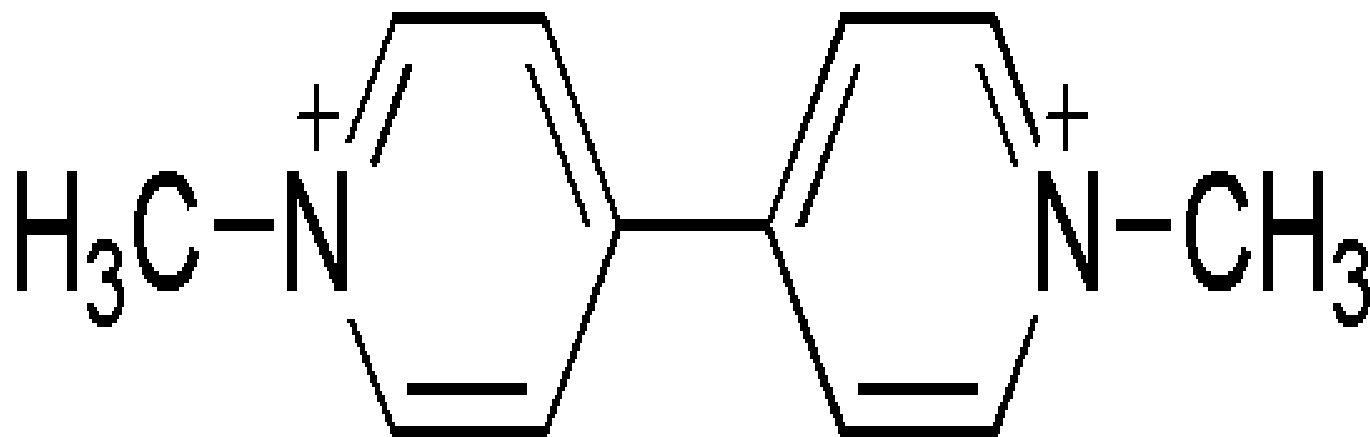
Toxicologia para Químicos

TOXICODINÂMICA

- D2. Formação de radicais livres. São formados por ganho de elétrons, perda de elétrons ou por clivagem homolítica de uma ligação covalente



Ganho de elétrons: paraquat





Ciclo redox do paraquat

- O PQ^{++} ganha um elétron da enzima REDUTASE formando radical livre $PQ^{\cdot+}$. Os radicais $PQ^{\cdot+}$ transferem o elétron extra ao oxigênio molecular, formando o radical ânion superóxido $[O_2^{\cdot-}]$ e regenerando PQ^{++}
- O ÂNION SUPERÓXIDO ataca os lipídios da membrana celular formando HIDROPERÓXIDOS $\mapsto$ PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA/LIPOPEROXIDAÇÃO
- REAÇÃO EM CADEIA
- PERDA DA INTEGRIDADE DA MEMBRANA
- RUPTURA DA MEMBRANA CELULAR



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Os pulmões são os órgãos mais afetados. A patologia se desenvolve em duas fases:
 - 1a fase: ulceração de mucosas, lesões em lábios, cavidade oral, TGI → INFLAMAÇÃO e HEMORAGIA
 - 2ª. fase: hipovolemia, choque, necrose tubular aguda → oliguria; necrose hepática
 - 3ª. fase: proliferação de fibroblastos → fibrose pulmonar → insuficiência respiratória

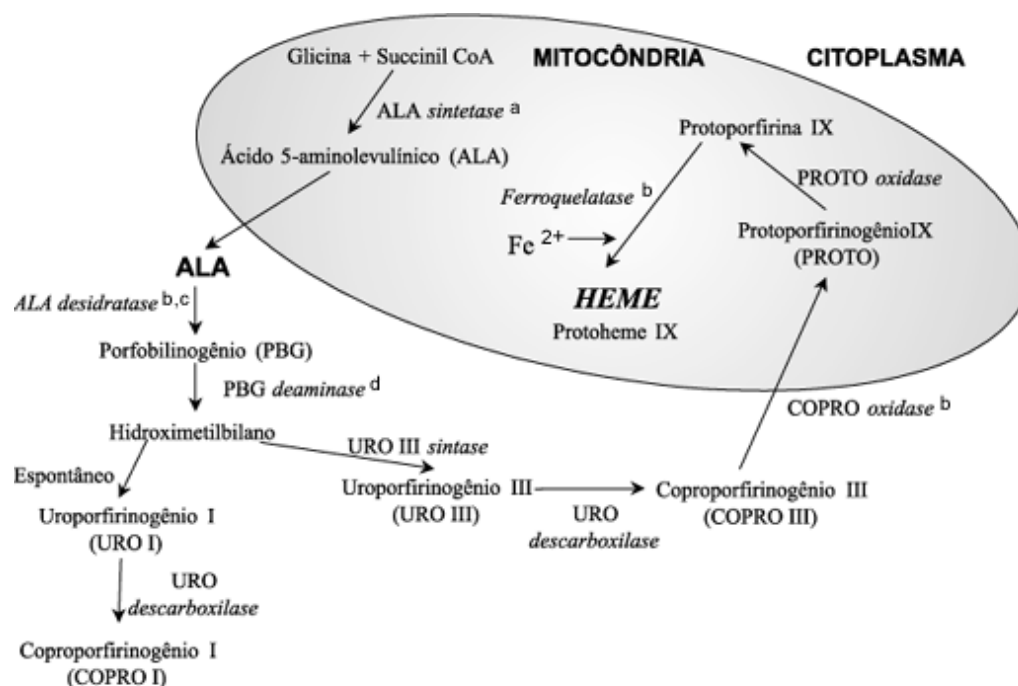


Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- PERDA de elétron: fenóis, hidroquinonas, aminofenóis, aminas, tiois, etc podem PERDER um elétron e formar radicais livres (reações catalizadas pelas peroxidases)
- CLIVAGEM HOMOLÍTICA: tetracloreto de carbono $\rightarrow \bullet\text{CCl}_3$ (radical livre triclorometil) $\rightarrow$ + $\text{O}_2 \rightarrow \text{Cl}_3\text{COO}\bullet$ (radical livre triclorometilperóxido)

Inibição da biossíntese do heme por Pb



Esquema 1. Via biossintética do grupo heme, indicando as deficiências enzimáticas em porfirias com acúmulo de ácido 5-aminolevulínico (ALA)

a - Retroinibição por heme, em AIP, ativada por drogas e metabólitos; b - Inibição por chumbo (Saturnismo); c - Inibição por succinilacetona (Tirosinemia); d - Biossíntese deficiente em Porfíria aguda intermitente



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Pb no sangue (Pb-S)
- Pb urinário (Pb-U)
- Ácido deltaaminolevulínico (ALA-U)
- Zinco-protoporfirina eritrocitária(ZPP)



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

Toxicodinâmica: interferência do Hg com várias enzimas

→ Toxicidade do Hg depende do estado de oxidação (Hgo, Hg inorg, Hg org)

- Desidrogenase isocítrica
- Succinodesidrogenase
- MAO
- G6PD
 - Une-se a grupos-SH vitais das enzimas e de vários constituintes celulares.



Mecanismo de ação do cromo

- Cromo VI mais tóxico que cromo III
 - Dentro da célula o cromo VI sofre redução a cromo III e produtos intermediários:
 - Cromo III
 - Cromo V
 - Cromo IV
 - Radicais livres



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos

- Bibliografia

- CASARET & DOULL *Toxicology – the basic science of poison*. New York, McMillan Publishing Co. Inc., 1996
- AZEVEDO e CHASIN – *Faz bases toxicológicas da ecotoxicologia*, S. Paulo, Rima Ed, 2003.
- OGA & ZANINI eds. *Fundamentos de Toxicologia*, S.Paulo Atheneu Ed., 3a. Edição, 2008



Minicursos CRQ-IV - 2010

Toxicologia para Químicos



Faculdades
Oswaldo Cruz

www.oswaldocruz.br

(11) 3824-3660

InterTox[®]
UMA EMPRESA DO CONHECIMENTO

www.intertox.com.br

(11)3872.8970

Prof^a Dr^a Alice A da Matta Chasin

alice.chasin@oswaldocruz.br

Prof^a Dr^a Irene Videira de Lima

ivideira@terra.com.br