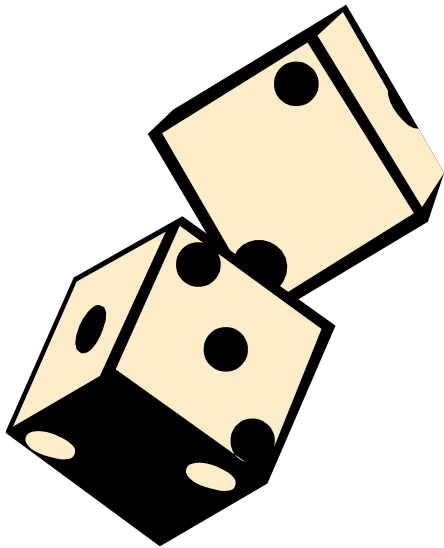


# AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA



Profa. Dra.  
Danielle Palma de Oliveira

[dpalma@usp.br](mailto:dpalma@usp.br)

# Autoridades do Líbano já sabiam de risco de explosão há anos, diz TV

Investigação da rede Al Jazeera com base em documentos públicos mostrou que a mercadoria que explodiu em Beirute chegou ao Líbano em 2013

Por **Carolina Riveira**

Publicado em: 05/08/2020 às 09h53

Alterado em: 05/08/2020 às 11h39

🕒 Tempo de leitura: 5 min



**RISCO**

**X**

**PERIGO**





Paracelsus (1493-1541)

Toda substância é tóxica dependendo da dose

Condições de exposição

Tempo e frequência

Susceptibilidade individual

Via de administração

# Risco de quê????



## Óbvios

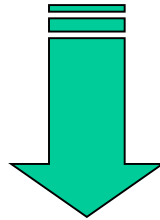
Morte, câncer, queimaduras por ácido e substâncias corrosivas, teratogênese, asma...

## Outros

Redução do aprendizado e memória (chumbo)  
alterações de comportamento

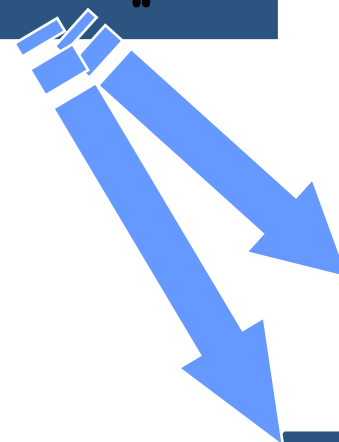
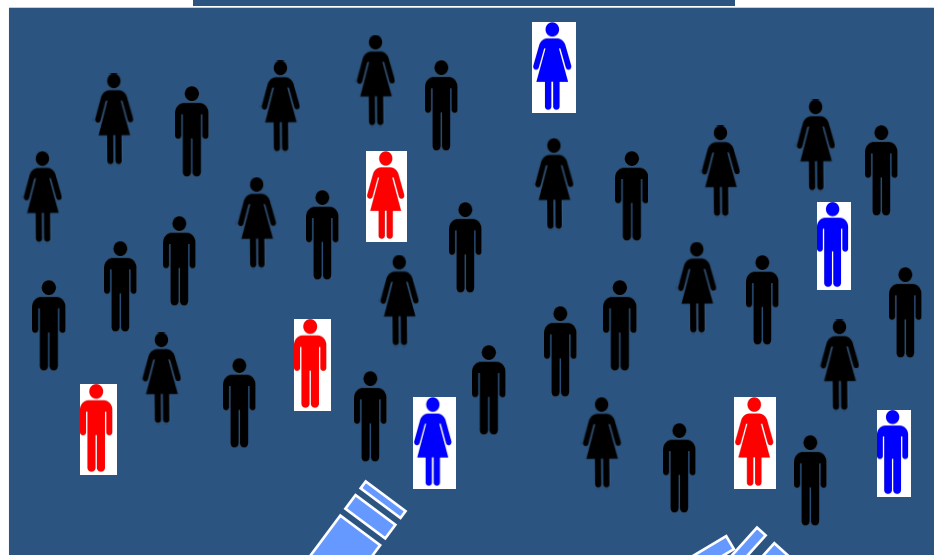
# AVALIAÇÃO DE RISCO

Processo de estimar a associação entre a exposição a determinada situação e a incidência de efeitos adversos

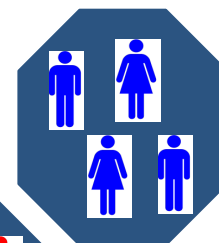


Avaliação toxicológica

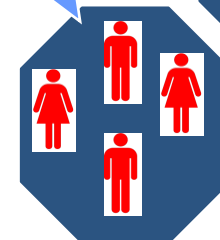
# População Típica



Mais sensíveis



Mais resistentes



# Estudo das relações Dose-Efeito e Dose-Resposta

## Relação Dose-Efeito

Relação entre a dose ou concentração de uma substância química e a **magnitude** de um efeito biológico **qualitativamente** especificado em **um indivíduo**.

## Relação Dose-Resposta

Relação entre a dose ou concentração de uma substância química e a **proporção de indivíduos** de uma população que responde com um efeito quali e **quantitativamente especificado**.



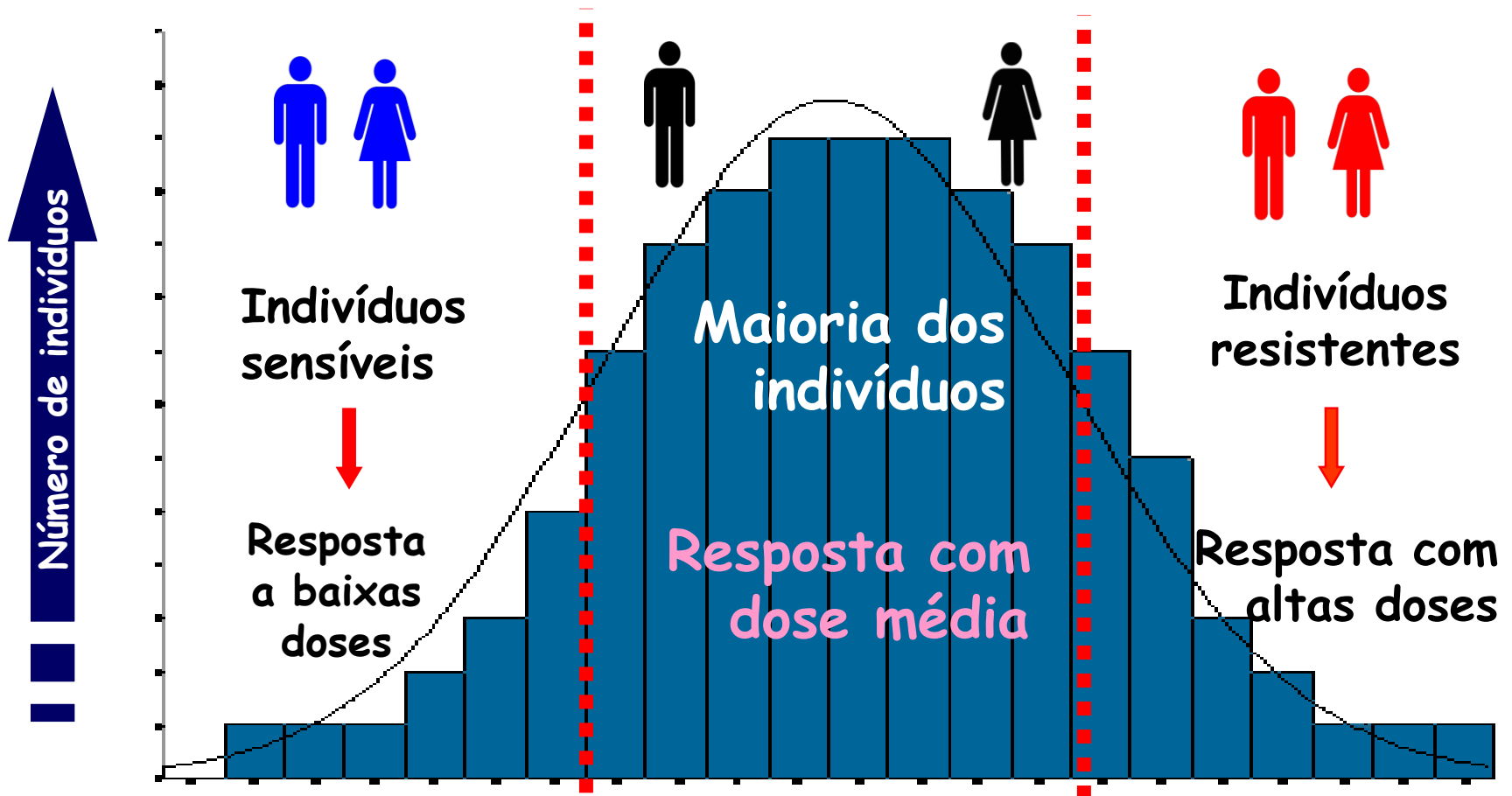
## Para efeitos NÃO CARCINOGENICOS

### Tipos de efeitos considerados nas relações dose-resposta

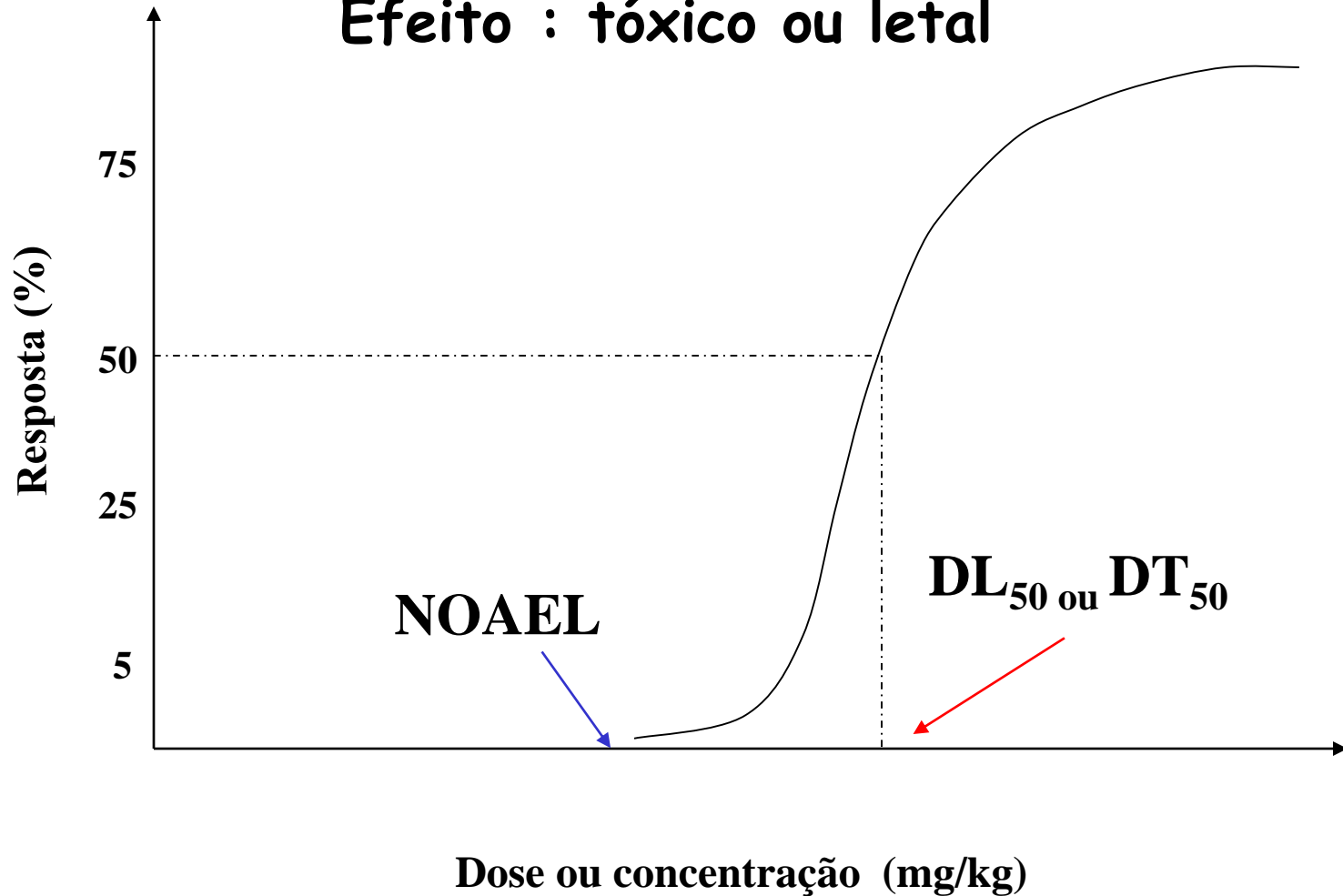
- efeito terapêutico: dose eficaz
  - efeito tóxico: dose tóxica
  - efeito letal: dose letal
- 1%, 5%, 50%,  
95%, 99%

A DL 50 é a dose estatisticamente determinada de uma substância que causa a morte de 50% dos animais submetidos à experimentação.

# Efeito qualitativo quantitativamente determinado



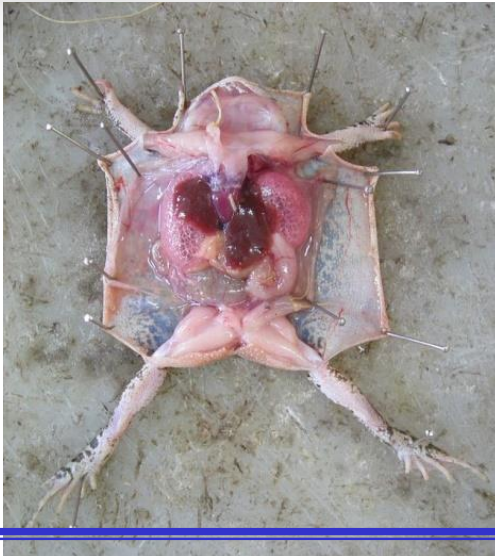
# Efeito : tóxico ou letal



Quem disse que as substâncias são tóxicas??



## Avaliação Toxicológica



# Princípios na realização dos testes toxicológicos em animais

1. Os efeitos produzidos pelo composto no animal de laboratório devem ocorrer também no homem

2. A exposição de animais de experimentação a altas doses de um agente tóxico é um método válido e necessário para a descoberta dos efeitos danosos ao homem



# Informações preliminares

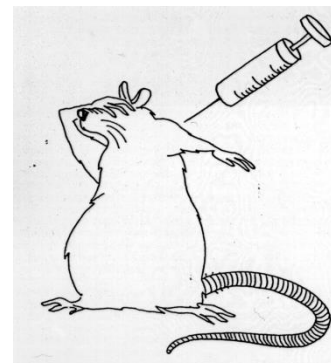
**Objetivo:** conhecer a substância que será submetida aos estudos de toxicidade

*Especificações sobre a substância a ser avaliada:*

- ✓ Pureza
- ✓ Características físicas e químicas (cor, odor, ponto de fusão e ebulição, densidade, viscosidade, estabilidade e volatilidade)
- ✓ Níveis de exposição → escolha de doses apropriadas
- ✓ Toxicidade esperada (estrutura química)

# TOXICIDADE AGUDA

**Tempo de exposição dos animais: 24 h** (observação neste tempo e/ou até 4 semanas após)



## TESTE: DL50 ou CL50

- uma ou mais espécies animais de ambos os sexos
- via oral (ou inalatória ou dérmica);
- doses: mínimo de 4
- número de animais: mínimo de 80/sexo/via

## Classificação da Toxicidade

CATEGORIA	DL50 oral (mg/kg)
Extremamente Tóxico	$\leq 1,0$
Muito tóxico	1,0 - 50
Moderadamente tóxico	50 - 500
Pouco tóxico	500 - 5000
Praticamente atóxico	5000 - 15000
Relativamente sem perigo	$\geq 15000$

ECOBICHON, D.J. The basis of toxicity testing. 2 ed.,1997. p61.



## EXEMPLOS

<i>AGENTE QUÍMICO</i>	<i>DL 50 oral (mg/kg)</i>
ETANOL	10000
CLORETO DE SÓDIO	4000
SULFATO FERROSO	1500
MORFINA	900
FENOBARBITAL SÓDICO	150
SULFATO DE ESTRICNINA	2
NICOTINA	1
DIOXINA	0,001

**TESTE DE SENSIBILIZAÇÃO:** Doses múltiplas entre 1 e 2 semanas; após 2 a 3 semanas sem a substância, administrar dose não irritante e observar a reação.

**TESTE DE IRRITABILIDADE DOS OLHOS E DA PELE** teste de Draize



# TOXICIDADE SUBCRÔNICA

**Tempo de exposição dos animais:** 90 dias e observações diárias (2 vezes/dia) e após até 3 meses do término exposição.

**OBSERVAR:** alterações clínicas (diária), bioquímicas, hematológicas, comportamentais (em 3 ocasiões) e, ao final, as histopatológicas.

# TOXICIDADE SUBCRÔNICA

**Objetivos:** Identificar e caracterizar efeitos decorrentes da exposição repetida à substância, usando-se diferentes doses e espécies.

Estudos realizados durante um tempo correspondente a 1/10 ou menos de vida média do animal:

Roedores: cerca de 60- 90 dias

# TOXICIDADE CRÔNICA

Estudos realizados durante toda a vida média da espécie animal

## *Objetivos*

- ✓ Detectar efeitos tóxicos que sejam produzidos após exposições prolongadas, geralmente a baixas concentrações, como os efeitos carcinogênicos;
- ✓ Determinar o nível de dose máxima que não provoca efeitos tóxicos;
- ✓ Determinar as diferenças interespecies e intra-espécie na resposta.

# TOXICIDADE CRÔNICA

**Seleção da espécie animal e de sua linhagem:**

**Metabolismo semelhante ao do homem.**

**Sensibilidade baixa ao desenvolvimento de tumores espontâneos.**



## Duração do experimento

- ✓ Expectativa de vida para camundongo é de 18 meses e para rato de 24 meses. Os experimentos geralmente são feitos com as duas espécies.
- ✓ Extensão do ciclo de vida → aumenta a incidência de tumores espontâneos normais e não devido à substância, podendo confundir o experimento.



**Dificuldades de ordem prática:  
limitação do uso de animais de maior  
tamanho**

## **Nesta aula vimos:**

- Risco e perigo são diferentes
- Perigo é inerente à substância química - não depende das condições de exposição
- Risco é a probabilidade do perigo de manifestar - depende das condições de exposição
- Existem vários ensaios para avaliar o perigo de uma substância

## **Na próxima aula vamos estudar:**

- Avaliação de risco e condições para aceitação do risco