

# TOXICOLOGIA DOS CONTAMINANTES QUÍMICOS

Isarita Martins

Fundamentos de Toxicologia

# ***TOXICOLOGIA BÁSICA***

## **CONCEITOS**

### **a. TOXICOLOGIA**

**Ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes da interação entre as substâncias químicas com o organismo.**

### **b. AGENTE TÓXICO= TOXICANTE**

**É a substância que ao interagir com o organismo provoca um efeito nocivo.**

### **c. XENOBIÓTICO (xenos=estranho)**

**Substância estranha ao organismo.**

### **d. VENENO**

**Denominação popular para agente tóxico.**

**\* atualmente: toxinas de origem animal**

# ***TOXICOLOGIA BÁSICA*** cont.

## **e.EFEITO NOCIVO**

**Quebra da homeostase orgânica, provocada pela interação entre a substância química e o organismo.**

## **f.INTOXICAÇÃO**

**Conjunto de sinais e sintomas que evidenciam o efeito nocivo. Evidências externas, clínicas e/ou mensuráveis.**

## **g.TOXICIDADE**

**Propriedade inerente da substância química em produzir o efeito nocivo ao interagir com o organismo.**

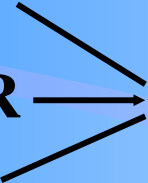
**Toxicidade  $\neq$  Risco**

# ***TOXICOLOGIA BÁSICA*** cont.

## **DIVISÃO**

- **TOXICOLOGIA ANALÍTICA**
- **TOXICOLOGIA MÉDICA**
- **TOXICOLOGIA EXPERIMENTAL**

## **FINALIDADES**

- **PREVENIR**
  - **DIAGNOSTICAR**
  - **TRATAR**
- 
- INTOXICAÇÕES**

## **ÁREAS DA TOXICOLOGIA**

**AMBIENTAL**

**OCUPACIONAL**

**SOCIAL**

**ALIMENTOS**

**MEDICAMENTOS**

# ***TOXICOLOGIA BÁSICA*** cont.

## **FASES DA INTOXICAÇÃO**

### **1. FASE DA EXPOSIÇÃO**

**Contato do toxicante com o organismo.**

### **2. FASE DA TOXICOCINÉTICA**

**Movimento do toxicante no organismo.**

### **3. FASE DA TOXICODINÂMICA**

**Interação de moléculas do toxicante com o órgão-alvo.**

### **4. FASE CLÍNICA**

**Manifestação de sinais e sintomas provocadas pelo toxicante.**

# I. FASE DA EXPOSIÇÃO

## Condições da exposição

- Dose
- Via de administração
- Duração e frequência da exposição
- Propriedades físico-químicas do toxicante:
  - lipossolubilidade
  - pKa da substância
  - volatilidade relacionada à pressão de vapor
  - tamanho e forma das partículas
- Susceptibilidade individual

# II- FASE DA TOXICOCINÉTICA

## 1. Absorção

### 1.1. Absorção pelo trato gastrointestinal

Fatores que interferem na absorção pelo TGI

- pKa da substância
  - pH do meio
- para ácidos e bases fracas

# II- FASE DA TOXICOCINÉTICA

## 1. Absorção

### Equação de Henderson-Hasselbach

*ácidos fracos*

$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{[\text{não ionizado}]}{[\text{ionizado}]}$$

*bases fracas*

$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{não ionizado}]}$$

# **II- FASE DA TOXICOCINÉTICA**

## **1. Absorção**

### **1.1. Absorção pelo trato gastrointestinal (*cont.*)**

- **presença de alimentos e motilidade intestinal**
- **presença de vilos e microvilos no intestino**
- **microflora intestinal**
- **concentração da substância**
- **circulação**
- **idade**
- **tamanho e forma molecular**

# **II- FASE DA TOXICOCINÉTICA**

## **1.2 Absorção pela via dérmica**

### **Fatores que interferem na absorção pela via dérmica**

- **LIGADOS À ÁREA EXPOSTA**
  - remoção da queratina
  - lesão
  - inflamação
  - abrasão
  - queimaduras
  - hiperemias
  - tamanho da área exposta e tempo de contato
  - vascularização e pilosidade

# **II- FASE DA TOXICOCINÉTICA**

## **1.2 Absorção pela via dérmica**

**Fatores que interferem na absorção  
pela via dérmica (*cont.*)**

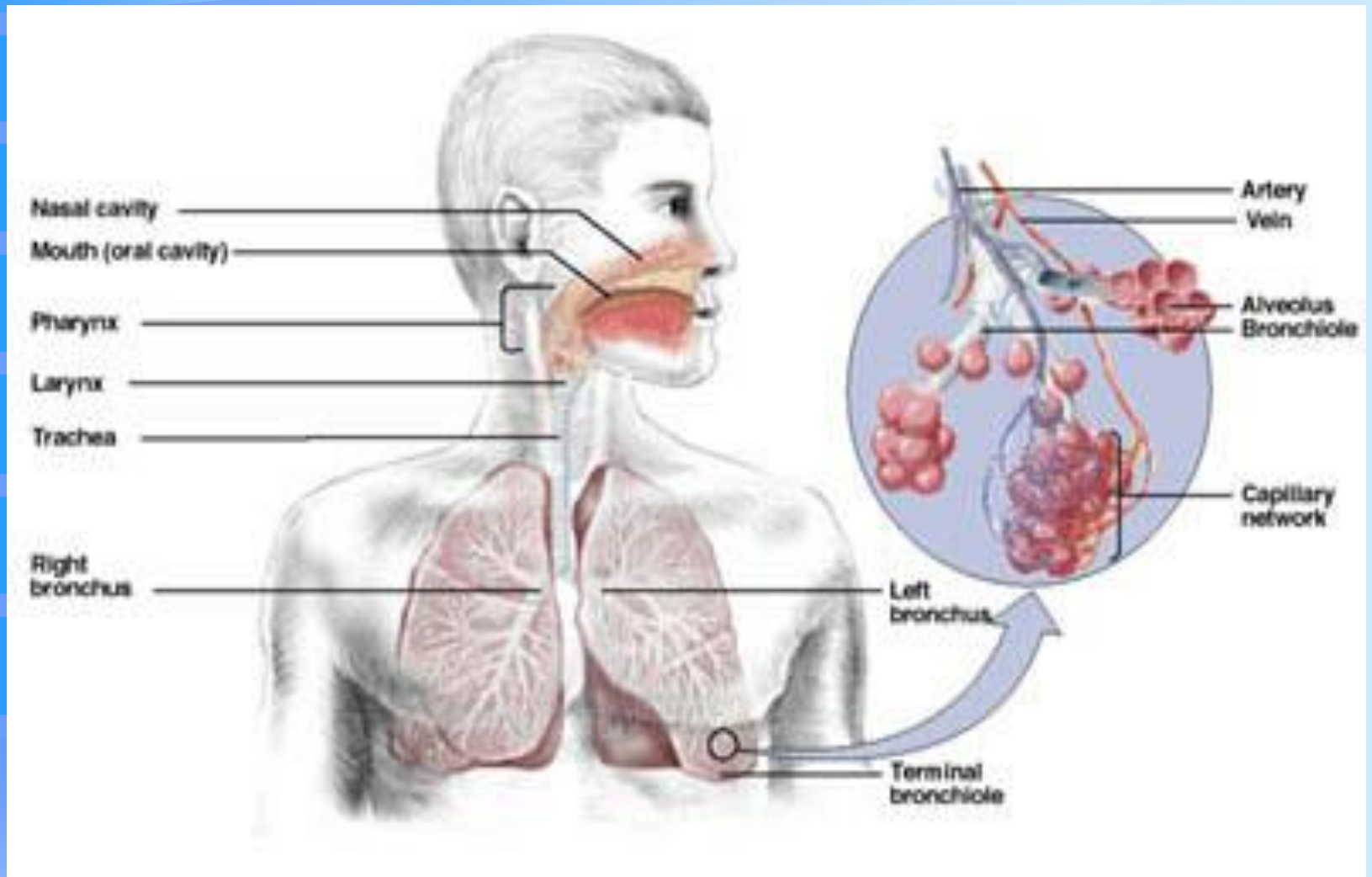
- **LIGADOS ÀS CONDIÇÕES DE TRABALHO**
- **LIGADOS AO AGENTE QUÍMICO**
- **LIGADOS À PRESENÇA DE OUTRAS  
SUBSTÂNCIAS**
  - vasoconstritores
  - detergentes
  - solventes

# II- FASE DA TOXICOCINÉTICA

## 1.3 Absorção pela via pulmonar

- Introdução de gases e vapores
- hidrossolubilidade/ lipossolubilidade
- concentração
- combinação química com elementos do sangue
- Introdução de material particulado

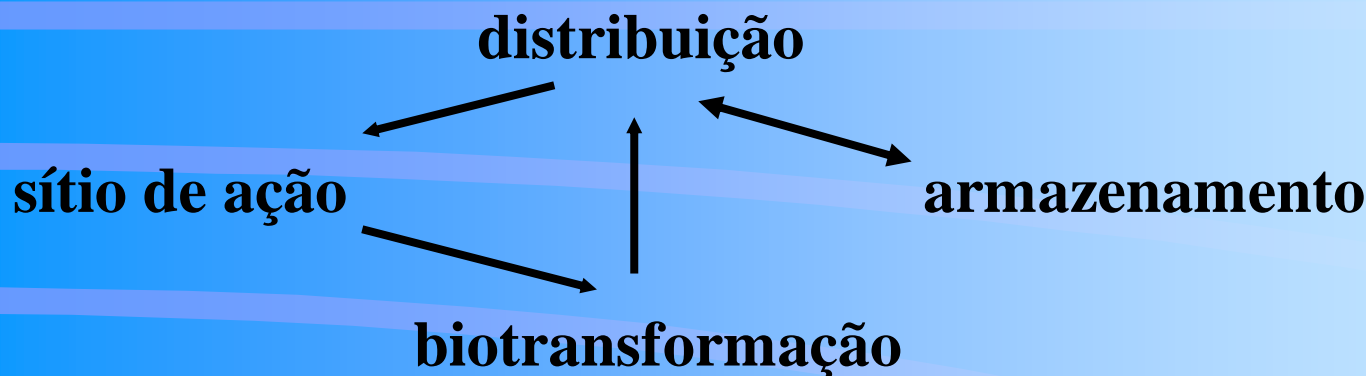
<i>tamanho</i>	<i>região/processo</i>	<i>remoção</i>
30-5 $\mu\text{m}$	nasofaríngea/ impactação	mucociliar
5-1 $\mu\text{m}$	traqueobronquial/ sedimentação	mucociliar
< 1 $\mu\text{m}$	alveolar/ difusão	macrófagos



## Sistema Respiratório

# II- FASE DA TOXICOCINÉTICA

## 2. Distribuição e armazenamento



- **FASE INICIAL: irrigação**
- **FASE FINAL: afinidade**

### • Fatores que favorecem uma distribuição desigual

- sequestração
- barreira hematoencefálica
- barreira placentária

$$VD = \frac{\text{carga corpórea}}{[ ] \text{ plasmática}}$$

# II- FASE DA TOXICOCINÉTICA

## **3. Biotransformação**

**“Conjunto de reações químicas, geralmente enzimáticas, cuja finalidade é alterar a estrutura da molécula do toxicante, de forma a facilitar sua eliminação pois, geralmente aumenta sua hidrossolubilidade”**

**Reações da fase I ( pré-sintéticas): oxidação, redução e hidrólise**

**Reações da fase II (sintéticas): conjugação com moléculas endógenas**

**Fatores que influenciam a biotransformação:**

- espécie e linhagem**
- idade e sexo**
- estado nutricional e patológico**
- presença de indutores ou inibidores enzimáticos**

# II- FASE DA TOXICOCINÉTICA

## **4. Eliminação**

### **4.1 Via renal**

- **produtos hidrossolúveis**

### **4.2 Via respiratória**

- **gases e vapores**

### **4.3 Via hepática e fecal**

- **efeito de primeira passagem**
- **reabsorção intestinal**

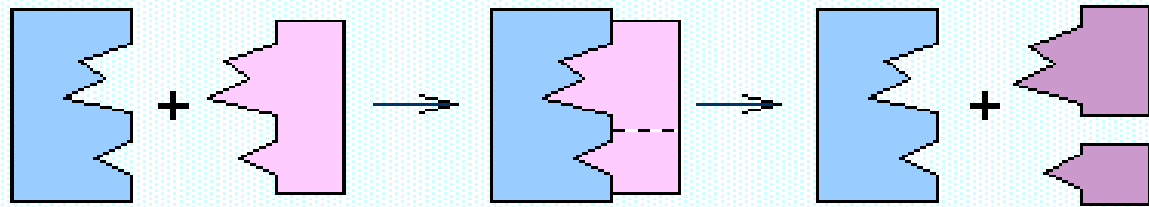
### **4.4 Outras vias**

**pêlos, unhas; secreção salivar; secreção sudorípara  
secreção lacrimal; secreção láctea**

# **III- FASE DA TOXICODINÂMICA**

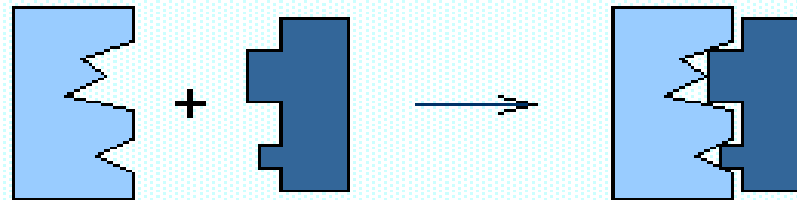
## **1. Exemplos de mecanismos de ação**

- **Interferência com sistema enzimáticos**
  - **inibição de enzimas**
  - **desacoplamento de reações bioquímicas**
  - **bloqueio na utilização de O<sub>2</sub>**
- **bloqueio da capacidade transportadora de O<sub>2</sub> da hemoglobina**
- **interferência no funcionamento do DNA e RNA**
- **lipoperoxidação**
- **interferência com o mecanismo de troca iônica na membrana neuronal**



Enzyme    Substrate    Enzyme-substrate complex    Enzyme    Products

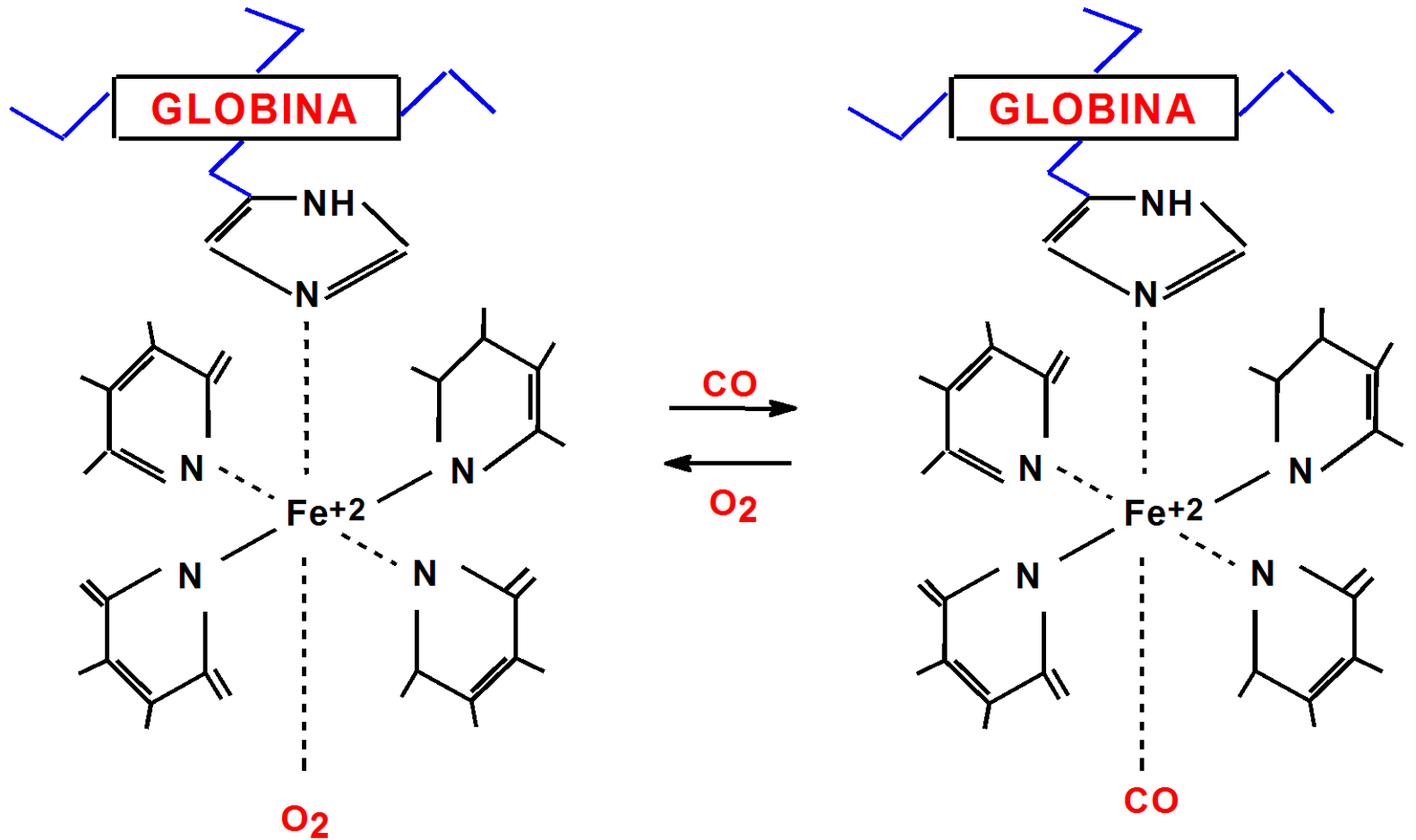
### Enzyme - substrate fit



Enzyme    Substance    Unable to form enzyme-substrate complex

### Incompatible Enzyme - substrate

**Afinidade enzima-substrato**



Ligação do monóxido de carbono (CO) nos grupamentos Heme da hemoglobina

# III- FASE DA TOXICODINÂMICA

## 2. Características dos efeitos tóxicos

- Intensidade
  - Tempo e frequência da exposição
  - Nível do sistema biológico
  - Tempo decorrido entre a exposição e o aparecimento do efeito
  - Reversibilidade
- 
- \* hipersensibilidade
  - \*\* idiosincrasia
  - \*\*\* tolerância/ resistência

# III- FASE DA TOXICODINÂMICA

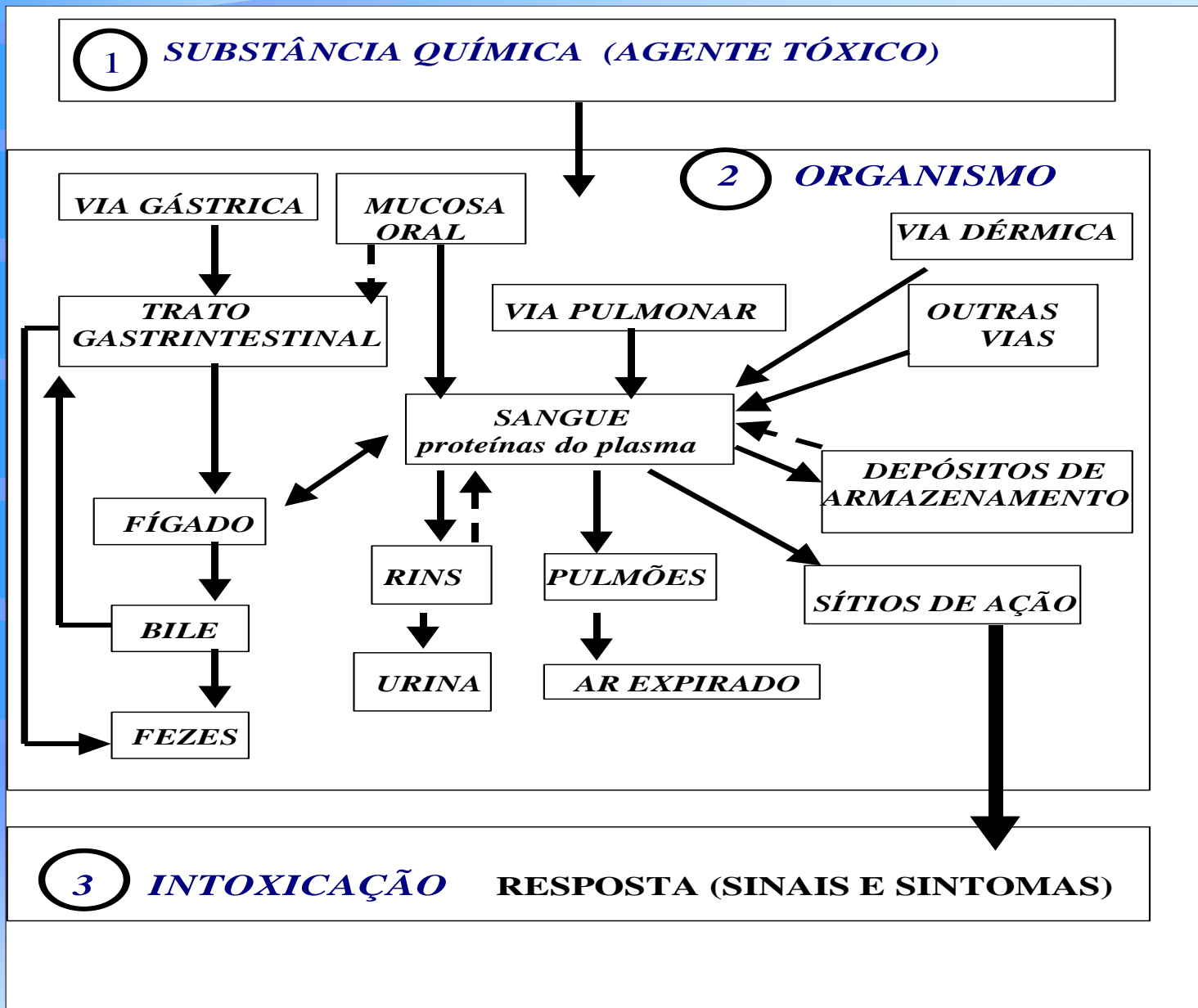
## 3. Interação entre os agentes tóxicos

**aditiva:  $2 + 2 = 4$**

**sinérgica:  $1 + 3 = 7$**

**potenciação:  $0 + 3 = 6$**

**antagonismo:  $3 + 1 = 2$**



ELEMENTOS BÁSICOS QUE ENVOLVEM A INTOXICAÇÃO

# EXERCÍCIO

Observe os dados: **INDIVÍDUO A**: trabalha no Laboratório *Toxanalysis* e se expõem ao tetracloreto de carbono (solvente). Desenvolveu após 20 anos de exposição danos hepáticos reversíveis. **INDIVÍDUO B**: trabalha no Laboratório *Toxanalysis* e no Laboratório *Orphila* se expõem ao tetracloreto de carbono + isopropanol (solvente). Desenvolveu após 20 anos de exposição danos hepáticos irreversíveis. **INDIVÍDUO C**: trabalha no Laboratório *Orphila* e se expõem ao isopropanol. Após 20 anos de exposição não desenvolveu nenhum tipo de dano hepático. **Explique o que ocorreu para que os três indivíduos apresentassem respostas diferentes frente a exposição aos solventes.**

# RESOLUÇÃO DO EXERCÍCIO

**INDIVÍDUO A:** trabalha no Laboratório *Toxanalysis* e se expõem ao tetracloreto de carbono (solvente). Desenvolveu após 20 anos de exposição danos hepáticos reversíveis.

Tetracloreto de carbono= efeito representado por 3

**INDIVÍDUO B:** trabalha no Laboratório *Toxanalysis* e no Laboratório *Orphila* se expõem ao tetracloreto de carbono + isopropanol (solvente). Desenvolveu após 20 anos de exposição danos hepáticos irreversíveis.

Tetracloreto de carbono (3) + isopropanol (0)= 7

**INDIVÍDUO C:** trabalha no Laboratório *Orphila* e se expõem ao isopropanol. Após 20 anos de exposição não desenvolveu nenhum tipo de dano hepático.

Isopropanol= 0 (para danos hepáticos)

INTERAÇÃO DO TIPO POTENCIAÇÃO DE EFEITOS