

Toxicologia



Conceitos em toxicologia

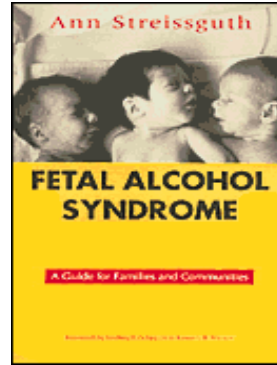
Profa. Tania Marcourakis

tmarcour@usp.br

EXEMPLOS DIÁRIOS DE TOXICOLOGIA



Alimentos



Álcool



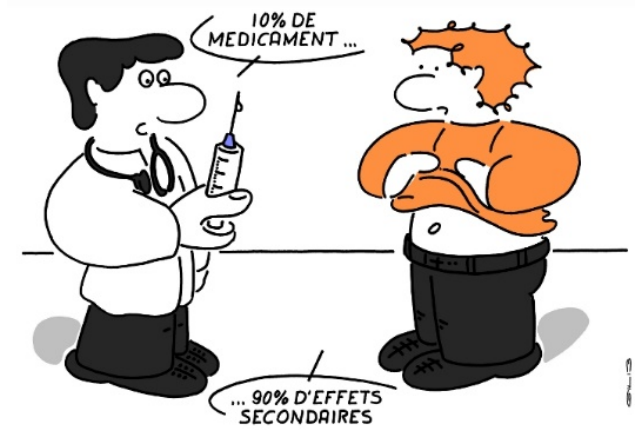
Meio ambiente



Princesa Diana - 1996



Ambiente de trabalho



Medicamentos

ANTIGUIDADE



Alexandre Cabanel Cleopatra testando venenos em prisioneiros sentenciados a morte

Avaliação: efeito, letalidade, dose necessária para matar e o sofrimento que eles causavam

Paracelsus

Pai da toxicologia

- 1493-1541: “Todas as substâncias são tóxicas: não existe nenhuma que não seja tóxica. A dose certa diferencia o composto tóxico do medicamento.”

Estabelecimento da relação dose-resposta

A dose e a frequência da dose são importantes



IDADE MODERNA



Percival Pott
(1714 – 1788)
Londres



limpadores de chaminés; *meninos escultores (verruca de fuligem) (1775)*

“...peculiar a certo grupo de pessoas; quer dizer, o câncer dos limpadores de chaminé. É uma doença que sempre ataca primeiro a parte inferior do escroto, onde produz uma ferida superficial, aberta, de péssimo aspecto, com beiradas duras, levantadas. Nunca vi uma delas antes da puberdade, o que, imagino explica em parte por que é tida, tanto por pacientes como por cirurgiões, como uma doença venérea; e por que, era tratada com mercúrio.”

exposição à fuligem
(hidrocarbonetos
aromáticos policíclicos)



câncer escrotal

Um dos primeiros cientistas a demonstrar que o câncer poderia ser causado por agentes químicos presentes no ambiente



**TOXICOLOGIA
OCUPACIONAL**

IDADE CONTEMPORÂNEA

Mateo Orfila

- Fez a primeira tentativa de sistematicamente estudar e categorizar venenos
- Marie LaFarge e arsênico – teste de Marsh feito de forma errada



Mateo Orfila (1787-1853)



TOXICOLOGIA FORENSE

SÉCULO XX



Guerra Química

- 1910 – 1920 - gás mostarda, fosfogênio
- Tabun: organofosforado usado na guerra Irã-Iraque
- Agente laranja: mistura de 2 herbicidas – Vietnã
- II Guerra mundial: alemães usaram cianeto e monóxido de carbono



DDT – Paul Muller

1939

Praguicida de larga escala – controle do vetor da malária

1948 - Prêmio Nobel Medicina
Persistente no ambiente, acúmulo no tecido adiposo, propriedades estrogênicas



Napalm – Vietnã

(Naftenatos de Alumínio/**Palmitato** de alumínio + gasolina)

SÉCULO XX



Rachel Carson

- 1962
- Primavera Silenciosa
- Interferentes endócrinos
- Início do movimento ecológico – proibição do DDT em 1972 nos EUA

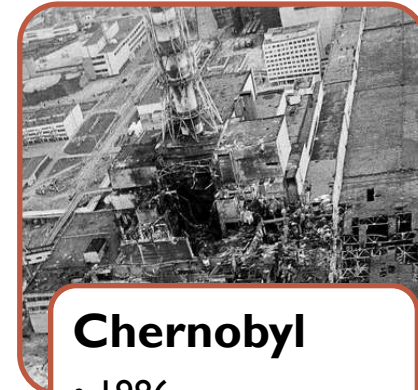


Relação da presença do DDT no meio ambiente e o declínio da população de algumas espécies de animais (principalmente aves)



Baia de Minamata

- 1953
- despejo de toneladas de MeHg na baía por uma indústria de fertilizantes desde 1930
- Morte de peixes moluscos e aves
- 1956 primeira criança com danos cerebrais
- + de 1000 mortos e milhares de afetados



Chernobyl

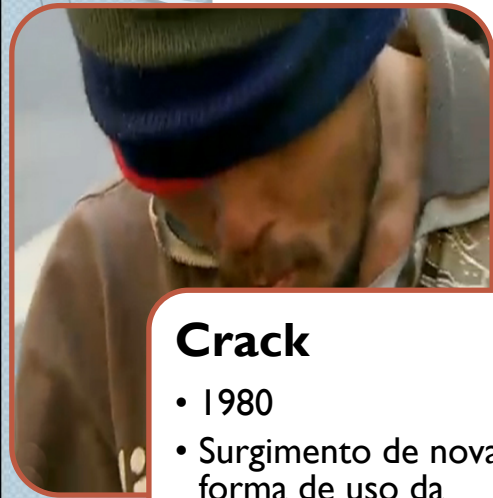
- 1986
- Césio 137, Iodo 131, Estrôncio 90

1987



- 4 mortos
- 151 contaminados
- 1.143 afetados

SÉCULO XX



Crack

- 1980
- Surgimento de nova forma de uso da cocaína
- Problema de saúde pública no Brasil
- Brasil é o maior consumidor de crack



Pão e fungicida de Hg - Iraq

- Inverno 1971-1972
- pão feito com sementes contaminadas com fungicida de Hg
- Exposição de 40.000 pessoas



Viktor Yushchenko

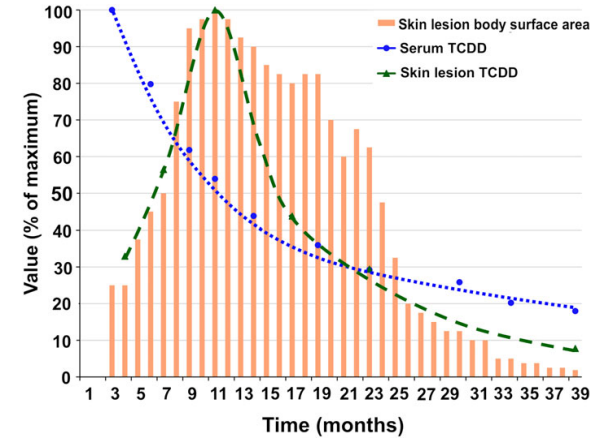
- 2004 candidato à presidência da Ucrânia
- Envenenamento com TCDD

The Cutaneous Lesions of Dioxin Exposure: Lessons from the Poisoning of Victor Yushchenko

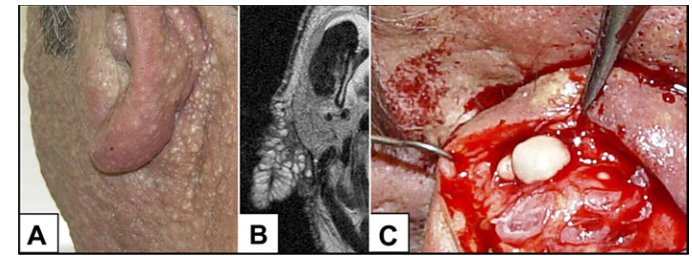
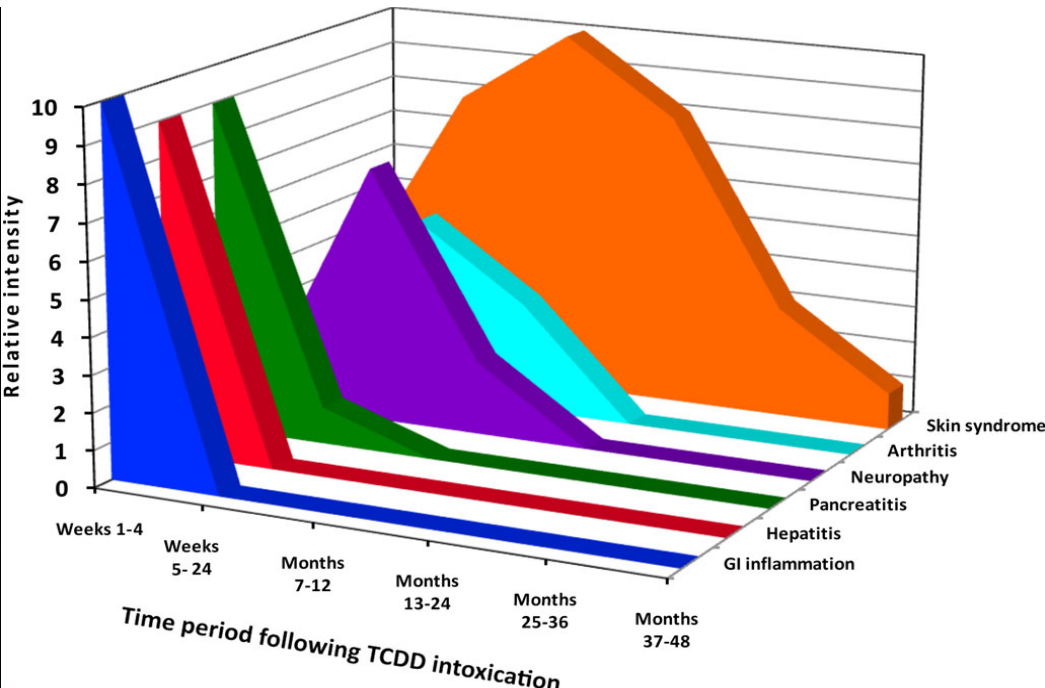
Jean-Hilaire Saurat,^{*,†,1} Guerkan Kaya,^{*,†} Nikolina Saxer-Sekulic,^{*,†} Bruno Pardo,^{*} Minerva Becker,[‡] Lionel Fontao,[†] Florence Mottu,^{*,†} Pierre Carraux,[†] Xuan-Cuong Pham,[†] Caroline Barde,[†] Fabienne Fontao,^{*} Markus Zennegg,[§] Peter Schmid,[§] Olivier Schaad,[¶] Patrick Descombes,[¶] and Olivier Sorg^{*,†}

TOXICOLOGICAL SCIENCES **125**(1), 310–317 (2012)
doi:10.1093/toxsci/kfr223
Advance Access publication October 13, 2011

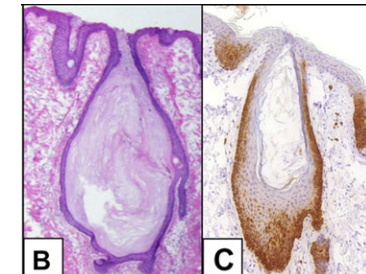
Exposição à dose única de 20 µg/Kg de TCDD – dose diária aceitável é de 4 pg/Kg



Cronologia da doença

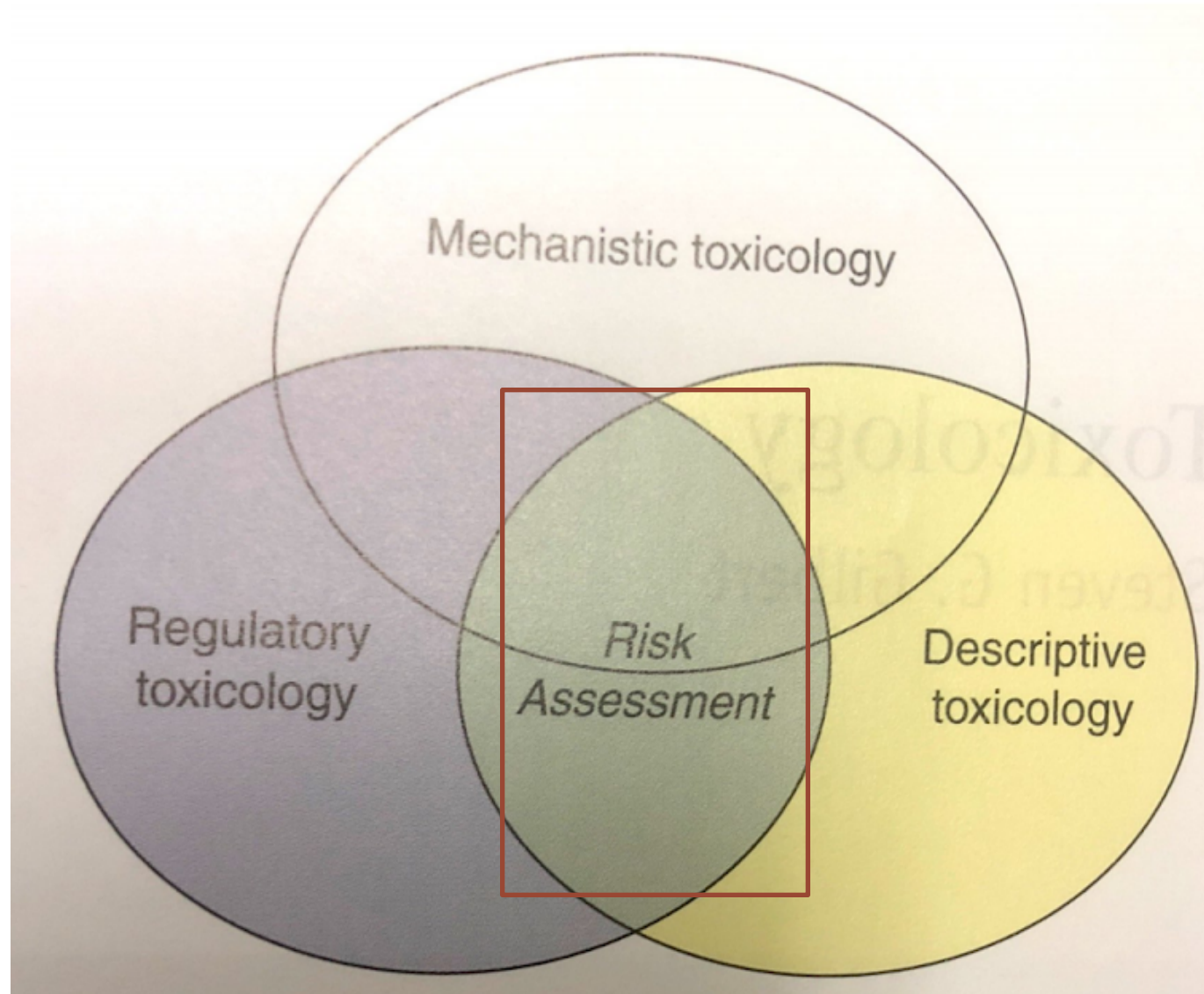


Lesão hamartomatosa



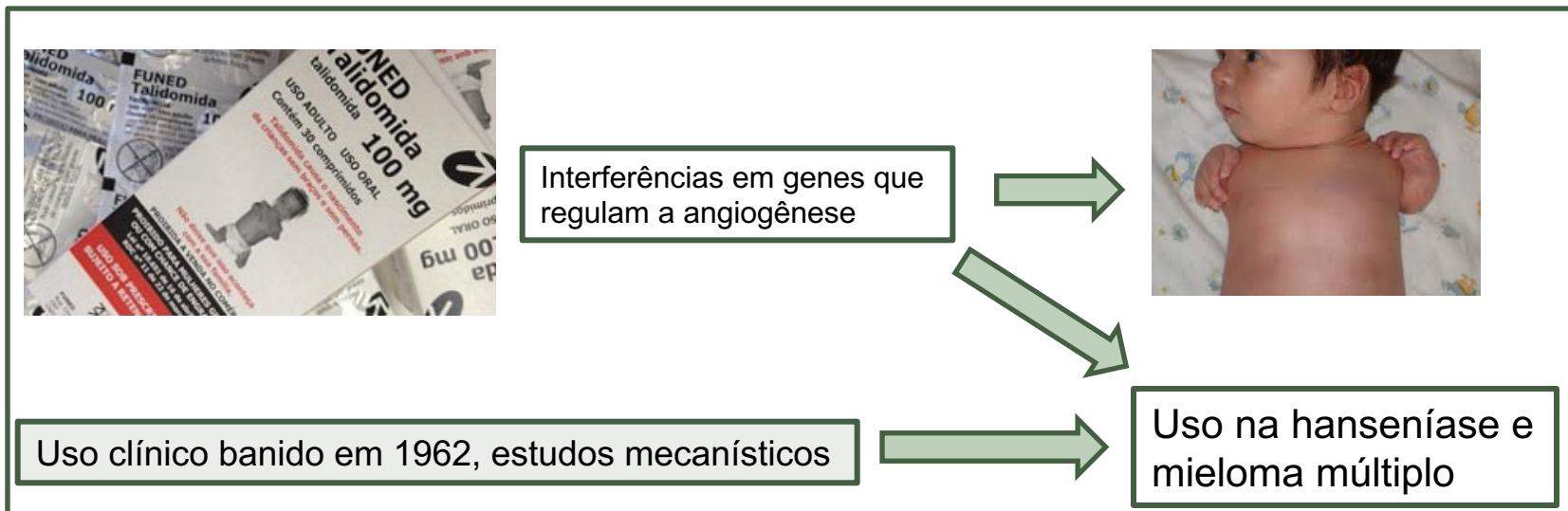
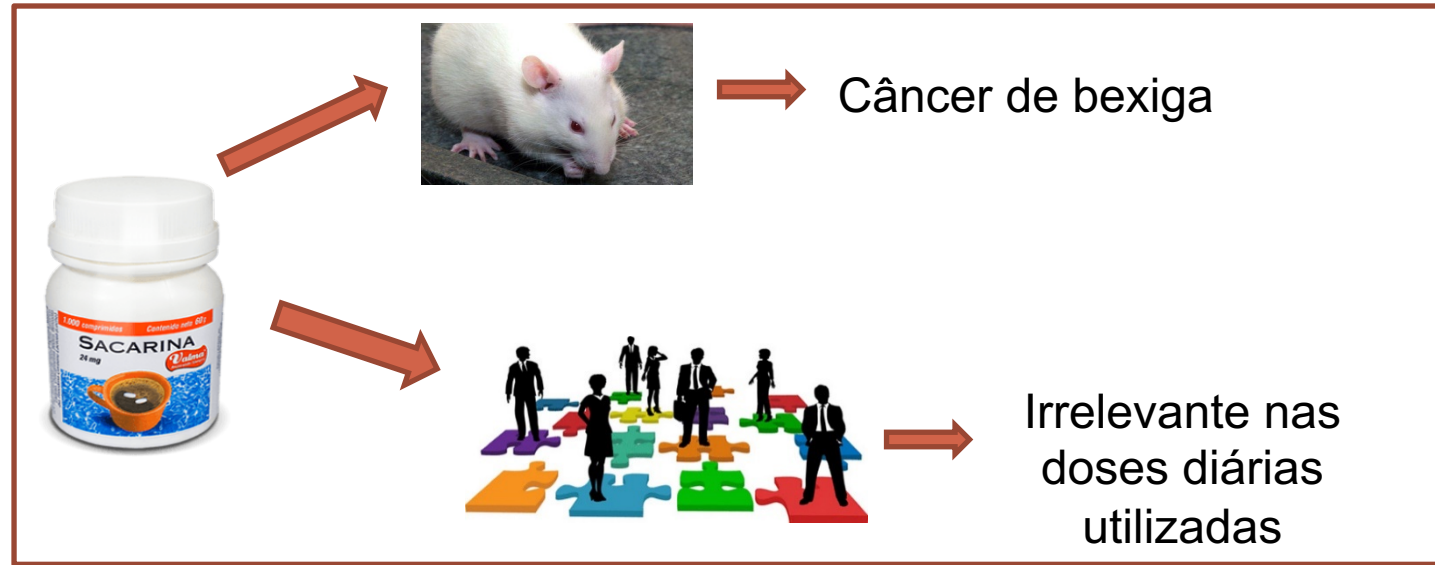
Imunoistoquímica para CYP1A1 no hamartoma

Como o toxicologista atua?



Toxicologia mecanística

Identifica mecanismos bioquímicos, celulares e moleculares pelos quais os agentes tóxicos exercem seus efeitos nos organismos



Cuidado especial em mulheres em idade reprodutiva

Toxicologia mecanicista

Toxicogenômica

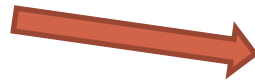
Identificar e proteger indivíduos geneticamente suscetíveis e personalizar terapias farmacológicas com base na genética desses sujeitos



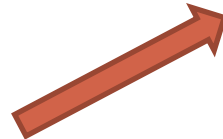
1 a cada 300 crianças é homozigoto para TPMT

Toxicologia descritiva

Referente aos testes de toxicidade, que fornecem informações para a avaliação da segurança e dos requisitos regulamentares



Testes desenhados para avaliar os riscos de um agente químico específico para os seres humanos e ao meio ambiente



Estudos fundamentais para a avaliação do risco que são usados pelos toxicologistas que tratam da parte regulatória

Humanos: Fármacos e aditivos de alimentos

Humanos e meio ambiente (peixes, pássaros, plantas): praguicidas em geral

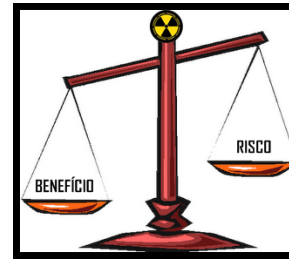


Qualquer fator que possa prejudicar o equilíbrio do ecossistema

Testes alternativos tem sido desenvolvidos para minimizar o uso de animais

Toxicologia regulatória

Responsabilidade em decidir, com base em dados fornecidos pelos toxicologistas descritivos e mecanicistas, se um medicamento ou outro produto químico representa **risco suficientemente baixo** para ser comercializado **com efeitos previsíveis**



Avaliação de fármacos, cosméticos, aditivos alimentares



Avaliação da maior parte das outras substâncias químicas

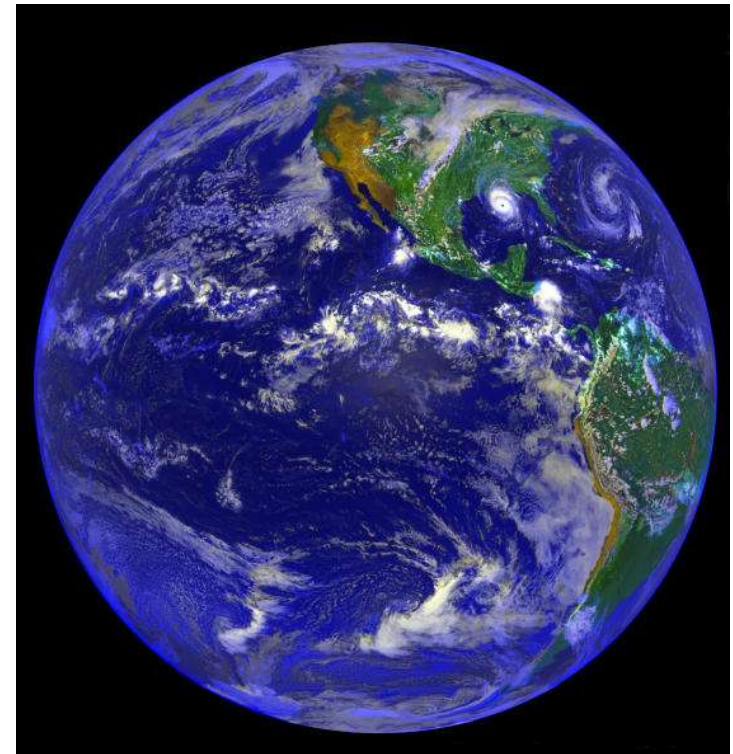


Impacto na água potável, no ar ambiente, atmosfera

Exemplos

Áreas de aplicação da toxicologia

1. **Ambiental** - estuda os efeitos nocivos causados pelas substâncias químicas presentes no meio ambiente



Doença de Itai-Itai: 1950



Cd nas águas do Rio Jinzu Toyama exploração de minas nas montanhas
Água usada para irrigação de arroz, consumo, pescaria

Depósito de cádmio nos ossos e rins

Perda de massa óssea, osteomalácia
("amolecimento dos ossos") e falência renal
Muita dor nas articulações e na coluna

- ✓ 1968: processo contra a mineradora
- ✓ 1971: ganho de causa e apelação em 1972 recusada
- ✓ 184 vítimas reconhecidas desde 1967, destas 54 foram reconhecidas entre 1980 a 2000



SEVESO – região de Milão/Itália (1976)

- Explosão de reator da ICMESA, subsidiária da Givaudan que era subsidiária da Hoffmann-La Roche, causando a formação e liberação de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD)



- Vegetação nas proximidades morreu de imediato pequenos animais (coelhos e pássaros) apareceram mortos

- Centenas de crianças hospitalizadas com queimaduras na pele



Home > Ciências > Ciências Ambientais > Lama da Samarco pode ser “bomba-relógio” de metais pesados no Rio Doce

Ciências Ambientais - 19/07/2018

Lama da Samarco pode ser “bomba-relógio” de metais pesados no Rio Doce

Rejeitos provenientes do desastre em Mariana (MG) continuam chegando ao estuário do Rio Doce

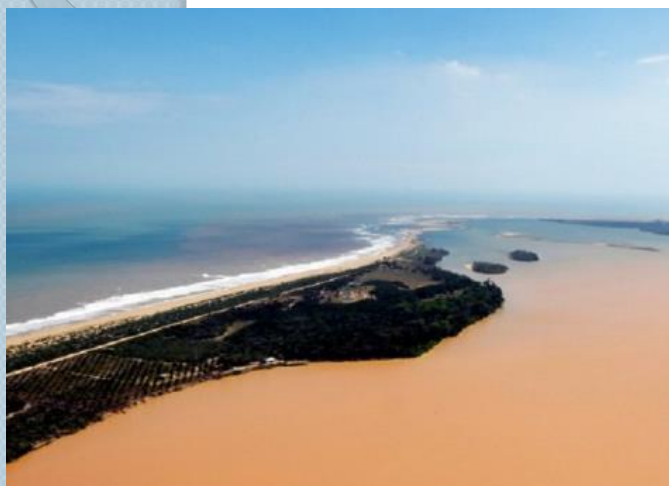
Por Redação - Editorias: Ciências Ambientais



Curtir 9,2 mil



Resíduos do reservatório da Samarco em Minas Gerais continuam chegando ao estuário do Rio Doce e o material está associado a metais pesados que correm o risco de serem liberados no ambiente – Foto: Xosé L.Otero



Brumadinho - 2019



242 mortos e 28 desaparecidos

- O que tem nesses rejeitos?
- Bombeiros e quem teve contato foram contaminados?
- Risco de contaminação da população e animais pela água do Rio Paraopeba?

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

RESEARCH REPORT

Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil

N Gouveia, S A Bremner, H M D Novaes

J Epidemiol Community Health 2004;58:11-17

- Avaliação de dados referentes a 179 mil RN
- Gestantes expostas a taxas maiores de poluição do ar no 1º trimestre de gravidez tiveram bebês com menor peso do que outras grávidas não submetidas à mesma exposição
- Para cada ppm de CO de exposição das mães, houve redução de 23 gramas no peso do RN
 - Peso baixo pode aumentar o risco de mortalidade
 - Maior risco nos prematuros

CETESB



“Um padrão de qualidade do ar define legalmente um limite máximo para a concentração de um componente atmosférico, que garanta a proteção da saúde e o bem estar das pessoas”



Evitar a ingestão de água contaminada

Áreas de aplicação da toxicologia

2. Ocupacional - estuda os efeitos nocivos causados pelas substâncias presentes no ambiente de trabalho.



FOLHA DE SÃO PAULO 01/05/2012

Vinte mil pessoas terão câncer por causa do emprego

VENCESLAU BORLINA FILHO
DO RIO

Estimativa do INCA



4% dos 518.510 indivíduos diagnosticados com câncer em 2012 tem como causa o trabalho

TRABALHO E CÂNCER Tumores podem estar relacionados à ocupação		OCUPAÇÕES
TIPOS DE CÂNCER	POSSÍVEIS AGENTES CAUSADORES	
Bexiga	Aminas aromáticas, benzeno, benzidina, cromo, fumo, poeira de metais, agrotóxicos, hpa (hidrocarboneto policíclico aromático), óleos e petróleo	Cabeleireiro, maquinista, mineiro, metalúrgico, motorista de caminhão, pintor, ferroviário, tecelão e trabalhador em forno de coque
Cavidade oral, faringe e laringe	Agrotóxicos, amianto, formaldeído, fuligem de carvão e poeiras de madeira, couro, cimento, cereais, tecidos, sílica e solventes orgânicos	Açougueiro, barbeiro, cabeleireiro, carpinteiro, encanador, instalador de carpete, mecânico de automóvel, mineiro, moldador e modelador de vidro, oleiro e pintor
Cérebro	Agrotóxicos, arsênico, radiação, ondas e campo eletromagnético, chumbo, mercúrio e óleo mineral	Serviços elétricos e de telefonia, e trabalho rural
Estômago e esôfago	Poeiras da construção civil, de carvão e de metal, vapores de combustíveis fósseis, óleo mineral, herbicidas e ácido sulfúrico	Engenheiros electricista e mecânico, trabalhadores de extração de petróleo, motoristas de veículos a motor, trabalhadores de lavanderias, trabalhadores da indústria eletrônica e trabalhadores em limpeza
Leucemias e mielodisplasias	Acrinonitrila, aminas aromáticas, agrotóxicos, antineoplásicos, benzeno, butadieno, compostos halogenados, óxidos de metais, radiação e solventes	Trabalhador do setor elétrico e trabalhador da cadeia de petróleo
Mama	Agrotóxicos, benzeno, campos eletromagnéticos de baixa frequência, campos magnéticos, compostos orgânicos voláteis, hormônios e dioxinas	Cabeleireiro, operador de rádio e telefone, enfermeiro e auxiliar de enfermagem, comissário de bordo e trabalho noturno
Câncer do revestimento dos órgãos internos	Amianto	Borracheiro, maquinista, mecânico, pintor e torneiro mecânico
Pâncreas	Agrotóxicos, estireno, cloreto de vinila, epícloridina e solventes	Trabalho rural e trabalhadores de manutenção industrial
Pulmão	Antineoplásicos, amianto, arsênico, asfalto, cádmio, chumbo, emissão de forno de coque e de gases combustíveis, fuligem, gases (amônia, óxido de nitrogênio, dióxido de cloro e enxofre), inseticidas não arsenicais, manganês, níquel, sílica e poeiras de carvão, madeira, quartzo e cimento, urânio e radiação ionizante	Bombeiro hidráulico, encanador, electricista, mecânico de automóvel, mineiro, pintor, soldador, trabalho com isolamento, trabalho em navios e docas, trabalho na conservação de couro, trabalho na limpeza e manutenção e soprador de vidro

Burnt Sugarcane Harvesting – Cardiovascular Effects on a Group of Healthy Workers, Brazil

Cristiane Maria Galvão Barbosa^{1,2}, Mário Terra-Filho¹, André Luis Pereira de Albuquerque¹, Dante Di Giorgi³, Cesar Grupi⁴, Carlos Eduardo Negrão⁵, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon⁵, Daniel Godoy Martinez⁵, Tânia Marcourakis⁶, Fabiana Almeida dos Santos⁶, Alfésio Luís Ferreira Braga^{7,8}, Dirce Maria Trevisan Zanetta⁹, Ubiratan de Paula Santos^{1*}

MP, aldeídos, CO, HC, HPAs

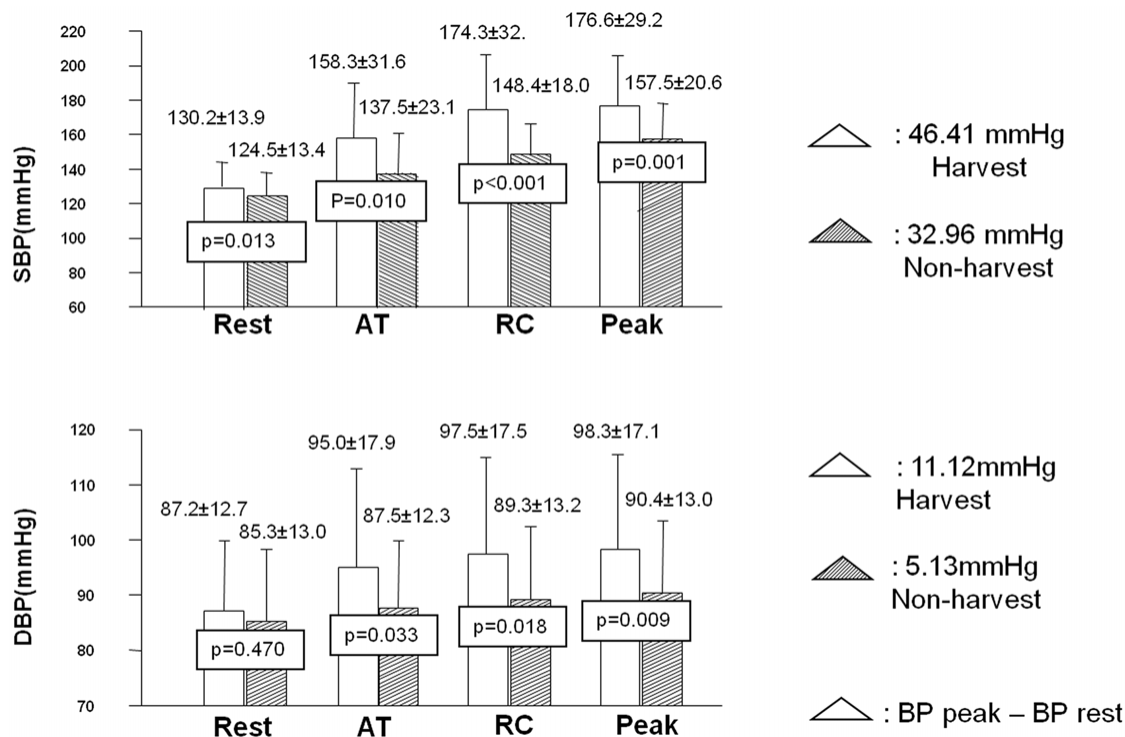


Figure 2. Worker cutting burnt sugarcane.
doi:10.1371/journal.pone.0046142.g002

QUEIMA DA CANA E ESTADO DE SP

Lei da Queima da Cana (Lei no. 11.241/2002)

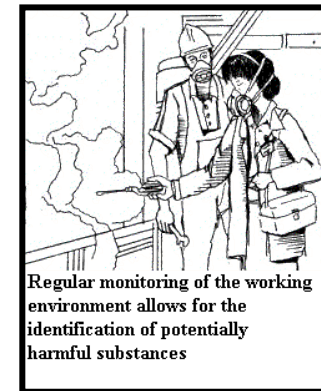
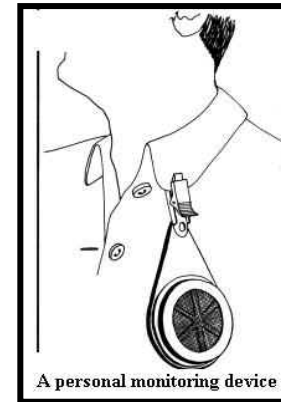
- Estabelece a queima controlada da palha da cana-de-açúcar, além da eliminação gradual da prática até a total eliminação em 2021 em área mecanizadas e em 2031 nas não mecanizadas



Protocolo Agroambiental do Setor Canavieiro Paulista

- Os produtores de cana-de-açúcar se comprometem a antecipar a eliminação total da prática da queima de 2021 para 2014 e de 2031 para 2017 em áreas mecanizadas e não mecanizadas, respectivamente

LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL



Estabelecidos como padrões pelas agência regulamentadoras ou como diretrizes por grupo de pesquisas

OBJETIVO: “que nenhum trabalhador sofra prejuízo de sua saúde ou de sua capacidade funcional com exposição regular durante a sua vida útil de trabalho” - *Occupational Safety and Health Administration (OSHA) - EUA*

Poucos limites de exposição ocupacional (500 PELs) levando-se em conta o número de compostos a que os trabalhadores são expostos

Áreas de aplicação da toxicologia

3. Alimentos -
estuda os
efeitos nocivos
causados pelas
substâncias
químicas
presentes nos
alimentos.

Evitar que haja
resíduos em
frutas e vegetais;
migrantes de
embalagens;
aditivos





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

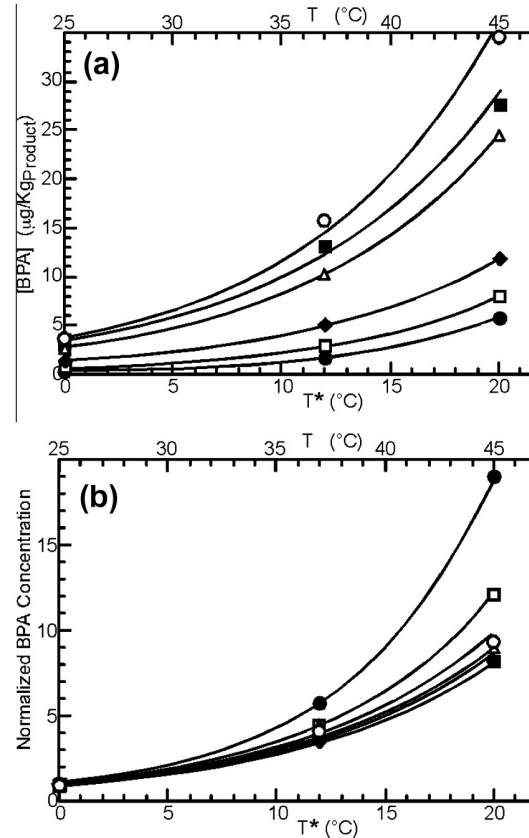
Food Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchem

Analytical Methods

Migration of bisphenol A into canned tomatoes produced in Italy: Dependence on temperature and storage conditions

Sonia Errico ^{a,b}, Mariangela Bianco ^{a,c}, Luigi Mita ^{a,c}, Marina Migliaccio ^{a,b}, Sergio Rossi ^d,
Carla Nicolucci ^{a,b,e}, Ciro Menale ^{a,b,d}, Marianna Portaccio ^b, Pasquale Gallo ^c, Damiano G. Mita
Nadia Diano ^{a,c,d}



Migração de BPA
depende da
temperatura e das
condições de
armazenamento



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.elsevier.com/locate/talanta)

Talanta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/talanta

Trace elements in cocoa solids and chocolate: An ICPMS study

Rinat Levi Yanus^{b,*}, Hagit Sela^a, Eitan J.C. Borojovich^a, Yevgeni Zakon^c,
Magal Saphier^a, Andrey Nikolski^a, Efi Gutflais^a, Avraham Lorber^{a,1}, Zeev Karpas^a

Table 1

Concentrations of the trace metals in different brands of chocolate normalized to 70% cocoa solids. (The blank unit is ng mL^{-1} and the As results in the blank are below the LOD).

	Blank (ng mL^{-1})	Brand A (ng g^{-1})	Brand B (ng g^{-1})	Brand C (ng g^{-1})	Brand D (ng g^{-1})
Cr	34 ± 7	2431 ± 49	475 ± 29	1428 ± 208	1413 ± 81
Mn	10.3 ± 0.4	20248 ± 508	14638 ± 1092	18924 ± 111	16255 ± 464
Co	5.3 ± 0.2	524 ± 12	339 ± 30	451 ± 18	417 ± 14
As	< 0.25	23.1 ± 4.9	12 ± 1.2	28 ± 5.7	20 ± 0.4
Mo	1.24 ± 0.08	153 ± 4.9	168 ± 23.2	305 ± 3.1	227 ± 3.5
Bi	5.7 ± 0.03	< 5.7	< 5.7	< 5.7	< 5.7
Pb	5.3 ± 0.3	86 ± 18	88 ± 4.8	230 ± 87	139 ± 13
Cd	3.1 ± 0.3	65 ± 5.6	141 ± 6.5	131 ± 11	84 ± 5.2

Table 2

Measured lead and chromium concentrations in chocolate with different cocoa solids percentage from different brands.

	Cocoa solids (%)	Pb concentration (ng g^{-1})	Cr concentration (ng g^{-1})
Brand E	27	62.9 ± 2.8	410 ± 96
	30	73.0 ± 11.5	430 ± 59
	40	67.7 ± 6.6	754 ± 55
	47	82.7 ± 1.5	566 ± 37
Brand D	53	103.1 ± 6.4	1026 ± 85
	73	145.2 ± 13.1	1473 ± 85
Brand B	70	87.9 ± 4.8	475 ± 29
	85	100.5 ± 1.0	956 ± 31
Brand A	60	84.1 ± 6.0	2010 ± 258
	72	88.5 ± 18.8	2501 ± 50
	85	86.0 ± 14.0	2913 ± 324

Chocolate ao leite teve < concentrações de Pb e Cr do que o escuro que sempre foi considerado mais saudável por ter > teor de cacau

PADRÕES DE SEGURANÇA EM TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS

C O D E X
International Food Standards

A L I M E N T A R I U S



World Health
Organization

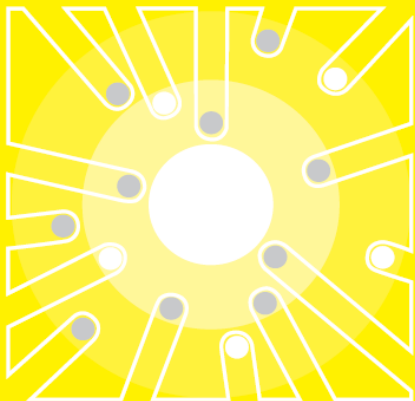


Food and Agriculture
Organization of
the United Nations

WHO FOOD
ADDITIVES
SERIES: 67

Safety evaluation
of certain food additives

Prepared by the
Seventy-sixth meeting of the Joint FAO/WHO
Expert Committee on Food Additives (JECFA)



Codex alimentarius: guia internacional de padrões de alimentos para garantir sua segurança e qualidade

Monografias de avaliações toxicológicas de aditivos alimentares

Áreas de aplicação da toxicologia

4. Medicamentos – minimizar os efeitos adversos



U.S Food and Drug Administration

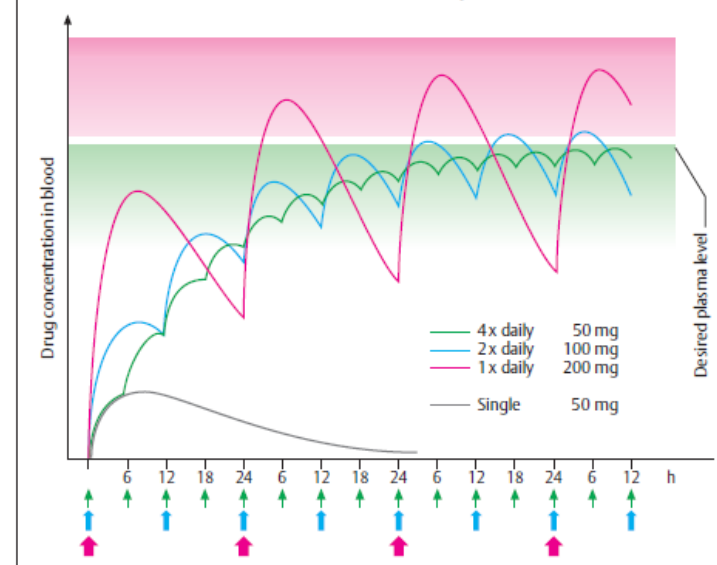
Garantir medicamentos seguros



Agência Nacional de Vigilância Sanitária



A. Accumulation: dose, dose interval, and fluctuation of plasma level



Áreas de aplicação da toxicologia

5. Social - estuda os efeitos adversos causados pelo uso de drogas decorrente da vida em sociedade



Anfetaminas
Extasy
Cocaina
Heroína
Maconha
Inalantes
Tabaco
Álcool



Qual área de atuação da Toxicologia?

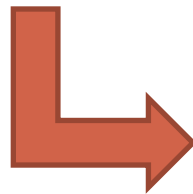


Toxicologia

“Ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes da interação de substâncias químicas com o organismo, sob condições específicas de exposição”

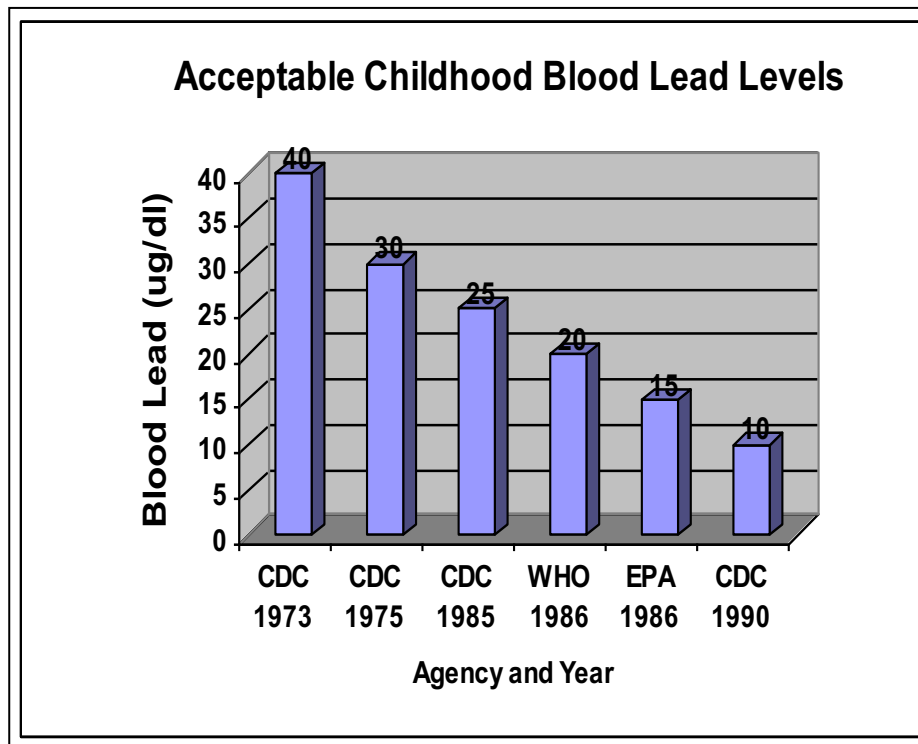


“Avaliação do risco, condição indispensável para o estabelecimento de medidas de segurança na utilização dos compostos químicos e proteção dos indivíduos expostos”



TOXICOLOGIA REGULATÓRIA

Toxicologia na atualidade



Concentrações de Pb, mesmo inferiores a 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, são inversamente associadas ao QI de crianças de 3 e 5 anos de idade (Canfield et al. 2003)

Conceitos em toxicologia

Agente tóxico, toxicante

substância química, de estrutura definida que, interagindo com um organismo, produz um efeito nocivo (efeito tóxico)

Xenobiótico

qualquer substância estranha ao organismo

Toxina

- substâncias tóxicas produzidas por sistemas biológicos, como plantas, animais, fungos, bactérias

Estágios do Desenvolvimento da Toxicidade

Fase clínica

Agente tóxico

1

2a

2b

3

4

- 1- Liberação
- 2a- Interação com molécula alvo
- 2b- Alteração do ambiente biológico
- 3- Disfunção celular, dano
- 4- Falta de reparo

TOXICIDADE

Toxicidade

Propriedade potencial que as substâncias químicas possuem, em maior ou menor grau, de exercer um efeito nocivo

Risco

É a probabilidade da substância produzir dano sob determinadas condições

Não existe substância química inócua. Existem maneiras seguras de utilizá-las, dentro de certas condições de exposição

Efeito tóxico

A resposta é função:

- dose
- duração da exposição
- frequência da exposição
- propriedades do agente químico
- susceptibilidade do indivíduo

O efeito nocivo de um toxicante é proporcional à exposição e sua toxicidade

$$\text{Risco} = \text{Toxicidade (perigo)} \times \text{Exposição}$$

AVALIAÇÃO DO RISCO!



Intoxicação

Sinais e sintomas que caracterizam uma ação tóxica proveniente da interação de um agente tóxico em um organismo vivo

Exemplo de intoxicação

Baiacú

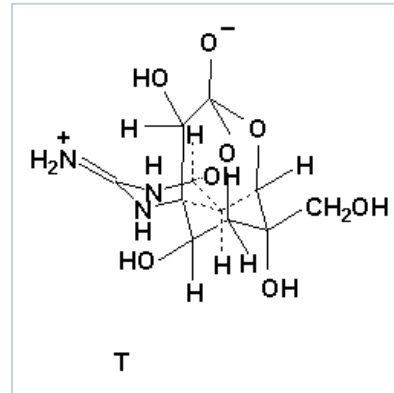


Fugu

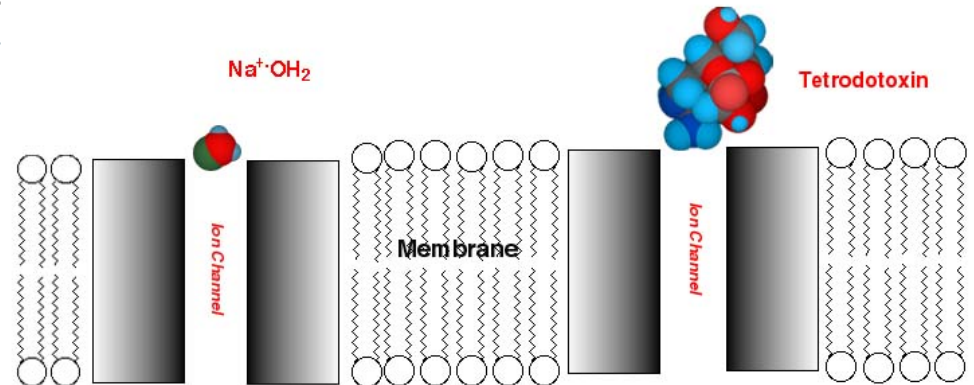


Tetrodotoxina

Letalidade: 1 a 4 mg

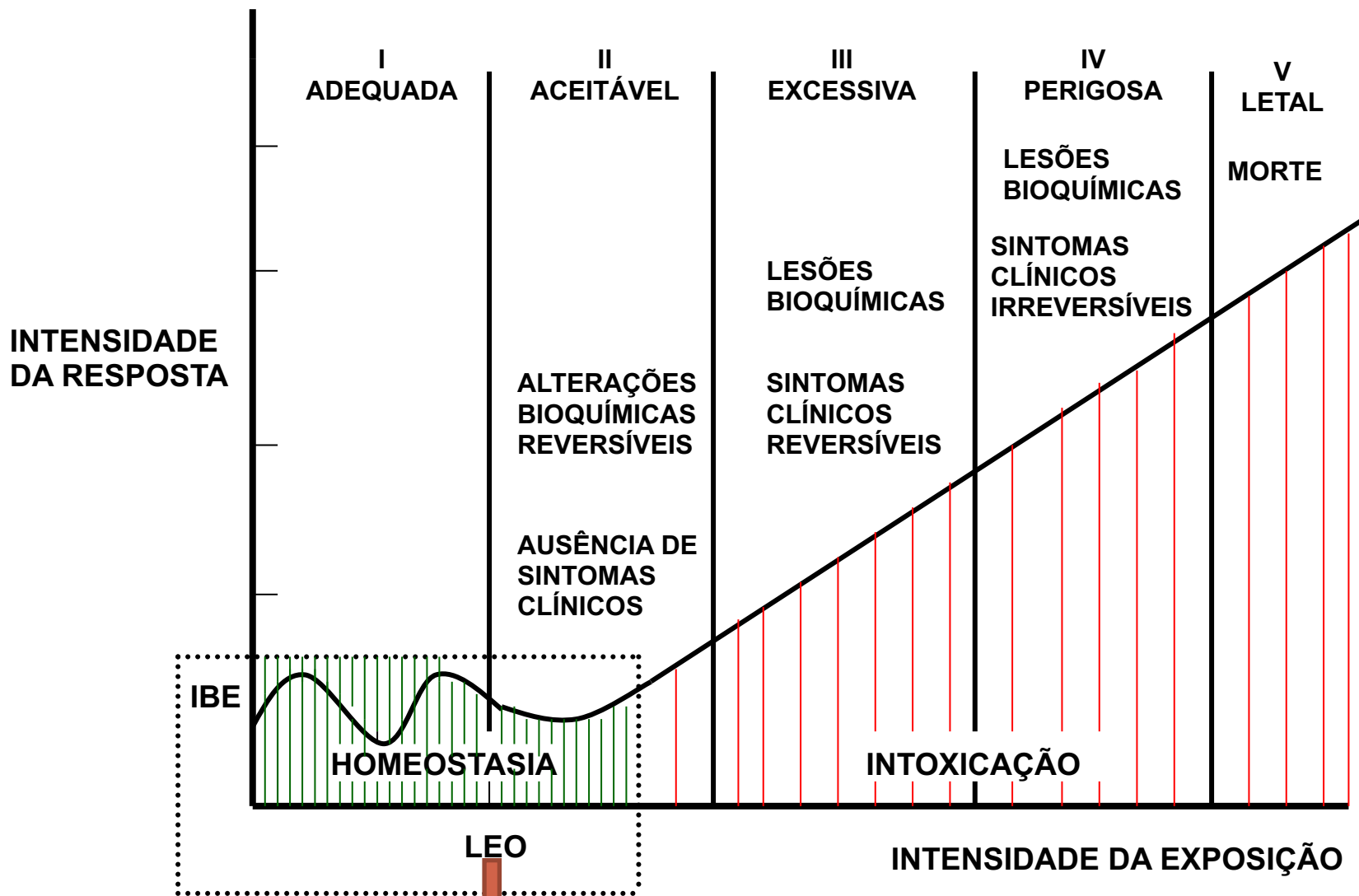


dormência dos lábios e língua, paralisia progressiva que afeta todos os movimentos musculares, incluindo o diafragma



Morte em 2 horas após a ingestão
Não existe antídoto: cerca de 50% dos intoxicados morrem

ESQUEMA DA CORRELAÇÃO EXPOSIÇÃO/ABSORÇÃO/ EFEITO NOCIVO



Desafio da toxicologia

IBE- índice biológico de exposição
LEO - limite de exposição ocupacional

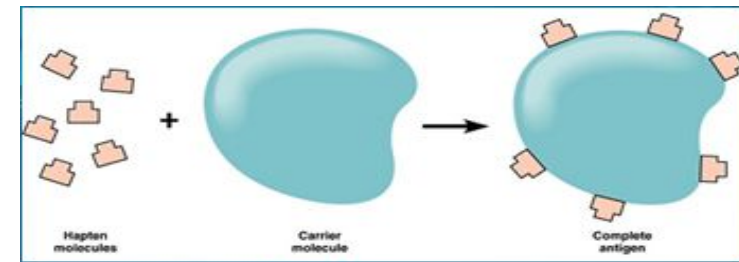
Espectro do efeitos adversos



Reações alérgicas aos agentes químicos:

efeito tóxico produzido por um anticorpo formado como consequência de uma pré-exposição

Atenção: a reação alérgica não apresenta uma curva dose-resposta típica



Causas obstrutivas



Glote normal



Edema de glote



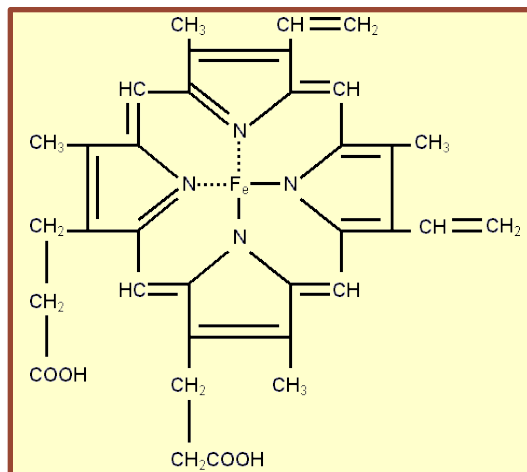
Espectro do efeitos adversos

Reações idiossincráticas: reação anormal do organismo, a um agente químico, determinada geneticamente

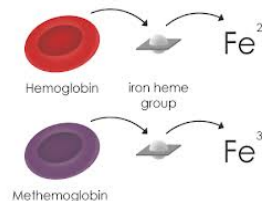
- resposta é geralmente qualitativamente semelhante em todos os indivíduos
- extrema suscetibilidade em doses baixas ou sem sensibilidade em altas doses



Suscetibilidade anormal aos agentes metemoglobinizantes (nitritos) em indivíduos com atividade diminuída da enzima **NADH-citocromo b5 redutase** (gene autossômico recessivo)



oxidação da Hb do estado ferroso Fe^{2+} para férrico Fe^{3+}



Indivíduos podem sofrer grave hipóxia tecidual após exposição às substâncias metemoglobinizantes

Espectro do efeitos adversos

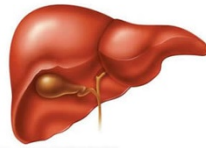
- **Efeito tóxico imediato X retardado**
 - **Imediato:** efeito que se desenvolve rapidamente após um única exposição – **mais comum**
 - **Retardado:** ocorrem após o decurso de algum tempo
 - **substâncias carcinogênicas (20 a 30 anos após o início da exposição)**
 - **neurotoxicidade observada após uma alta dose em exposição única a alguns inseticidas organofosforados. Sintomas começam de 8-10 dias após a exposição e paralisia geralmente após 11-21 dias.**



Inibição de uma esterase neuronal
inicia a degeneração de axônios
longos no SNC e SNP

Espectro do efeitos adversos

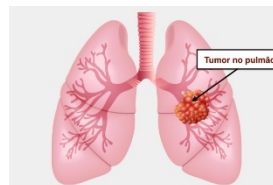
- **Efeito tóxico reversível X irreversível:**
 - Se um toxicante produz uma lesão patológica em um tecido, seu efeito depende da capacidade de regeneração do tecido



Grande capacidade de regeneração



Neurônios não se regeneram



irreversíveis

Espectro do efeitos adversos

- **Efeito tóxico local X sistêmico:**

Efeito tóxico local: ocorre no sítio do primeiro contato entre o organismo e o agente químico.



- Ingestão de substâncias cáusticas
- Inalação de substâncias irritantes

Gás cloro: reage com o tecido pulmonar no local de contato, causando dano e edema ao tecido, podendo ser fatal, mesmo que muito pouco do agente químico seja absorvido

Efeito tóxico sistêmico: requer absorção e distribuição do agente químico, para um sítio distante da sua via de penetração, onde produzirá o efeito tóxico

- seletividade (órgão alvo): não causa toxicidade em todos os órgão

Atenção: o órgão alvo, isto é, aquele onde se produz o efeito, não é frequentemente o que tem a maior concentração do agente químico.



Pb: > concentração nos ossos, mas o alvo é o sistema hematopoiético e o cérebro

Espectro do efeitos adversos

E quando somos expostos a tudo isso de uma vez?



Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos:

Efeito aditivo: $A(2) + B(3) = AB(5)$

Efeito sinérgico: $A(2) + B(3) = AB(20)$

Potenciação: $A(0) + B(2) = AB(10)$

Antagonismo: $A(4) + B(6) = AB(8)$

$A(4) + B(-4) = AB(0)$

$A(4) + B(0) = AB(1)$

Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos

Efeito aditivo: A(2) + B(3) = AB(5)

Exemplos:

- Ansiolítico e álcool: depressão do SNC
- Dois Inseticidas organofosforados: inibição da acetilcolinesterase é geralmente aditiva

Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos

Efeito sinérgico: $A(2) + B(3) = AB(20)$

Exemplos:

- Exposição ao tabaco e radônio: aumento do risco de câncer de pulmão
- Asbestos e fumo: aumento do risco de câncer de pulmão
- Etanol e tetracloreto de carbono: maior hepatotoxicidade

Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos

Potenciação: A(0) + B(2) = AB(10)

Exemplos:

- Anticoagulante Warfarin se liga a albumina plasmática (2% ativa). Substâncias que competem com ligação com a albumina aumentam warfarin livre (4%) causando hemorragias fatais

Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos

Antagonismo:

Antagonismo fisiológico:

- Crise convulsiva é comum em intoxicações e pode ser controlada com benzodiazepínicos (diazepam)

Antagonismo químico:

- Reação entre dois produtos formando um menos tóxico: ácido 2,3-mercaptosuccínico quela íons como As, Hg e Pb → diminuição da toxicidade

Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos

Antagonismo farmacocinético:

- Alteração da absorção, distribuição, biotransformação e excreção de forma a diminuir a concentração e/ou a duração do efeito no sítio alvo
 - absorção: carvão ativo para evitar absorção por via oral
 - excreção: diurético osmótico ou alteração do pH da urina para aumentar a excreção
 - biotransformação: Indutor enzimático para acelerar a biotransformação de warfarina

Espectro do efeitos adversos

Interação entre agentes químicos

Antagonismo farmacodinâmico:

- duas substâncias químicas que se ligam no mesmo receptor produzem efeito menor do que a somatória de seus efeitos separados: $A(4) + B(6) = AB(8)$
- um agente químico antagoniza o efeito de um segundo: $A(0) + B(4) = AB(1)$
 - Naloxona para reverter depressão respiratória provocada por morfina
 - Atropina (antagonista de receptor colinérgico muscarínico) em intoxicação por inseticidas organofosforados

Exercício

Três trabalhadores foram demitidos, após 25 anos de trabalho, devido à crise econômica que vivemos e fizeram o exame demissional obrigatório no mesmo local:

José trabalhava em uma indústria química e se expunha diariamente ao isopropanol. Em seu exame demissional, não foi observada nenhuma lesão hepática. Pedro trabalhou em um laboratório onde se expunha ao isopropanol e ao tetracloreto de carbono. Foi constatado dano hepático grave e irreversível. Bruno, que trabalhava no mesmo laboratório que Pedro, mas se expunha exclusivamente ao tetracloreto de carbono, foi diagnosticado com danos hepáticos reversíveis.

Como você explica os diferentes desfechos após exposição aos solventes?

Exercício

José: exposição somente ao isopropanol e nenhuma lesão hepática.
Isopropanol (0)

Pedro: exposição ao isopropanol e ao tetracloreto de carbono e dano hepático grave e irreversível.

Isopropanol (0) + tetracloreto de carbono (3) = (7)

Bruno: exposição exclusivamente ao tetracloreto de carbono e danos hepáticos reversíveis.

Tetracloreto de carbono (3)

Interação: POTENCIAÇÃO DE EFEITOS

Fontes de informação

- <http://www.toxicology.org/>
 - [publicoutreach/k12resources/k-12educators.html](http://www.toxicology.org/publicoutreach/k12resources/k-12educators.html)
 - [publicoutreach/EducationOutreach/toxenrichmat.html](http://www.toxicology.org/publicoutreach/EducationOutreach/toxenrichmat.html)
- <http://www.biorap.org/>
- <http://depts.washington.edu/ceeh/Outreach/k12.html>
- <http://www.eohsi.rutgers.edu/rc/toxrap/index.htm>
- <http://swehsc.pharmacy.arizona.edu/>
 - [coep/exercises.html#race](http://swehsc.pharmacy.arizona.edu/coep/exercises.html#race)
- <http://ei.cornell.edu/toxicology/>
- <http://www.uoguelph.ca/cntc/educat/educat.shtml>
- <http://www.toxicology.mc.vanderbilt.edu/lookalike>
- <http://www.wisc.edu/cbe/K12/index.html>

Tutoria em toxicologia pela internet

- www.biology.arizona.edu/chh/problem_sets/toxicology/toxicology.html
- www.biology.arizona.edu/chh/problem_sets/lung_toxicology/lung_toxicology.html
- http://envirn.umaryland.edu/Intro_to_EH/Toxicology_Basics
- http://www.atsdr.cdc.gov/es/training/pha_professional2/
- http://www.atsdr.cdc.gov/es/training/pha_professional2/intro/outline.html
- <http://www.atsdr.cdc.gov/es/rss.xml>
- <http://www2.cdc.gov/atsdrce/enduring.asp>

Google

videos on chemical contaminated areas

Pesquisar

Aproximadamente 11.800.000 resultados (0,33 segundos)

Google

films and documentaries chemical contamination

Pesquisar

Aproximadamente 232.000 resultados (0,37 segundos)

Tudo

[Artigos acadêmicos sobre **films and documentaries chemical contamination**](#)

[... approach to assessing ground water contamination by ...](#) - Thomas - Citado por 24

Imagens

[... television: politics and the battle over documentary film](#) - Bullert - Citado por 50

Mapas

[Theorizing documentary](#) - Renov - Citado por 294

Vídeos

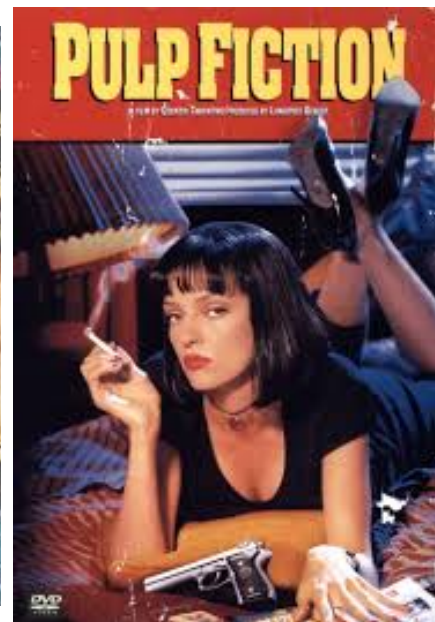
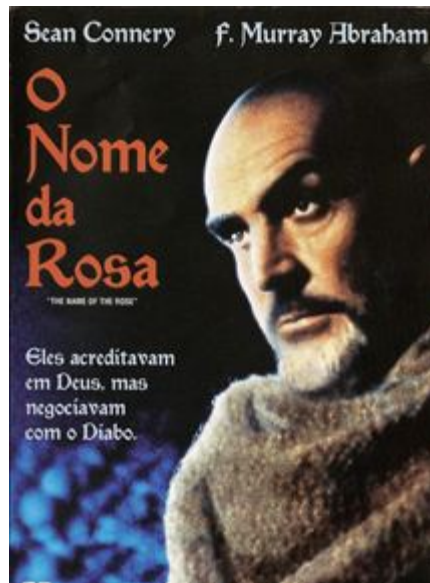
[Gulf War Syndrome: Killing Our Own - Top **Documentary Films**](#)

[topdocumentaryfilms.com/gulf-war-syndrome/](#) - Traduzir esta página

Notícias

Go through this great collection of **documentary movies** and watch free ... on over 1100000 U.S. troops, and the indescribable **chemical contamination** and ...

Shopping



Lessons Learned: Milestones of Toxicology

Steven G. Gilbert¹ and Antoinette Hayes²

¹Institute of Neurotoxicology and Neurological Disorders and ²Northeastern University

Contact information: Steven G. Gilbert at sgilbert@inn.org – For more information, its interactive (clickable) at www.asmalldoseof.org – © 2006 Steven G. Gilbert

Antiquity 3000 BCE – 90 CE	Shen Nung 2696 BCE The Father of Chinese medicine, noted for tasting 365 herbs and said to have died of a toxic overdose.	Ebers Papyrus 1500 BCE Egyptian records contains 110 pages on anatomy and physiology, toxicology, spells, and treatment recorded on papyrus.	Gula 1400 BCE	Homer 850 BCE Wrote of the use of arrows poisoned with venom in the epic tale of <i>The Odyssey</i> and <i>The Iliad</i> . From Greek <i>toxikon</i> arrow poison.	Socrates 470-399 BCE) Greek physician, observational approach to human disease and treatment, founder of modern medicine, earned cancer after creeping crab.	Hippocrates (460-377 BCE) Greek physician, observational approach to human disease and treatment, founder of modern medicine, earned cancer after creeping crab.	Mithridates VI (131-63 BCE) Tested antidotes to poisons on himself and used prisoners as guinea pigs. Created mixture of substances leading to term <i>antidotic</i> .	L. Cornelius Sulla (134-82 BCE) <i>Lex Cornelia de sicariis et veneficis</i> – law against poisoning people or prisoners, could not buy, sell or possess poisons.	Cleopatra (69-30 BCE) Experimented with strychnine and other poisons on prisoners and poor. Committed suicide with Egyptian Asp.	Pedanius Dioscorides (40-90 CE) Greek pharmacist and Physician, wrote <i>De Materia Medica</i> basis for the modern pharmacopia.	Mount Vesuvius Erupted August 24 th 79 CE City of Pompeii & Herculaneum destroyed and buried by ash. Many the Elder suffocated by volcanic gases.
Middle Ages 476 CE – 1453	Greek Fire 673 CE Ancient "arsenal" described by the Crusaders as consisting of naphtha, quicklime, sulphur, & saltpetre.	Ergot Outbreak 994 CE 40,000 died from eating contaminated wheat/brye caused gangrene – known as St. Anthony's Fire.	Moses Maimonides (1135-1204) Jewish philosopher & physician wrote <i>Treatise on Poisons and Their Antidotes</i> .	Albertus Magnus 1275 Dominican friar wrote extensively on compatibility religion and science and isolated arsenic in 1250.	Raymundus Lullius (1275) Either discovered or Gulesen later called "sweet venis".	Knights Templars (1118-1307) Christian military order alleged to be experts with poisons. They searched for the "Elixir of Life".	Petrus de Abano (1250-1315) Italian scholar translated Hippocrates and Gules to Latin. Wrote book on poisons: <i>De Venenis</i> .	The Black Death (1347-1351) Bubonic & pneumonic plague ravaged Europe leaving the highest number of casualties in history.	Venetian Council of Ten - 1419 Group of people who carried out murders with poison for a fee.	Zhou Man 1423 Chinese explorer lost 1000s of crew members from uranium exposure while mining lead in Jabiru Australia.	Rodrigo & Cesare Borgia (1490-1500) Poisoned many people in Italy for political and monetary gain. Used arsenic in a confection called "La Cenciella".
Renaissance 14th-16th Centuries	Leonardo de Vinci (1452-1519) Experimented with bioaccumulation of poisons in animals and called the procedure "pompieri".	Pope Clement VII (1478-1534) Died (possibly murdered) after eating amaranth <i>Phallosides</i> , (death cap) mushroom.	Paracelsus (1493-1541) "All substances are poisons, there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison from a remedy."	Georgius Agricola (1494-1555) Wrote <i>De Re Metallica</i> published 1556. The most comprehensive book on mining and metallurgy.	Catherine Medici (1519-1589) Queen of France, expert assassin, tested poisons on the poor and the sick.	William Piso 1640 In Brazil, studied effects of <i>Cephaelis Ipecacuanha</i> , an emetic, treat dysentery.	Shakespeare (1564-1616) From <i>Romeo & Juliet</i> - act 5 "Here's to my love! O true apothecary! Thy drugs are quick. Thus with a kiss I die."	Hieronyma Spira -1659 Roman women & fortune teller organized wealthy wives and sold them an arsenic elixir to murder their husbands.	Catherine Monvoisin (1640-1680) Accused sorcerer and convicted poisoner in France. She was burned at the stake.	Giulia Tophania (1635-1719) Italian woman who supplied poison (arsenic) to wives looking to murder their husbands. Later executed by strangulation.	King Louis XIV 1682 Passed royal decree forbidding apothecaries to sell arsenic or poisonous substances except to persons known to them.
1700s	Devonshire Colic 1700's Devonshire, England. High incidence of lead colic, drinking contaminated cider.	John Jones 1701 English doctor wrote <i>The Myxoma or Opium Herms</i> of described many treatments of opium, but also withdrawal and addiction.	Richard Meade (1743-1754) In 1702, wrote <i>A Mechanical Account of Poisons</i> dedicated to poisons snakes, animals and plants.	Carl Wilhelm Scheele (1742-1766) Swedish apothecary and chemist, discovered oxygen, barium, chlorine, manganese, and hydrogen cyanide.	Percival Pott (1714-1788) British physician who recognized <i>cord-liver cancer</i> , the cancer of the scrotum in chimney sweeps. Chemistry Societies Act of 1788.	Felice Fontana 1767 Italian chemist and physiologist who was the first to study venomous snakes. Discovered that viper venom affects blood.	Friedrich Serturner (1783-1841) Isolated an alkaloid from opium poppy in 1803. His name, <i>alkaloid</i> after Morphium, the Greek god of dreams.	Francoise Magendie (1783-1855) Discovered amnesia and studied effects of strychnine & cyanide. Called the father of experimental pharmacology.	Fowler's Solution 1786-1936 Potassium arsenite solution prescribed as a general tonic and used from about 1786 to 1936. Used by Charles Darwin?	Pierre Ordinaire 1797-1915 Created elixir using almonds popularized and sold by Henry Perard. Amantha was used by Vincent Van Gogh; banned in 1915, subject of <i>Diogenes</i> .	Mateu J.B. Orfila (1787-1853) Considered the father of modern toxicology. In 1813 he published <i>Treatise On Poisons</i> , which described the symptoms of poisons.
1800s	Thomas de Quincey (1785-1859) English writer became addicted to opium in early 1800's and published <i>Confessions of an Opium Eater</i> in 1821.	James Marsh (1794-1846) Chemist developed and perfected the Marsh test for arsenic. The improved Marsh test was used forensically for the first time in 1840 during the trial of Maria Laraps.	Robert Christon (1813-1882) Toxicologist at University of Edinburgh wrote <i>Toxicology of Poisons</i> in 1821; invented poison harpoon for whaling that contained prussic acid.	Claude Bernard (1813-1878) French physiologist studied the effects of carbon monoxide and curare. Influenced by Francoise Magendie.	Ascanio Sobrero (1812- 1888) Italian chemist, in 1847 discovered nitroglycerin, a powerful explosive and vasodilator. Alfred Nobel was his student.	Theodore G. Wormley (1826-1897) Wrote the first American book on poisons, in 1869 entitled: <i>Microchemistry of Poisons</i> .	Joseph Caventou & Pierre Pelletier 1820 French chemists isolated quinine from bark of <i>Cinchona</i> tree in back of their pharmacy.	Arsenic Acid 1851 Required arsenic to be colorless with odor or taste to prevent "accidental" poisoning. Friedrich Gaedcke 1855 Isolated ossein from <i>Erythronium</i> root.	Louis Lewin (1854-1929) German pharmacologist studied and classified hallucinogenic plants, alkaloids and other psychoactive compounds.	Emil Fischer 1852-1919 Isolated the structure caffeine from plant extracts in 1855.	Constatine Fahberg Sacharine - 1879 Constatine Fahberg discovered saccharin while working in the laboratory of Ira Remon (right) in 1878.
1900-1930s	Upton Sinclair (1878-1968) Published <i>The Jungle</i> in 1905. Championed the sanitary conditions in meat packing industry in Chicago.	Pure Food and Drugs Act - 1906 Harvey Washington Wiley, M.D. (1844-1930). Law prohibits production or trafficking of adulterated, substandard or poisonous foods, drugs, medicines, and liquors.	Chemical Warfare A. Reality 1915 German chemist Fritz Haber (1868-1934) used in WWI chlorine and cyanide gases.	U.S. Prohibition 1919-1933 Law that made the production and sale of alcoholic beverages illegal but very profitable.	Geneva Protocol 1925 Banned use of chemical weapons. Updated in 1993 as the "Chemical Weapons Convention" to include banning production.	Alger Jike 1929 Genevian cocktail produced illegally during prohibition adulterated with TCP produced CPDs (liver) (like Legh) affecting 50,000 adults.	Hawk's Nest Incident 1927-1935 Hundreds of black workers die from acute selenium white digging tunnel for a hydroelectric project for Union Carbide.	Gerhard Schrader (1903-1990) German chemist accidentally made nerve agents, sarin, tabun, and cyclohexane while developing insecticides 1938; agents used in WWII.	Elixir Sulfamilamide 1937 Food Drug & Cosmetic Act 1938 100 dg, diethylene glycol as a vehicle.	Albert Hofmann 1938 Lysergic acid (LSD) synthesized in the Sanduz Laboratory (now Novartis). In 1943 Hofmann tested LSD on himself.	Marijuana Tax Act 1937 Federal criminal offense to possess, produce, or dispense being. Non-medical use prohibited in California (1915) and Texas (1919).
1940-1960s	DDT - 1939 Recognized an insecticide by the Swiss scientist Paul Hermann Muller, who was awarded the 1948 Nobel Prize in Physiology and Medicine. Banned in 1972.	2,4-D - 1946 Developed during WW II at British Rothamsted Experimental Station, by J.J. Quantel and sold commercially in 1946. Used to control herbicidal plants.	Minimata Japan (1950's) Minimata they contaminated with mercury by chemical industry. Thousands adults and children were poisoned from eating fish contaminated with methyl mercury.	Poison Control Centers 1953 First, Chicago 1953, second at Duke University, NC in 1954, and third opened in Boston 1958.	Journal of Tox & App. Pharmacology 1959 Adopted by SOT until 1981 when SOT founded <i>Fundamentals of Applied Toxicology</i> .	Thalidomide (1959-1960's) Drug prescribed to pregnant women for morning sickness induced birth defects. Frances Kelsey of FDA blocked approval in U.S.	Society of Toxicology 1961 Founded March 4, 1961 first formal meeting held April 15, 1962 (9 founders, 183 charter members).	Alice Hamilton (1869-1970) Pathologist and first female faculty member at Harvard Medical School. Associated with chemical workers with disease. Studied effects of lead & rubber on workers.	Rachel Carson (1907-1964) Scientist led crusade against the use of dichlorodiphenylchloroethane (DDT) a pesticide and persistent organic pollutant. Wrote several books including <i>Silent Spring</i> published 1962.	Occupational Safety & Health Act 1970 Act passed on December 29, 1970 to ensure every worker a safe and healthful workplace. OSHA	U.S. EPA 1970 Established to consolidate federal research on monitoring, standard-setting and enforcement activities to ensure human & environmental protection.
1970-2006	Mr. Yuk 1971 Televsion adapted by the Pittsburgh Poison Center at The Children's Hospital in 1971. Used to educate children and parents about poisons and to prevent accidental poisonings.	Iraq - Mercury 1971 Pink colored seed grain coated with a mercury fungicide was tragically consumed by Iraqis tragically affecting over 40,000 people.	Bangladeshi 1970s Arsenic poisoning Tubewells, drilled to provide clean drinking water, are contaminated by arsenic resulting in millions of people harmed.	First Modern Toxicology Textbook 1975 Louis J. Casarett & John Doull editors, <i>Toxicology: The Basic Science of Poisons</i> , in 1975.	Love Canal Disaster 1978 August 7, 1978 US President Jimmy Carter declared Love Canal a federal emergency. 42 million pounds of our 200 chemicals contaminated Love Canal, destroying Love Canal.	RTOX 1980 International Union of Toxicology American Board of Toxicology (ABT) 1959 - First exam Aug. 1980 American Society of Toxicological Sciences (ASTS) 1981	Times Beach 1983 Dangerous levels of dioxin discovered in Times Beach, MO. EPA orders evacuation and makes it a Superfund site. All residents gone by 1985.	Bhopal Disaster Dec. 3, 1984 The Chernobyl nuclear power plant accident produced a plume of radioactive debris over the Ukraine, Eastern Europe, Scandinavia, US, and eastern Asia.	Chernobyl Accident April 26, 1986 The Chernobyl nuclear power plant accident produced a plume of radioactive debris over the Ukraine, Eastern Europe, Scandinavia, US, and eastern Asia.	Tokyo Subway Sarin Gas Attack 1995 Members of religious group Aum. Sarin was released from gas in 5 places on Tokyo subway, killing 12 and injuring 6,000.	Vioxx (1999-2004) A nonsteroidal anti-inflammatory, COX-2 selective inhibitor for treatment of osteoarthritis, produced by Merck & Co, and voluntarily withdrawn because of risk of heart attack & stroke.