

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

1. INTRODUÇÃO

"TODA SUBSTÂNCIA, SEGUNDO A TOXICOLOGIA PODE SER CONSIDERADA UM AGENTE TÓXICO, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÃO."

A AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE COMPREENDE A ANÁLISE DE DADOS TOXICOLÓGICOS DE UMA SUBSTÂNCIA OU UM COMPOSTO QUÍMICO COM O OBJETIVO DE CLASSIFICÁ-LO TOXICOLOGICAMENTE E, AO MESMO TEMPO, FORNECER INFORMAÇÃO A RESPEITO DA FORMA CONCRETA DE SEU EMPREGO, BEM COM MEDIDAS PREVENTIVAS E CURATIVAS QUANDO DO USO INADEQUADO.

AValiação DA TOXICIDADE *cont.*

Parâmetros determinados na avaliação da toxicidade

- curva dose/resposta
- estudos de toxicidade aguda/ subcrônica e crônica
- estudos de mutagênese e carcinogênese/ estudos de reprodução e teratogênese
- estudos de toxicocinética
- estudos epidemiológicos
- extrapolação para o homem (fatores de segurança)

-
-
-

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

Estabelecer o risco= probabilidade do efeito nocivo ocorrer sob determinadas condições

RISCO= Toxicidade x Condições de Exposição

• • • AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

Fatores que influem na toxicidade

- a. relacionados ao agente tóxico
- b. relacionados à exposição
- c. inerentes ao organismo
- d. ambientais

AValiação DA TOXICIDADE *cont.*

2. *RELAÇÃO DOSE/EFEITO E DOSE/ RESPOSTA*

- efeito: alteração biológica

- resposta: proporção de uma população que manifesta um efeito definido

Relação dose/efeito e dose/ resposta - suposições:

a. interação do agente com um sítio molecular ou receptor

b. grau do efeito tem relação com a concentração do agente no sítio

c. a concentração no sítio está relacionada com a dose administrada

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

3. TIPOS DE TESTES TOXICOLÓGICOS

3.1 Informações preliminares

- caracterização química da substância
- grau de impurezas
- determinação das propriedades físico-químicas da substância
- estimar possíveis níveis de exposição pela população

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

3.2 Estudos de toxicidade aguda

Toxicidade aguda: efeitos que ocorrem dentro de um período curto, após a administração de uma dose única ou doses múltiplas, dentro de 24 horas

- caracterização da relação dose/resposta que conduz ao cálculo da DL_{50} ou CL_{50} , no caso de inalação
- órgãos-alvo, reversibilidade do efeito e mecanismo de ação
- avaliações clínicas e testes macroscópicos e microscópicos em várias espécies e linhagens, em ambos sexos

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

CLASSIFICAÇÃO DA TOXICIDADE (segundo KLASSEN & DOULL, 1990)

CLASSIFICAÇÃO

DL

provável para humanos

praticamente atóxico

> 15 g/Kg

ligeiramente tóxico

5-15 g/Kg

moderadamente tóxico

0,5-5 g/Kg

muito tóxico

0,05- 0,5 g/Kg

extremamente tóxico

0,005-0,05 g/Kg

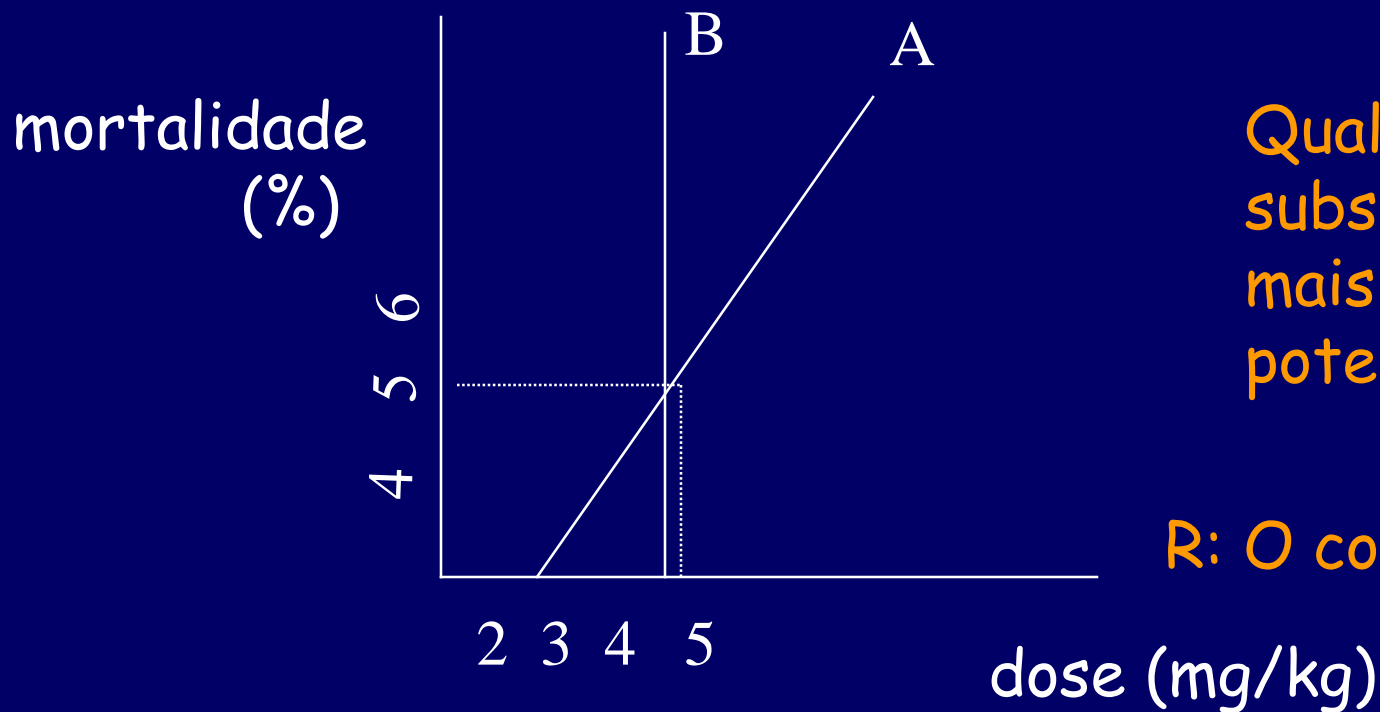
supertóxico

< 0,005 g/Kg

Tabela-Valores de DL₅₀ aguda aproximada para algumas substâncias potencialmente tóxicas

SUBSTÂNCIAS	DL₅₀ ratos machos mg/kg (via oral)
-ETANOL	7000
-CLORETO DE SÓDIO	3000
-SULFATO CÚPRICO	1500
-DDT	100
-NICOTINA	60
-TETRODOTOXINA	0,02
-DIOXINA (TCDD)	0,02

Comparação de toxicidade entre dois compostos



Qual a substância mais potente?

R: O composto A

AValiação DA TOXICIDADE *cont.*

3.3 Estudos de toxicidade sub-crônica

- exposições repetidas, de 21 a 90 dias
 - dose de não efeito observável
 - identificação e caracterização dos órgãos afetados após exposições repetidas
 - reversibilidade do efeito
 - observação dos animais quanto às modificações comportamentais e fisiológicas
 - avaliações bioquímicas e hematológicas
 - avaliações anátomo-patológicas
- * grupo controle

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

3.4 Estudos de toxicidade crônica

- período de vida normal do animal
 - carcinogênese (dose)
 - 2 espécies- 50 animais por dose e sexo
 - avaliações rigorosas dos animais
- * testes longos que sofrem a influência de variáveis críticas:
escolha da espécie animal e da dose

AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE *cont.*

3.5 Estudos de mutagênese

Mutagênese: modificação no material genético da célula, podendo levar ao desenvolvimento de anormalidades e à morte

- identificar agentes com potencial mutagênico
- dose que induz ao dano genético
- Testes de Ames, micronúcleo, aberrações cromossômicas

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

3.6 Estudos de reprodução e teratogênese

- exposição durante a espermogênese e maturação; acasalamento

- observação de ocorrências peri e pós natal

- avaliação da capacidade de atravessar a barreira placentária

- * cuidados: tendência ao canibalismo

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

3.7 Estudos de toxicocinética

- absorção, distribuição e eliminação da substância
- produtos de biotransformação
- sistemas enzimáticos e sua quantidade
- * diferenças e similaridades na extrapolação para o homem

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *cont.*

3.8 Estudos de ecotoxicidade

- interação entre os agentes
- condições climáticas
- monitorização ambiental e biológica (em várias espécies)

3.9 Outros estudos

- efeitos locais sobre a pele e os olhos
- testes de sensibilização cutânea

ESTÁGIOS DA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

METODOLOGIA
TOXICOLÓGICA

ENSAIOS
TOXICOLÓGICOS

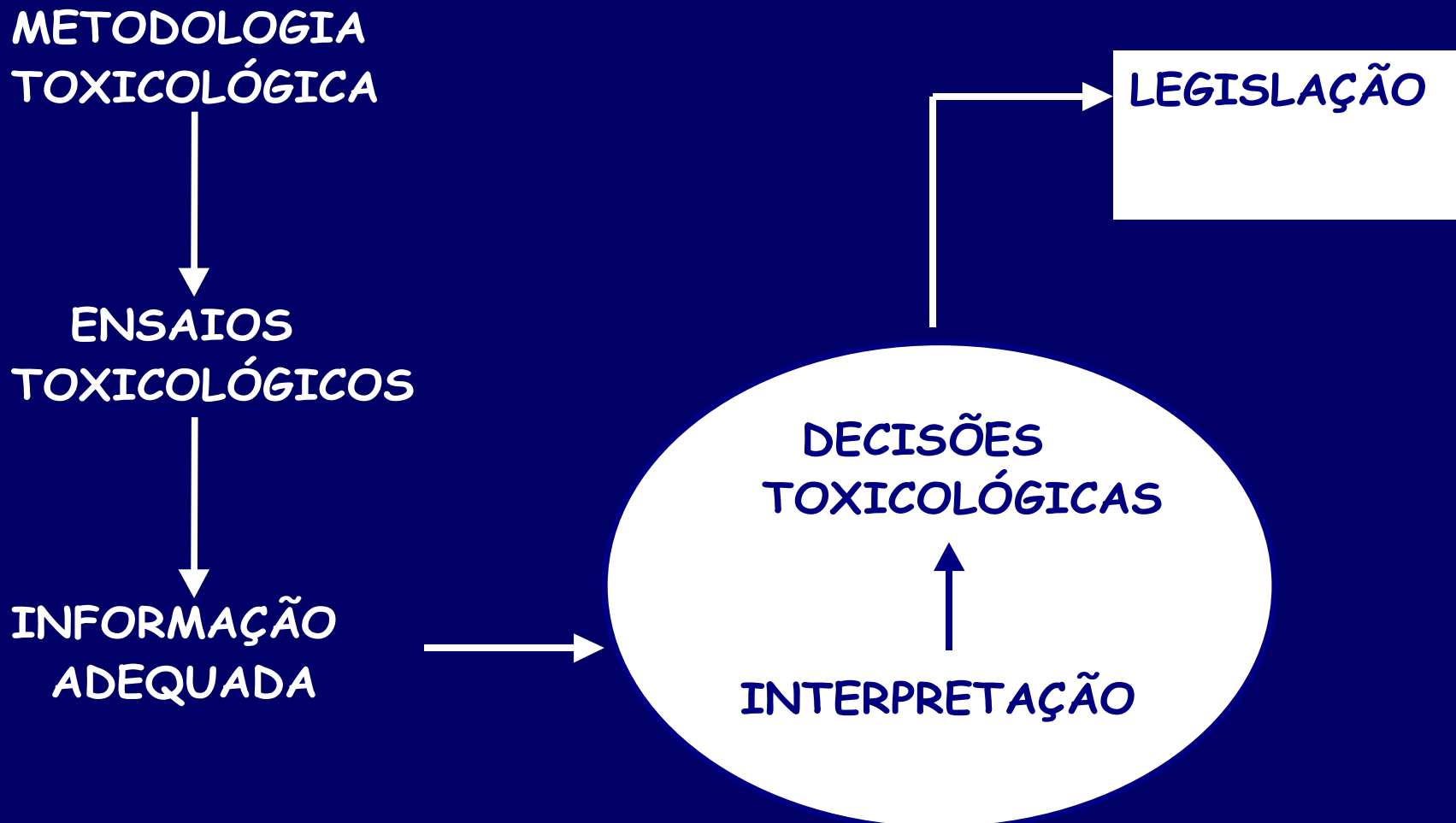
INFORMAÇÃO
ADEQUADA

LEGISLAÇÃO

DECISÕES
TOXICOLÓGICAS

↑

INTERPRETAÇÃO



AValiação DA TOXICIDADE *cont.*

EXERCÍCIO

Observe somente a dose letal e a pressão de vapor de dois compostos, para responder às questões abaixo:

DL₅₀ A = 10 mg/Kg e Pressão de vapor A = 95 mmHg

DL₅₀ B = 2 mg/Kg e Pressão de vapor B = 40 mmHg

a. Qual a substância de *maior toxicidade* aguda?
Justifique.

b. Na exposição aos dois agentes, qual deles tem maior probabilidade de ser mais tóxico?

AValiação DA TOXICIDADE *cont.*

RESOLUÇÃO DO EXERCÍCIO

$DL_{50} A = 10 \text{ mg/Kg}$ e $PV A = 95 \text{ mmHg}$

$DL_{50} B = 2 \text{ mg/Kg}$ e $PV B = 40 \text{ mmHg}$

Resposta do item a:

B é a SQ de maior toxicidade aguda porque tem menor DL_{50} .

Resposta do item b:

Na exposição simultânea aos dois agentes, a SQ A tem maior probabilidade de ser o mais tóxico, porque é mais volátil, devido a sua maior PV.