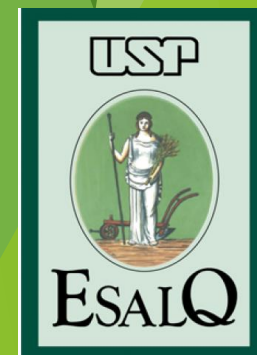




Introdução a Toxicologia

CEN0413

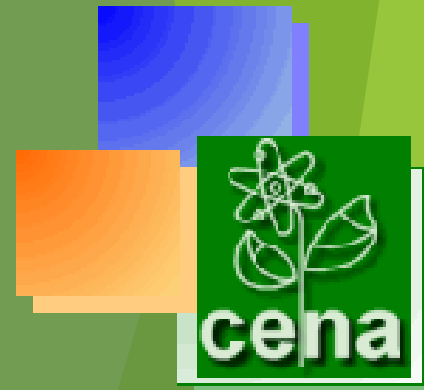
Prof. Dr. Ernani Pinto - ernani@usp.br
Dra. Jéssica Moretto – jessica.moretto@usp.br
Universidade de São Paulo
CENA - USP



Toxicologia
anteriormente
A Ciência dos “Venenos”

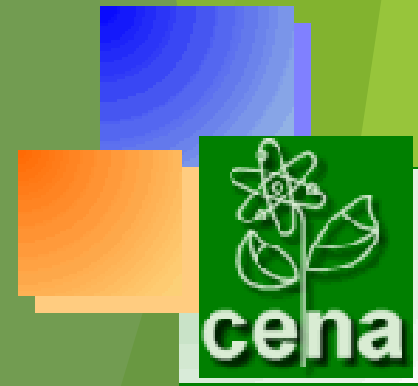
Agora

A ciência que lida com os efeitos adversos dos produtos químicos nos organismos vivos e avalia a probabilidade de sua ocorrência

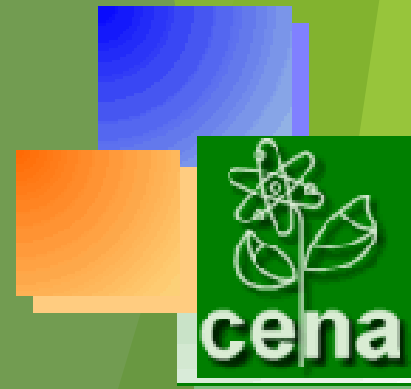


Tópicos

- ▶ **História da Toxicologia;**
- ▶ **Resposta à Dose;**
- ▶ **Tipos de Toxicantes;**
- ▶ **Estudo de Caso de Álcool e Chumbo;**
- ▶ **O Futuro.**



Perspectiva Histórica



“...o aparecimento de doenças nas populações humanas é influenciado pela qualidade do ar, da água e dos alimentos; a topografia do terreno; e hábitos de vida gerais.”



O antigo médico grego Hipócrates
em seu tratado Ares, Águas e Lugares 400 a.C.
<http://classics.mit.edu/Hippocrates/airwatpl.mb.txt>

**Todas as substâncias são “venenos”;
não há nenhuma que não seja um “veneno”.
A dose diferencia um “veneno” de um remédio.**



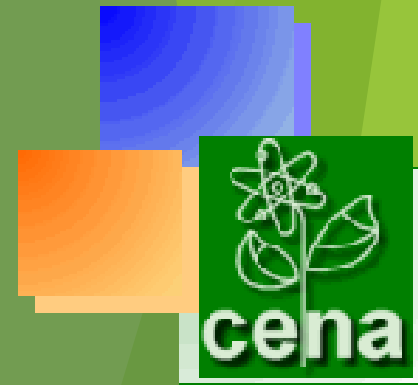
Paracelso (1493-1541)
O Pai da Toxicologia Moderna



História

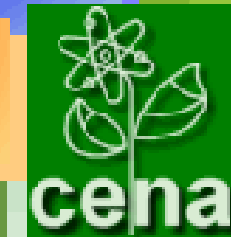


**O médico espanhol Orfila (1815)
estabeleceu a toxicologia
como uma disciplina científica distinta.**



Toxicologia Hoje

- ▶ **Toxicologia Mecanística:** Estudo de como um produto químico causa efeitos tóxicos investigando sua absorção, distribuição e excreção.
- ▶ **Toxicologia Descritiva:** Propriedades tóxicas dos agentes químicos são sistematicamente estudadas para vários parâmetros usando uma variedade de organismos diferentes.
- ▶ **Toxicologia Clínica:** Estudo dos efeitos tóxicos de vários medicamentos no organismo e o tratamento e prevenção da toxicidade dos medicamentos na população.



Toxicologia Hoje

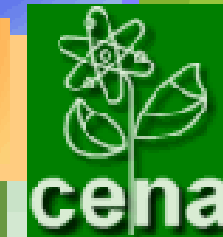
► **Toxicologia Forense:** Um ramo da medicina que se concentra em evidências médicas de envenenamento e tenta estabelecer até que ponto os venenos estão envolvidos na morte de humanos.



► **Toxicologia Ambiental:** Estudo dos efeitos dos poluentes nos organismos, populações, ecossistema e biosfera.



► **Toxicologia Regulatória:** Uso de dados científicos para decidir como proteger humanos e animais de riscos excessivos. Setor público ou privado.

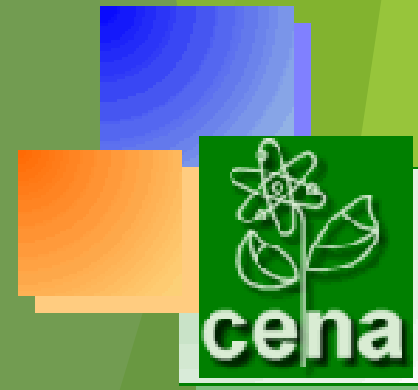


Dose

A quantidade em massa de substância química absorvida pelo organismo. Geralmente é fornecida em mg de produto químico/kg de peso corporal = mg/kg

A dose depende:

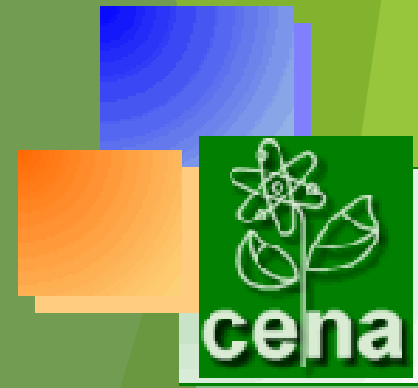
- Da concentração;
- Das propriedades do tóxico;
- Do tempo e da frequência da exposição;
- Da duração da exposição;
- Da via de exposição.



O que é uma resposta?

O grau de respostas depende da dose e do organismo

- A mudança do estado normal pode ser em nível molecular, celular, de órgão ou organismo – os sintomas;
- Local vs. Sistêmico;
- Reversível vs. Irreversível;
- Imediato vs. Atrasado;
- Monotônico – a resposta aumenta com a dose (cianeto e muitos agentes tóxicos tradicionais);
- Não-monótico – a resposta não aumenta com a dose (hormônios, interferentes endócrinos, micronutrientes e vitaminas).



Principais tipos de toxicidade

- Toxinas – compostos biológicos (ricina, botulismo);
- Carcinógenos – podem induzir câncer ou aumentar sua incidência e podem afetar quaisquer células ou tecidos (benzeno, cloreto de vinila, benzo(a)pireno);
- Mutagênico – pode induzir defeitos genéticos hereditários ou aumentar sua incidência e efeito nas células germinativas (gônadas) (radiação, nitrosoaminas);
- Teratógenos – podem induzir malformações congênitas não hereditárias ou aumentar sua incidência e efeito no feto em crescimento (rubéola, talidomida, PCBs, dioxinas);
- Interferente endócrino – imitador de hormônio (PBDE, BPA).



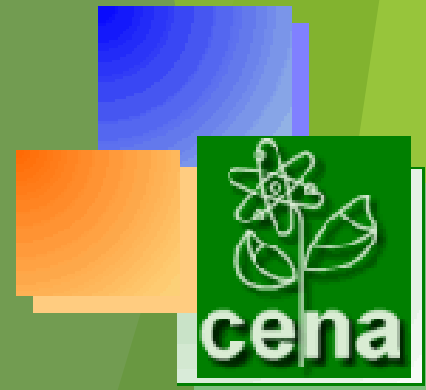
Principais tipos de toxicidade

- Toxicidade crônica – envolve concentração subletal e exposição de longo prazo;
- O teste de toxicidade crônica é usado para derivar a Dose Efetiva (DE_{50}): É a dose pela qual metade da população foi afetada;
- O efeito pode ser qualquer alteração menos a morte;
- DE_{50} é obtido plotando, para uma determinada dose, a proporção da população que respondeu a essa dose e todas as doses mais baixas.

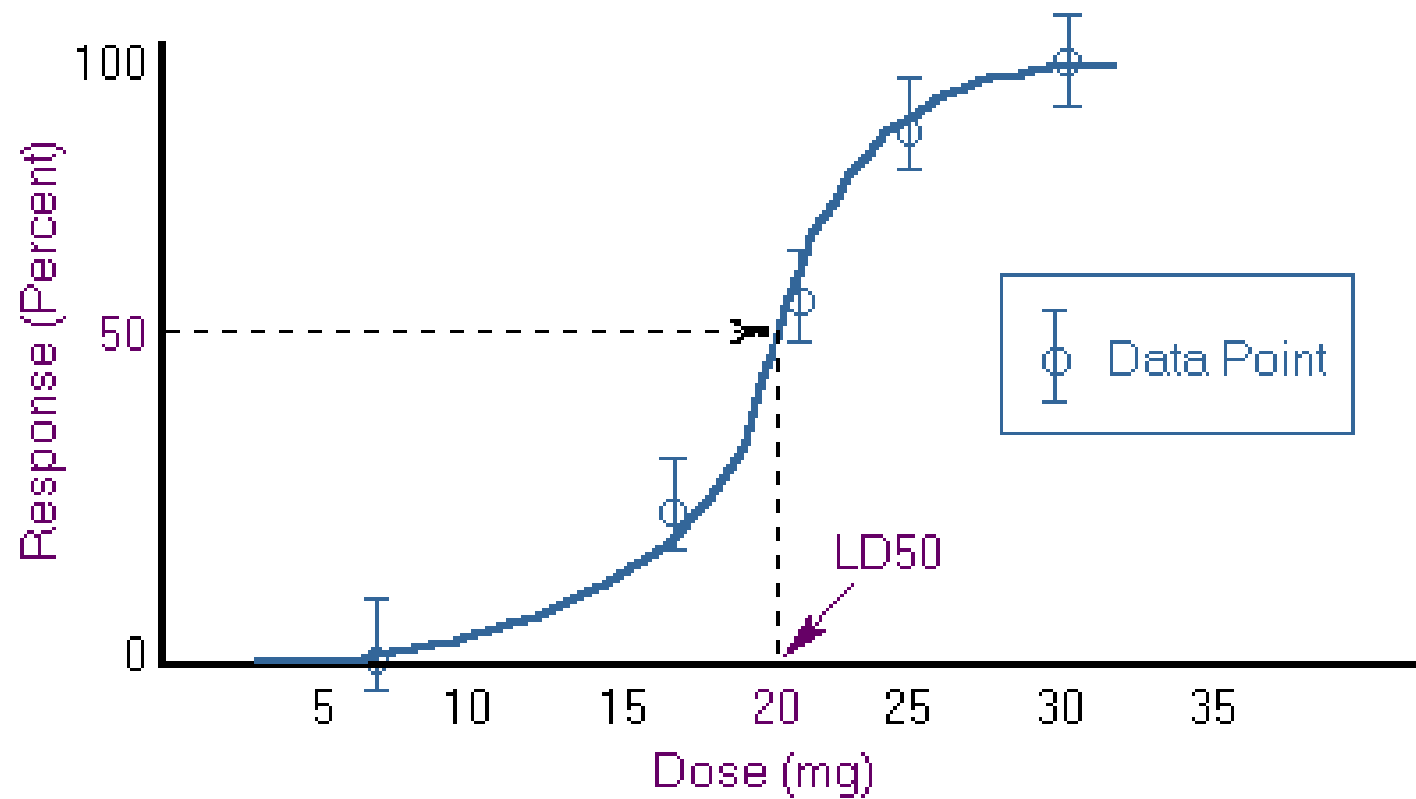


Principais tipos de toxicidade

- Toxicidade aguda – envolve concentrações letais e exposições de curto prazo;
- O ponto final geralmente é a morte;
- Um LD_{50} é uma dose de um produto químico tóxico que mata metade da população;
- O LD_{50} é obtido plotando, para uma determinada dose, a proporção da população que respondeu a essa dose e todas as doses mais baixas.

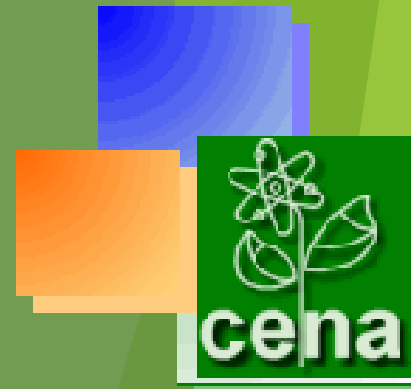
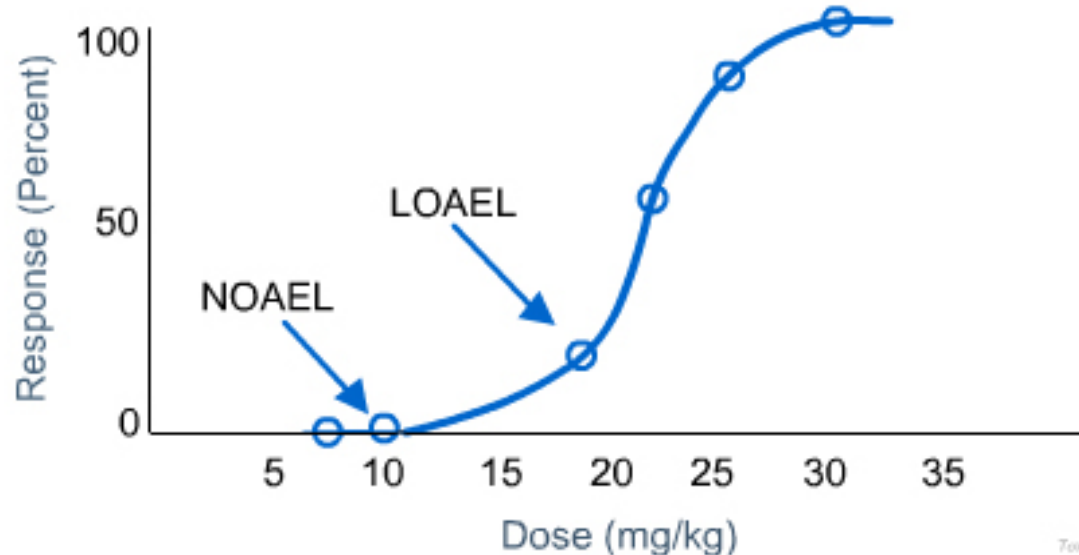


Resposta à dose monotônica

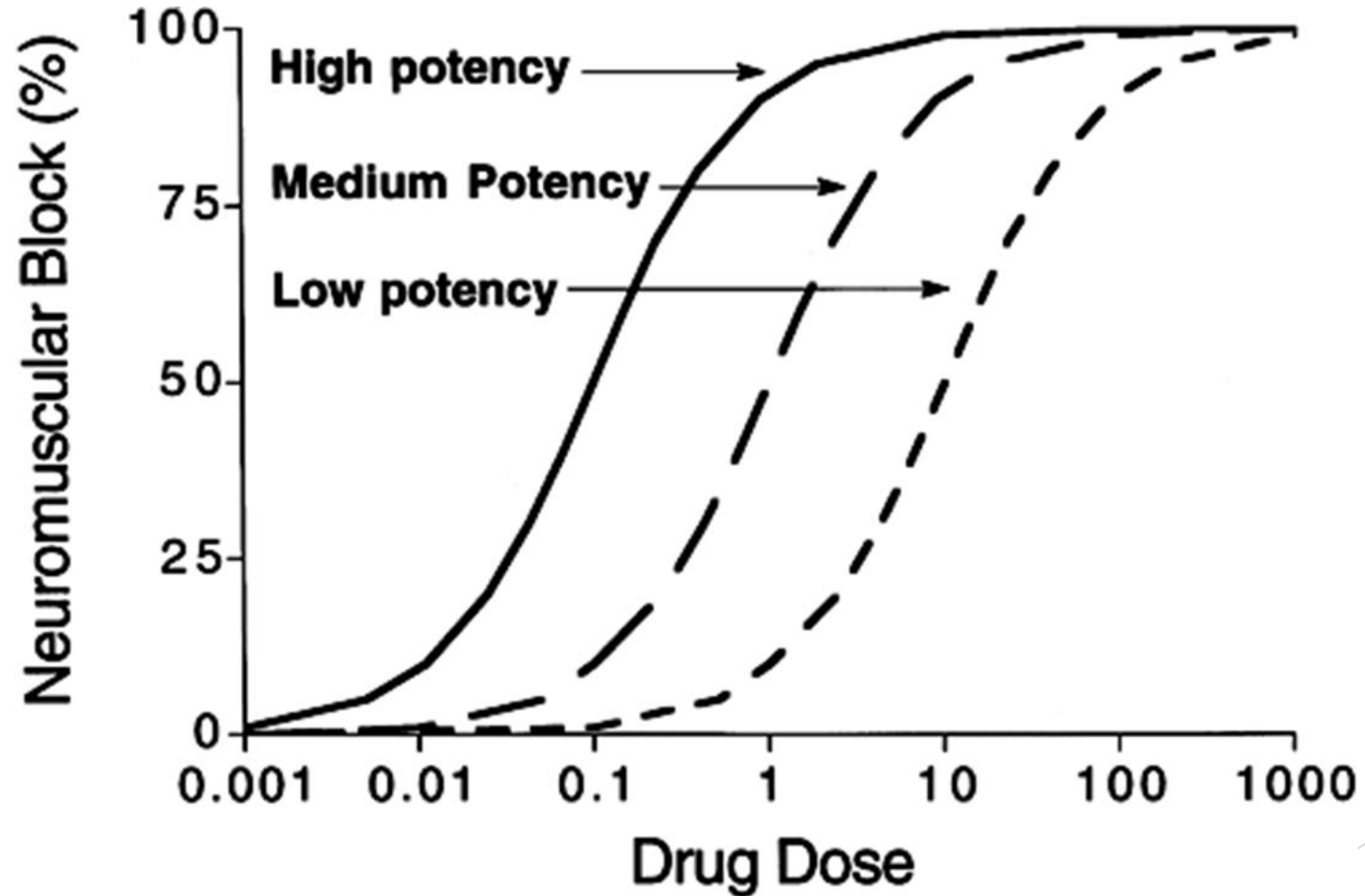


Principais tipos de toxicidade

- Nenhum efeito adverso observável (NOAEL) – o limite de dose onde nenhum efeito é observado;
- Nível mais baixo de efeito adverso observável (LOAEL) – a dose mais baixa que provoca algum efeito observado.



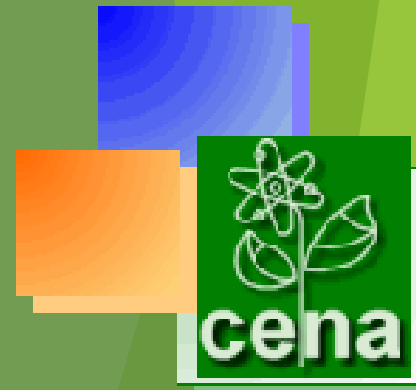
Potência – concentração para produzir um efeito



Principais tipos de toxicidade

Produtos químicos que causam câncer são avaliados pelo risco:

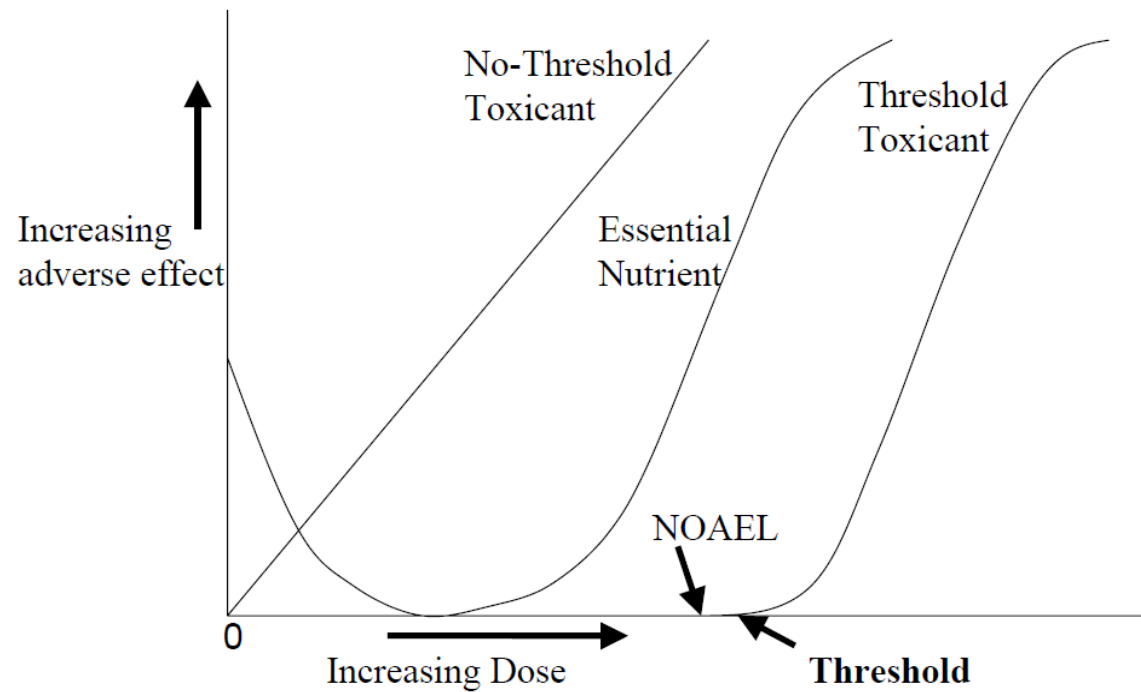
- Uma mutação tem um risco inerente, portanto, uma molécula de um agente tóxico pode representar um risco teórico;
- Organismos têm funções de reparo para proteção;
- O risco 1:1.000.000 é considerado aceitável (nota: só podemos medir 1:100 no laboratório e devemos extrapolar o nível de baixo risco);
- A toxicidade não pode ser estimada por experimentos de alta dose
Hormese - curva de resposta à dose em forma de U (não monotônica);
- Caracterizada por uma estimulação de dose baixa ou efeito benéfico e um efeito tóxico ou inibitório de alta dose;
- Nutrientes essenciais, vitaminas radiação ionizante, aspirina, álcool.



Curvas de resposta à dose



Dose-Effect Curves

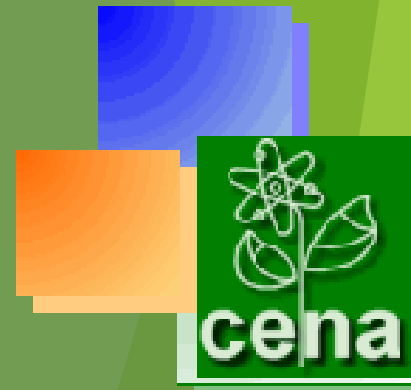


Interferentes / desreguladores endócrinos

Produtos químicos sintéticos ou naturais que afetam o sistema endócrino ou hormonal dos animais

Pode:

- Hormônios miméticos;
- Bloquear atividades hormonais;
- Estimular ou inibir diretamente o sistema endócrino.



Hormônios e interferentes endócrinos

- Ligar a moléculas receptoras;
- Curvas de resposta à dose não monotônica;
- Estimular em baixas doses;
- Nenhum efeito de aumento em altas doses devido à saturação do receptor;
- Reações muito complexas e reatividade cruzada;
- Doses muito baixas são significativas;
- O efeito não pode ser estimado por testes de toxicidade de alta dose.

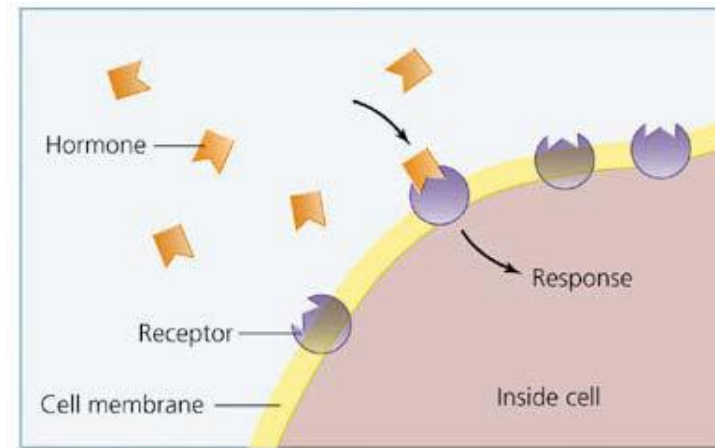


Interferentes / desreguladores endócrinos

Alguns produtos químicos, uma vez dentro da corrente sanguínea, podem “imitar” os hormônios;

Se as moléculas do produto químico se ligam aos locais destinados à ligação do hormônio, elas causam uma resposta inadequada;

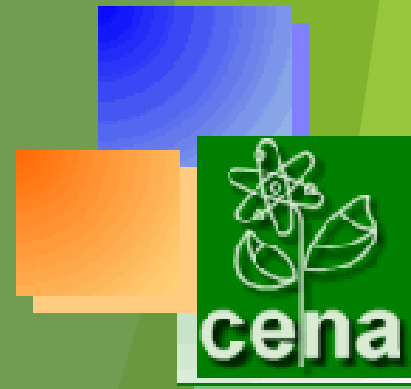
Portanto, esses produtos químicos “perturbam” o sistema endócrino (hormônio).



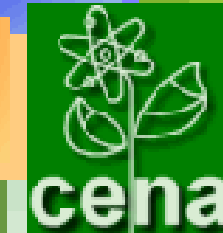
(a) Normal hormone binding



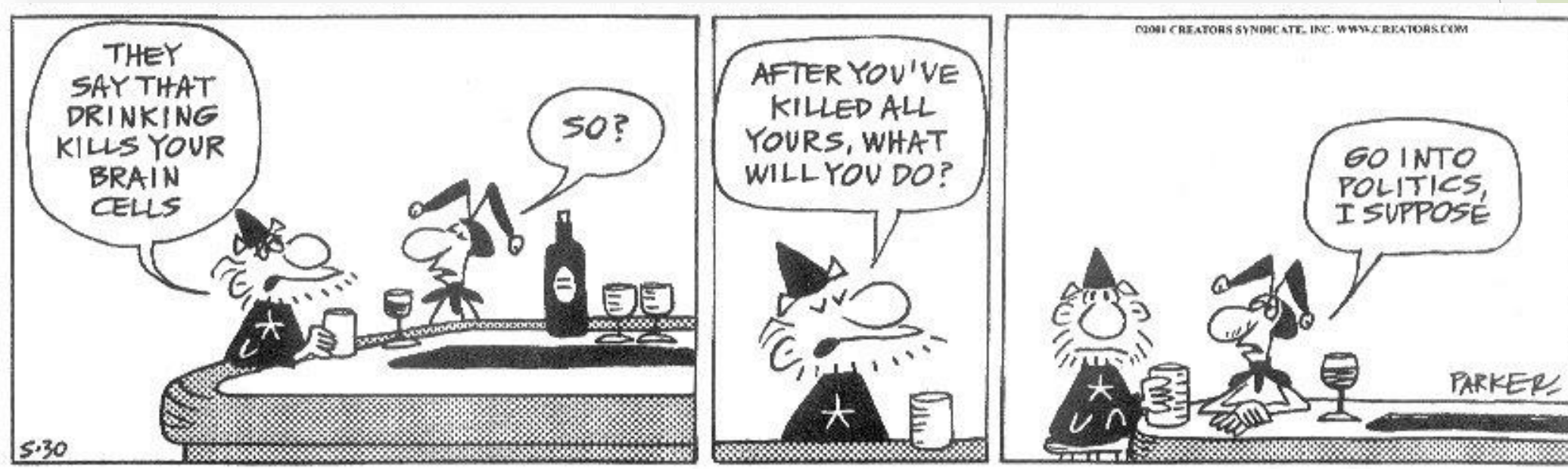
(b) Hormone mimicry



Percepções sobre produtos químicos

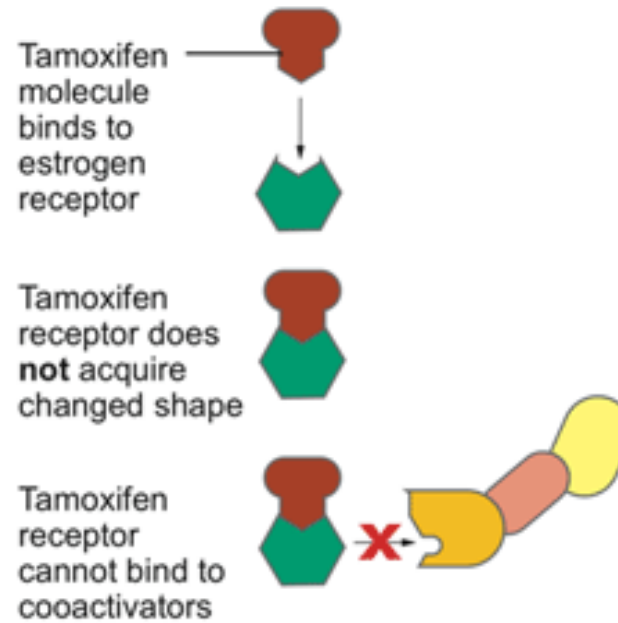
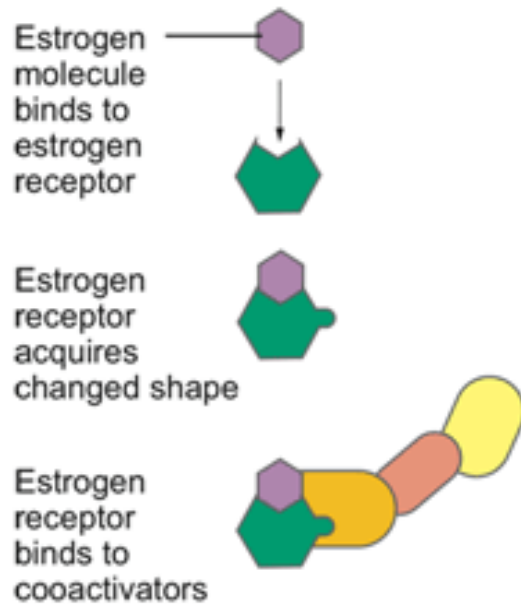
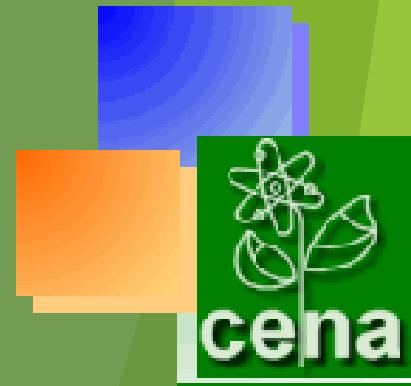


O que impulsiona nossas percepções?
Os produtos químicos são ruins?

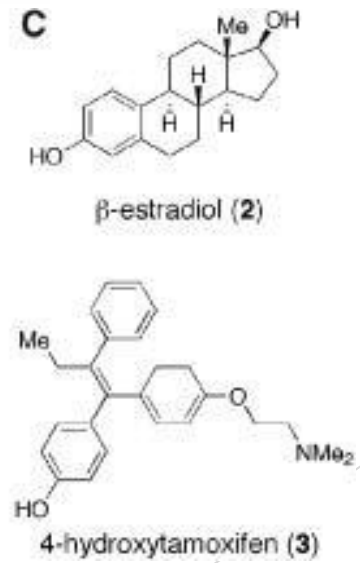
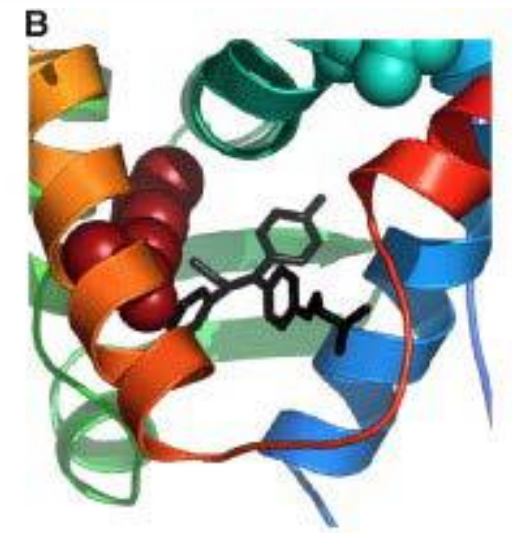
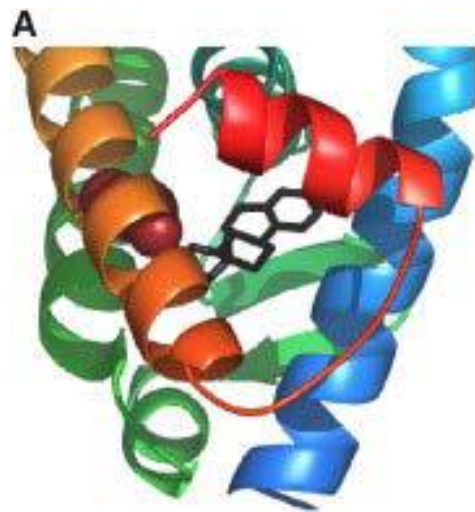
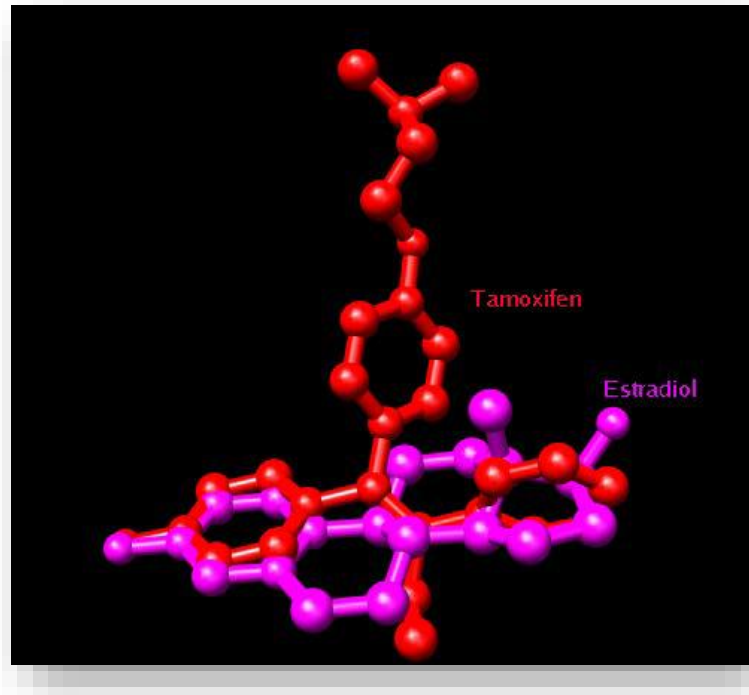


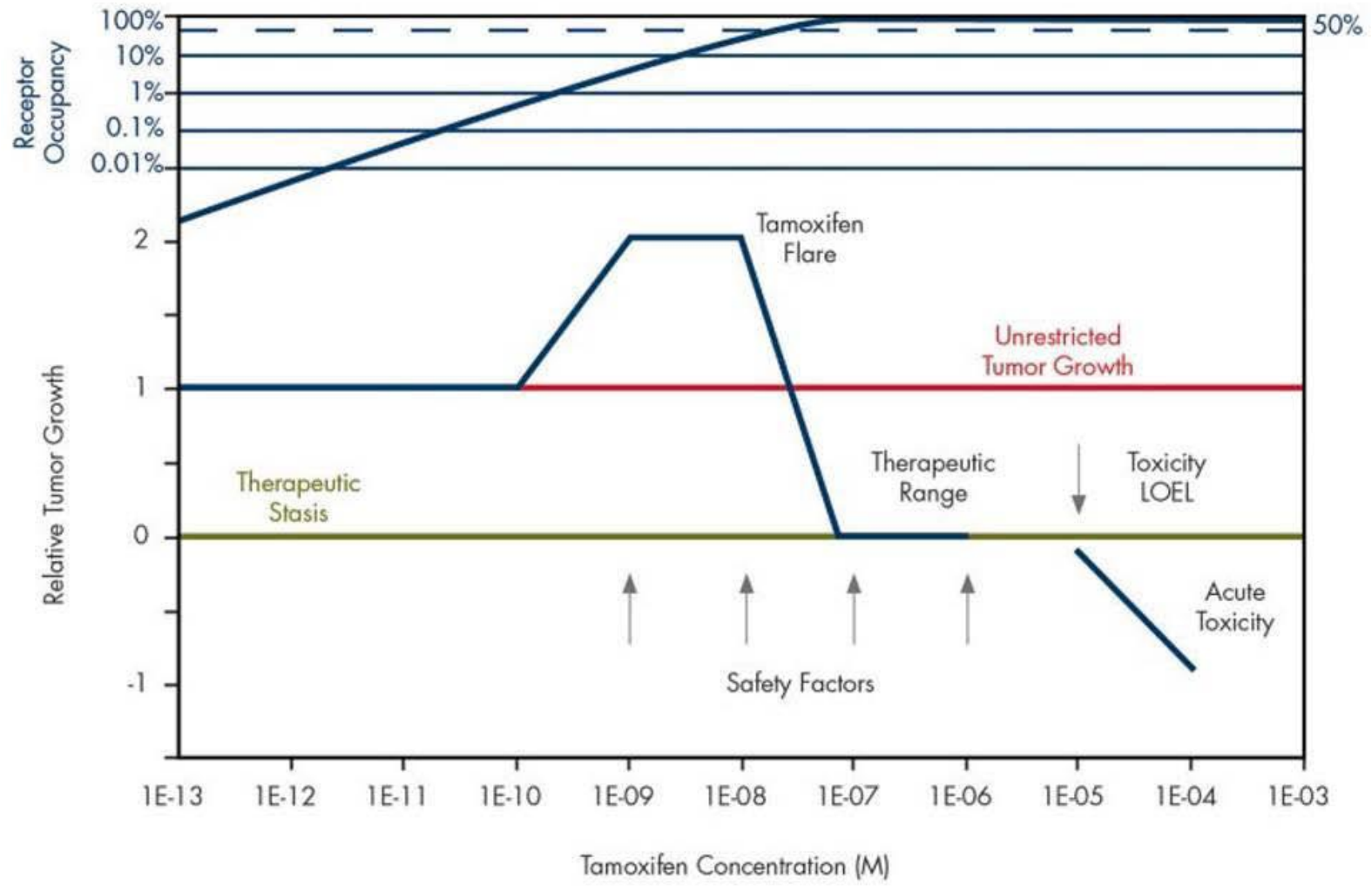
Percepção de risco humano...é afetada pelo grau de prazer/desprazer associado ao risco particular

Tamoxifeno e câncer



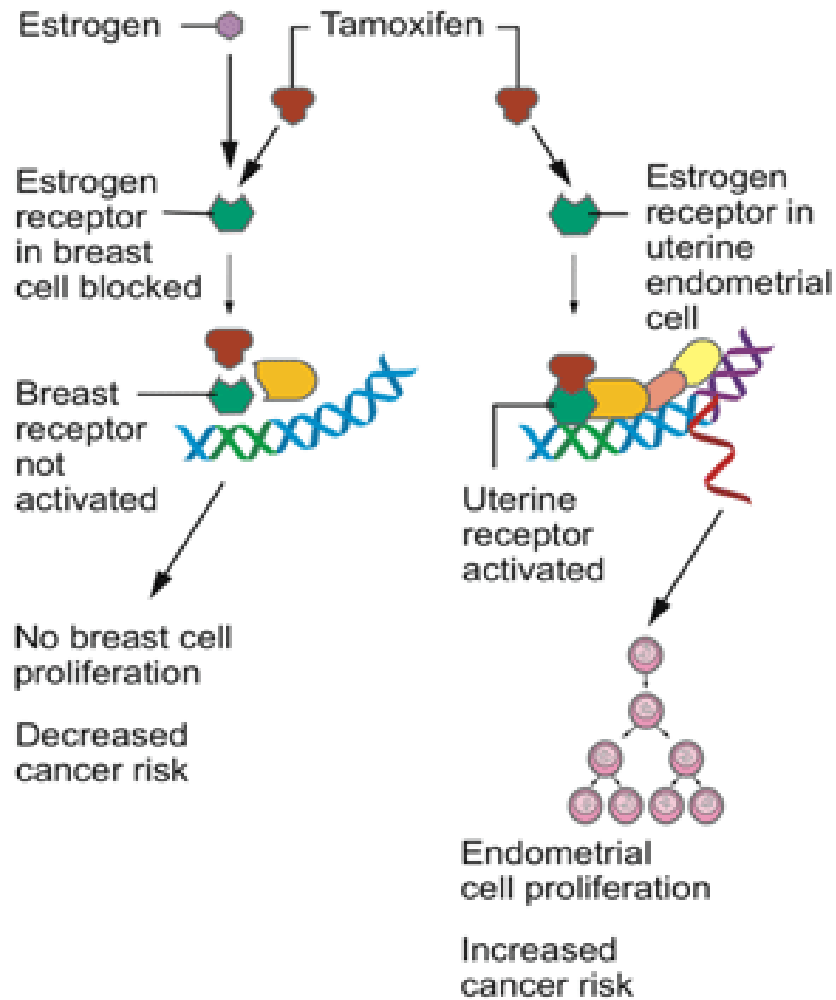
Artwork by Jeannine Kelly, © 2010.





(Vandenberg et al., 2012)

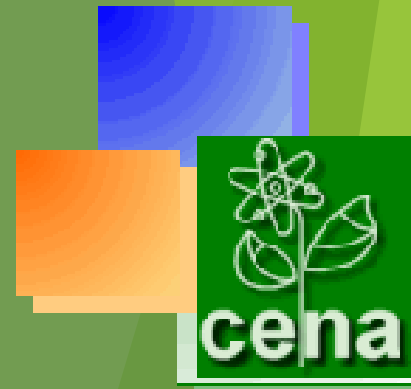
Tamoxifeno como causa de câncer uterino



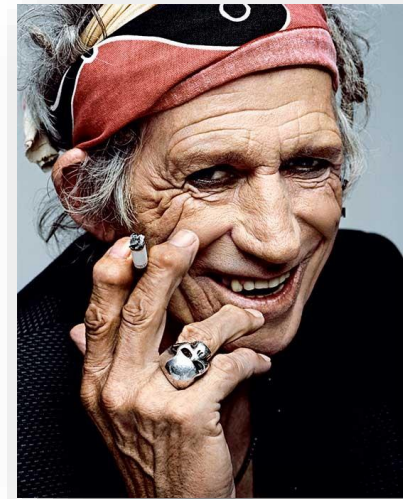
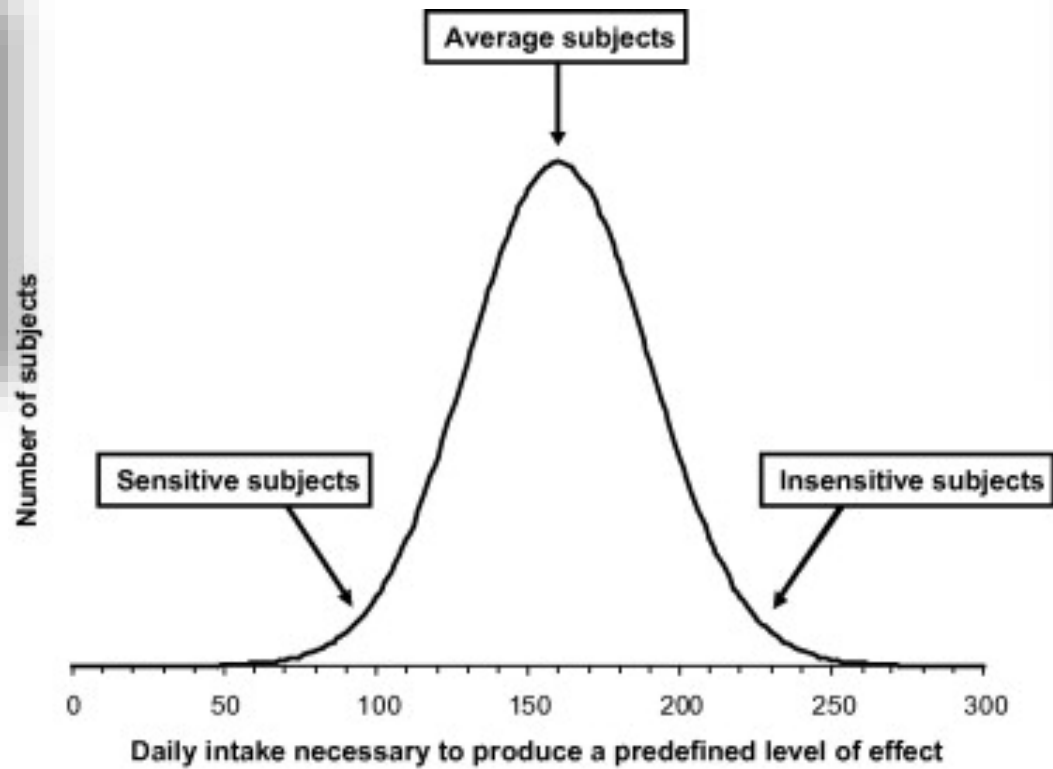
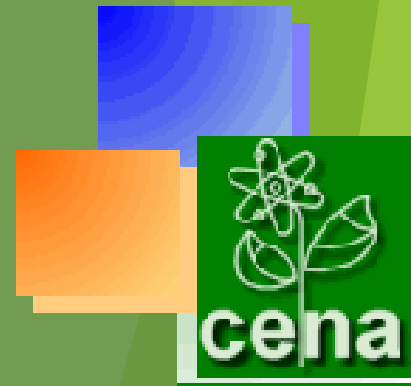
Artwork by Jeanne Kelly, © 2010.

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

26



Populações (drogas de abuso)



Etanol

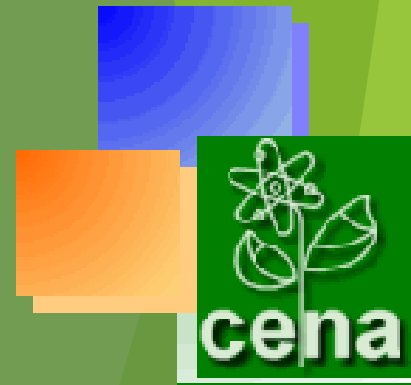


Figure 1: Expected Clinical Exam Findings With Increasing Blood Alcohol Concentrations

Blood Alcohol Concentration	Clinical Exam Findings
0.02–0.05 g/dL	Diminished fine motor coordination
0.05–0.1 g/dL	Impaired judgment, coordination
0.1–0.15 g/dL	Difficulty with gait and balance
0.15–0.25 g/dL	Lethargy, difficulty sitting upright without assistance
0.25–0.3 g/dL	Coma in the nonhabituated drinker
0.3–0.4 g/dL	Respiratory depression



Agente	LD-50 (mg/kg)
Álcool etílico	10,000
Sal (cloreto de sódio)	4,000
Ferro (sulfato ferroso)	1,500
Morfina	900
Naftalina (paradiclorobenzeno)	500
Aspirina	250
DDT	250
Cianeto	10
Nicotina	1
Tetrodotoxina (de peixe)	0,01
Toxina botulínica	0,00001

O que é o chumbo

➤ Elemento de metal cinza macio que ocorre naturalmente na Terra;



➤ Por muitos anos, o chumbo foi adicionado a:

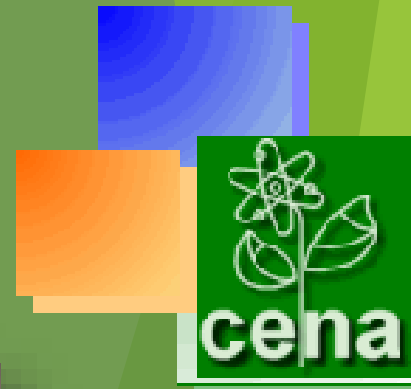
- Pintura;
- Gasolina;
- Tubos e solda;
- Baterias.

➤ Banido em 1973 na pintura, 1976 na gasolina e 1993 na solda.

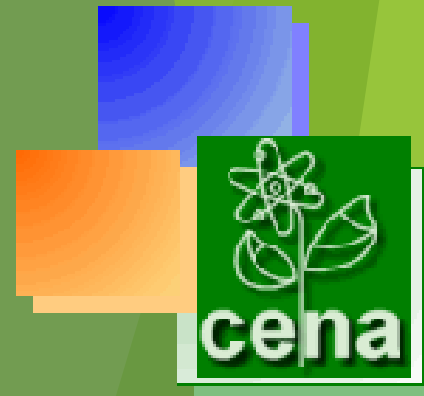


Quais são a fonte de chumbo

- Casas que racharam e descascaram a tinta com chumbo nas paredes;
- Reformas residenciais que afetam a tinta com chumbo velha podem espalhar poeira de chumbo invisível;
- O chumbo da tinta com chumbo velho pode contaminar a poeira doméstica e o solo próximo.



Déficits de desempenho cognitivo em crianças expostas ao chumbo



Déficits

- Desempenho psicomotor;
- Processamento auditivo e de linguagem;
- Atenção e concentração sustentadas.

Resultados medidos

- Menos probabilidade de se formar no ensino médio;
- Mais probabilidade de ser condenado por crimes.

O que acontece quando o chumbo entra no corpo

- O chumbo é armazenado por longos períodos em tecidos mineralizantes, como dentes e ossos;



- Pode ser liberado novamente na corrente sanguínea a partir dessas fontes durante períodos de estresse corporal, como:
 - Gravidez;
 - Amamentação;
 - Deficiência de cálcio;
 - Osteoporose (enfraquecimento dos ossos).

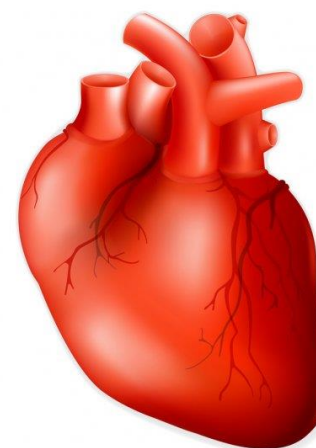
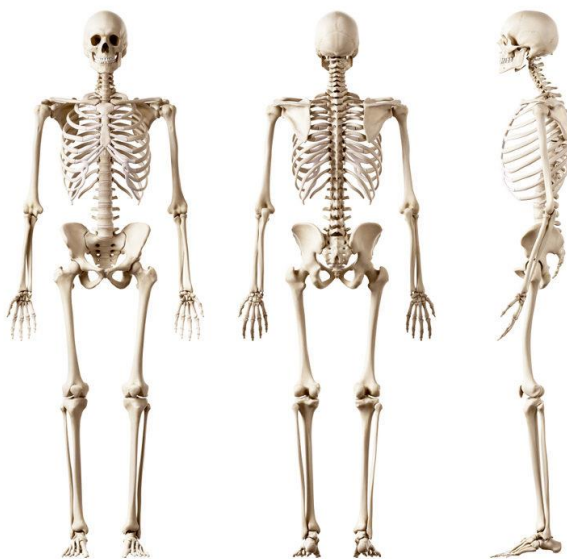
Exposição ao chumbo

- A maior parte da exposição ao chumbo nos EUA hoje ocorre em casas antigas com pintura com chumbo deteriorada;
- As crianças correm o maior risco de intoxicação por chumbo em suas casas;
- A maioria das crianças está exposta ao chumbo na poeira (não por ingerir lascas de tinta).



Que parte do corpo o chumbo afeta?

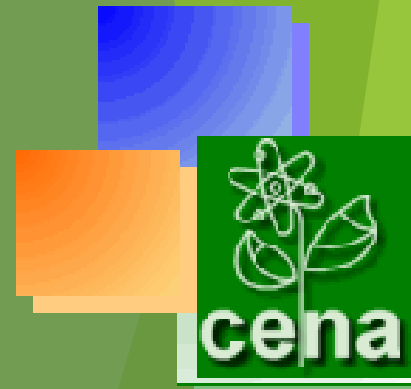
- O cérebro é muito sensível ao chumbo;
- A exposição a altos níveis de chumbo pode afetar permanentemente o cérebro, os ossos, os rins e o coração.



Quais níveis causam efeitos na saúde

- O chumbo pode causar danos mesmo em níveis muito baixos, especialmente em crianças pequenas;
- Não há limite seguro para o chumbo;
- Em níveis muito elevados, pode causar danos cerebrais, coma ou até a morte;
- Os adultos experimentam efeitos semelhantes, mas geralmente em níveis mais elevados de exposição.



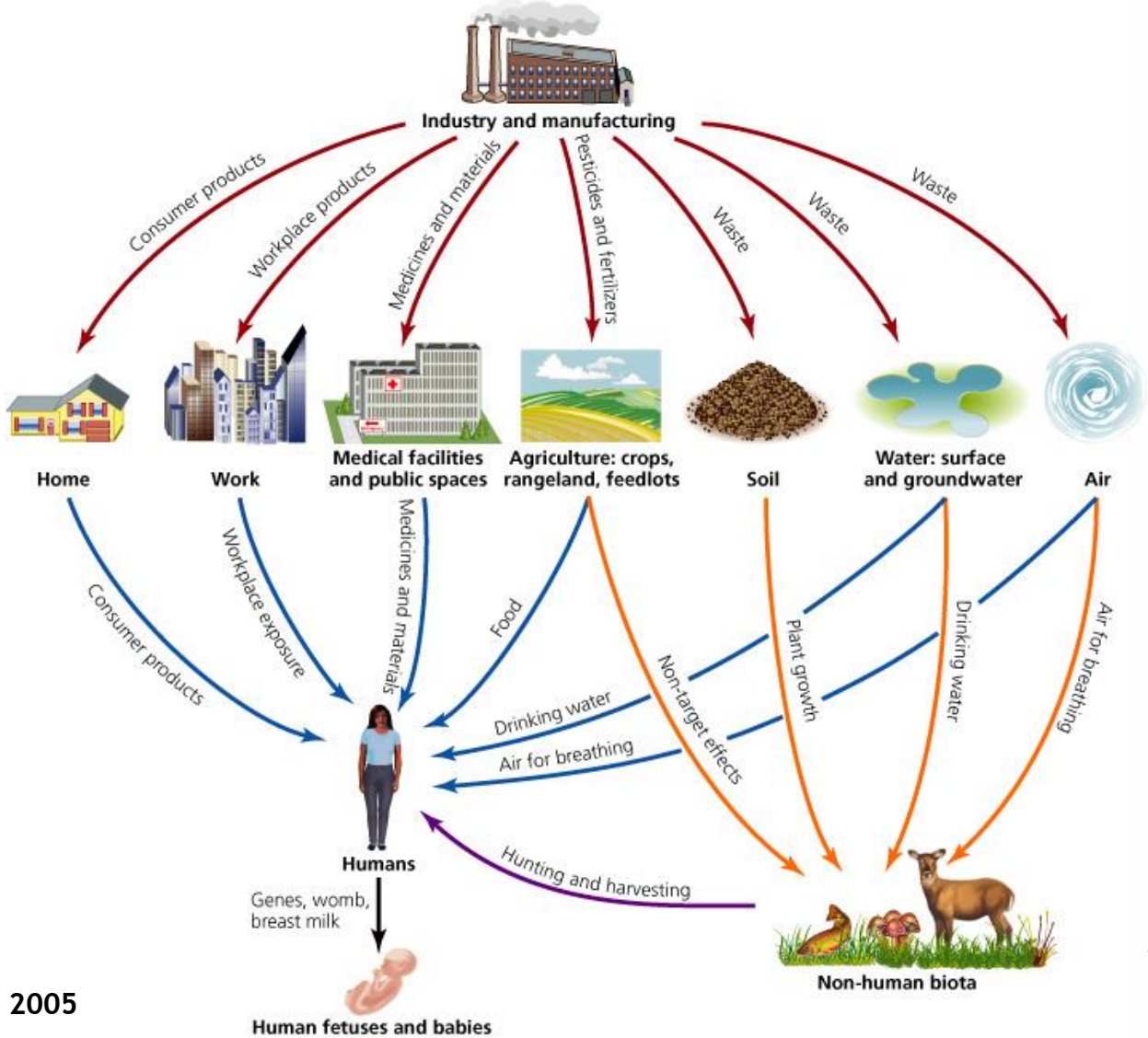
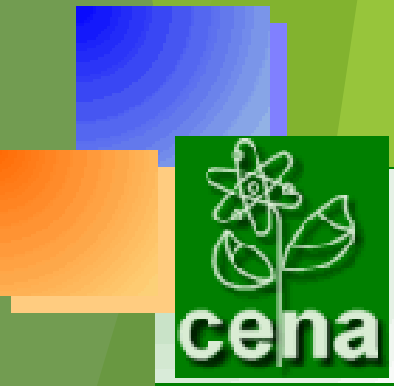


Quais são os efeitos da exposição ao chumbo em crianças pequenas?

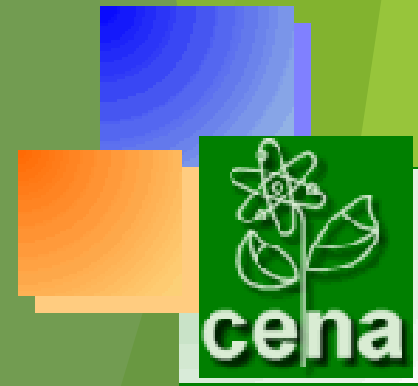
- QI reduzido;
- Dificuldades de aprendizagem;
- Déficit de atenção e hiperatividade;
- Outros problemas comportamentais;
- Audição prejudicada;
- Anemia;
- Diminuição do crescimento.



Os tóxicos seguem muitas rotas através do ambiente, frequentemente como misturas



Qual é o papel da Toxicologia na Química Verde?

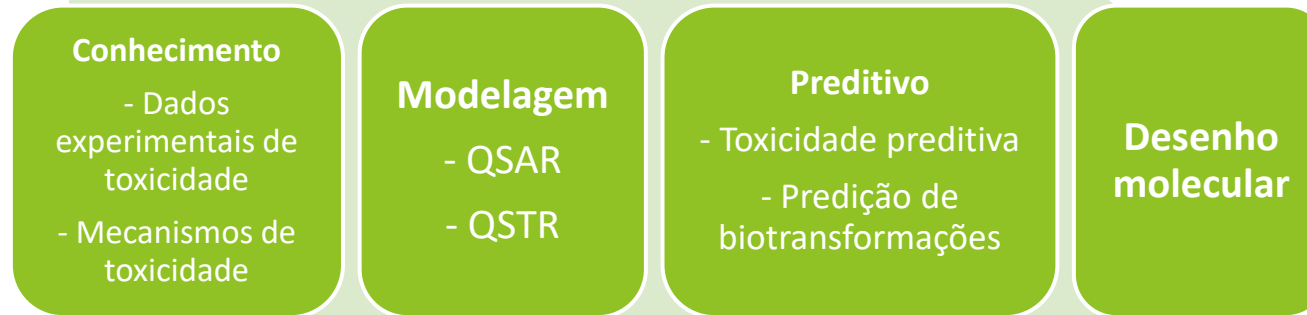
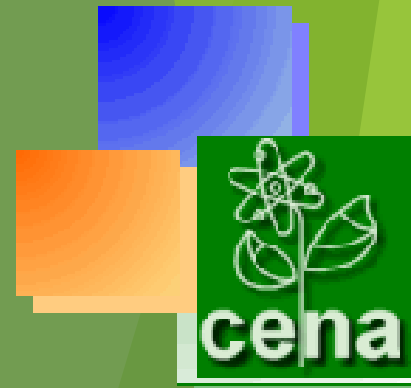


- Ligar a estrutura molecular ao perigo;
- Concentra-se menos em minimizar o risco através da redução da exposição;
- Concentra-se mais em minimizar os riscos, projetando produtos químicos mais seguros;
- $\text{Risco} = \text{perigo} \times \text{dose (exposição)}$;
- A natureza perigosa de uma substância pode ser controlada por meio da manipulação da estrutura.

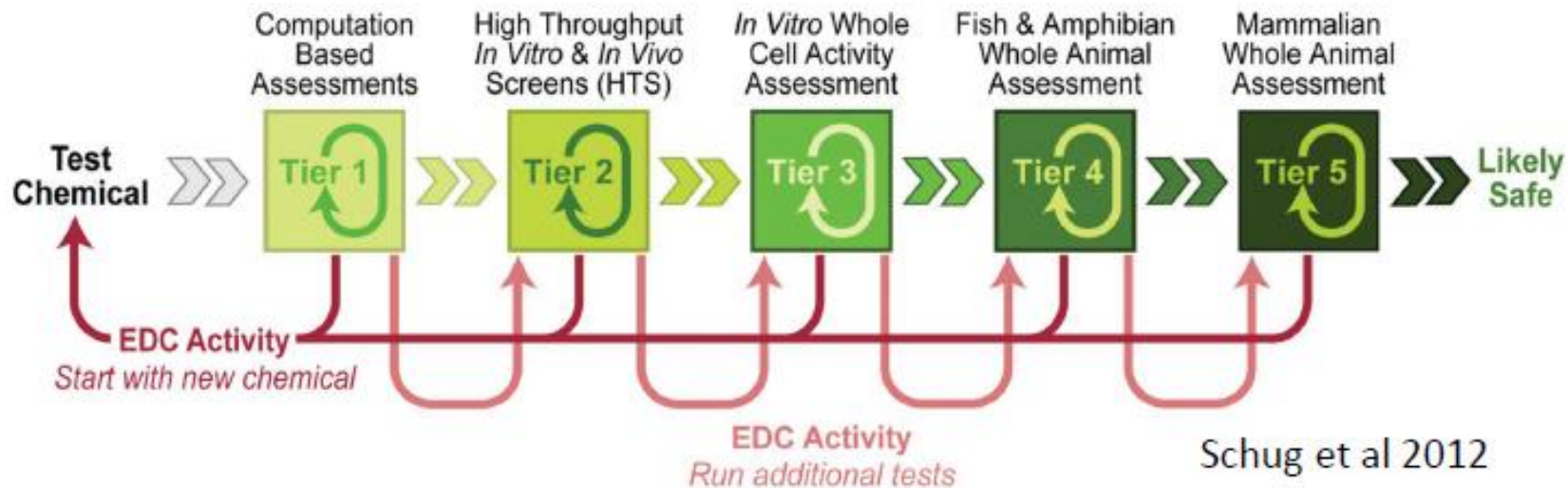


*NRC 1983 Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process.

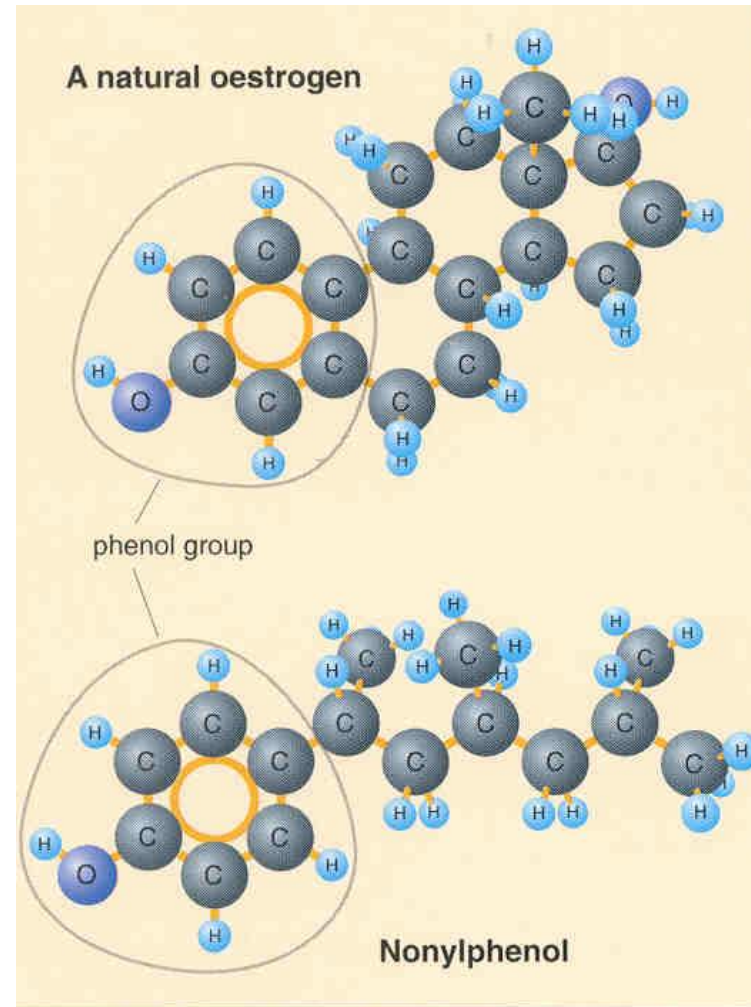
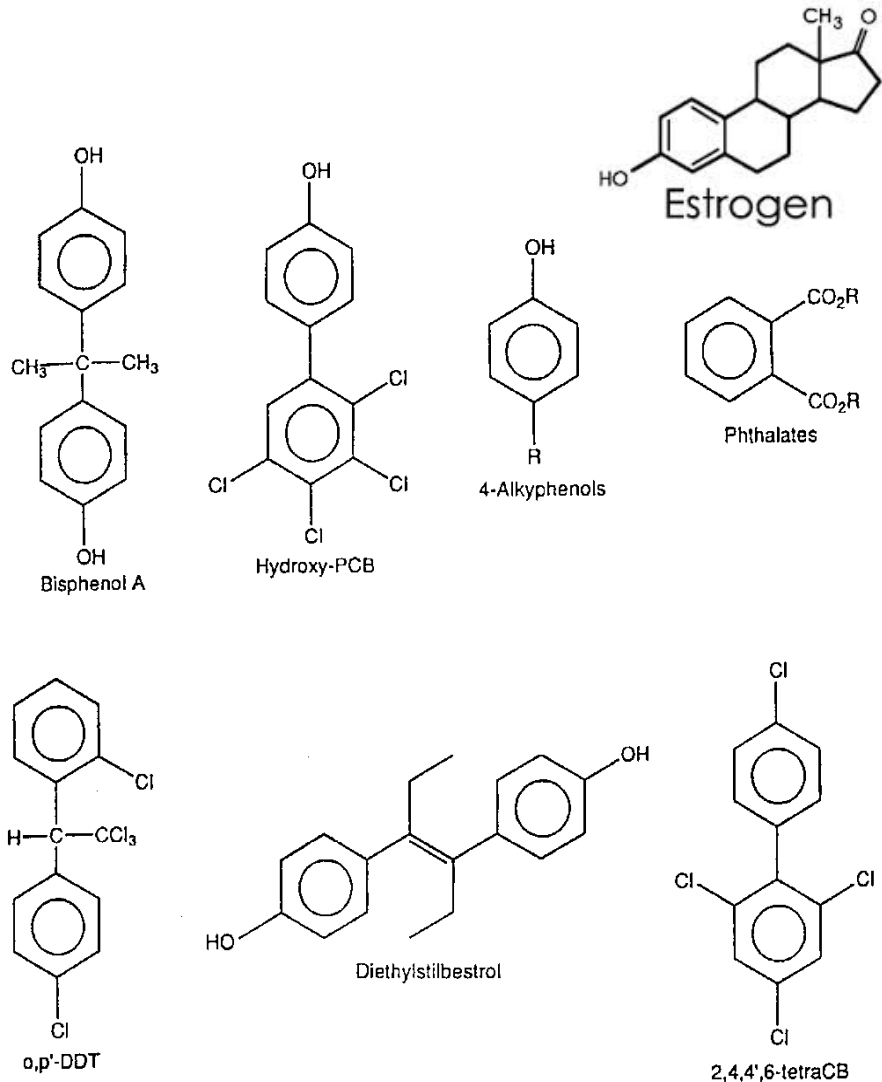
Abordagens



(Voutchkova et al., 2009)

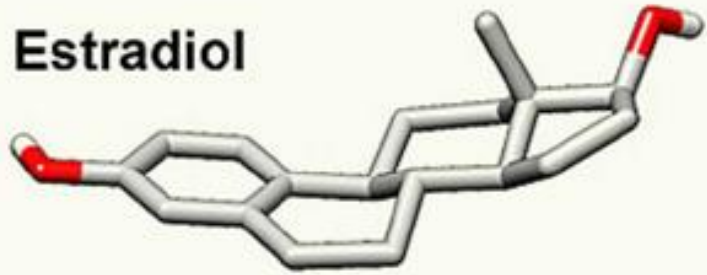


Estrogênio vs. Agentes Hormonalmente Ativos



mindfully.org

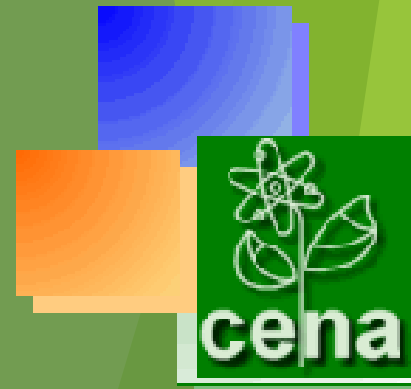
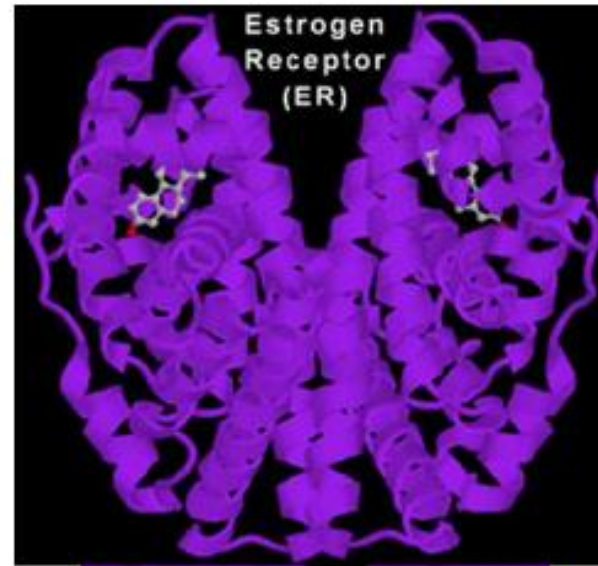
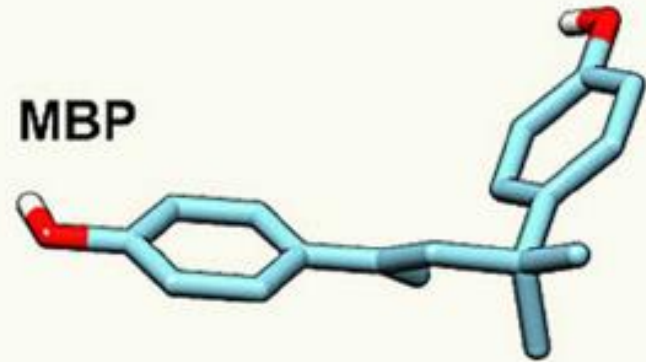
Estradiol



BPA

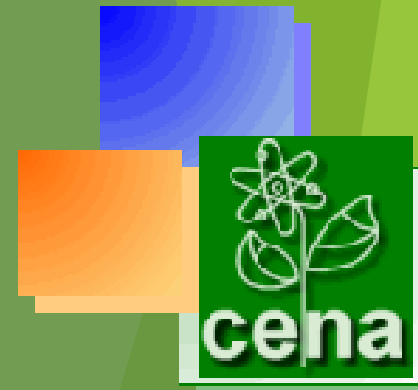


MBP



Resumo

- A toxicologia é uma ciência complexa baseada no princípio da dose e da resposta;
- As exposições ambientais aumentam ainda mais essa complexidade;
- Concentre-se mais em minimizar os riscos, projetando produtos químicos mais seguros;
- A química verde pode fornecer soluções!

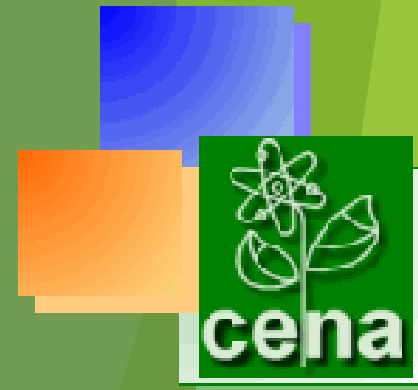


Resumo

- A toxicologia é uma ciência fascinante que torna a biologia e a química interessantes e relevantes;
- Compreender COMO (ou seja, mecanismo)

Algo que produz um efeito tóxico pode levar a novas maneiras de prevenir ou tratar doenças relacionadas com produtos químicos. O uso de animais em pesquisas é essencial para o progresso médico;

- Muitas doenças são o resultado de uma interação entre nossa genética (variabilidade individual) e produtos químicos em nosso ambiente;
- A toxicologia fornece uma maneira interessante e empolgante de aplicar a ciência a problemas importantes de importância social, ambiental e de saúde pública.



Risco

- O risco faz parte da vida cotidiana e as decisões quanto à “aceitabilidade” de um risco particular são influenciadas pelo conhecimento;
- Podemos tentar aumentar o conhecimento do público sobre os riscos e benefícios de todos os compostos químicos;

