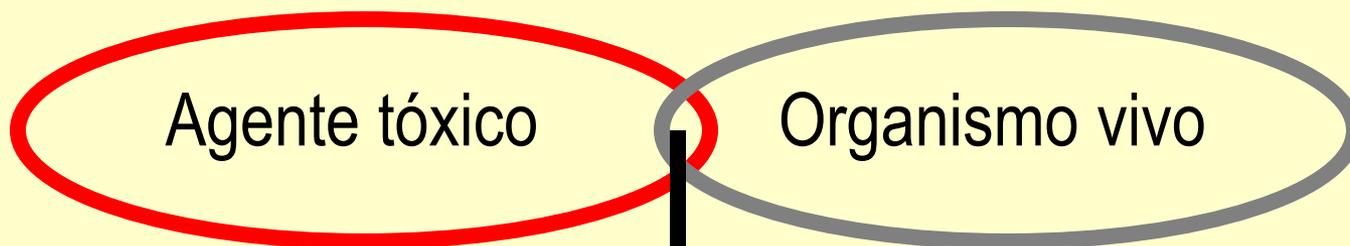




# CONCEITOS BÁSICOS EM TOXICOLOGIA

Sueli Moreira de Mello  
Laboratório de Toxicologia

**TOXICOLOGIA:** é a ciência que estuda os efeitos nocivos causados pelas substâncias químicas ao interagirem com organismos vivos.



Efeito nocivo

## OBJETIVO: diagnóstico, tratamento e prevenção de intoxicações

- avaliar as lesões causadas e investigar os mecanismos envolvidos;
- identificar e quantificar substâncias tóxicas em fluídos biológicos e no ambiente;
- avaliação de risco;
- determinar níveis toleráveis;
- estabelecer condições seguras para uso de substâncias.

# Conceitos

- **AGENTE TÓXICO, TOXICANTE OU XENOBIÓTICO:**  
Substância química, de estrutura química definida, capaz de produzir um efeito nocivo (efeito tóxico) através de sua interação com um organismo vivo.
- **TOXICIDADE:** Capacidade inerente de a substância química produzir efeito nocivo após interação com organismo.
- **INTOXICAÇÃO:** Conjunto de sinais e sintomas que evidenciam o efeito nocivo produzido pela interação entre agente químico e organismo.

## AÇÃO TÓXICA E SUAS FASES

<b>I- Fase da exposição</b>	<b>II- Fase toxicocinética</b>	<b>III- Fase toxicodinâmica</b>	<b>IV- Fase clínica</b>
Vias de introdução Dose / concentração Tempo / frequência Propriedades físico-químicas Suscetibilidade individual	Absorção Distribuição Biotransformação Excreção	Ação tóxica	Sinais e sintomas
Disponibilidade química	Biodisponibilidade	Interação com o sítio de ação	Efeito nocivo

# FASE DE EXPOSIÇÃO

- **Vias de introdução**

DL<sub>50</sub> DDT    pele 2500 mg/Kg  
                  oral 118 mg/kg

Rapidez de absorção: via respiratória > via oral

- **Dose / concentração**

Fenobarbital: 100 mg: sonolência  
                  500 mg: sono profundo

- **Tempo / frequência**

Aguda: dose única ou no prazo de 24 hs  
Sub-aguda: 24 hs - uma semana  
Crônica: mais de uma semana

## Tempo / frequência

Agente tóxico	Exposição aguda	Exposição crônica
Benzeno	Depressor SNC	Mielotóxico
Sílica	Irritação das vias aéreas	Silicose
Hg ++	Nefrotóxico	Neurotóxico

# FASE DE EXPOSIÇÃO

- Propriedades físico-químicas: interferem na toxicocinética

Solubilidade: chumbo tetraetila: pele - alta absorção

acetato de chumbo: pele - baixa absorção

Hidrossolúvel: vias aéreas superiores

Lipossolúvel: pulmão

- Tamanho das partículas
- Pressão de vapor (volatilidade)
- Suscetibilidade individual: hiporreativo, hiperreativo

# FASE CLÍNICA

- **Efeito tóxico:** alteração biológica nociva.
- **Efeito tóxico local:** é o que ocorre no sítio do primeiro contato entre o organismo e o agente químico.
- **Efeito tóxico sistêmico:** é o que requer absorção e distribuição do agente químico para um sítio distante da sua via de penetração, onde produzirá o efeito nocivo.
- **Efeito tóxico reversível e irreversível:** além da dose, tempo e frequência da exposição, é dependente da capacidade de regeneração do tecido do órgão ou sistema afetado.

## Toxicocinética: Movimento do agente tóxico no organismo

**Agente Tóxico**

**Absorção**

**Compartimento central (sangue)**

**Livre** ↔ **Ligado à proteínas plasmáticas**  
**Não ionizado** ↔ **Ionizado**

**Distribuição**

**Tecidos / Órgão alvo**

**(Depósito/efeito)**

**Rins**

**(Eliminação)**

**Fígado**

**(Biotransformação)**

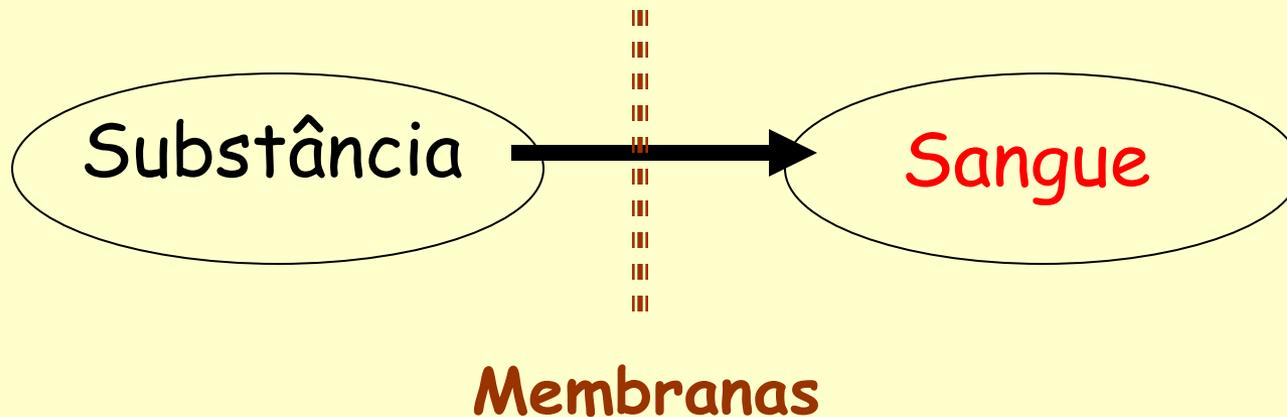
**Compartimento periférico ou profundo**

## Principais vias de introdução

- Respiratória (mais importante): gases, vapores, partículas.
- Cutânea: líquidos (solventes).
- Digestiva: partículas (deglutidas com muco).

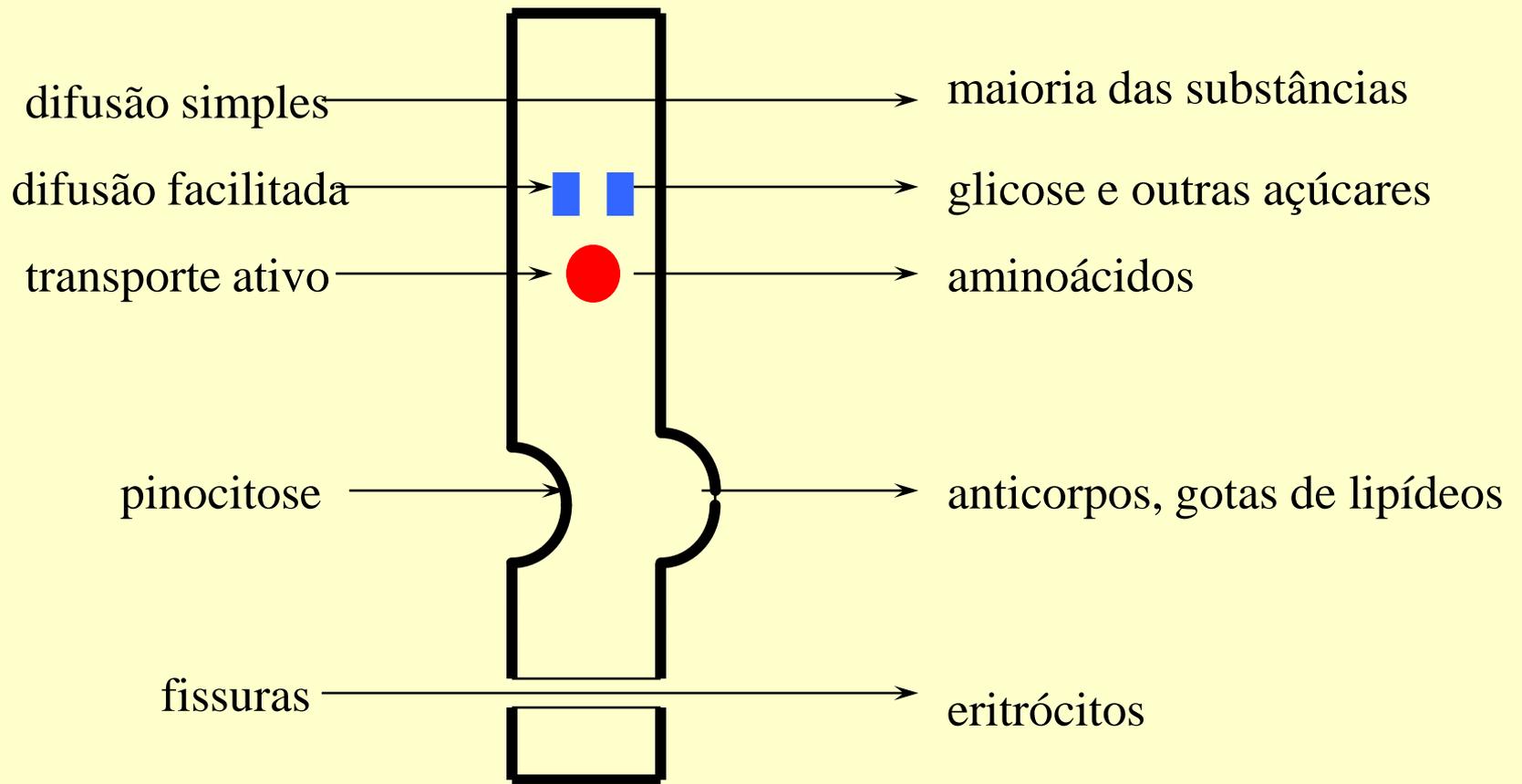
# ABSORÇÃO

Chegada da substância na corrente sanguínea



Vias de introdução: Transcutânea,  
respiratória, digestiva e parenterais.

## MECANISMOS DE TRANSPORTE NA MEMBRANA



# Absorção pela pele: Efeito local ou sistêmico

## Passagem pela epiderme por difusão

- lipossolubilidade
- peso molecular (inversamente proporcional)
- permeabilidade da epiderme (aumento da permeabilidade: ácidos, álcalis, substâncias irritantes, água).
- espessura da epiderme

## Difusão através das camadas inferiores da epiderme e derme

- fluxo sanguíneo
- movimentação do fluido intersticial
- interação com componentes da derme

## Absorção por via respiratória: gases e vapores

- Hidrossolubilidade
- Difusibilidade
- Coeficiente de partição
  - sangue/ar
  - tecido/sangue

Tamanho	Órgão atingido
< 1 $\mu\text{m}$	Alvéolos pulmonares Sangue: fagocitose Linha
2 a 5 $\mu\text{m}$	Região traqueobronquial faringe
> 5 $\mu\text{m}$	Região nasofaríngea

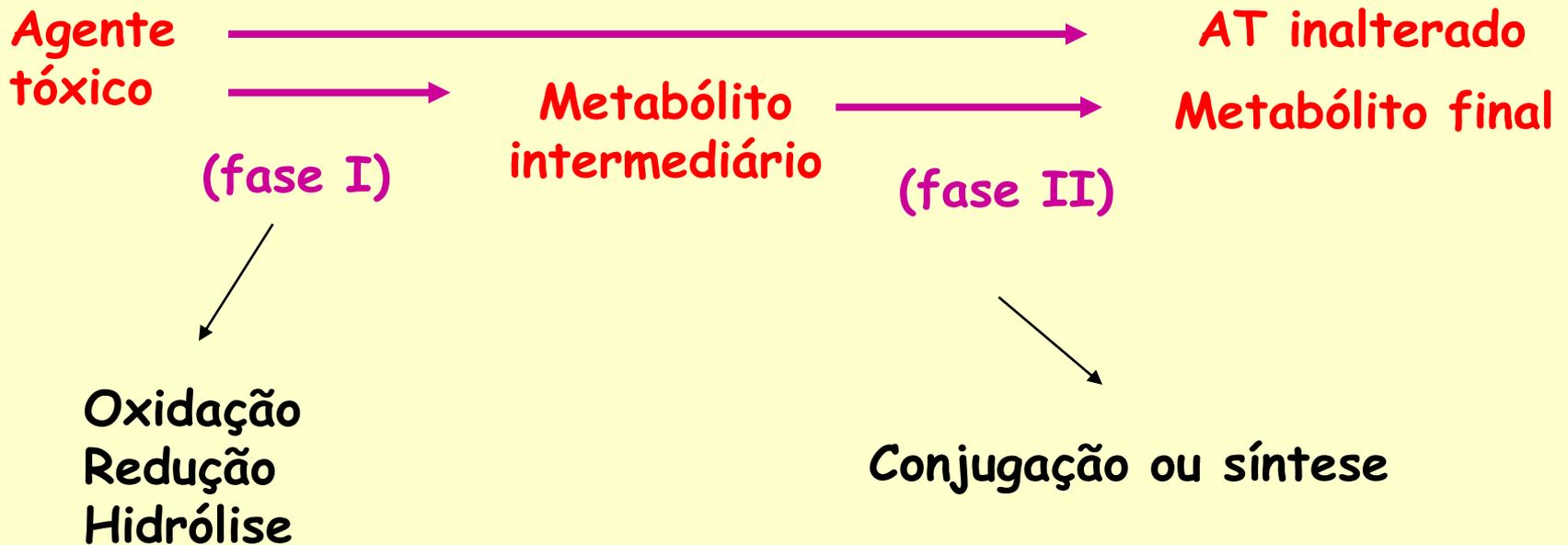
# DISTRIBUIÇÃO

- Transporte da substância para os tecidos: sítio de ação ou depósito (agente tóxico livre e não ionizado)
- Barreiras: hematoencefálicas, placentária

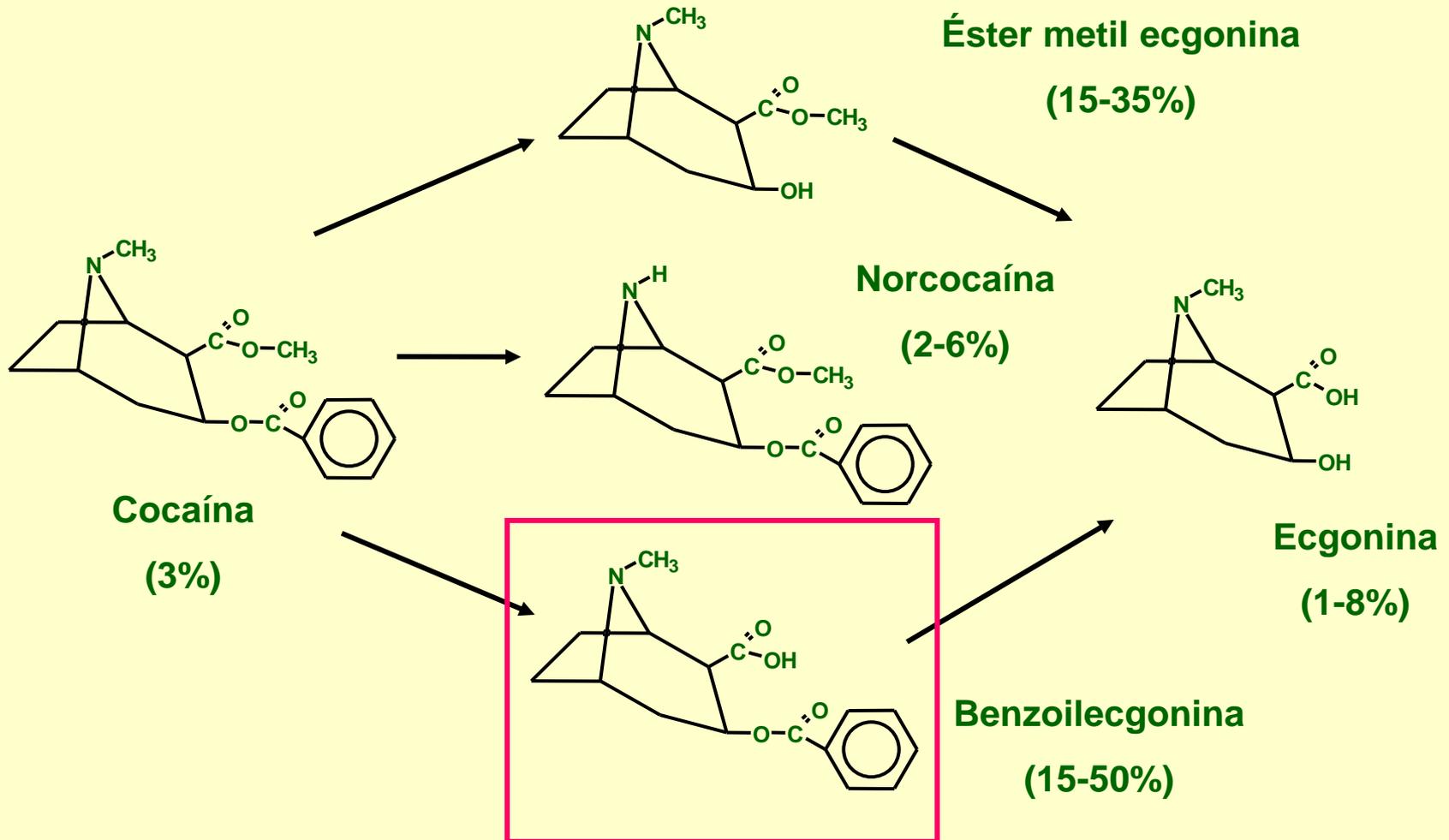
<b>Hg e seus compostos</b>	<b>Elementar - HgO (vapor, líquido)</b>	<b>Orgânico - metilmercúrio, fenilmercúrio</b>	<b>Inorgânico - sais e óxidos (Hg<sup>2++</sup> e Hg<sup>++</sup>)</b>
<b>Propriedades tóxicas</b>	neurotóxico e nefrotóxico	Neurotóxico	Nefrotóxico e hepatotóxico
<b>Via respiratória</b>	80%	80%	Pouca absorção
<b>Via oral</b>	0,001%	90 - 95%	1 a 7%
<b>Via dérmica</b>	pouco absorvido	Boa absorção	Pouco absorvido
<b>Distribuição</b>	Hb (eritrócitos)	lipoproteínas	albumina
<b>Depósito</b>	cérebro, rins	cérebro	rins, fígado
<b>Excreção</b>	Ar exalado	Fezes	Fezes, urina, suor, saliva, cabelos e unhas

# BIOTRANSFORMAÇÃO

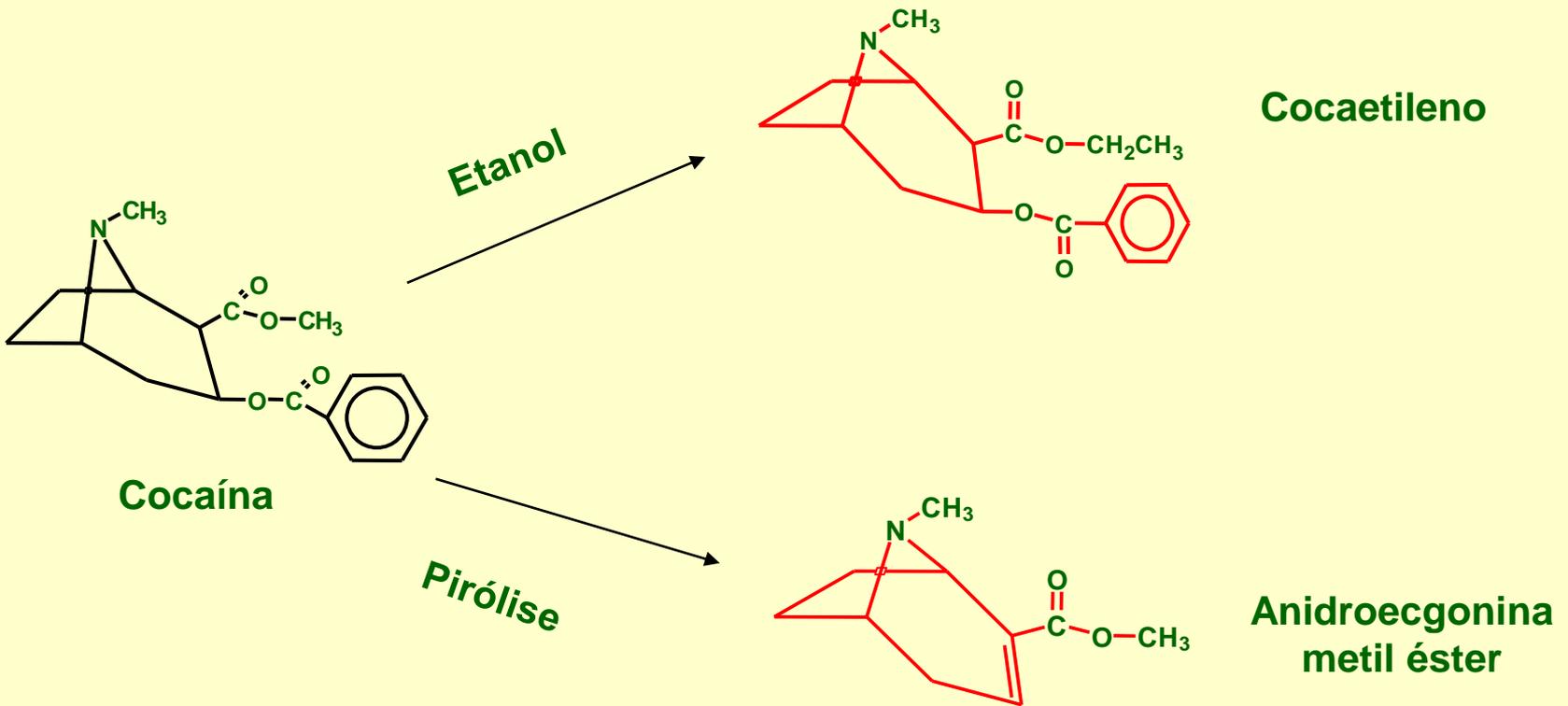
- Toda alteração que ocorre na estrutura química da substância, no organismo.
- Aumenta a hidrossolubilidade. Produtos de biotransformação podem ser ativos e/ou inativos.



# BIOTRANSFORMAÇÃO Cocaína



# BIOTRANSFORMAÇÃO Cocaína



# EXCREÇÃO

## *Via renal*

- Filtração, reabsorção e secreção tubular

## *Via digestiva*

- Biliar e fecal

## *Via pulmonar* (substâncias voláteis)

- Passagem do agente tóxico dos alvéolos para o ar

## *Outras vias*

- Leite: etanol, diazepam, tetraciclina, estrogênio, AAS, dicumarol, teofilina, progesterona, cloranfenicol, fenitoína, morfina, clorpromazina, fenobarbital, etc...
- Saliva, lágrima, suor

# TOXICIDADE, RISCO E SEGURANÇA

- **TOXICIDADE:** capacidade inerente da substância produzir efeito nocivo após interação com organismo.
- **RISCO:** probabilidade da substância produzir dano sob determinadas condições.
- **SEGURANÇA:** probabilidade da substância não produzir dano sob determinadas condições.

# RISCO = TOXICIDADE X EXPOSIÇÃO

Não existe ausência de risco!

- Avaliação da toxicidade
- Controle da exposição
- Avaliação do risco
- Gerenciamento do risco

**Classificação da toxicidade**

**Dose tóxica**

**Avaliação da  
toxicidade**

**Dose não tóxica  
Dose tolerável**

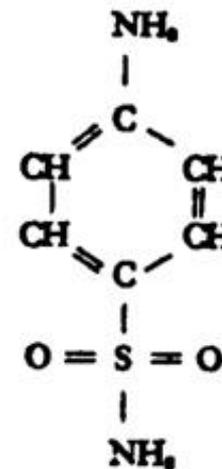
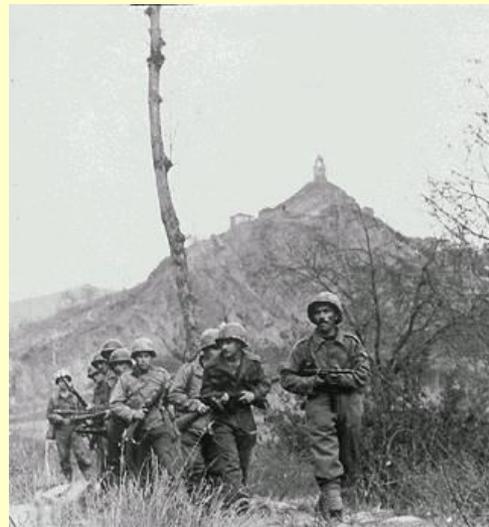
**Limites de tolerância**

**USO  
SEGURO**

# Limite de tolerância

- Nível de exposição tolerável, que não causa efeitos nocivos ao indivíduo.
- Dificuldade: Estabelecer o que deve ser considerado efeito nocivo.
- Para substâncias altamente tóxicas a exposição tolerável deve ser próxima de zero.

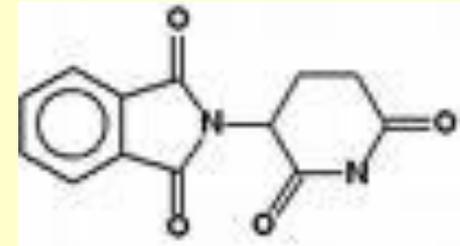
# AValiação DE TOXICIDADE



- 1937 - Síntese da sulfanilamida / veículo - etilenoglicol
- 1938 - Food and Drug Administration (FDA)
- 1939 - Início da segunda guerra mundial

# AValiação DE TOXICIDADE

**1957 - Alemanha, Talidomida:** Ação hipnótico-sedativa. Estudos em ratos, coelhos e cobaias: taxa de letalidade não significativa (doses altas).



- Foi considerada de baixa toxicidade - mais seguro que os barbitúricos.
- Comercializada em 46 países para o tratamento de enjôo matinal em gestantes.
- 1961 / 62 - Retirada do mercado (no Brasil, em 65).
- Jun/98 - aprovada pela FDA para tratamento de reação hansênica do tipo II.

# AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE



Década de 60 - Environmental Protection Agency (EPA)

# AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE

- + **Relação dose /efeito:** aumento da dose promove aumento do efeito, indica a alteração biológica individual.
- + **Relação dose /resposta:** indica a proporção da população que manifesta um efeito definido.

A resposta é a taxa de incidência de um efeito.

# AValiação da Toxicidade

- + **Relação dose/efeito:** aumento da dose promove aumento do efeito, indica a alteração biológica individual
- + **Relação dose/resposta:** indica a proporção da população que manifesta um efeito definido.

A resposta é a taxa de incidência de um efeito.

# Testes necessários para avaliação de toxicidade

- ✚ Toxicidade aguda
- ✚ Toxicidade sub-crônica (curta duração)
- ✚ Toxicidade crônica (longo prazo)
- ✚ Efeitos locais sobre a pele e olhos
- ✚ Sensibilização cutânea
- ✚ Mutagênese e carcinogênese
- ✚ Reprodução e teratogênese

## Toxicidade aguda: $DL_{50}$ e $CL_{50}$

- + Vias de administração: oral, dérmica e inalatória
- + Determina a classe toxicológica e as precauções no rótulo
- + Caracteriza a relação dose resposta que conduz ao cálculo da  $DL_{50}$
- + Fornece informações sobre tecidos e órgãos, através de estudos macroscópicos e microscópicos;
- + Fornece dados sobre outros efeitos: início, natureza e duração da intoxicação associada a morte

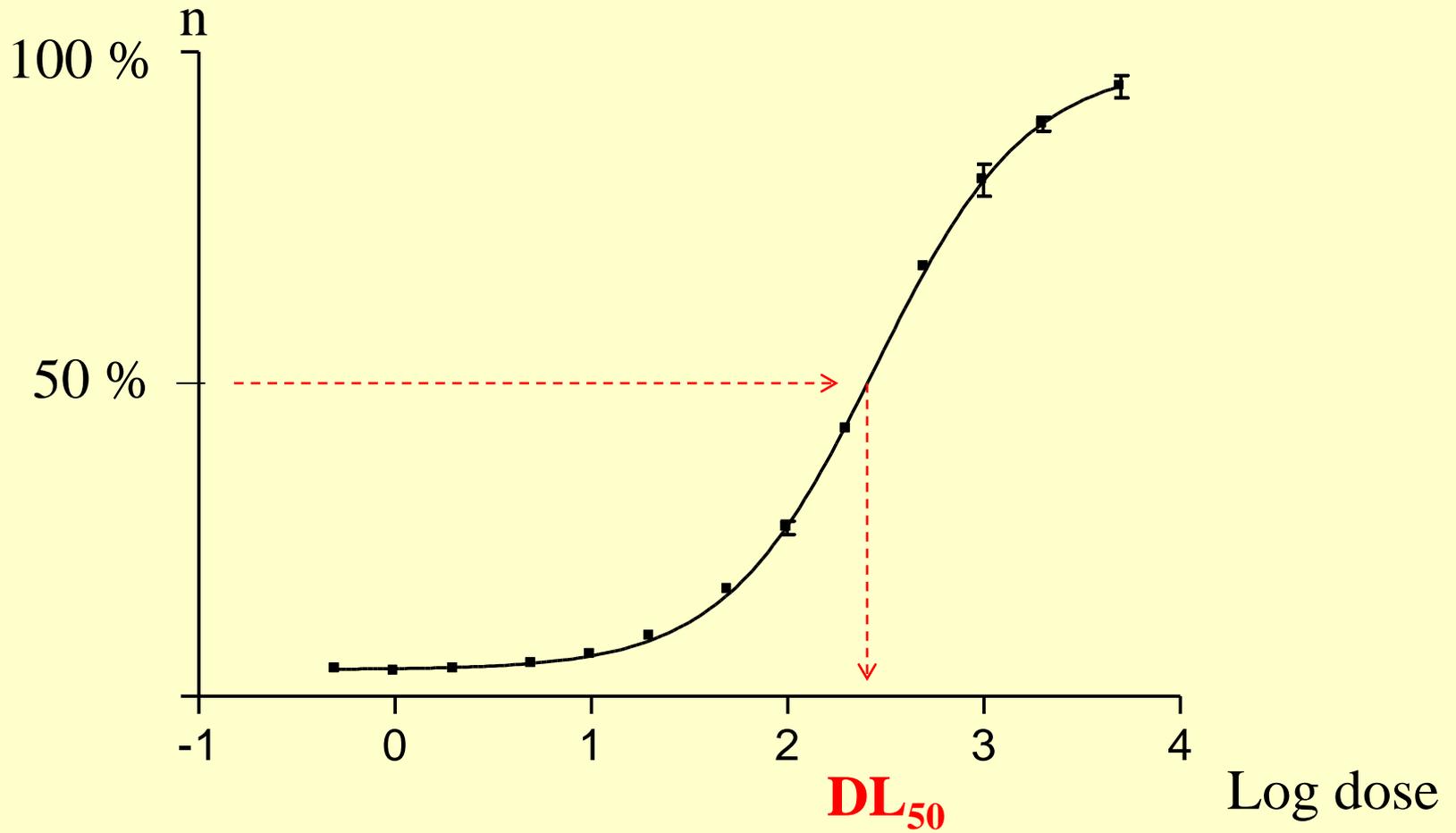
**Exemplo:** administração de um agente tóxico em animais (grupos de 50 animais), em 4 doses diferentes, por via oral. O efeito observado é a morte.

N.º de mortes / n.º de indivíduos

Relação causal: aumenta a dose, aumenta o efeito (morte)

CONTROLE	G1 (2 mg/kg)	G2 (4 mg/kg)	G3 (6 mg/kg)	G4 (8 mg/kg)
0/50	1/50	13/50	27/50	48/50

# DL<sub>50</sub>



## Valores de DL<sub>50</sub> para algumas substâncias potencialmente tóxicas

Substância	DL <sub>50</sub> oral em ratos machos (mg/kg)
Etanol	7000
Cloreto de sódio	3000
Sulfato cúprico	1500
DDT	100
Nicotina	60
Tetredotoxina	0,02
Dioxina	0,02

# CLASSIFICAÇÃO DE TOXICIDADE

Classificação de toxicidade	DL 50 oral em ratos (mg/Kg)
Muito tóxica	< 25
Tóxica	25 a 200
Nociva	200 a 2000

# Teste de dose fixa

- 5, 50 e 500 mg/kg
- 10 machos e 10 fêmeas

Dose (mg/kg)	Classe	Toxicidade
< 5	I	Extremamente tóxico
5 a 50	II	Altamente tóxico
50 a 500	III	Medianamente tóxico
> 500	IV	Pouco tóxico

# CLASSIFICAÇÃO DE TOXICIDADE

- indicação no rótulos de praguicidas -

I	Extremamente tóxico	Faixa vermelha
II	Altamente tóxico	Faixa amarela
III	Medianamente tóxico	Faixa azul
IV	Pouco tóxico	Faixa verde

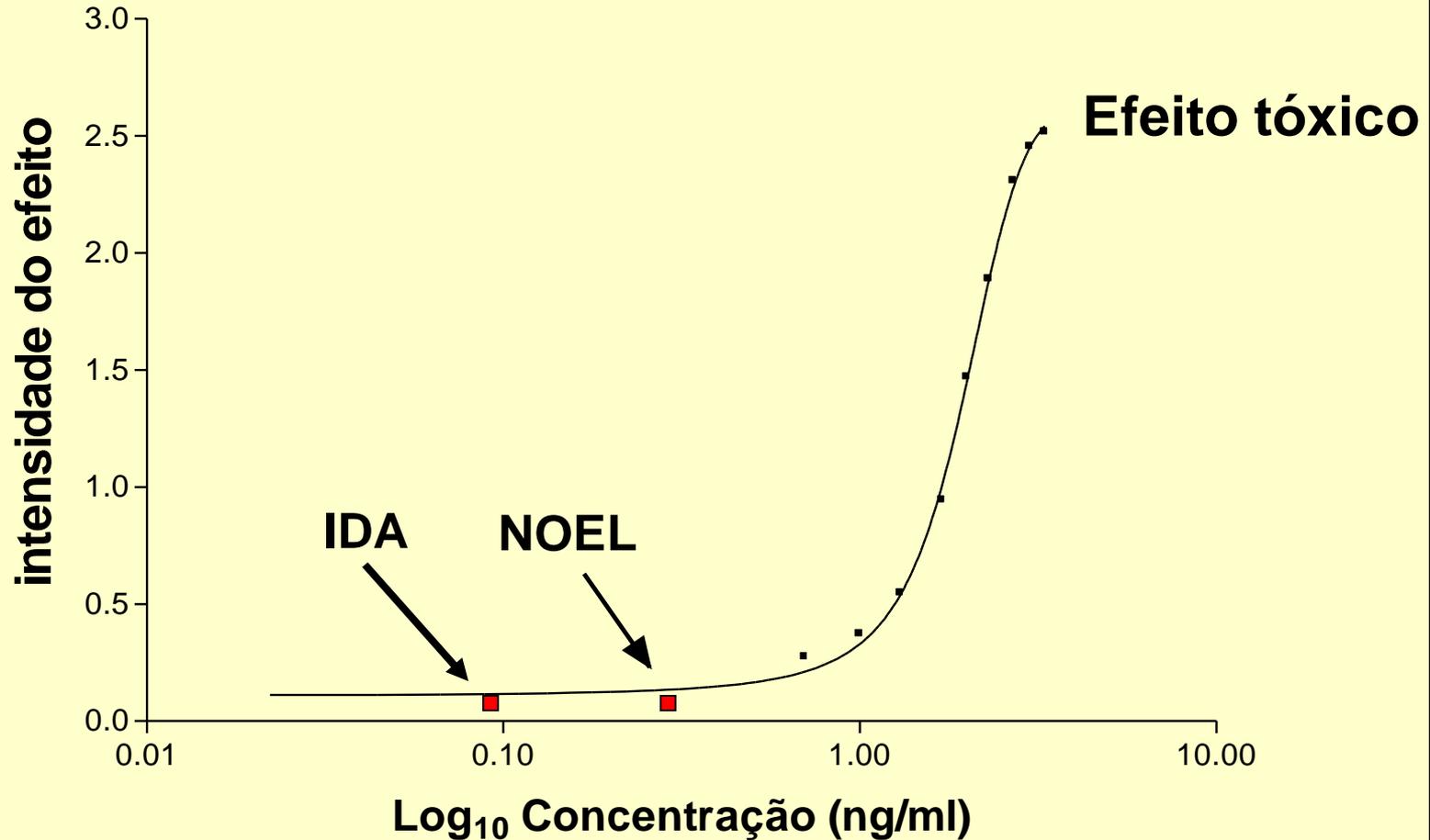
# Toxicidade sub-crônica

- + dose de não observação de efeitos (NOEL)
- + identificar os órgãos afetados e a severidade dos danos após exposições repetidas
- + determinar se o efeito é devido ao acúmulo da substância ou não
- + o teste deve ser realizado em pelo menos duas espécies animais, sendo uma não roedora, utilizando pelo menos 3 doses.
- + 21 a 90 dias em roedores; 1 ano para animais de maior porte
- + caracteriza os efeitos de exposições repetidas

**Exemplo:** administração de um agente tóxico em animais, em 4 doses diferentes, por via oral. O efeito observado é lesão hepática.

CONTROLE	G1: 1,25 mg/Kg/dia	G2: 2,5 mg/Kg/dia	G3: 5 mg/Kg/dia	G4: 10 mg/Kg/dia
Não observação de efeito	Não observação de efeito	Não observação de efeito	Lesão hepática leve	Lesão hepática evidente

# Curva dose-resposta



# Fator de segurança ou incerteza

- Fator = 10: quando se tem dados sobre a exposição crônica da substância em humanos.
- Fator = 100: quando os dados em humanos são inconclusivos ou ausentes, mas existem dados em animais.
- Fator = 1000: quando não existem estudos de toxicidade crônica ou os dados em animais de experimentação não são suficientes.

**NOEL** = no observed effect level (dose de não observação de efeitos)

**IDA** = ingestão diária admitida (dose que pode ser ingerida por toda a vida sem observação de efeito).

$$IDA = \frac{NOEL}{\text{fator de segurança}}$$

Exemplo: Aspartame: IDA = 50mg/kg

NOEL = 5000 mg/kg/dia

Fator de segurança = 100

10: considera-se que o homem é 10 vezes mais sensível que a espécie mais sensível de animal de laboratório.

10: considera-se que na espécie humana haverá variações de sensibilidade de até 10 vezes entre os indivíduos.

## TOXICIDADE CRÔNICA (À LONGO PRAZO)

- + Período deve ser superior a 3 meses (6 meses a 2 anos em roedores e 1 ano em não roedores).
- + 2 espécies, 10 a 50 animais por dose e sexo.
- + Observam-se os efeitos tóxicos após exposição prolongada (ex: carcinogênese).

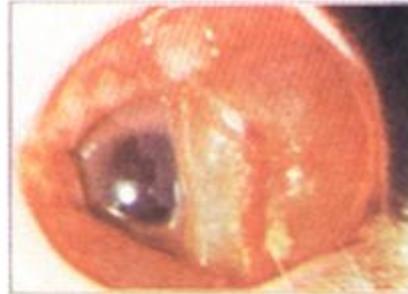
# EFEITOS LOCAIS SOBRE A PELE E OLHOS

- # Avaliação dos efeitos diretos sobre olhos e pele
- # Animal: coelho
- # Teste de Draize (1944)
- # Parâmetros avaliados:
  - # Pele: eritema, escara, edema e corrosão
  - # Olhos: alterações da conjuntiva, córnea, íris e cristalino
- # Irritação reversível ou não reversível (permanece por mais de 14 dias)

# Teste de Draize



Normal Eye



1 Hour  
2-3 Redness > 2 Opacity  
1 Iritis 4 Chemosis



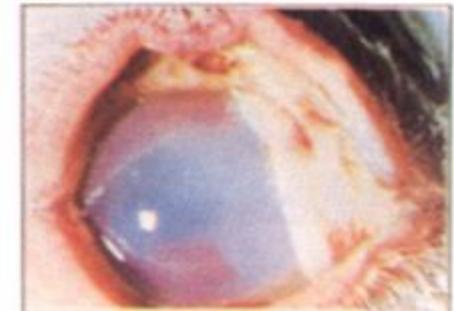
24 Hours  
3 Redness 1 Opacity  
2 Iritis > 3 Chemosis



48 Hours  
3 Redness > 1 Opacity  
2 Iritis 3 Chemosis



72 Hours  
3 Redness > 1 Opacity  
2 Iritis > 2 Chemosis



7 Days  
3 Redness 4 Opacity  
2 Iritis 2 Chemosis

## Efeitos locais sobre a pele e olhos

<b>Classe</b>	<b>Olhos</b>	<b>Pele</b>
I	opacidade da córnea reversível ou não em 7 dias, irritação permanente	corrosivo
II	sem opacidade da córnea, irritação reversível 7 dias	irritação severa
III	sem opacidade da córnea, irritação reversível 72 horas	irritação moderada
IV	sem opacidade da córnea, irritação reversível 24 horas	irritação leve

# SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA

- + Coelhos ou cobaias
- + Doses repetidas da substância, com ou sem adjuvantes, por um período de uma a duas semanas
- + Após duas ou três semanas da última exposição os animais são submetidos a uma dose não irritante e o aparecimento de eritema é monitorado.

# ESTUDOS DE MUTAGÊNESE E CARCINOGENESE

- + Identificar agentes mutagênicos (capazes de provocar modificações no material genético das células, que serão transmitidas às novas células durante a divisão celular)
- + Testes *in vitro*: teste de AMES (1975): Cepas de *Salmonella typhimurium*
- + Testes *in vivo*: cromossomas de células de medula óssea em metáfase.
- + Teste de carcinogênese: emprega-se a maior dose tolerada, durante o período médio de vida do animal.

# ESTUDOS DE REPRODUÇÃO E TERATOGENESE

- + Exposição só do macho; só da fêmea ; ambos
- + Exposição do macho durante a espermogênese
- + Exposição da fêmea durante a organogênese.
- + Observar: comportamento no acasalamento, fertilidade, ocorrências durante a gravidez e após o parto
- + Para agentes químicos que atravessam a barreira placentária: informações sobre o desenvolvimento e sobrevivência do embrião no útero.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E SITES RECOMENDADOS

- Revista Brasileira de Toxicologia
- Revista Brasileira de Toxicologia Ocupacional
- Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo
- Revista de Saúde Pública
- Anvisa: <http://www.anvisa.gov.br>
- Bireme: <http://www.bireme.br>
- Cetesb: [www.cetesb.br](http://www.cetesb.br)
- Drogas de abuso: <http://www.drugabuse.gov>; [www.nida.nih.gov](http://www.nida.nih.gov)
- Sociedade Brasileira de Toxicologia: <http://www.sbtox.org.br/>
- American Association of Poison Control Centers: <http://www.aapcc.org/>
- European Society of Teratology: <http://www.etsoc.com/>
- European Society of Toxicology in vitro:  
<http://www.xs4all.nl/~shorbach/estiv/index.html>
- Medlineplus: <http://medlineplus.gov>
- Toxnet: <http://toxnet.nlm.nih.gov>

**CENTRO DE CONTROLE DE  
INTOXICAÇÕES / FCM /  
UNICAMP**

Fone: 3521-7555

E-mail: [cci@fcm.unicamp.br](mailto:cci@fcm.unicamp.br)