



Curso de Graduação em Engenharia de Alimentos

Toxicologia de Alimentos

Definições e Conceitos Gerais



Carlos Augusto F. de Oliveira
Professor Titular
FZEA/USP

1

Toxicologia de Alimentos

Estudo dos efeitos adversos das substâncias químicas nos organismos vivos

“Todas as substâncias são venenosas, sem exceções; temos que a dose é que as caracterizam como tóxicas ou não, ou até como remédios” [Paracelso (1493-1541)]



(Paracelsus: *Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim*)

Carlos Augusto F. Oliveira

2

Objetivos da Toxicologia

- ✓ Descrever os mecanismos de toxicidade das substâncias em bases químicas e biológicas
- ✓ Caracterizar as relações dose-efeito (ou dose-resposta) em sistemas biológicos
- ✓ Estabelecer níveis de segurança em alimentos (*Toxicologia Alimentar*)

Carlos Augusto F. Oliveira

3

Fases da Toxicologia de Alimentos

1. Lista de venenos e conhecimento dos respectivos efeitos tóxicos agudos (até séc. XIX)
2. Regulamentação dos aditivos alimentares (início séc. XX)
3. Preocupação com contaminantes; ex.: resíduos de agrotóxicos, metais (meados séc. XX)
4. Gerenciamento de risco para substâncias químicas em alimentos (final séc. XX até o presente)

Carlos Augusto F. Oliveira

4

Conhecimento em Toxicologia

• MITOS E INCERTEZAS

• EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS



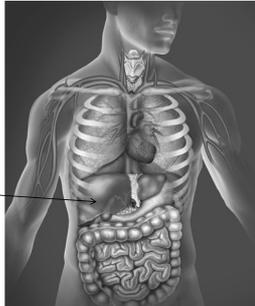
Carlos Augusto F. Oliveira

5

Cinética dos Compostos Químicos no Organismo Humano

Composto Tóxico:

- Ingestão
- Absorção
- Distribuição
- Biotransformação
- Remoção
- Acúmulo



Carlos Augusto F. Oliveira

6

Toxicocinética / Toxicodinâmica

Processos envolvidos desde a disponibilidade química até a concentração no tecido alvo

- Absorção,
- Distribuição,
- Armazenamento,
- Biotransformação,
- Eliminação da substância (inalterada ou metabólito)

□ Mecanismo de interação entre o toxificante e os sítios de ação no organismo, assim como o aparecimento de efeitos nocivos devido a ação tóxica

```

graph TD
    AD[ADMINISTERED DOSE] --> CA[COMPOUND AT SITE OF ACTION]
    CA --> TOX[TOXICODYNAMICS]
    TOX --> AE[ADVERSE OR TOXIC EFFECT]
    CA --> TOXK[TOXICOKINETICS]
    TOXK --> AE
    subgraph TOXK_BOX [TOXICOKINETICS]
        A[Absorption]
        D[Distribution]
        M[Metabolism]
        E[Excretion]
    end
    subgraph TOXD_BOX [TOXICODYNAMICS]
        PB[PROTEIN BINDING]
        CC[CELLULAR CHANGES]
        CP[CYTOPROTECTION]
    end
    
```

7

7

Curso de Graduação em Engenharia de Alimentos

Disciplina ZEA – 0999 Toxicologia de Alimentos

Elementos de Toxicocinética e Toxicodinâmica

Carlos Augusto F. de Oliveira
Professor Titular
ZEA/FZEA/USP - Pirassununga

8

8

Toxicocinética / Toxicodinâmica

Composto Tóxico:

Ingestão

↓

Absorção

↓

Distribuição

↓

Remoção

↑

Biotransformação

9

9

Absorção

- ✓ Passagem da substância tóxica (ST) do meio externo para o interno
- ✓ TGI, principalmente duodeno
- ✓ Superfície absorptiva: 200-400 m²
- ✓ Biodisponibilidade

Fatores que afetam a absorção (biodisponibilidade):

- pH
- Velocidade TGI
- Enzimas
- Fluxo sanguíneo (ex.: circ. veia porta: 1,2 L/h/kg p.c.)
- Bioacessibilidade e bioatividade

10

10

BIOAVAILABILITY

Bioavailability is the key to nutritional efficiency. From the total intake of food, a lower amount is assimilated and used for storage and metabolic functions

BIOACCESSIBILITY

- ↳ Events that take place during food digestion for transformation into potentially bioaccessible material
- ↳ Absorption/assimilation through epithelial tissue
- ↳ Pre-systemic metabolism

BIOACTIVITY

- ↳ Transport and assimilation by the target tissue
- ↳ Events that take place during interaction with bio-molecules
- ↳ Metabolism or biotransformation and generation of a biomarker
- ↳ Physiological response

Galanakis, Elsevier SciTech Connect, 2017.
Carlos Augusto F. Oliveira

11

11

Bioacessibilidade

+

Bioatividade

↓

Biodisponibilidade

- ✓ Quantidade da substância disponível para absorção
- ✓ Absorção pelo tecido alvo
- ✓ Interação biomolecular
- ✓ Efeito tóxico
- ✓ Quantidade da substância que, após alcançar o tecido alvo, fica efetivamente disponível para ação tóxica ou armazenamento

Carlos Augusto F. Oliveira

12

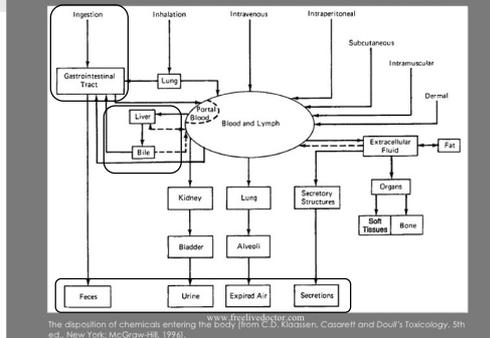
12

Distribuição

- ✓ Passagem da ST para diferentes órgãos / tecidos
- ✓ Fatores: permeabilidade das membranas, afinidade química, vascularização
- ✓ Destino da ST: sequestro / armazenamento, redistribuição, eliminação (excreção ou secreção)

13

DISPOSITION OF CHEMICALS

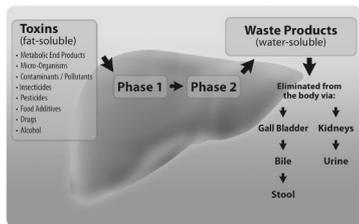


14

Biotransformação

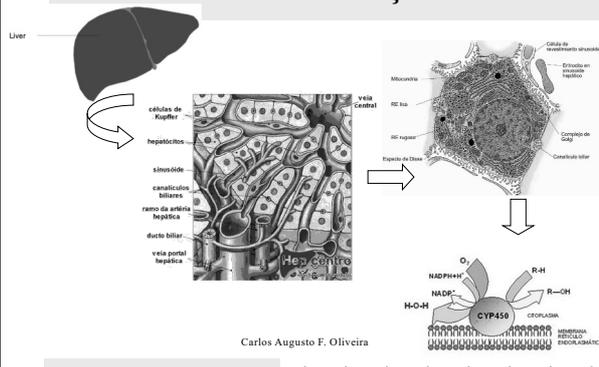
- ✓ Detoxificação de compostos químicos
- ✓ Transformação de substâncias apolares em polares
- ✓ Sistemas enzimáticos (principalmente fígado):
- Monooxigenases microsossomais (ex.: citocromo P450)

Figure 1 - Detoxification (Biotransformation) Pathways



15

Biotransformação



16

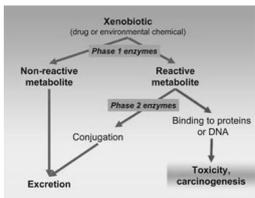
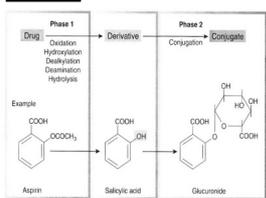
Biotransformação de Xenobióticos:

Fase I: oxidação, redução, hidrólise

Fase II: conjugação (ácido glicurônico, sulfatos, glutatona)

Excreção

Exemplo:



17

Sistema Monooxidase P450

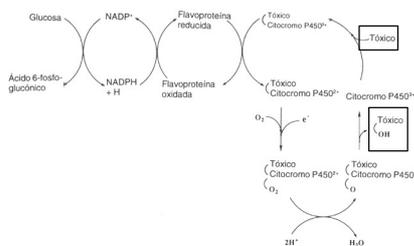


Figura 3.1 Funções do sistema oxidasa.

18

Exemplos Reações Fase I

1-Hidroxisafrol $\xrightarrow{[O]}$ 1-Hidroxisafrol-2',3'-diol

Benzo(a)pireno $\xrightarrow{[O]}$ 3-Hidroxybenzo(a)pireno

Figura 3.3 Um processo oxidativo de las reacciones de la fase I: Epoxidación y un ejemplo típico.

Figura 3.4 Un proceso oxidativo de las reacciones de la fase I: Hidroxilación aromática y un ejemplo típico.

19

Exemplos Reações Fases I e II

Paratión $\xrightarrow{[O]}$ Paraoxón

Diethylstilbestrol + UAP-acido glucurónico $\xrightarrow{\text{UAP-Glucuronil transferasa}}$ O-glucuronil-DES

Figura 3.16 Un proceso de conjugación con el ácido glucurónico de las reacciones de la fase II y un ejemplo típico.

20

Exemplos Reações Fase I

Ethanol $\xrightarrow{\text{Alcohol Dehydrogenase (NAD)}}$ Acetaldeído $\xrightarrow{\text{Acetaldeído Dehidrogenase (NAD)}}$ Acetato

Acetato \rightarrow Acetil-CoA \rightarrow Triacilglicerol \rightarrow FIGADO GORDUROSO

Acetil-CoA \rightarrow Acidores Glucoril \rightarrow Lactato \rightarrow HIPERURICEMIA

21

Biotransformação da AFB₁

AFLATOXINA B₁ $\xrightarrow{\text{Sistema Enzimático Microsomal do Fígado (SEMF)}}$ 8,9 Epóxido de Aflatoxina

AFLATOXINA B₁ $\xrightarrow{\text{Sistema Redutase Citoplasmático (SRC)}}$ AFLATOXICOL

8,9 Epóxido de Aflatoxina \rightarrow AFB_{2a}

8,9 Epóxido de Aflatoxina \rightarrow AFM₁

8,9 Epóxido de Aflatoxina \rightarrow AFQ₁

8,9 Epóxido de Aflatoxina \rightarrow AFP₁

AFM₁, AFQ₁, AFP₁ \rightarrow Leite, urina

22

AFM₁ excreted in milk = 0.3-6.2% of AFB₁ ingested (Veldman et al., Anim. Sci. 1992)

Aflatoxin B₁ in feed \rightarrow Digestão \rightarrow Sangue arterial \rightarrow Sangue venoso \rightarrow Leite

Aflatoxin M₁ in milk

23

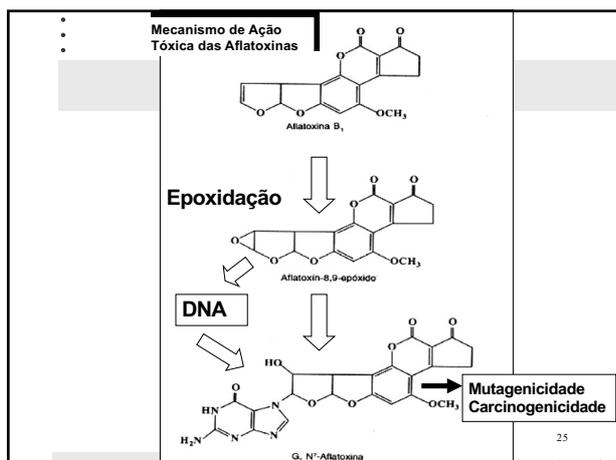
Biotransformação da AFB₁ (vias principais em humanos)

Aflatoxin B₁ \rightarrow Aflatoxin M₁ \rightarrow Leite

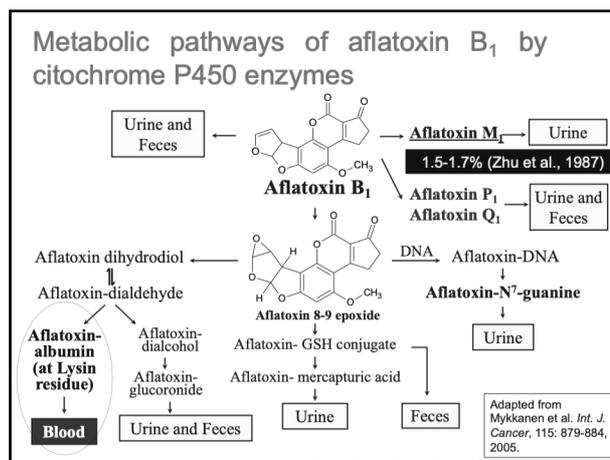
Aflatoxin B₁ \rightarrow Aflatoxin P₁

Aflatoxin B₁ \rightarrow Aflatoxin Q₁

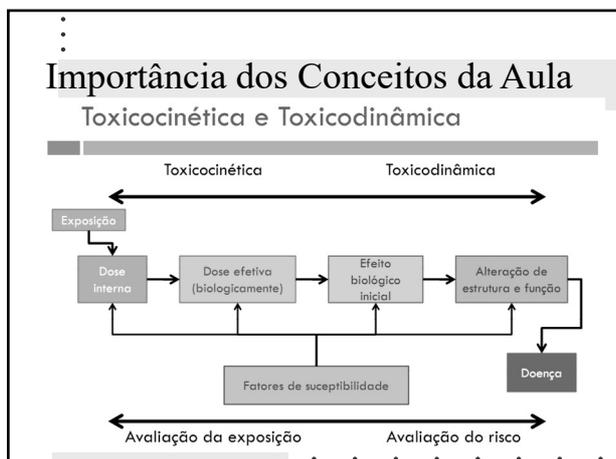
24



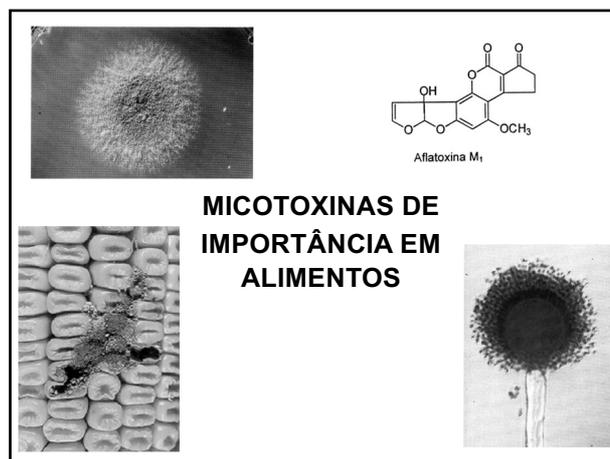
25



26



27



28

Fungos

Eucarióticos, unicelulares, multinucleados e heterotróficos, caracterizados por uma parede celular quitinosa

Maioria apresenta crescimento filamentosos e em colônias multicelulares (agrupados como micélio)

Crescem na forma de uma massa disforme

Se espalham rapidamente, podendo cobrir muitos cm² em 2 a 3 dias.

Micélio=composto por filamentos ou hifas

29

Micotoxinas

- Importantes biocontaminantes de alimentos e rações
 - Condições laboratoriais → + de 300 micotoxinas
 - Ocorrência em alimentos e rações → 20 micotoxinas principais
- Efeitos tóxicos agudos e crônicos em animais e no homem
- Baixo peso molecular e grande diversidade química
- Contaminação de alimentos em toda a cadeia
- FAO: ~25% do cultivo mundial de grãos são afetados anualmente

30

Formação de Micotoxinas

Quando?

- Crescimento da planta
- Colheita
- Processamento
- Estocagem
- Transporte

Em quais condições?

- Água
- Temperatura
- Aeração
- Interações microbianas
- Danos mecânicos
- Infestação por insetos

31

Por que se preocupar com as micotoxinas?

- Substâncias estáveis e termoresistentes - toxicidade persiste por um longo tempo nos alimentos, mesmo após o desaparecimento dos fungos;
- Não alteram a aparência, gosto ou cheiro dos alimentos;
- São compostos químicos de baixo peso molecular, que não são detectados como antígenos (sem resposta imune).
- Causam **Micotoxicoses**:

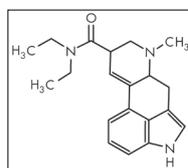
Doenças resultantes da exposição às micotoxinas

32

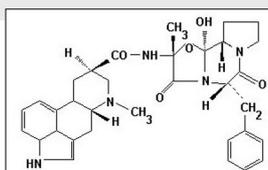
Ergotismo

Fungo: *Claviceps*
(*C. purpurea*, *C. fusiformis*
e *C. paspali*)

Principal alimento:
Centeio



Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)



Ergotamina

Vasoconstrição

33

Aflatoxinas

- Descoberta
 - Inglaterra
 - Junho 1960
 - Morte de 100.000 perus
 - Turkey "X" Disease
 - Inapetentes
 - Sonolentos
 - Asas inclinadas
 - Fígado dilatado
 - Inflamação no intestino delgado

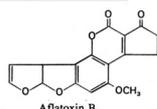


Fonte: Discovery of aflatoxins and significant historical features. John L. Richards
Toxins Reviews, 27:171-201, 2008

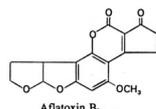
34

Aflatoxinas

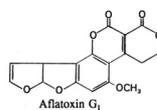
Aspergillus flavus e
Aspergillus parasiticus
Estáveis ao calor



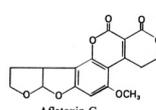
Aflatoxin B₁



Aflatoxin B₂



Aflatoxin G₁



Aflatoxin G₂

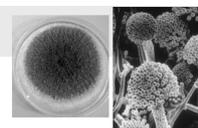
Fluorescência
a 365nm (UV)

Blue e Green

35

Aflatoxinas

- Produção de toxina:
 - Produção ⇔ Armazenamento
- Alimentos:
 - Oleaginosas: amendoim, soja, girassol, semente de algodão
 - Frutas secas: pistache, amêndoa, nozes, castanhas e coco
 - Cereais: milho, arroz, cevada, aveia e sorgo
 - Especiarias: pimenta, coentro, açafraão, gengibre
- Condições ótimas → clima tropical
 - Umidade relativa > 85%
 - Temperatura: Crescimento de *Aspergillus* → 36 a 38°C
Produção máxima de toxina → 25 e 27°C



36

Trecho da Resolução IN nº 88 de 26/03/2021

2.3 Desoxivalenol (DON)		
Alimentos ou categorias de alimentos	LMT (mcg/kg)	Notas
Alimentos à base de cereais para alimentação infantil (lactentes e crianças de primeira infância)	200	
Arroz beneficiado e derivados	750	
Farinha de trigo, grão de cevada, cevada maltada, massas, crackers, biscoitos de água e sal, outros produtos de panificação, e outros cereais e produtos de cereais, exceto os de arroz e trigo integral	1000	
Trigo integral, trigo para quibe, farinha de trigo integral e farelo de trigo	1250	
Trigo, milho e cevada em grãos para posterior processamento	2000	
2.4 Fumonisin (B1 + B2)		
Alimentos ou categorias de alimentos	LMT (mcg/kg)	Notas
Alimentos à base de milho para alimentação infantil (lactentes e criança de primeira infância)	200	
2.6 Patulina		
Alimentos ou categorias de alimentos	LMT (mcg/kg)	Notas
Suco de maçã e polpa de maçã	50	
2.7 Zearalenona		
Alimentos ou categorias de alimentos	LMT (mcg/kg)	Notas
Alimentos à base de cereais para alimentação infantil (lactentes e crianças de primeira infância)	20	
Arroz beneficiado e derivados	100	
Arroz integral	400	

43



Universidade de São Paulo
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos

Toxicologia dos Resíduos de Drogas Veterinárias e Agrotóxicos em Alimentos

Carlos Augusto F. de Oliveira
Professor Titular
ZEA/FZEA/USP - Pirassununga

44

Resíduos

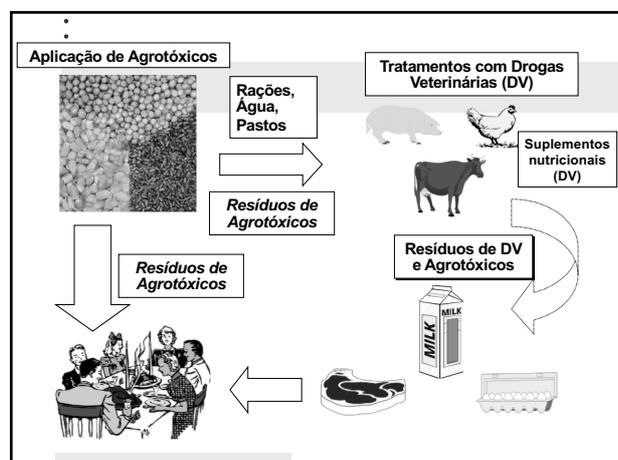
• Resíduos são substâncias estranhas à composição dos alimentos, incluindo diversos tipos de substâncias presentes no ambiente ou aplicados em plantas e animais, tais como agentes metabólicos, terapêuticos ou profiláticos que permanecem nos produtos alimentícios derivados, com potencial de causar efeitos tóxicos sobre a saúde humana.

45

Resíduos

- São substâncias:
 - Provenientes da poluição da biosfera,
 - Usadas no combate de pragas da lavoura ou da premunicação de grãos contra seus predadores,
 - Usadas no combate a parasitoses na pecuária,
 - Usadas como meios profiláticos de doenças dos animais,
 - Usadas como promotores de maior ganho de peso dos animais.

46

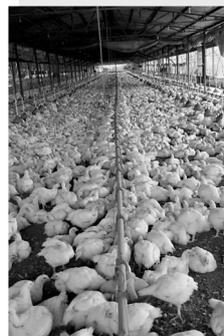


47

Resíduos de Drogas Veterinárias

Produção Animal

Suinocultura



Avicultura



48

Resíduos de Drogas Veterinárias

Produção Animal



Bovinocultura de leite

Bovinocultura de corte

49

Resíduos de Drogas Veterinárias



Promotores de crescimento

Antibióticos

Antiparasitários

50



51

Distribuição de princípios ativos mais comercializados no Brasil de acordo com a classe terapêutica :

- **Antibióticos** 48.00 %
- **Parasiticidas** 22.30 %
- **Antiinflamatórios** 7.43 %
- **Antiprotozoários** 5.28 %
- **Hormônios** 4.13 %

52

Drogas Antimicrobianas

- **Antibióticos:** efeitos bactericidas e bacteriostáticos.
- Podem ser usadas em tratamentos terapêuticos das doenças, e em doses mínimas, como finalidade profilática de controlar as doenças subclínicas. Alguns podem ser também usados como promotores de crescimento.
- **O uso indiscriminado e indevido leva à resistência microbiana, dificultando a ação da antibioticoterapia.**

53

Classificação dos antibióticos

Grupos	Exemplos
β-lactâmicos	Penicilinas e cefalosporinas
Anfenicóis	Cloranfenicol, florfenicol e tianfenicol
Tetraciclina	Tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina
Macrolídeos	Eritromicina
Aminoglicosídeos	Estreptomicina, neomicina, gentamicina
Rifamicinas	Rifampicina

54

Efeitos tóxicos dos resíduos de antibióticos em alimentos

- Reações tóxicas e alérgicas em indivíduos susceptíveis. Ex: β-lactâmicos
- Ação carcinogênica:
 - Cloranfenicol (anemia aplástica)
 - Sulfametazina (adenomas)
 - Nitrofuranos (genotóxico)
- Seleção de bactérias resistentes da flora intestinal normal e transferência desta a outras bactérias susceptíveis
- Inibição de culturas *starters* na produção de alimentos fermentados (ex.: iogurtes, queijos, salames)

55

Legislação para resíduos de antibióticos em alimentos

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

17. Anexo

LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL

Íssimo farmacológico ativo	Resíduo marcador	Classe Terapêutica	Especie animal	Tecido	LMR (µg/Kg)	Nota	Referência	
AMOXICILINA	Amoxicilina	Antibióticos: Penicilinas natural, ampicilinas e antipseudomona	Bovino	Músculo	50	Não utilizar em animais produtores de ovos para consumo humano	CODEX	
				Fígado	50			
				Leite	50			
				Gordura	50			
				Leite	4			
				Gordura	50			
			Ovino	Músculo	50		CODEX	
				Fígado	50			
				Leite	50			
				Gordura	50			
				Músculo	4			UE
				Fígado	50			
			Caprino	Músculo	50		UE	
				Fígado	50			
				Leite	50			
				Gordura	50			
				Leite	4			UE
				Músculo	50			
Aves	Músculo	50	UE					
	Fígado	50						
	Leite	50						
	Gordura	50						
	Músculo	50		UE				
	Fígado	50						
AMPICILINA	Ampicilina		Bovino		Músculo	50	UE	

Página 05 de 136

56

Quadro 1. Limites Máximos de Resíduos de antimicrobianos e antiparasitários em leite.

Grupo de ANTIMICROBIANOS	Substância Farmacologicamente Ativa	LMR (µg/L)	Referência
β-lactâmicos	Penicilinas:		
	Benzilpenicilina/benzilpenicilina procaina	4	Mercosul
	Ampicilina	4	Mercosul
	Amoxicilina	4	Mercosul
	Cloxacilina	30	UE
	Oxacilina	30	UE
	Dicloxacilina	30	UE
	Cefalosporinas:		
	Cefotaxim	100	Mercosul
	Cefepima	60	UE
Cefazolin	50	UE	
Cefoperazone	50	UE	
Aminoglicosídeos	Dihidroestreptomicina/estreptomicina	200	Mercosul
	Neomicina	500	Mercosul
Macrolídeo	Eritromicina	40	Mercosul
Tetraciclina	Oxitetraciclina	100	Mercosul
	Clortetraciclina		
Anfenicóis	Cloranfenicol	0	Mercosul
	Flofenicol	ND*	-
Sulfonamidas	Sulfametazina	50	EU
	Sulfametoxina Sulfatiazol	100	Mercosul
ANTIPARASITÁRIOS			
Avermectinas	Abamectina	5	CodeX
	Doramectina	15	CodeX
	Ivermectina	10	CodeX

ND* - não definido

57

Drogas Anabolizantes

- São substâncias que aumentam a retenção de nitrogênio e, conseqüentemente, a síntese protéica. São usados em bovinos para:
 - Aumentar eficiência da conversão alimentar:
 - Quantidade de alimento consumido → peso do animal
 - Acelerar a taxa de ganho de peso para o abate
 - Melhorar a qualidade das carnes, reduzindo a proporção de gordura das carcaças

PROIBIDOS NO BRASIL

58

Drogas Anabolizantes

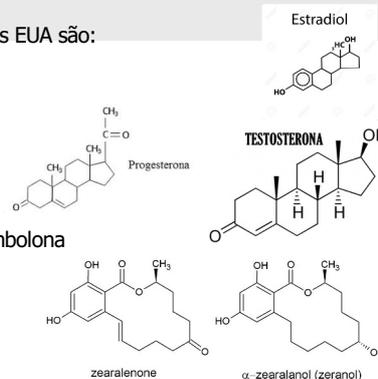
- São aplicados através de implante na pele, sendo absorvido gradualmente com o tempo. Podem ser classificados em:
 - Anabolizantes endógenos ou naturais: Estradiol, Progesterona e Testosterona
 - Anabolizantes exógenos (xenobióticos): Acetato de melengestrol, Zeranol, Acetato de Trembolona e **Dietilestilbestrol (DES) – Proibido em vários países (carcinógeno)**

59

Drogas Anabolizantes

- Os mais usados nos EUA são:

- Estradiol
- Testosterona
- Progesterona
- Acetato de trembolona
- Zeranol



60

Ocorrência Natural de Estrógenos nos Alimentos

Alimento	Atividade Estrogênica em 500g
Óleo de soja	1.000.000
Repolho	12.000
Germe de trigo	2.000
Ervilhas	2.000
Ovos	17.500
Leite	65
Carne de vaca prenhe	700
Boi implantado	11
Boi sem implante	8

61



62



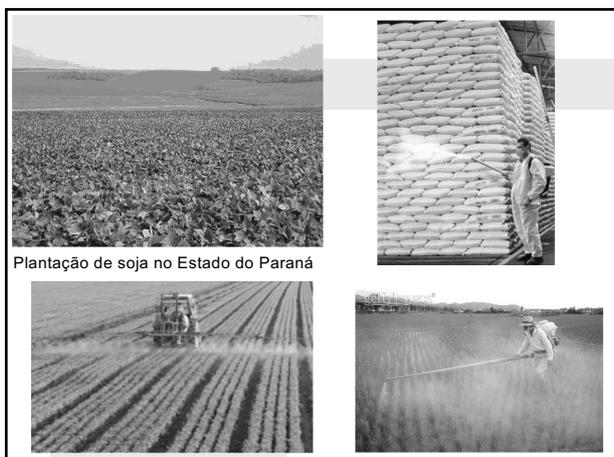
63

Agrotóxicos

AGROTÓXICOS:
 Substâncias químicas empregadas para eliminar ou controlar organismos prejudiciais à produção agrícola (pragas).
 Exemplos:

- Insetos
- Ácaros
- Fungos
- Ervas daninhas (matos)

64



65

IMPORTÂNCIA DOS AGROTÓXICOS

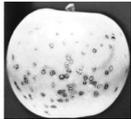
- Controle de vetores de doenças infecciosas
- Produção de alimentos em larga escala (*Revolução Verde*)
- Manutenção da qualidade de produtos agrícolas

**Benefícios e Riscos à Saúde:
 Uso adequado X Uso indevido**

66

CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DOS AGROTÓXICOS

- Inseticidas
- Fungicidas
- Herbicidas
- Acaricidas
- Molusquicidas
- Rodenticidas




ROACH WITH EGG CASE

67

PRINCIPAIS TIPOS DE COMPOSTOS QUÍMICOS AGROTÓXICOS

- Organoclorados
- Organofosforados
- Carbamatos
- Piretróides
- Herbicidas




Classificação Toxicológica:
I-Extremamente tóxico
II-Altamente tóxico
III-Medianamente tóxico
IV-Pouco tóxico

68

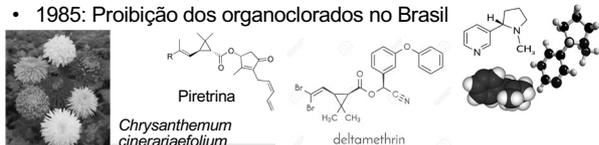
Aspectos Históricos

Nicotina

Nicotiana spp.

- Séculos atrás: Folhas de fumo (nicotina)
- 1874: Síntese do DDT (organoclorado)
- 1939: Início da produção industrial do DDT
- 1944: Síntese do TEPP (organofosforado)
- Anos 1960's: Desenvolvimento dos piretróides
- 1972: Proibição dos organoclorados nos EUA
- 1985: Proibição dos organoclorados no Brasil





Piretrina

Chrysanthemum cinerariaefolium

deltamethrin

69

Agrotóxicos

Histórico no Brasil:

Anos 1940:

- Controle de doenças endêmicas (doença de Chagas, Malária e Febre Amarela)
- Uso de organoclorados (DDT)

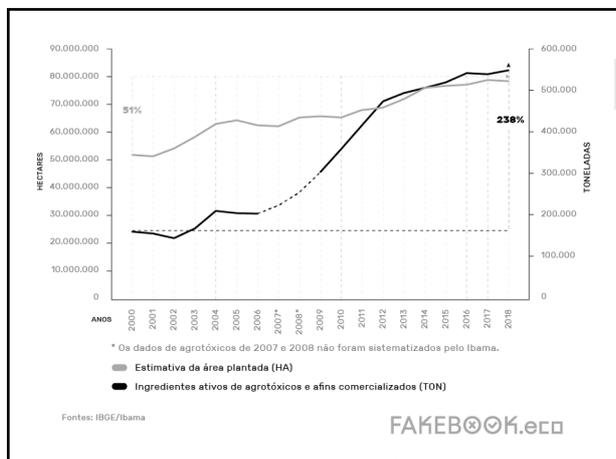
Anos 1970:

- Estímulo do crédito agrícola: aumento do consumo de agrotóxicos
- Aumento do uso de insumos (entre eles agrotóxicos)
- Aparecem os primeiros casos de contaminação ambiental e problemas de saúde associados ao uso excessivo e desordenado dos agrotóxicos

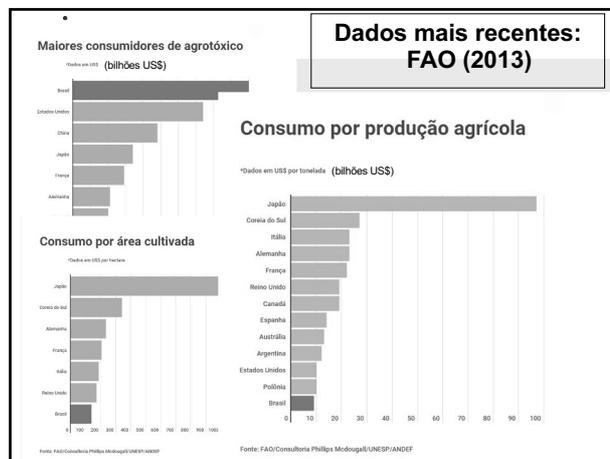
Anos 1980:

- Lei 7802/1989 (regularização, descarte e o uso em geral de agrotóxicos).
- Portaria Federal nº 329/85 (proibição do uso de organoclorados)
- Desde então, atualizações regulares do MAPA

70



71



72

Organoclorados

1- Diclorodifenil-etanos

Dichlorodiphenyltrichlorethan

Exemplos:

- DDT
- DDD
- Dicofol
- Metoxiclor

73

Organoclorados

2- Ciclodienos

Exemplos:

- Aldrin
- Dieldrin
- Heptacloro
- Clordane
- Endossulfan

Heptacloro epóxido

74

Organoclorados

3- Ciclohexanos clorados

H (Cl)₆

Exemplos:

- Lindano (BHC)
- Hexaclorociclohexano (HCH)

75

Organoclorados

Mecanismo de ação tóxica

- Bloqueio de enzimas
- Alterações na membrana de axônios (modificações na permeabilidade de íons: Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻)
- Bloqueio de neurotransmissores
- Inibição de ATPases

- Estado de excitação
- Hiperreflexia
- Tremores
- Convulsões generalizadas

- Mutagenicidade
- Carcinogenicidade
- Teratogenicidade

76

Organofosforados

	Estrutura geral	Exemplo específico
Tipo A: fosfatos	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCl}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">diclorvos</p>
Tipo B: fosforotioatos	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">paration</p>
Tipo C: fosforoditiatos	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{S}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">onde R =</p> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{malatión} \end{array}$

77

Organofosforados

Mecanismo de ação

- Inibição da atividade da Acetilcolinesterase

FIGURA 2: Transmissão do Impulso Nervoso pela Acetilcolina (ACh)

- 1 – Liberação de Acetilcolina no espaço sináptico.
- 2 – Ligação de Acetilcolina com receptores pós-sinápticos.
- 3 – Ação hidrolítica da Acetilcolinesterase (AChE) na Acetilcolina liberada.

(Adaptado de Larini, 1979)

78

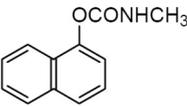
Organofosforados

SINTOMAS DA INTOXICAÇÃO [Estimulação contínua do SNA (parassimpático)]:

- Salivação, lacrimejamento, sudorese
- Miose, hiperemia conjuntival
- Náuseas, vômitos, dor abdominal
- Bradicardia, hipotensão
- Fraqueza muscular, tremores, paralisia
- Sonolência, letargia, cefaléia

79

Carbamatos



Exemplos:

- Carbaryl
- Carbofuran
- Aldicarb

Figura 2 - Fórmula estrutural do carbaryl

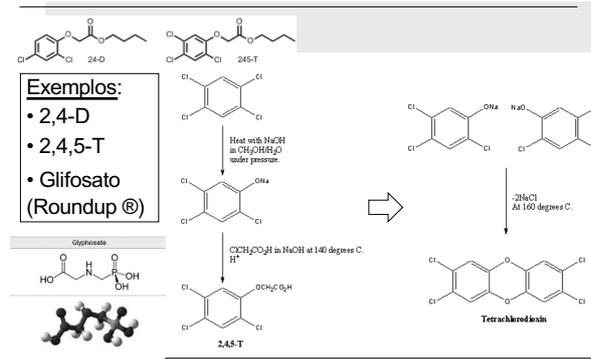
Mecanismo de ação e sintomatologia = organofosforados (Inibição da AChE)

80

Herbicidas

Exemplos:

- 2,4-D
- 2,4,5-T
- Glifosato (Roundup®)



Risco de formação de dioxinas (ex.: TCDD)

81

Consequências ambientais...???

Jornal da USP

CIÊNCIAS | TECNOLOGIA | EDUCAÇÃO | CULTURA | ATUALIDADES | UNIVERSIDADE | INSTITUCIONAL

Home > Atualidades > Estado da mais difícil de analisar é consequências de agrotóxicos

Morte de meio bilhão de abelhas é consequência de agrotóxicos

Produção agrícola baseada no uso indiscriminado de pesticidas gera ciclo vicioso ao danificar polinizadores naturais

Por Caroline Aragão - Editoras: Atualidades, Rádio USP - LRF, Curitiba (jornal.usp.br/?p=232952)

download do áudio

Rádio USP

Em três meses, meio bilhão de abelhas foram encontradas mortas no Brasil. É o que aponta o levantamento da Agência Pública e Repórter Brasil. O professor Tiago Maurício Franco, do curso de Licenciatura em Ciências da

INOVAÇÃO

EMPREENDEADORISMO

Acontece na USP

15/04/2019 **USP em Bauru recebe palestra internacional sobre angiogênese**

20/04/2019 **Nova edição do "Química e Vida" discute membranas celulares**

21/04/2019 **Simpósio na USP debate representações e mediações midiáticas**

21/04/2019 **Encontro analisa "South by Southwest", maior festival de inovação do mundo**

82

Ficotoxinas




Principais Tipos e Ocorrência em Alimentos Marinhos




Carlos Augusto F. de Oliveira
Professor Titular
FZEA/USP

83

Definição



Ficotoxinas:

Biotoxinas produzidas pelo metabolismo secundário de organismos aquáticos eucarióticos e procarióticos (algas e bactérias fotossintéticas), que se acumulam em **animais aquáticos**, capazes que originar uma ampla variedade de efeitos tóxicos em animais vertebrados sensíveis

Carlos Augusto F. Oliveira 84

84

Ficotoxinas Marinhas

- Metabólitos secundários produzidos por microalgas
- Estrutura química variável e diferentes efeitos tóxicos; termo-estáveis
- Ocorrência em produtos de pescado (peixes, frutos do mar)
- Importância em Saúde Pública




Carlos Augusto F. Oliveira 85

85

Principais Tipos de Ficotoxinas

• Saxitoxinas	Intoxicação Paralítica por Bivalvos (PSP)
• Brevetoxinas	Intoxicação Neurotóxica por Bivalvos (NSP)
• Ác. Domóico	Intoxicação Amnésica por Bivalvos (ASP)
• Ciguatoxinas	Intoxicação Ciguatera por Peixes de Coral (CFP)
• Cianotoxinas (bactérias)	Intoxicação diretamente pela água

Carlos Augusto F. Oliveira 86

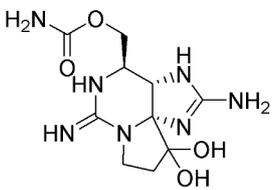
86

Saxitoxina (STX)

Intoxicação Paralítica por Bivalvos (PSP)

- Dinoflagelados, classe *Dinophyceae*
- Algumas cianobactérias (exs.: *Anabaena* spp., *Aphanizomenon* spp.)

- Almejas
- Mexilhões
- Ostras
- Crustáceos



Carlos Augusto F. Oliveira 87

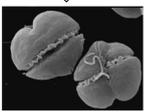
87

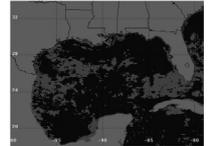
Saxitoxina

Intoxicação Paralítica por Bivalvos (PSP)

Ocorrência associada às **Marés Vermelhas**

Dinoflagelados, pp. *Gymnodinium* spp, *Pyrodinium* spp e *Alexandrium* spp





Carlos Augusto F. Oliveira 88

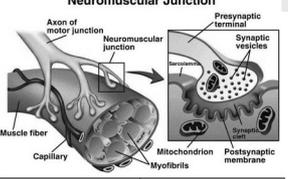
88

Saxitoxina

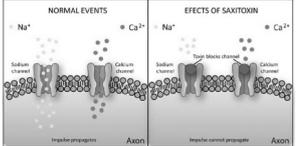
Neuromuscular Junction

Bloqueio nos canais de sódio, necessários à transmissão de impulsos nervosos

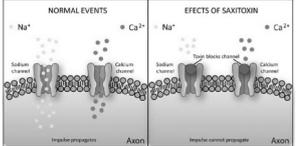
- Insensibilidade nas extremidades
- Dificuldade nos movimentos
- Vômitos
- Coma e morte



NORMAL EVENTS



EFFECTS OF SAXITOXIN



Carlos Augusto F. Oliveira 89

89

Ocorrência de Saxitoxina



- Norte da Europa
- Estados Unidos
- Canada
- Japão e Sudoeste Asiático
- África do Sul e Oceania

Limite de tolerância no Brasil (INI-MPA/MAPA no. 07, de 08/05/2012): 0,8 mg/kg de moluscos bivalves

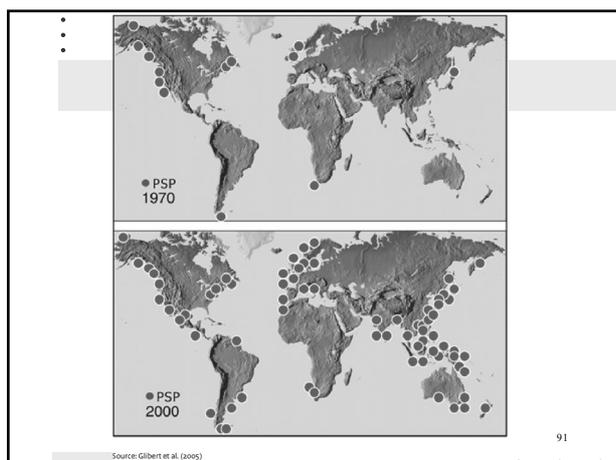
↓

Limite de tolerância (FDA): 80 µg/100 g de pescado

Brasil ?? (poucos dados)

Carlos Augusto F. Oliveira 90

90



91

Jornal da USP

CIÊNCIAS TECNOLOGIA EDUCAÇÃO CULTURA ATUALIDADES UNIVERSIDADE INSTITUCIONAL

Home > Ciências > Ciências Biológicas > Maré vermelha traz microalga incomum e com potencial tóxico ao litoral de SP

Maré vermelha traz microalga incomum e com potencial tóxico ao litoral de SP

11/04/2019

Fenômeno registrado em março causou alta concentração de microrganismos potencialmente tóxicos no Canal de São Sebastião

Por Sílvia Sales - Fotos: Ciências Biológicas, Ciências Ambientais - URL: curta.jornal.usp.br/?p=236150

No dia 14 de março, mancha avermelhada foi registrada em imagens aéreas obtidas com um drone - Foto: Alvaro Migoito / Cebimar

92

50 µm

Foram encontrados, no dia 13, dinoflagelados *Alexandrium* e *Dinophysis* e observou-se que no dia 14 a mancha era formada quase que exclusivamente por dinoflagelados do gênero *Margalefidinium* (foto), atingindo densidades suficientes para gerar um potencial de toxicidade para organismos plancctônicos e peixes – Foto: Divulgação / Cebimar

Carlos Augusto F. Oliveira

93

Ácido Domóico

Intoxicação Amnésica por Bivalvos (ASP)

Produzido por algas diatomáceas pluricelulares (*Pseudo-nitzschia* spp)

Mariscos, sardinhas e anchovas

cira

94

Ácido Domóico

Intoxicação Amnésica por Bivalvos (ASP)

- Inibição de neurotransmissores
- Perda de memória recente
- Dor de cabeça, tontura, fraqueza
- Lesão cerebral
- Morte

Sintomas em humanos: A partir de doses acima de 0,5 mg/kg p.c.

Limites de tolerância no Brasil (INI-MPA/MAPA no. 07, de 08/05/2012): 20 mg/kg de moluscos bivalves

Carlos Augusto F. Oliveira

95

Cianotoxinas

Microcistinas

Cianobactérias, ou algas verde-azuladas (ex.: *Microcystis aeruginosa*, *Anabaena* spp)

⇒ Lagoas, lagos, represas

⇒ Regiões estuárias

Matéria orgânica

96

Microcistinas

- Água contaminada
- Peixes em geral (ex.: *Tilapia rendalli*)

Efeitos tóxicos

→

- Hepatotoxicidade (inibição de fosfatases hepáticas)
- Carcinogenicidade hepática (efeito promotor)

Limite de tolerância (água): 1,0 µg/L

IDT: 0,04 µg/kg p.c./dia (WHO, 1998)

Carlos Augusto F. Oliveira 97

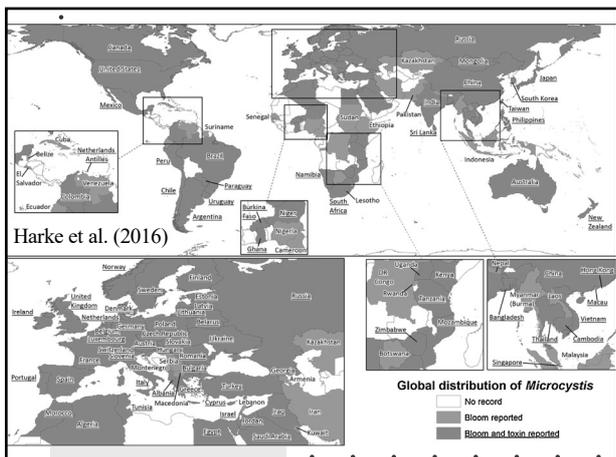
97

Histórico de Eventos de Microcistinas que Desencadearam a Atual Legislação

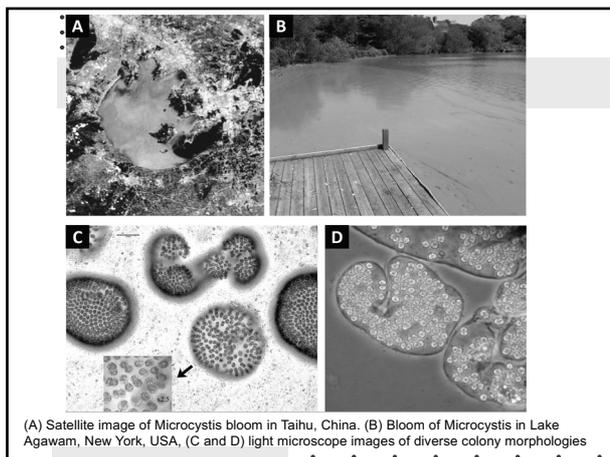
- 1996 - Caruaru (PE) – 130 pacientes renais crônicos – Hepatotoxicose – 60 faleceram em até 10 meses
- Constatação – Microcistinas no sistema de purificação de água, amostras de sangue e fígado.
- 1988 – Itaparica (Ba) – 200 pessoas intoxicadas – 88 faleceram.
- Constatação – Microcistinas na água de abastecimento – não houve divulgação

Carlos Augusto F. Oliveira 98

98



99



100

Microcistinas

Ocorrência no Brasil

- Rio de Janeiro
- São Paulo
- Paraná
- Santa Catarina
- Rio Grande do Sul

Estimativa de consumo (RJ): > 0,08 µg/kg p.c./dia (Magalhães et al. 2000)

Carlos Augusto F. Oliveira 101

101

Tetrodotoxina (TTX)

Intoxicação Paralítica por Peixes (PPF)

Peixe globo (baiaçu, puffer ou fugu) [*Tetraodontidae*]

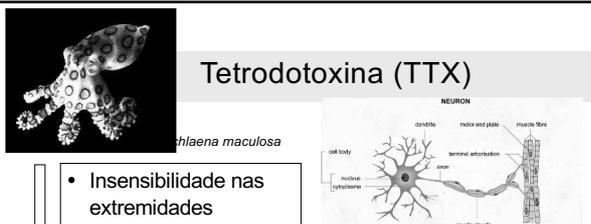
Figura 4.8 Estrutura da tetrodotoxina.

Visceras (ovário, ovas e fígado): 0,5-30 mg/kg

Oliveira 102

102

Tetrodotoxina (TTX)



Thaenia maculosa

- Insensibilidade nas extremidades
- Perda de reflexos
- Dificuldade nos movimentos
- Perda de consciência
- Coma e morte

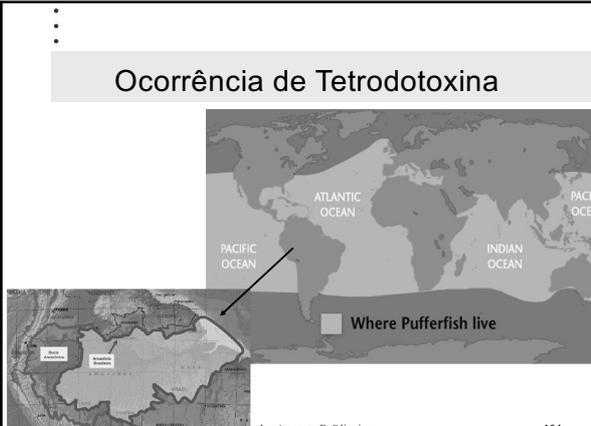
Impede o fechamento dos canais de sódio, levando à disfunção sensorial

Dose letal para humanos (via oral): 1-2 mg (cerca de 1 grama de ovário)

Carlos Augusto F. Oliveira 103

103

Ocorrência de Tetrodotoxina



Where Pufferfish live

Carlos Augusto F. Oliveira 104

104

Fugu in Japan



Fugu is a traditional dish of carefully prepared pufferfish, considered a delicacy in Japan

Carlos Augusto F. Oliveira 105

105

Year	Number of incidents	Number of patients	Number of deaths	Mortality (%)
1965	106	152	88	57.9
1970	46	73	33	45.2
1975	52	75	30	40.0
1980	46	90	15	16.7
1985	30	41	9	22.0
1990	33	55	1	1.8
1995	30	42	2	4.8
1996	21	34	3	8.8
1997	28	44	6	13.6
1998	27	39	4	10.3
1999	20	34	2	5.9
2000	29	40	0	0.0
2001	31	52	3	5.8
2002	37	56	6	10.7
2003	28	35	3	8.6
2004	44	61	2	3.3
2005	40	49	2	4.1
2006	26	33	1	3.0
2007	29	44	3	6.8
2008	40	56	3	5.4
2009	24	30	0	0.0
2010	23	29	0	0.0

https://www.researchgate.net/publication/236978837_Tetrodotoxin_Poisoning_Due_to_Pufferfish_and_Gastropods_and_Their_Intoxication_Mechanism/figures?lo=1

Carlos Augusto F. Oliveira 106

106

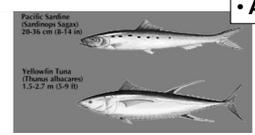
Intoxicação Escombróide

Peixes da Família *Scombridae* ⇒

- Atum
- Anchovas
- Listado

Outros peixes ⇒

- Sardinhas
- Arenques



Carlos Augusto F. Oliveira 107

107

Intoxicação Escombróide

- Náuseas, vômitos, diarreia
- Cefaléia, calafrios
- Enrubescimento, urticária

Quadro alérgico provocado pela ação da histamina e outras substâncias de decomposição do pescado

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \\ \text{NH}_2 \\ \text{Histidina} \end{array} & \xrightarrow{\text{Descarboxilasa}} & \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \text{Histamina} \end{array}
 \end{array}$$

Carlos Augusto F. Oliveira 108

108

•
•
•

Prevenção da Contaminação

Conservação adequada e inspeção rigorosa do pescado!!



Limite de tolerância para histamina em pescado:

- Brasil (Portaria MAPA no. 185/1997): 100 mg/kg
- Estados Unidos: 50 mg/kg

Carlos Augusto F. Oliveira

109