

A pattern of overlapping, rounded rectangular shapes in various shades of green, resembling a microscopic view of cells or a grid, located in the top-left corner of the page.

tics

A

Fundamentos de Toxicologia

**Unidade A
Toxicologia Ambiental**

1. FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA

REVISÃO DE CONCEITOS BÁSICOS

Os seres vivos

No passado, a ciência acreditou que os seres vivos criados por Deus permaneciam imutáveis ao longo de sua vida. Esta concepção ficou conhecida como Teoria Fixista. Essas ideias influenciaram o pensamento científico por um longo período. A partir do final do século XVIII, com os avanços da geologia e da paleontologia, as ideias fixistas começaram a ser questionadas. Na Inglaterra, com a expansão ferroviária e a extração mineral, a geologia avança e aprofunda seus conhecimentos com novos achados fósseis que surgem das escavações promovidas pela extração mineral.

Esses achados fósseis trouxeram evidências sobre a diversidade e alterações dos grupos de seres vivos, propondo novas explicações para o problema da história geológica da Terra, contrapondo-se ao fixismo.

As ideias evolucionistas se fortalecem como uma nova explicação para a origem da vida.

Mesmo assim, com o achado de fósseis marinhos nas rochas das montanhas, os defensores do fixismo lançaram a hipótese de que os achados eram restos de criaturas mortas durante o Dilúvio Universal, pois segundo a Bíblia, nesse período, as águas cobriram totalmente os picos das montanhas.

A ideia criacionista, entretanto, não foi aceita por todos, e pouco a pouco, a interpretação literal do livro do Gênesis, mesmo tendo uma forte influência sobre o pensamento humano, teve que dar lugar a sede de conhecimento, buscando uma nova compreensão da história da vida na Terra.

As teorias que explicam a origem do universo e da vida são, sem dúvida, um antigo dilema na história da filosofia científica. De um lado, o universo e todos os seres vivos teriam sido criados por ato direto e especial de Deus; por outro lado, teriam surgido por acaso e se desenvolvido pelos mecanismos naturais da evolução que teria produzido a fabulosa variedade dos seres vivos atuais. Enfim, são muitas as teorias que explicam o processo de criação e evolução dos seres vivos.

Você pode estar se perguntando por que demoramos tanto tempo para aceitar as evidências acerca dos fatos que auxiliam no entendimento sobre a evolução dos seres vivos.

Hobsbawm, em seu livro “A Era das Revoluções”, discorre acerca da influência das pressões político-sociais, sobre a produção científica. Questiona ele: “quais seriam as consequências das ideias evolucionistas para a estabilidade político-social defendida e apregoada pela Igreja em nome da Providência Divina?” (2001, p. 312).

As pressões políticas acabavam favorecendo a divulgação, ao público, dessa nova teoria. Mas havia, por parte de alguns setores da sociedade, resistência às ideias evolucionistas e preocupação com as consequências desastrosas que poderiam ocasionar um caos social.

Sob a influência da ideia criacionista, a hierarquia social e a distribuição de bens mantinham-se estáveis

e inquestionáveis, pois o servo acreditava que sua posição social era dada por Deus. A maioria da população passava a vida sem lutar para mudar sua condição social.

Essa condição favorecia alguns grupos que mantinham a maioria da população num regime de servidão. Sua riqueza jamais seria questionada, pois foi dádiva divina, merecimento.

Parada Obrigatória

Assista ao vídeo “Células Vivas” disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/16971>

Evolução

As ideias evolucionistas estavam presentes mesmo antes da Teoria Evolucionista se consolidar. Já no século VI a.C., a hipótese da evolução da vida na Terra havia sido apresentada por alguns filósofos gregos, como: Tales, Anaximandro e Empédocles. Passados aproximadamente 25 séculos, no século XIX, os novos conhecimentos sobre a difusão dos organismos no tempo e no espaço geológico reacenderam o interesse e a discussão sobre evolução dos seres vivos na Terra.

Em 1859, o naturalista inglês Charles Darwin (1809 - 1882), estimulado pelas ideias evolucionistas presentes no contexto histórico e social da época, coleta e estuda seres vivos e fósseis durante sua viagem ao redor do mundo, publicando o livro “A origem das espécies”, dez anos após o seu retorno, no qual expôs a sua explicação sobre a Teoria da Evolução das Espécies. Em poucas palavras, essa teoria afirma que as espécies atuais são descendentes de outras que viveram no passado e que ambas possuem ancestrais comuns. Quanto aos seres humanos, a teoria afirma, por exemplo, que nós e os chimpanzés pertencemos, hoje, a espécies obviamente diferentes, mas nossos antepassados, há milhões de anos, pertenceram à mesma espécie.

Atualmente, estudos sobre a teoria da evolução baseiam-se na reconstrução da história evolutiva, agregando as evidências fósseis aos estudos da anatomia, embriologia, fisiologia comparada e genética dos organismos, buscando relações filogenéticas: quanto maior a afinidade entre duas espécies, maior a probabilidade de terem um ancestral comum.

Saiba Mais

Para saber mais sobre a evolução, acesse

<http://www.planetabio.com/evolucionistas.html>

Onde começa a história evolutiva da vida?

Com o advento da evolução, os cientistas passaram a acreditar que todos os seres vivos existentes na Terra tiveram origem comum, a partir de uma única célula, há aproximadamente, 3,5 bilhões de anos. Essa célula, segundo a teoria evolutiva, seria simples, porém, muito semelhante àquelas que conhecemos hoje e que formam os seres procariontes e eucariontes. Somente 2,5 bilhões de anos após o surgimento dos organismos procariontes, o processo evolutivo daria origem aos primeiros seres eucariontes mais

complexos quanto à organização celular.

A diversidade de seres vivos do planeta

Sabemos que a diversidade dos seres vivos do nosso planeta se manifesta em todos os níveis de organização – da célula aos ecossistemas – e diz respeito a todas as espécies vegetais, animais e aos microrganismos. A variedade desses seres é fundamental para que eles possam enfrentar as modificações ambientais. Quanto maior a diversidade, maior a opção de respostas da natureza, pois a distribuição dos seres vivos no planeta não é homogênea, nem estática.

É sabido que as formas de vida, inclusive a do homem, não foram sempre assim como conhecemos hoje. Desde que a vida surgiu no planeta Terra vem sofrendo modificações, sejam elas provocadas pelo meio externo ou pelo meio interno (pH do citoplasma, herança genética, entre outros fatores).

Os biólogos avaliam que, desde o surgimento da vida, existiram de 100 a 250 milhões de espécies, 90% das quais já desapareceram por completo. Essa diversidade biológica tem sua origem na variabilidade genética e nos processos de adaptação, que permitem aos seres vivos responder à enorme variedade de estímulos do ambiente.

Como o ambiente e as situações impostas aos seres vivos, mudam continuamente, novas adaptações aconteceram e continuam acontecendo. As espécies que não são bem sucedidas entram em extinção (seleção natural). Entretanto, o caráter evolutivo não está restrito aos seres vivos, mas ao próprio meio, que também está sujeito à ação destes seres.

Atualmente, são conhecidos entre o total de organismos, como animais, plantas, fungos e microrganismos, aproximadamente 1.700.000 espécies, mas os cientistas estimam que existam mais de 10 milhões de organismos ainda por descobrir e que, infelizmente, muitos deles desaparecerão antes que o homem possa conhecê-los.

Biomoléculas

As biomoléculas são compostos químicos sintetizados por seres vivos, que participam da estrutura e do funcionamento da matéria viva. São, na sua maioria, compostos orgânicos, cujas massas são formadas em 97% de C, H, O e N (carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio), ou seja, são as proteínas, glicídios, lipídios, DNA e etc. O elemento principal é o carbono, pois é capaz de formar quatro ligações.

Em percentagem de peso seco da célula temos: carbono 50 a 60%; oxigênio 25 a 30%; nitrogênio 8 a 10%; hidrogênio 3 a 5 %. Muitas biomoléculas são assimétricas, ou seja, possuem centros quirais, átomos de carbono com quatro ligantes diferentes.

Dentre as principais biomoléculas, temos:

Água:

É a principal biomolécula, responsável por 70% do peso total de uma célula; desempenha um papel fundamental na definição de suas estruturas e funções e é o fator primário de definição das complexas estruturas espaciais das macromoléculas.

Macromoléculas:

São biomoléculas de alto peso molecular, muito grandes e quase sempre de estrutura química e espacial

muito complexas. São sempre formadas a partir de “unidades fundamentais”, moléculas menores e muito mais simples, que funcionam como matéria prima para a construção das macromoléculas.

Proteínas:

Constituem a maior fração da matéria viva; são as macromoléculas mais complexas; possuem inúmeras funções na célula.

Ácidos nucleicos:

São as maiores macromoléculas da célula; são os responsáveis pelo armazenamento e transmissão da informação genética.

Carboidratos:

São os principais combustíveis celulares; possuem também função estrutural e participam dos processos de reconhecimento celular.

Lipídios:

Formam nossa principal fonte de armazenamento de energia, assim como desempenham importante função na estrutura das membranas biológicas; são biomoléculas hidrofóbicas.

Muitas vezes, a estrutura ou a função de uma biomolécula depende de suas características de afinidade com a água, são elas: moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas e anfipáticas.

A célula

As células estão presentes na formação e no funcionamento dos seres vivos e, essas células são formadas por pequenas unidades chamadas moléculas.

Na célula, encontram-se presentes, aproximadamente, 30 elementos químicos, sendo o carbono (C), o hidrogênio (H), o oxigênio (O) e o nitrogênio (N), os principais. O carbono é encontrado nas análises de amostras de todos os organismos vivos. Ele tem a possibilidade de formar quatro ligações simples, ou ainda, ligações duplas e triplas, sempre procurando adquirir a estabilidade química, isto é, a última camada com a configuração eletrônica semelhante a dos gases nobres.

Leitura

Animação sobre bioquímica, acesse:

<http://www.planetabio.com/bioquimica.html>

Nas células, o carbono é o único átomo com capacidade de formar longas cadeias com ligações covalentes entre si, constituindo estruturas complexas com forte estabilidade química, como as proteínas. Além das proteínas, o átomo de carbono (C) também participa na composição química das moléculas dos carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos.

Os ácidos nucleicos (DNA e RNA), conhecidos como moléculas da “vida”, são formados basicamente pelo elemento químico carbono (C), sendo assim, do ponto de vista biológico, o carbono passa a ter importância fundamental.

Da mesma forma que seu corpo é formado por vários órgãos e cada órgão possui uma função específica, as células também têm suas organelas com suas respectivas funções. A maioria dessas organelas só pode ser visualizada ao microscópio eletrônico, devido ao seu tamanho muito reduzido. Ao olhar a célula de fora para dentro, podemos fazer algumas comparações:

Sabemos que nosso corpo tem uma capa protetora que é a epiderme. A célula também tem a sua proteção que é a membrana plasmática. Além da função proteção, a membrana plasmática controla a entrada ou saída de substâncias na célula.

Leitura

Animação sobre a membrana plasmática, acesse:

<http://www.planetabio.com/membrana%20celular.html>

Uma grande fração da energia produzida pelo organismo humano inicia por meio dos processos respiratórios, cujos principais órgãos são os pulmões. Na célula, a produção de energia é tarefa realizada pelas mitocôndrias. Mas para realizar sua tarefa, as mitocôndrias dependem do nariz. Sabe por quê?

Porque grande parte da energia produzida no organismo humano está relacionada ao oxigênio inspirado nos processos respiratórios. Ao chegar aos pulmões, o oxigênio é absorvido através da circulação e chega às células, onde participa dos processos metabólicos de combustão.

Agora, vamos lembrar de sua última refeição... O que aconteceu com o alimento que você ingeriu?

Num rápido pensar, você deve ter respondido que eles foram digeridos no estômago. No interior celular, um processo semelhante é realizado pelos lisossomos. Assim como o estômago, eles também contêm enzimas digestivas. A desintoxicação de seu organismo é realizada pelo fígado, os peroxissomos desempenham papel semelhante no interior das células. Como é realizado o transporte de substâncias em seu organismo?

Se você respondeu que é por meio dos vasos sanguíneos, parabéns! Você acertou. Na célula, essa função é executada por meio de redes de canais membranosos, semelhantes a labirintos, denominados retículo endoplasmático granuloso. Em determinadas regiões desses canais, encontram-se pequenos grânulos responsáveis pela fabricação das proteínas – os ribossomos. Esses grânulos também podem ser encontrados espalhados no citoplasma celular.

Entre o retículo endoplasmático e a membrana plasmática, encontra-se outra organela, o complexo golgiense. Essa organela participa do processo de transporte e armazenamento de substâncias produzidas pela célula.

O núcleo celular é uma parte da célula que contém, em seu interior, um material especial – os cromossomos. Esses cromossomos são formados por moléculas chamadas ácidos desoxirribonucleicos (DNA). A célula, integrando as ações de todas as suas organelas, realiza em microescala todas as funções essenciais à vida e, assim como os organismos vivos, ela se inter-relaciona funcionalmente com as outras. Caso essas inter-relações não sejam estabelecidas de forma harmoniosa, pode ocorrer um desequilíbrio, principalmente

no processo de divisão celular, o que favorece a formação de tumores, geralmente malignos – o câncer.

Leitura

Animação sobre o núcleo, acesse:

<http://www.planetabio.com/nucleo.html>

O câncer pode surgir de uma única célula que, pela ação de fatores diversos, sofre mutação, multiplica-se por mitose e suas descendentes mantêm essa mutação, desencadeando um processo que pode dar origem a células cancerosas. Essas células passam a dividir-se rapidamente, modificando seu mecanismo funcional. Elas tendem a ser agressivas, incontroláveis, o que determina o crescimento rápido de um tecido com características diferentes das quais lhe deram origem. Tais células podem invadir outros tecidos e órgãos, espalhando-se pelo corpo.

Os Tecidos

Os tecidos são formados por células especializadas, semelhantes ou diferentes entre si e que desempenham funções específicas. Em um tecido as células estão muito bem associadas, não possuem meios para se manterem vivas isoladas e trabalham juntas para a execução de uma mesma tarefa.

Tecidos Animais

Tecido Epitelial

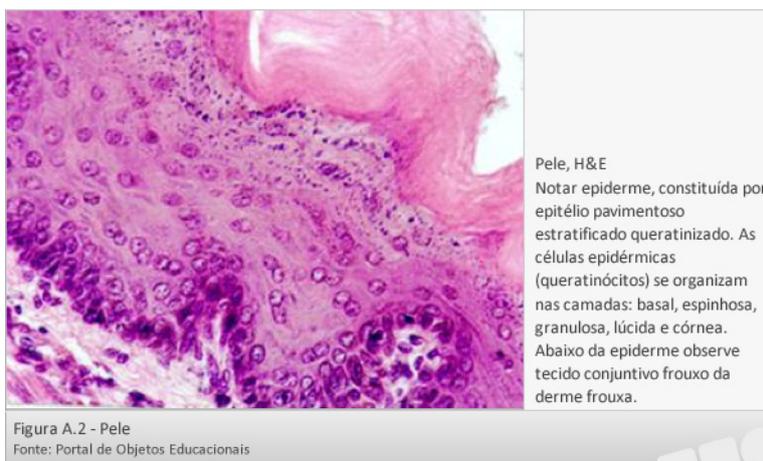
- Formado por células justapostas, achatadas, cúbicas ou cilíndricas.
- Possui pouca ou nenhuma substância intercelular (matriz extracelular).
- Apresenta as funções de revestimento, sensorial, secreção.

Fazem parte do tecido epitelial: epiderme, parede interna do nariz e da boca, glândulas salivares, revestimento interno dos vasos sanguíneos e do sistema urogenital, revestimento interno das vias respiratórias e do tubo digestivo.



A pele é formada por células do tecido epitelial. Esta afirmação está correta? A afirmação está em parte

correta, porque a pele é formada pela epiderme (tecidos epitelial) e pela derme (tecido conjuntivo). Na pele encontramos também a queratina, que impermeabiliza a superfície da pele.



Tecido Conjuntivo

- Apresenta células bastante variadas quanto à forma e função.
- Apresenta elevada quantidade de substância intercelular.
- É um tecido com diversas especializações.
- Possui função de preenchimento, sustentação e transporte de substâncias.
- Possui dois tipos de fibras proteicas: colágenas e elásticas.

As fibras colágenas são formadas pelo colágeno (proteína), possuem alta resistência à tração e coloração esbranquiçada. O colágeno é a proteína mais abundante no corpo.

As fibras elásticas são formadas pela proteína elastina, elas são dotadas de elasticidade, cedem à tração e possuem cor amarelada.

As células encontradas no tecido conjuntivo são:

- fibroblastos: síntese de colágeno
- macrófago: fagocitose e pinocitose
- mastócito: reações alérgicas
- plasmócito: produção de anticorpos

Ainda temos os tecidos conjuntivos cartilaginoso, adiposo, ósseo e sanguíneo.

Saiba Mais

Para saber mais sobre a o tecido conjuntivo adiposo assista a animação:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/2649>

Tecido Muscular

- Tecido muscular liso: formado por células fusiformes e mononucleadas, não possui estrias transversais, possui contração lenta e involuntária e está presente no intestino, bexiga, útero e parede dos vasos sanguíneos.



- Tecido muscular estriado esquelético: a maior quantidade dele encontra-se preso ao esqueleto por meio dos tendões, possui contração forte, rápida, descontínua e voluntária; é formado por células multinucleadas, cilíndricas e muito longas e as células possuem estrias transversais.
- Tecido muscular estriado cardíaco: formado por células longas cilíndricas e estriadas; possui contração rápida, forte, involuntária e contínua.

Tecido Nervoso

- Possui um formato estrelado cuja célula básica é o neurônio, é longa e capaz de transmitir impulsos nervosos.
- É encontrado no cérebro, medula espinhal e nos nervos que percorrem o corpo.
- Está em contato com os músculos regulando o seu funcionamento.

Leitura

Animação sobre o núcleo, acesse:

<http://www.planetabio.com/histologia.html>

Referências

Vários autores. **Biologia: Ensino Médio**. 2a Ed. Curitiba: SEED-PR, 2006.

Ministério da Educação. **Portal de Objetos Educacionais**. Disponível em: <<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/>>

Imagem A.1: Disponível em: <<http://acd.ufrj.br/labnac/figura4.htm>>

Imagem A.2: Disponível em: <<http://acd.ufrj.br/labnac/figura13.htm>>

Imagem A.3: Disponível em: <<http://acd.ufrj.br/labnac/figura14.htm>>

2.HISTÓRIA DA TOXICOLOGIA

A história da Toxicologia acompanha a própria história da civilização, pois, desde a época mais remota, o homem possuía conhecimento sobre os efeitos tóxicos de venenos animais e de uma variedade de plantas tóxicas. Assim, apesar da falta de registros nos primórdios da humanidade, a Toxicologia é uma das ciências práticas mais antigas. O poder aniquilador de venenos era frequentemente utilizado como instrumento de caça ou como arma contra os inimigos.

Os primeiros manuscritos encontrados relacionados com a Toxicologia são os papiros de Smith e de Ebers. Descoberto pelo egiptólogo e novelista alemão George Maurice Ebers, em 1873, o papiro de Ebers se encontra na Universitäts Bibliothek de Leipzig, Alemanha. Ele é um pergaminho que compila os textos médicos mais antigos que se conhece, datado de cerca de 1550 a.C. Foi descoberto próximo à câmara mortuária de Ramsés e contém 800 fórmulas mágicas, remédios feitos à base de plantas e algumas outras substâncias com propriedades de veneno. As propriedades medicinais da romã, por exemplo, conhecidas desde a Antiguidade, são descritas nesse documento, além do efeito de várias outras substâncias vegetais e minerais como a cicuta, ópio, chumbo, antimônio, etc.

Hippocrates (460-364 a. C.), Theophrastus (370-287 a. C.), Dioscorides (40-90 d. C.), entre outros, contribuíram muito para a identificação de novos agentes tóxicos terapêuticos.

Na antiguidade, o veneno foi muito utilizado com fins políticos. Provavelmente, o caso mais conhecido do uso de veneno em execuções do estado foi o de Sócrates (470-399 a. C.), condenado à morte pela ingestão de extrato de cicuta.

A primeira classificação de venenos, em animais, vegetais e minerais, se deve a Dioscorides, médico grego que trabalhava na corte do imperador romano Nero. O ópio, a cicuta, o acônito e os digitalis estavam entre os agentes tóxicos obtidos do reino vegetal, enquanto os venenos de víboras, sapos e salamandras representavam os agentes do reino animal. Entre as substâncias de origem mineral citavam-se o arsênio, o chumbo, o cobre e o antimônio. Dioscorides recomendava o uso de eméticos em caso de envenenamento e as ventosas nas picadas de cobras.

Em Roma, o uso indiscriminado de venenos ganhou proporções epidêmicas durante o século IV a.C. e este uso em larga escala prosseguiu até que Sulla elaborou a Lex Cornelia (cerca de 82 a.C.), que parece ter sido a primeira lei para punir os envenenadores.

A Toxicologia evoluiu lentamente e mesmo nos séculos XVII e XVIII os métodos de estudo eram muito empíricos.

As pedras preciosas eram tidas como excelentes antídotos. Às pedras de maior valor era atribuído maior efeito curativo. Assim, a ametista era indicada para intoxicações por bebidas alcoólicas e o topázio na prevenção da morte súbita.

Durante o obscurantismo científico da Idade Média e até os primórdios do Renascimento, os envenenamentos eram aceitos pela sociedade europeia como risco “normal” da vida cotidiana. Entretanto, alguns conhecimentos científicos em toxicologia foram gerados pelos árabes. Assim, a medicina árabe desenvolveu métodos químicos – destilação, sublimação e cristalização – para preparação de extratos medicamentosos, aplicados também aos venenos.

César e Lucrecia Bórgia (1475-1507 e 1480-1519, respectivamente), filhos ilegítimos do Papa Alexandre VI que morreu ao engolir, por engano, um veneno que ele e o filho César prepararam para outras

pessoas, foram acusados de simonia (tráfico de coisas sagradas ou espirituais, tais como sacramentos, dignidades, benefícios eclesiásticos etc.), luxúria, incesto e outras perversões, além de envenenamentos, fratricídios e uma insaciável sede de poder. Os Bórgia alimentaram as piores histórias sobre o papado da Renascença. Seu veneno chamado “La Cantarella” tem sua composição desconhecida até hoje, provavelmente, continha cobre, arsênico e fósforo bruto. Lucrecia Bórgia teria sido envenenada por um de seus filhos.

Leitura

Tinta usada por D. Maria I continha elementos tóxicos”, disponível em:

<http://www.tvciencia.pt/tvccie/pagcie/tvccie05.asp?codcie=50017>

Foi Paracelsus quem representou um grande marco da Toxicologia, separando esta ciência em antiga e moderna. Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim, o Paracelsus (1493 - 1541), foi médico, filósofo, alquimista iatroquímico, astrólogo e segundo alguns, charlatão, nascido em Eisnsiedeln, cantão suíço, que revolucionou a medicina de seu tempo ao antecipar a homeopatia e o uso da química no tratamento médico. Formou-se em Medicina em Viena, doutorou-se em Ferrara e adotou o nome de Paracelso, que significa “superior a Celso” (Aulo Cornélio Celso, famoso médico romano do século I). Viajou pela Europa personificando uma transição viva entre a antiga Arte, no sentido alquímico, astrológico e cabalístico obediente tão só aos princípios hipocráticos e galênicos, e a nova Medicina, que trazia novos métodos e novos ensinamentos decorrentes de notáveis descobertas que se processavam em todos os setores da patologia, da terapêutica, da cirurgia, da farmácia e das ciências físico-químicas. Entre outras realizações, introduziu do conceito de doença na Medicina, empregou o método experimental, introduziu o ópio, o mercúrio, o óxido de zinco e outros preparados químicos na terapêutica.

O século XX caracterizou-se pelo grande avanço tecnológico no campo da síntese química. Milhares de novos compostos foram sintetizados para diversos fins, tais como farmacêuticos, alimentares e agrícolas. O contato do homem com esses agentes tem provocado inúmeros casos de intoxicação. Em 1937 houve a morte de centenas de pacientes tratados com sulfanilamida. No final da década de 1950, várias crianças foram vítimas de grave acidente ocorrido pela utilização de talidomida pelas mulheres no período de gestação. A talidomida é potencialmente nos primeiros meses de desenvolvimento.

Parada Obrigatória

Assista ao vídeo sobre o uso do DDT, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/14922>

Após a segunda guerra mundial, a Toxicologia experimentou notável desenvolvimento, principalmente a partir da década de 1960, deixando de ser a ciência envolvida apenas com o aspecto forense. Hoje a ênfase é voltada à avaliação da segurança e risco na utilização de substâncias químicas, além da aplicação de dados gerados em estudos toxicológicos como base para o controle regulatório de substâncias químicas no alimento, no ambiente, nos locais de trabalho, entre outros. Os estudos da carcinogenicidade,

mutagenicidade, teratogenicidade, assim como os aspectos preventivos, preditivos e comportamentais de substâncias químicas são alguns exemplos de tópicos da toxicologia contemporânea.

As autoridades governamentais de vários países decidiram tornar obrigatórios os testes de toxicidade de todos os medicamentos, previamente ao seu registro junto aos Órgãos competentes. No Brasil, a Resolução 1/88 do Conselho Nacional de Saúde estabeleceu normas a serem seguidas para os ensaios pré-clínicos e clínicos. A obrigatoriedade de ensaios toxicológicos é hoje válida também para as substâncias pertencentes a outras categorias, como praguicidas, domissanitários e aditivos alimentares, com as quais o homem entra em contato como usuário ou durante o processo de fabricação; sua regulamentação é feita principalmente pelo Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura e Ibama.

Conceitos Básicos

A Toxicologia estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo, sob condições específicas de exposição. Assim, a Toxicologia é a ciência que investiga experimentalmente a ocorrência, a natureza, a incidência, os mecanismos e os fatores de risco dos efeitos deletérios de agentes químicos.

Entende-se por agente tóxico ou toxicante a entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente uma função ou levando-o à morte, sob certas condições de exposições. Veneno é hoje um termo de uso popular, utilizado para designar a substância química, ou mistura de substâncias químicas, que provoca a intoxicação ou a morte com baixas doses, como também reservado, segundo alguns autores, especificamente para designar substâncias provenientes de animais, os quais teriam importantes funções de autodefesa ou de predação, como é o caso do veneno de cobra, de abelha etc.

O conceito de toxicante envolve um aspecto quantitativo e outro qualitativo. O toxicante no aspecto quantitativo significa que praticamente toda substância, perigosa em certas doses, pode ser desprovida de perigo em doses muito baixas. Como, por exemplo, o cloreto de vinila, que é um potente hepatóxico em doses elevadas, é um carcinógeno em exposição prolongada a baixas doses e, aparentemente, desprovido de efeito nocivo em doses muito baixas. No aspecto qualitativo, pode-se considerar que uma substância nociva para uma espécie ou linhagem, pode ser desprovida de perigo para outra espécie, como por exemplo, o tetracloreto de carbono, altamente hepatóxico para várias espécies, incluindo o homem, é relativamente seguro para frangos. Outras condições da exposição ao xenobiótico também interferem no aparecimento ou não do efeito nocivo, como via de introdução, a duração e a frequência de exposição, entre outras.

Droga é toda substância capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, utilizada com ou sem intenção de benefício do organismo receptor. Difere do fármaco, pois este é definido como sendo toda substância de estrutura química definida, capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, em benefício do organismo receptor. Assim, a Cannabis sativa (maconha) seria uma droga e seu principal constituinte psicoativo, o tetraidrocannabinol, um fármaco. Entretanto, a palavra droga tem aceitação popular para designar fármacos, medicamentos, matéria-prima de medicamentos e toxicantes.

Antídoto é um agente capaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias.

A propriedade de agentes tóxicos de promoverem injúrias às estruturas biológicas, por meio de interações físico-químicas, é chamada toxicidade. Portanto, a toxicidade é a capacidade inerente e potencial do

agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos.

Ação tóxica é a maneira pela qual um agente tóxico exerce sua atividade sobre as estruturas teciduais. Toxicidade deve ser diferenciada de risco, termo que traduz a probabilidade estatística de uma substância química provocar efeitos nocivos em condições definidas de exposição. Assim, uma substância pode apresentar elevada toxicidade (avaliada pelo teste da DL50) e baixo risco, isto é, baixa probabilidade de causar intoxicações nas condições em que é utilizada.

A intoxicação é a manifestação dos efeitos tóxicos. É um processo patológico causado por substâncias químicas endógenas ou exógenas e caracterizado por desequilíbrio fisiológico, em consequência das alterações bioquímicas no organismo. Esse processo é evidenciado por sinais e sintomas ou mediante exames laboratoriais.

Xenobiótico é o termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo. Agentes poluentes da atmosfera e metais do tipo chumbo e mercúrio são xenobióticos, desde que não possuam papel fisiológico conhecido. Também é considerado xenobiótica a substância química estranha quantitativamente ao organismo que, em condições de exposição elevada, pode provocar intoxicação grave, às vezes irreversível, em trabalhadores.

Os complexos envolvidos na intoxicação, desde a exposição do organismo ao toxicante até o aparecimento de sinais e sintomas, podem ser desdobrados, para fins didáticos, em quatro fases, ditas fases de intoxicação.

- a) fase de exposição
- b) fase toxicocinética
- c) fase toxicodinâmica
- d) fase clínica

Relação da Toxicologia com Outras Ciências

A Toxicologia necessita de conhecimentos, métodos e conceitos filosóficos de algumas ciências para sua atuação, como da química, bioquímica, patologia, fisiologia, epidemiologia, imunologia, ecologia, biofísica e, mais recentemente, da biologia molecular.

Métodos toxicológicos, tanto de análise dos agentes quanto de avaliação das lesões causadas em seres vivos, servem de importantes subsídios para a Farmacologia, que estuda especificamente os agentes terapêuticos e diagnósticos. Reciprocamente, os métodos farmacológicos são de utilidade na elucidação dos mecanismos de ação de agentes tóxicos. Portanto, há uma estreita relação entre a Toxicologia e a Farmacologia e muitas das áreas de atuação são comuns às duas especialidades.

Áreas de Atuação

Existem várias áreas de atuação de acordo com a natureza do agente ou a maneira como este atinge o sistema biológico.

- **Toxicologia Ambiental:** é a área da Toxicologia em que se estudam os efeitos nocivos causados pela interação de agentes químicos contaminantes do ambiente – água, solo, ar – com os organismos humanos.
- **Toxicologia Ocupacional:** dedica-se ao estudo dos efeitos nocivos produzidos pela interação dos agentes químicos presentes no ambiente de trabalho com os indivíduos a eles expostos.
- **Toxicologia de Alimentos:** estuda os efeitos nocivos provocados por substâncias químicas presentes em alimentos, para definir as condições em que os alimentos podem ser ingeridos sem causar danos ao organismo.

- **Toxicologia de medicamentos e Cosméticos:** estuda os efeitos nocivos decorrentes do uso não médico de drogas ou fármacos, causando prejuízo ao próprio indivíduo e à sociedade.

3. TOXICOCINÉTICA

Introdução

Nosso estudo hoje será sobre a toxicocinética, ou seja, a relação entre a quantidade de um agente tóxico que atua sobre o organismo e a concentração dele no plasma, relacionando os processos de absorção, distribuição e eliminação do agente, em função do tempo.

O efeito tóxico é geralmente proporcional à concentração do agente no sítio molecular de ação, denominado também tecido-alvo. A rigor, o conhecimento da concentração do toxicante no sítio de ação permite avaliar melhor o dano ali causado. Entretanto, em face da dificuldade de sua determinação, na prática, mede-se a concentração do agente tóxico no sangue, predominantemente no plasma, que constitui o tecido acessível e em constante comunicação com os tecidos-alvo.

Da mesma maneira que a farmacocinética, a toxicocinética permite, com seus parâmetros, avaliar matematicamente os movimentos dos agentes tóxicos no organismo. Um dos fatores importantes para determinações matemáticas é a capacidade das substâncias atravessarem as membranas plasmáticas.

Parada Obrigatória

Assista ao vídeo sobre o movimento de um fosfolípídeo em uma bicamada lipídica, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/7623>

Mecanismo de Transporte Através das Membranas

As membranas celulares geralmente têm a espessura variável de 7 a 9 nm e são constituídas de dupla camada de fosfolípidios com os grupos polares (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) voltados para as faces externas e ácidos graxos enfileirados perpendicularmente, voltados para o espaço interno. Em microscopia eletrônica observam-se, de espaço em espaço, moléculas de proteínas inseridas nas bicamadas de lípidios e por vezes atravessando as membranas. As moléculas de proteínas são flexíveis e permitem a formação de espaços, que são preenchidos com água e formam os poros. Dessa forma, a hidratação do tecido é fator determinante para a absorção.

Os xenobióticos atravessam as membranas por diferentes mecanismos, dependendo de suas propriedades físico-químicas.

Parada Obrigatória

Transporte passivo, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/2235>

Transporte ativo, disponível em:

<http://www.planetabio.com/membrana%20celular.html>

Pinocitose, disponível em:

<http://www.seara.ufc.br/animacoes/digestaointracelular.pps>

Absorção

Absorção Dérmica

A pele é relativamente impermeável à maioria dos íons, bem como às soluções aquosas, entretanto, é permeável a grande número de toxicantes sólidos, gases e líquidos lipossolúveis.

Algumas substâncias atuam diretamente sobre a pele, causando efeitos deletérios na epiderme, como corrosão, sensibilização e até mesmo mutações gênicas. A atividade dos agentes deletérios pode se restringir aos tecidos de contato ou estender-se aos tecidos mais profundos da derme, promovendo efeitos sistêmicos que resultam da atuação de toxicantes sobre as células ou tecidos distantes do local de acesso. As substâncias de elevado coeficiente de partição óleo/água são absorvidas com maior facilidade por difusão lipídica, através do estrato córneo.

Saiba Mais

A pele, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/2812>

Absorção pela via respiratória

A via respiratória é uma via de entrada importante de substâncias tóxicas para o organismo.

As partículas suspensas no ar, com diâmetro menor que 1 μm , podem chegar até os alvéolos pulmonares, juntamente com o ar inspirado onde são absorvidas ou removidas pela linfa, pela fagocitose por macrófagos alveolares ou pela aspiração para o muco dos alvéolos da região traqueobronquial.

As partículas de 2 a 5 μm , geralmente, depositam-se na região traqueobronquiolar e, em seguida, são transportadas pelos mecanismos semelhantes aos descritos acima. As partículas maiores que 5 μm tendem a ser retidas na região nasofaríngea e, posteriormente, são removidas por processos mecânicos de limpeza do nariz ou espirro. Os efeitos tóxicos mais comumente observados são inflamação e irritação das vias aéreas superiores.

A absorção de gases e substâncias voláteis depende basicamente de sua solubilidade no sangue e ocorre principalmente nos pulmões. À medida que as moléculas de gases atingem os alvéolos, se difundem para o sangue, onde são dissolvidas e assim distribuídas para os tecidos. Após algum tempo observa-se um equilíbrio dinâmico entre as moléculas contidas no ar inspirado e as dissolvidas no sangue que é estabelecido rapidamente com substâncias pouco solúveis lentamente com substância altamente solúveis. Essa relação de solubilidade é denominada coeficiente de partição sangue/ar, sendo constante para cada substância. Neste estado de equilíbrio, a passagem de gás do espaço alveolar para o sangue é igual à quantidade de sua liberação do sangue para o espaço alveolar. Quanto maior for o coeficiente de partição, maior será a passagem do gás presente no ar para o sangue.

A estimulação da circulação sanguínea e aumento da perfusão pulmonar favorecem principalmente a

absorção de gases de baixo coeficiente de partição, no entanto, o aumento da frequência respiratória acentua a absorção de gases de alto coeficiente de partição.

Saiba Mais

A respiração, disponível em:

<http://www.planetabio.com/respiracao.html>

Os alvéolos pulmonares, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/2545>

Absorção oral

A ingestão de toxicantes pode ser acidental, por meio de água ou alimentos contaminados; ou voluntária, no ato suicida ou na ingestão de drogas por indivíduos dependentes. A absorção pode ocorrer tanto no estômago como no intestino. A absorção em cada compartimento dependerá da variação de pH, irrigação e características anatômicas, bem como das propriedades físico-químicas do agente tóxico. Dessa forma, um dos fatores que favorecem a absorção de nutrientes e xenobióticos no intestino é a presença de microvilosidades altamente irrigadas, que proporciona grande área de superfície.

A barreira no processo de absorção de substâncias é formada pelo trato digestivo e pelos epitélios capilares. De modo geral, os compostos com elevado coeficiente de partição óleo/água são facilmente absorvidos, enquanto substâncias altamente polares são pouco absorvidas.

Outra particularidade da absorção pelo trato digestivo é a possibilidade de ocorrência do ciclo entero-hepático, que consiste na reabsorção de uma substância já excretada, isso acontece, por exemplo, com substâncias excretadas pela bile, na forma conjugada que, em contato com microrganismos intestinais, é degradada, voltando novamente à forma absorvível.

Por esta via, a absorção é dependente da composição alimentar. O leite pode alterar a absorção de certos metais, contrariamente ao que se prega popularmente, ele aumenta a absorção do chumbo. O tratamento com EDTA pode facilitar a absorção de chumbo e outros metais pela formação de complexos mais lipossolúveis.

Saiba Mais

O sistema digestório, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/3167>

Distribuição

Os xenobióticos são transportados pelo sangue e pela linfa para os diversos tecidos. Portanto, a distribuição depende do fluxo sanguíneo e linfático nos diferentes órgãos, além, de sofrer interferência de outros fatores tais como a ligação às proteínas plasmáticas, diferenças regionais de pH e coeficiente de partição óleo/água de cada substância. O equilíbrio de distribuição é atingido mais facilmente nos

tecidos, que recebem grande circulação de fluidos (coração, cérebro, fígado) e mais lentamente nos órgãos pouco irrigados (ossos, unhas, dentes e tecido adiposo).

As partículas ou moléculas de substâncias tóxicas passam do leito vascular para os espaços extracelulares, dispersando-se no fluido intersticial e devem atravessar as membranas celulares para alcançar o fluido intracelular. A intensidade e a duração do efeito tóxico dependem da concentração do agente nos sítios de ação. Para alcançar o sítio de ação, a substância deve estar preferencialmente no seu estado molecular lipossolúvel e não ligada às proteínas plasmáticas.

Na fase inicial da distribuição, os órgãos altamente irrigados recebem grande quantidade de xenobióticos, mas, após algum tempo, órgãos menos irrigados podem acumular maior quantidade do agente, desde que possuam maior afinidade ou maior poder de retenção do que os órgãos intensamente irrigados. Estes são chamados de tecidos de depósito. É o caso, por exemplo, do chumbo que, 2h após sua administração em animais, 50% da dose encontram-se no fígado; aos 30 dias, 90% do metal que permanece no organismo estão ligados ao tecido ósseo. Este é liberado continuamente à medida que a concentração plasmática diminui. No caso especificamente do chumbo, a intoxicação pode permanecer por muitos anos, uma vez que sua meia-vida de eliminação é de cerca de 20 a 30 anos. Agentes lipofílicos, como alguns anestésicos e pesticidas, acumulam-se no tecido adiposo e em caso de mobilização rápida de gordura, suas concentrações aumentam e podem ser determinantes para a toxicidade.

Volume de distribuição

É o parâmetro toxicocinético que indica a extensão da distribuição de uma substância. Esse índice expressa o volume teórico dos compartimentos, onde o xenobiótico estaria uniformemente distribuído. Grande volume de distribuição (30-45 L para um homem de cerca de 75 kg) indica que o xenobiótico é distribuído a várias partes do organismo com uma pequena fração permanecendo no plasma. O valor de Vd relativamente pequeno indica que maior fração do xenobiótico permanece no plasma, provavelmente como resultado da ligação às proteínas plasmáticas.

O Vd é calculado, dividindo-se a dose administrada pela concentração plasmática e expresso em litros.

$$Vd = \text{dose (mg)} / \text{concentração plasmática (mg/L)}$$

Os compostos que se ligam fortemente com as proteínas ou que são muito lipofílicos, apresentam-se em concentrações muito baixas no plasma, fazendo com que sejam estimados volumes aparentes de distribuição muito grandes, 100 litros ou mais, o que indica que o xenobiótico distribui-se a vários compartimentos do organismo e encontra-se em baixa concentração no plasma. Ao contrário, para uma substância com VD relativamente pequeno, a maior fração permanece no plasma, provavelmente, como resultado da fixação protéica.

Assim, toxicidade do xenobiótico depende de seu volume de distribuição, mas nem sempre o local de maior distribuição é o órgão mais lesado. Às vezes, um órgão funciona como simples depósito. Como já salientado, a maior afinidade de agentes lipofílicos pelos tecidos adiposos prejudica a distribuição de anestésicos ao sistema nervoso central. Ademais, o acúmulo do xenobiótico no tecido de depósito pode conferir toxicidade, como o acúmulo de flúor na matriz óssea que causa a fluorose.

Ligação de agentes tóxicos às proteínas

As proteínas do sangue, livres ou complexadas com hemáceas ou proteínas do tipo albumina, lipoproteínas e α 1-glicoproteína ácida em particular, têm o poder de complexar muitas moléculas.

A porção de xenobióticos complexados com as proteínas é temporariamente inativa e é incapaz de atravessar membranas, enquanto a porção não complexada o faz livremente. Portanto, qualquer fator que aumente o grau de ligação proteica tende a afetar a distribuição de xenobióticos, mantendo-os na circulação sistêmica e dificultando a sua distribuição para outros compartimentos.

Dentre proteínas ligantes, a albumina representa o componente mais importante por ser a mais abundante e por sua afinidade a grande número de substâncias. Os fármacos de caráter ácido (fenobarbital, fenilbutazona, naproxeno, indometacina, ácido valproico) ligam-se quase que exclusivamente à albumina enquanto os de caráter básico (quinidina, imipramina) ligam-se preferencialmente à α 1-glicoproteína ácida.

As β -globulinas têm importante função transportadora de esteroides androgênicos e estrogênicos. Os hormônios da tireoide ligam-se a várias proteínas, entre as quais a pré-albumina e globulina ligantes de tiroxina. O cortisol é transportado complexado à transcortina.

Os xenobióticos livres são transportados aos tecidos, onde podem se fixar aos componentes teciduais. As concentrações alcançadas nos tecido dependem, portanto, do fluxo sanguíneo e da afinidade dos xenobióticos aos componentes teciduais. A absorção pelas células é dependente da capacidade do agente de atravessar membranas, portanto, depende do tamanho da molécula, da lipossolubilidade e da presença de transportes ativos específicos.

O término do efeito tóxico de uma substância costuma ocorrer por biotransformação ou excreção, mas, também pode resultar da redistribuição da substância do seu sítio de ação para outros tecidos. Entretanto, ela ainda estará armazenada nestes locais na forma ativa e sua saída definitiva dependerá de biotransformação e excreção. Se houver saturação do local de armazenamento com a dose inicial, uma dose subsequente pode produzir efeito prolongado.

Um exemplo é o uso endovenoso do anestésico tiopental, um fármaco altamente lipossolúvel. Como o fluxo sanguíneo cerebral é muito alto, o fármaco alcança sua concentração máxima no cérebro, cerca de um minuto após sua administração. Após o término da injeção, a concentração plasmática do tiopental cai, à medida que ele se difunde para outros tecidos como os músculos. A concentração do fármaco no cérebro segue a do plasma, porque há pouca ligação com componentes cerebrais. Desse modo, o início da anestesia é rápido e o término também, pois ambos estão diretamente relacionados com a concentração da substância no cérebro.

Barreiras biológicas

As barreiras que separam o compartimento sanguíneo do sistema nervo central e do feto, são denominadas, respectivamente, barreira hematoencefálica e placentária. Ambas apresentam estruturas anatômicas e funcionais especiais que lhes permitem uma capacidade seletiva maior de substâncias.

Biotransformação

A biotransformação é a etapa mais importante no processo de eliminação e diminuição da toxicidade. Entretanto, ela também é responsável pelo surgimento de metabólitos reativos intermediários, que se ligam às macromoléculas do organismo, produzindo efeitos tóxicos pós-biotransformação, diferentes dos efeitos do agente xenobiótico inicial.

Dependendo da estrutura e do tipo de ligação, diferentes efeitos patológicos poderão ocorrer como necrose, fibrose, formação de imunógenos, mutagênese, carcinogênese e teratogênese.

Diariamente estamos expostos a substâncias estranhas ao nosso organismo (xenobióticos), que podem ser absorvidas, intencionalmente ou não, através da pele, vias respiratórias, ingestão, de alimentos e água ou medicamentos.

A biotransformação pode ser então, compreendida como um conjunto de alterações químicas (ou estruturais) que as substâncias sofrem no organismo, geralmente, ocasionadas por processos enzimáticos, com o objetivo de formar derivados mais polares e mais hidrossolúveis, e, portanto, facilita sua eliminação. Contudo, nem sempre as drogas são inativadas, pelo contrário, alguns metabólitos apresentam atividade aumentada.

Sítios de biotransformação

A biotransformação pode ocorrer em qualquer órgão ou tecido orgânico como, por exemplo, no intestino, rins, pulmões, pele, testículos, placenta, etc. No entanto, a grande maioria das substâncias, sejam elas endógenas ou exógenas são biotransformadas no fígado.

O fígado é o maior órgão do corpo humano com diversas e vitais funções, destacando-se entre elas, as transformações de xenobióticos e nutrientes. Por ser o sítio primário para a biotransformação, o fígado é potencialmente vulnerável à ação tóxica de um xenobiótico que sofre bioativação. A biotransformação é efetuada, geralmente por enzimas, principalmente, aquelas existentes nos chamados microsomas hepáticos (pequenas vesículas presentes no retículo endoplasmático) e na fração solúvel do citoplasma (citosol). As mitocôndrias, núcleos e lisossomas possuem menor capacidade de biotransformação. Assim, as reações de biotransformação são referidas, frequentemente, como microssômicas ou citosólicas, de acordo com as localizações subcelulares das enzimas envolvidas.

Mecanismos de biotransformação

A biotransformação pode ocorrer através de dois mecanismos:

Mecanismo de ativação ou bioativação

Que produz metabólitos com atividade igual ou maior do que o precursor. Ex.: a piridina é biotransformada no íon N-metil piridínico que tem toxicidade cinco vezes maior que o precursor. O mesmo ocorre com o inseticida paration que é biotransformado em paraoxon, composto responsável pela ação tóxica do praguicida;

Mecanismo de desativação

Quando o produto resultante é menos tóxico que o precursor.

Segundo Watkins (1992), citado por Yoko Oshima-Franco, as enzimas são as responsáveis pelas reações de biotransformação e encontram-se presentes em todo o organismo (sangue, rins, pulmões, pele, tecido nervoso, intestino delgado e fígado). Embora elas estejam distribuídas em todo o organismo, o fígado é, sem dúvida, o órgão que mais as concentra. Testes bioquímicos realizados com o tecido hepático por centrifugações sucessivas constataram a presença de enzimas nas diferentes frações: desidrogenases, esterases, amidases, e transferases (na fração solúvel); monoamino oxidases (em nível mitocondrial) e citocromos P450 (microssomal).

A fração hepática microssômica corresponde aos fragmentos dos retículos endoplasmáticos centrifugados. As enzimas localizam-se predominantemente na superfície do retículo endoplasmático liso e constituem o sistema oxidase de função mista ou monoxigenases ou sistema citocromo P450

(BENET & SHEINER, 1987).

Ele possui importantes funções metabólicas, além de ser o sistema de sentinela que primeiro apreende e inativa vários xenobióticos no organismo. Para uma droga ser metabolizada pelos microsomas, é necessário ser lipossolúvel, pois essa propriedade facilita a penetração dela no retículo endoplasmático e a sua ligação ao citocromo P450. Os componentes do sistema P450 são:

Citocromo P450

Componente primordial do enzimático oxidativo. Essa enzima apresenta um núcleo pirrólico com o átomo de ferro à semelhança da hemoglobina, sendo considerada uma hemoproteína;

NADPH-citocromo P450 redutase ou NADPH-citocromo C redutase

Enzima intermediária, flavoproteína e outro grupo enzimático, NADH-citocromo b5 redutase, acompanha o citocromo P450 e funciona como alternativa na transferência de elétrons, da fonte para o citocromo P450. Essas enzimas necessitam de um agente redutor: a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), e do oxigênio molecular.

Fases da biotransformação

As reações de biotransformação são categorizadas, não somente pela natureza da reação envolvida (oxidação, redução, etc.), mas também pela sequência normal com que elas ocorrem. Essas reações catalizadas pelas enzimas biotransformadoras de xenobióticos são classificadas em reações de fase I (ou pré-sintéticas) e reações de fase II (sintéticas ou de conjugação).

A fase 1, compreende um conjunto de reações de oxidação, redução e hidrólise que preparam os toxicantes para as reações da fase II. Essas reações, geralmente, modificam a estrutura química da substância mediante adição de um grupo funcional (-OH, -NH₂, -SH, ou -COOH), o que resulta em um pequeno aumento de hidrofiliabilidade.

As reações da fase 2, também chamadas de reações de conjugação, incluem: glicuronidação, sulfonação (mais conhecida como sulfatação), acetilação, metilação, conjugação com glutatona e conjugação com aminoácidos. Os substratos endógenos dessas reações interagem com grupos funcionais presentes na molécula do xenobiótico ou que foram introduzidos ou expostos durante a fase I. Na maioria das reações de conjugação formam-se compostos altamente polarizados e hidrossolúveis que são prontamente excretados pelos rins.

Reações de fase I

a) Oxidação

A oxidação é uma reação química na qual o substrato perde elétrons. A reação por adição de oxigênio foi a primeira a ser descoberta e, por essa razão, recebeu essa denominação. Como exemplo de reações por adição de oxigênio destacam-se a hidroxilação, epoxidação e sulfoxidação. Entretanto, muitas reações de oxidação não envolvem oxigênio. A mais simples delas é a desidrogenação que consiste na remoção de hidrogênio da molécula. A maioria dessas reações é evidenciada pelo nome da reação ou enzima envolvida. Por exemplo: desidrogenação alcoólica, hidroxilação aromática, desaminação, desalquilação, dessulfuração, entre outras.

O principal sistema enzimático responsável pela oxidação de xenobióticos é o **Citocromo P₄₅₀**, hemoproteína, com o átomo de ferro em seu núcleo, esta ao se reduzir se liga ao oxigênio e ao toxicante, promovendo de fato a oxidação do composto.

b) Redução

Essa é uma reação química através da qual o substrato ganha elétrons. São catalisadas por redutases microssômicas e citosólicas e pelas bactérias intestinais. As reações de redução podem ocorrer através da formação de duplas ligações nitrogênio-nitrogênio (azo-redução) em grupos nitro (NO₂). Nesses casos, os compostos amino formados são oxidados e formam metabólitos tóxicos. Assim, as reações de redução, frequentemente resultam na ativação do xenobiótico em vez de destoxificação.

A natureza dessas reações também é evidenciada pela sua denominação, como por exemplo, azo-redução, desalogenação redutora, redução de carbonila entre outras. A redução pode ser efetuada enzimaticamente, envolvendo enzimas microssômicas ou não.

c) Hidrólise

É uma reação na qual a adição de uma molécula de água separa o toxicante em dois fragmentos ou moléculas menores. O grupo hidroxila (-OH) é incorporado em um fragmento e o hidrogênio no outro. Certos xenobióticos são lisados antes de sofrerem outras reações de biotransformação. A mais comum destas reações é a hidrólise de ésteres, embora amidas, nitrilas e hidrazidas, também possam ser hidrolizadas. A hidrólise de ésteres (R-COOR) é feita pelas enzimas denominadas esterases, que podem ser de origem microssômica ou não. Geralmente essas esterases não possuem uma boa especificidade, ou seja, uma esterase pode, além de hidrolisar ésteres, provocar a quebra de acetanilidas, amidas e outros derivados da anilina.

Reações de fase II

Um fator importante na toxicidade de um xenobiótico é a sua capacidade de ser excretado, e parece que os rins dos vertebrados são constituídos de maneira a excretar eletrólitos mais facilmente que não eletrólitos. Assim, quanto mais ionizado estiver um ácido orgânico no pH do meio, mais rapidamente ele será excretado pelos rins. A ionização, por sua vez, depende do chamado momento dipolo (ou grau de polaridade), ou seja, da distância entre o centro geométrico de todas as cargas positivas e de todas as cargas negativas. É claro que moléculas com momento dipolo baixo (carga positiva perto da carga negativa) terão uma simetria maior e, portanto, uma ionização mais difícil. Já moléculas com grandes dipolos (ou seja, moléculas onde as cargas positivas e negativas estão distantes) terão uma menor simetria e, conseqüentemente, maior ionização.

Nas reações de conjugação os xenobióticos ligam-se a substratos endógenos do organismo, formando metabólicos de maior tamanho molecular, mais excretáveis e menos tóxicos. Ou seja, observa-se: aumento do tamanho, maior polaridade, maior ionização, maior excreção e menor toxicidade. Os principais compostos endógenos envolvidos nas reações de conjugação são:

- Aminoácidos e seus derivados, tais como a glicina e cisteína.
- Carboidratos e seus derivados, especialmente o ácido glicurônico.
- Conjugação com compostos simples como, por exemplo, sulfato e acetato.

a) Conjugação com o ácido Glicurônico

Esse ácido é formado durante o metabolismo da glicose e sua forma ativa, (ácido uridino difosfato glicurônico (UDPGA)) é formado enzimaticamente na fração solúvel do fígado. A forma ativa doa o ácido glicurônico para se conjugar com o xenobiótico. Os conjugados glicurônicos ou glicuronídeos são muito polares e, portanto, facilmente excretados do organismo.

b) Conjugação com Sulfato

Este tipo de conjugação é quase tão comum quanto à anterior. Os produtos da conjugação com sulfatos são sais de sulfatos ácidos (SO₃) ou de sulfamatos (NH₄SO₃), que, em pH fisiológico são totalmente ionizados e rapidamente excretados pelos rins. Os íons sulfatos presentes no organismo também terão que ser ativados para se conjugarem com os xenobióticos.

c) Conjugação com Aminoácidos

A reação consiste na formação de uma ligação peptídica entre o grupo amino de um aminoácido, geralmente, a glicina, e o grupo carbonila do xenobiótico. Para que essa reação ocorra, é indispensável que o toxicante possua um grupo carboxila. Os compostos formados são excretados na urina porque o sistema de transporte do rim reconhece o aminoácido.

d) Conjugação com a Glutathione

A glutathione é um tripeptídeo (ácido glutâmico-glicina-cisteína). O conjugado formado se rompe nos rins produzindo o Cis-derivado, que se acetila para produzir um conjugado do ácido mercaptúrico que é excretado pela urina. Essa reação é importante na detoxificação de epóxidos e peróxidos. A glutathione-S-transferase encontra-se em células de muitos tecidos do organismo. Se essa reação diminuir significativamente os níveis celulares de glutathione, o organismo pode sofrer danos consideráveis devido à peroxidação lipídica ou por outros tipos de agressão química.

e) Metilação

A metilação é uma reação importante na transformação de compostos endógenos e participa da biossíntese de vários aminoácidos e esteróides, assim com na metilação do DNA. Enquanto as reações de fase I ativam grupos funcionais, a metilação os mascara, impedindo que participem das reações de fase II e, portanto, se o xenobiótico é metilado, sua taxa de eliminação diminui.

Fatores que modificam a biotransformação

Para que ocorram de forma eficiente, os processos de biotransformação dependem de vários fatores como: dose e frequência de exposição, espécie, idade, gênero, variabilidade genética, estado nutricional, estado patológico e a exposição a outros agentes que podem inibir ou induzir as enzimas biotransformadoras de xenobióticos.

Dose e frequência de exposição:

A dose geralmente faz alterar o caminho da biotransformação. Certas enzimas possuem elevada afinidade, mas baixa capacidade para biotransformar substâncias exógenas. Por isso, serão rapidamente saturadas quando doses elevadas do agente tóxico são administradas e outras vias secundárias passam a ter um papel mais importante. Em relação à frequência, esta pode levar a uma sensibilização ou indução de receptores enzimáticos, aumentando a biotransformação.

Espécie:

As diferenças interespecíficas na capacidade de biotransformação de substâncias químicas são bem conhecidas e constituem, normalmente, a base da toxicidade seletiva, utilizada para o desenvolvimento dos testes de segurança de medicamentos realizados em animais.

A capacidade biotransformadora varia amplamente de um indivíduo para outro, em função de diferenças genéticas.

Gênero:

Para algumas substâncias, existem diferenças entre as respostas tóxicas em animais machos e fêmeas. Esse fato é explicado pela menor capacidade do fígado das fêmeas de biotransformar xenobióticos, tornando-as mais suscetíveis à ação da maioria dos agentes tóxicos

Acredita-se que as diferenças entre os gêneros sejam causadas pelos hormônios sexuais, tendo em vista que, ao se administrar testosterona às fêmeas, ocorre aumento na capacidade de biotransformação

e com a castração de machos há uma diminuição dessa capacidade. A influência do sexo sobre a biotransformação também pode ser observada em processos que ocorrem em outros órgãos como, por exemplo, nos rins.

Idade:

Tanto animais jovens, quanto velhos, apresentam menor capacidade de biotransformar xenobióticos e, conseqüentemente, são mais suscetíveis aos seus efeitos tóxicos, estes últimos devido a diminuição do fluxo sanguíneo, e menor eficiência de excreção do sistema biliar e renal.

Dieta e estado nutricional:

As deficiências em vitaminas, especialmente, C, E e do complexo B, reduzem a velocidade de biotransformação. Além disso, suas deficiências podem alterar a energia e o estado redox das células, diminuindo a produção de cofatores necessários para a fase de conjugação. Dietas pobres em proteínas diminuem a síntese enzimática e, conseqüentemente, a biotransformação e, dessa forma, podem aumentar a toxicidade de substâncias ativas, mas, são capazes também de reduzir o potencial tóxico daqueles agentes que necessitam de biotransformação prévia para se tornarem ativos.

Estado patológico:

Muitas patologias podem alterar a capacidade individual de biotransformação de xenobióticos, em particular, as doenças hepáticas como cirrose, icterícia obstrutiva, carcinomas e hepatite, devido a uma redução drástica das atividades enzimáticas do fígado. Distúrbios cardiovasculares, que acarretam diminuição do fluxo sanguíneo, modificam igualmente a biotransformação e a depuração dos agentes tóxicos.

Inibição e indução enzimática:

O sistema enzimático é influenciado por uma série de substâncias, que podem induzir ou inibir a sua atividade, alterando a biotransformação de determinados compostos. A inibição enzimática envolve mecanismos diversos, desde a inibição da síntese proteica até a competição entre os substratos pelos centros ativos comuns das enzimas.

4. TOXICODINÂMICA

Introdução

Nesta aula, estudaremos a fase toxicodinâmica, que é caracterizada pela presença, em sítios específicos, do agente tóxico ou do seu produto de biotransformação. Ao interagir com moléculas orgânicas, esses sítios produzem alterações bioquímicas, morfológicas e funcionais, caracterizando o processo da intoxicação.

As ações sistêmicas são as que melhor definem a fase toxicodinâmica, entretanto, os agentes químicos também atuam nos locais de contato, como na pele, olhos, via digestiva e respiratória.

Nas exposições ocupacionais a vários agentes químicos, as reações adversas produzidas no organismo são múltiplas, pois os mecanismos de ação são inúmeros.

Pelo elevado número de agentes químicos com potencial tóxico, os mecanismos de ação são os mais diversos. Obviamente que o efeito tóxico depende primordialmente de o agente químico alcançar e

permanecer no sítio de ação. Dessa forma, os fatores que facilitam a absorção, a distribuição para o sítio alvo, a biotransformação, caso o agente tóxico seja produto destas reações, ou impeçam sua eliminação, facilitam o alcance do agente químico no sítio de ação. Nesse local, a molécula ativa interage com o sítio molecular por meio de diferentes reações que são determinadas pelas características físico-químicas e estruturais do agente químico e do sítio molecular.

As toxicidades provocadas por xenobióticos podem ser classificadas em agudas ou crônicas, conforme o número e a persistência da exposição do sistema biológico ao agente. A intoxicação aguda é decorrente de uma única exposição ou de exposições múltiplas ao agente tóxico, em um período de tempo de aproximadamente 24 horas. Os efeitos surgem de imediato ou no decorrer de alguns dias, no máximo duas semanas. Experimentalmente, a avaliação da toxicidade aguda de xenobióticos é feita utilizando pelo menos 3 espécies animais, sendo uma não roedora.

Geralmente, após a administração de uma única dose, os animais são observados quanto aos sinais e sintomas de intoxicação e o percentual de mortalidade para o cálculo de doses letais. Os parâmetros mais utilizados para expressar o grau de toxicidade aguda de substâncias químicas são a DL50 (dose letal 50%) e a DL10 (dose letal 10%) que correspondem às doses que provavelmente matam, respectivamente, 50% e 10% de um lote de animais utilizados para os ensaios experimentais. Esses valores são calculados estatisticamente a partir de dados obtidos experimentalmente, correlacionando as doses das substâncias e as mortalidades dos animais, em ensaios denominados quantais.

Além de doses letais, podem-se determinar ainda as doses efetivas ou eficazes 50% (DE50) ou 90% (DE90), que são as doses que promovem efeitos desejados em 50% ou 90%, respectivamente, nos animais submetidos aos ensaios experimentais. Esses valores são frequentemente utilizados para expressar a eficácia dos medicamentos e sua correlação com as doses letais, o que permite determinar os índices chamados Índice Terapêutico (IT) e Margem de Segurança (MS), calculados conforme as expressões:

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}} \quad MS = \frac{DL_{10} - DE_{90}}{DE_{90}} \times 100$$

Quanto maior é o valor do Índice Terapêutico ou da Margem de Segurança de uma substância, menor será o risco de promover intoxicação.

A intoxicação crônica resulta de exposições repetidas com o agente tóxico, em um período de tempo prolongado, de meses ou anos. Muitos compostos não chegam a causar danos após algumas exposições, porém, em casos de exposições prolongadas, podem promover efeitos lentos e graves, como são os casos de mutagenicidade e carcinogenicidade.

Parada Obrigatória

Assista ao vídeo “*The powerhouse of the cell*”, disponível em:

< <http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/9458> >

Agentes Tóxicos

Os agentes tóxicos apresentam estruturas químicas das mais variadas e podem ser classificados utilizando-se critérios diferentes, conforme a finalidade de seu estudo. Entre os critérios comumente usados, têm-se, por exemplo, o químico (aminas aromáticas, hidrocarbonetos halogenados), o físico (gás, líquido e sólido), o bioquímico (inibidor de sulfidril, causador de metemoglobinemia) e o farmacológico (d-tubocurarina, alfa-bungarotoxina – bloqueadores de receptores nicotínicos da acetilcolina; picrotoxina – bloqueador dos canais de cloro GABA-dependente).

A exposição dos seres vivos aos agentes tóxicos ocorre por várias maneiras. A exposição ocupacional se dá geralmente em recintos fechados, como fábricas e armazéns, onde os trabalhadores podem se expor durante um período de tempo prolongado às diferentes substâncias, como metais, inseticidas, herbicidas, etc. A exposição também pode ocorrer pelo meio ambiente, uma vez que, em grandes cidades, onde existem inúmeras fábricas e intensa circulação de carros movidos à gasolina e diesel, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e o monóxido de carbono são poluentes do ar atmosférico.

Seletividade de Ação

Todas as substâncias químicas tóxicas produzem seus efeitos alterando as condições fisiológicas e bioquímicas normais das células.

Alguns compostos do tipo ácido ou base atuam indistintamente sobre qualquer órgão, causando irritação e corrosão nos tecidos de contato. Outros compostos são mais seletivos no seu modo de ação e causam danos a um tipo, de órgão ou estrutura, chamado estrutura-alvo, sem lesar outros. Essas estruturas-alvo frequentemente são moléculas protéicas, que exercem importantes funções no organismo, tais como enzimas, moléculas transportadoras, expressão gênica, canais iônicos e receptores.

A seletividade de ação é determinada, também, pelas diferenças fisiológicas e bioquímicas existentes entre as espécies animais. A toxicidade seletiva de certos inseticidas usados em forma de aerossol reside no fato de os insetos absorverem maior quantidade do agente do que o homem, pela sua maior área de superfície de contato em relação à massa corporal. As penicilinas e as cefalosporinas agem seletivamente sobre as paredes celulares existentes nas bactérias, mas ausentes nas células animais.

Outro fato relevante da seletividade de agentes químicos, capazes de levar à toxicidade, é a diferença entre o conteúdo de enzimas de biotransformação. Os ratos, por exemplo, desenvolvem tumor no fígado com doses de aflatoxina B1, uma toxina de fungo, que não provocam o mesmo efeito em camundongos. Esse fato é decorrente de os camundongos possuírem maiores concentrações da enzima glutatona S-transferase, responsável pela conjugação do metabólito oxidado da aflatoxina B1 (epóxido), que é carcinogênico.

Mecanismos

Interações de agentes tóxicos com receptores

Os receptores são elementos sensoriais no sistema de comunicações químicas que coordenam a função de todas as células no organismo. São constituídos por macromoléculas ou parte delas, situadas nas membranas celulares, no citoplasma ou no núcleo.

Interferências nas funções e membranas excitáveis

A manutenção e a estabilidade das membranas excitáveis são essenciais à fisiologia normal dos tecidos. As substâncias químicas podem alterar a função das membranas por vários meios. Por exemplo, o fluxo de íons através do axônio neural pode ser bloqueado pelas substâncias que agem como bloqueador do canal de íons. A tetrodotoxina, derivada de gônadas, fígado e pele de peixe da família Tetrodontidae, bloqueia os canais de sódio, situados nas membranas axônicas, impedindo trocas iônicas e liberação de acetilcolina.

Muitos solventes orgânicos produzem efeitos depressores no sistema nervoso central por alternarem a fluidez de membranas, em face de sua propriedade lipofílica, tornando-a mais densa e rígida e comprometendo vários processos que necessitam mudanças rápidas e reversíveis na estrutura da membrana. O álcool fluidifica as membranas, dissolvendo o componente lipídico e diminuindo a viscosidade. Com o tempo, a membrana celular torna-se mais rígida e menos sensível ao efeito fluidificante do álcool.

Inibição da fosforilação oxidativa

Existem muitas substâncias químicas capazes de desenvolver efeitos adversos, interferindo com a oxidação de carboidratos na síntese de adenosina trifosfato (ATP). Essa interferência pode ocorrer por bloqueio do fornecimento de oxigênio aos tecidos. A utilização de oxigênio pelos tecidos é bloqueada pelo cianeto, sulfeto e azida, por causa da sua afinidade ao citocromo oxidase.

A formação final de ATP, via oxidação de carboidratos, pode ser bloqueada também em outros locais. Por exemplo, a rotenona e a antimicina A interferem com enzimas específicas na cadeia transportadora de elétrons; os nitrofenóis desacoplam a fosforilação oxidativa e o fluoroacetato de sódio inibe o ciclo dos ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs).

Complexação com Biomoléculas

Componentes enzimáticos

Os inseticidas organofosforados como, por exemplo, N-metilcarbamato, cianeto e azatioprina, estão entre os agentes tóxicos que atuam inibindo as enzimas. Esses inseticidas inativam as enzimas colinesterases e, em consequência, reforçam, os efeitos da estimulação dos nervos colinérgicos pela acetilcolina endógena. Os grupamentos fosfato dos inseticidas fosforilam o sítio esterásico, da enzima, tornando a regeneração extremamente lenta, razão pela qual esta inibição é considerada irreversível. A função enzimática fica na dependência da síntese de novas enzimas e os efeitos tóxicos são decorrentes do acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas (a acetilcolina é desdobrada em metabólitos inativos de colina e ácido acético pelas colinesterases).

Já o cianeto, atua sobre o sistema responsável pela respiração tecidual nas mitocôndrias. Sua ação ocorre na cadeia transportadora de elétrons, complexando o grupamento heme do citocromo oxidase ou citocromo a₃, incapacitando-o de fixar o oxigênio. A morte celular é ocasionada pela inibição do aproveitamento de oxigênio.

O gás produzido em combustões incompletas, monóxido de carbono, se fixa à forma reduzida do ferro da hemoglobina, reduzindo o transporte de oxigênio aos tecidos, além de combinar-se com o citocromo oxidase.

Proteínas

Como já discutido na última aula, sobre Toxicocinética, os metabólitos resultantes das reações de fase I da biotransformação são, geralmente, intermediários eletrofílicos que interagem covalentemente com os sítios nucleofílicos das macromoléculas celulares, tais como proteínas, polipeptídios, RNA e DNA. Essas ligações podem dar início a processos tóxicos como mutagenicidade, carcinogenicidade e necrose, portanto, vale ressaltar que inibidores e indutores das enzimas de fase I podem contribuir para a toxicidade de xenobióticos.

As reações de fase II acontecem, majoritariamente, por inativação e conjugação dos metabólitos eletrofílicos com substratos endógenos para a excreção, a saturação das enzimas ou a depleção dos substratos endógenos que podem ocasionar a toxicidade.

Exemplos:

Aflatoxina B1:

É uma das micotoxinas produzidas pelos *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*. A aflatoxina B1 é hepatóxica e hepaticarcinogênica, por meio de seu metabólito ativo, o 2,3-epóxido, que se liga covalentemente ao DNA.

2-naftilamina:

Este composto sofre inicialmente N-hidroxilação sob ação do citocromo P-450, gerando um metabólito carcinogênico. A segunda fase é a conjugação glicurônica e, neste caso, o metabólito produzido é desprovido de toxicidade, mas na fase de excreção renal o conjugado se forma o íon arilnitrenium reativo, na bexiga, capaz de interagir com radicais nucleofílicos que é relacionado ao maior número de câncer de bexiga em trabalhadores expostos ao solvente.

Paracetamol:

O medicamento largamente utilizado como analgésico e antipirético é oxidado, na primeira fase da reação, catalisada pelo citocromo P-450, e conjugado na segunda fase, com sulfato ou ácido glicurônico. O metabólito tóxico responsável pela necrose hepática, provavelmente é uma quinoneimina que é ligada à glutatona. Apenas um comprimido de 750 mg da substância é suficiente para alterar os níveis das transaminases pirúvica e oxálica (TgP e TgO), normalmente utilizadas como indicadoras das funções hepáticas em exames sanguíneos.

Lipídios

Alguns dos processos vistos anteriormente podem levar a danos celulares sem que ocorra a morte das células, outros, eventualmente, levam à morte celular até a perda de função do órgão. Tal fato ocorre, principalmente, quando a exposição ao toxicante se faz de forma crônica, onde os danos teciduais são cumulativos depois de repetidos episódios citotóxicos. Um dos principais mecanismos de morte celular é a peroxidação lipídica, que compreende uma série de reações químicas envolvendo a deterioração oxidativa dos ácidos graxos poliinsaturados, que pode romper as estruturas celulares e destruí-las.

Por exemplo, o metabólito intermediário do tetracloreto de carbono, tetraclorometil, induz a peroxidação lipídica e subsequente destruição dos componentes celulares.

Ácidos nucleicos

Existem numerosos sítios nucleofílicos na molécula do DNA, que podem prontamente reagir com agentes eletrofílicos, proveniente, muitas vezes, da reação de fase I da biotransformação. Por exemplo, a alquilação na posição O-6 da guanina na cadeia do DNA parece ser crítico para mutagenicidade e carcinogenicidade causadas por nitrosaminas.

A ligação do DNA a substâncias exógenas altera a expressão de produtos gênicos essenciais e necessários para a sobrevivência celular, podendo causar a morte ou desencadear uma complexa série de eventos, dando origem, por exemplo, ao câncer. No entanto, existem mecanismos de reparos intracelulares que podem reverter estas alterações. Se estas reversões forem eficazes, o dano ao DNA será eliminado e a célula sobreviverá sem sequelas. Mas algumas podem escapar do reparo ou são reparadas incorretamente, permitindo a inclusão do gene com mutação e a sua propagação.

Perturbação da Homeostase Cálcica

O cálcio funciona como segundo mensageiro na regulação de muitas funções intracelulares vitais para as células, entre as quais a ativação e inativação de uma série de enzimas, organelas intracelulares, microfilamentos, entre outros. A alteração na homeostase cálcica intracelular resulta do elevado influxo de cálcio, liberação de íon cálcio de estoque intracelular e inibição de seu efluxo pela membrana plasmática. A interferência nesses processos é um mecanismo importante na ação de agentes tóxicos, entre os quais nitrofenóis, quinonas, peróxidos, aldeídos, dioxinas, alcanos e alcenos halogenados e alguns íons metálicos.

Pela grande importância do cálcio nas inúmeras atividades intracelulares, os danos acarretados pela alteração na sua concentração dentro da célula são os mais diversos, dependendo do tecido em questão.

5. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

Introdução

Continuando nossa disciplina, podemos considerar que toda substância, segundo a Toxicologia, pode ser considerado um agente tóxico, dependendo das condições de exposição, como dose administrada ou absorvida, tempo e frequência de exposição (número de doses) e via de administração. Dessa forma, torna-se necessário que se conheça as condições de uso seguro de substâncias químicas para a saúde humana e ambiental. Se todas as substâncias são potencialmente tóxicas elas também podem ser usadas de forma segura, desde que as condições de exposição sejam mantidas abaixo dos níveis de tolerância.

Uma substância altamente tóxica causará um efeito tóxico quando utilizada em pequena quantidade, enquanto que substâncias de baixa toxicidade necessitam de altas doses para causarem esse mesmo efeito.

Parada Obrigatória

Assista ao vídeo “*Asbestos in epithelial cells*”, disponível em:

<http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/10286>

Relação Dose-Resposta e Concentração-Resposta

Dose é definida como a quantidade da substância administrada a um organismo vivo e geralmente é expressa por unidade de peso corpóreo (exemplo: mg/kg). Dependendo da via de administração, a dose efetivamente absorvida pode não ser idêntica à administrada. Deve-se conhecer a toxicocinética, considerando-se as diferentes vias de exposição, para se conhecer a dose efetiva que causa um efeito adverso.

Em uma exposição a um agente químico, a dose/concentração necessária para produzir dano varia bastante, dependendo de diversos fatores, entre eles, das propriedades físico-químicas das substâncias.

A relação dose-resposta descreve a relação entre as características de exposição e o espectro de efeitos tóxicos. A relação dose/resposta ou concentração/resposta é representada por uma curva Gaussiana teórica, raramente encontrada na prática, que é calculada estatisticamente a partir de observações de mortalidade após a exposição a doses concentrações relacionadas da substância a ser testada. Essa curva é amplamente empregada para calcular a dose letal 50% (DL₅₀) ou a concentração letal 50% (CL₅₀).

O conhecimento da toxicidade das substâncias químicas se obtém através de experimentos em laboratório utilizando animais. Os métodos são empregados com todo rigor científico com a finalidade de fornecer informações relativas aos efeitos tóxicos e principalmente para avaliar riscos que podem ser extrapolados ao homem.

É necessário selecionar uma manifestação tóxica a ser medida. Os parâmetros geralmente utilizados são a DL50 (dose necessária para matar 50% da população estudada) ou então a provável dose letal oral para homens. Esses parâmetros são falhos como determinante de toxicidade, uma vez que são estabelecidos em condições padronizadas de uso e, frequentemente, através de estudos de exposição aguda.

Pode-se classificar os agentes químicos, segundo HODGES & HAGGARD, em 6 classes de toxicidade, de acordo com a provável dose letal para humanos:

Classe	Categoria de Toxicidade	Provável DL ₅₀ oral/ humanos
1	Praticamente não-tóxica	> 16 g/Kg
2	Ligeiramente tóxica	5-15 g/Kg
3	Moderadamente tóxica	0,5-5 g/Kg
4	Muito tóxica	50-500 mg/Kg
5	Extremamente tóxica	5-50 mg/Kg
6	Super tóxica	< 5 mg/Kg

A Comunidade Europeia, recentemente, classificou as substâncias químicas em apenas 3 categorias, a saber:

- Muito Tóxica: substâncias com DL50 para ratos menor do que 25 mg/kg
- Tóxicas: substâncias com DL50 para ratos entre 25 e 200 mg/kg
- Nociva: substâncias com DL50 para ratos entre 200 e 2000 mg/kg

Em situações práticas não se deve conhecer somente a toxicidade das substâncias, representadas geralmente pela DL50, pois tão importante como conhecer a toxicidade das substâncias, é conhecer e saber avaliar o risco tóxico de uma substância.

Os estudos dose-resposta são obtidos a partir de estudos em animais, na maioria das vezes. A avaliação dose-resposta implica considerar três problemas:

- Geralmente, os animais em estudos experimentais estão expostos a doses altas e os efeitos a doses baixas em humanos devem ser previstos, utilizando-se teorias relativas na forma da curva dose-resposta.
- Os animais e os seres humanos freqüentemente diferem em suscetibilidade, ao menos em diferença de tamanho e metabolismo.
- A população humana é muito heterogênea, de modo que alguns indivíduos são mais suscetíveis que a média.

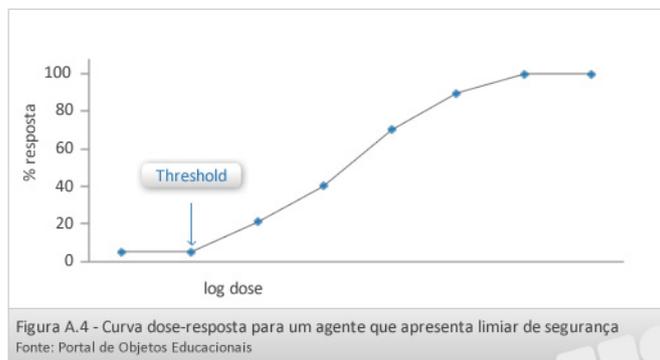
Convencionalmente são feitas duas suposições gerais sobre a forma das relações dose-resposta em doses baixas:

- Para efeitos que envolvem alterações do material genético (incluindo a iniciação do câncer), há razões teóricas para crer que eles podem ocorrer a níveis de doses muito baixas; tem-se proposto vários modelos matemáticos específicos de relações dose-resposta.
- Para a maioria dos outros efeitos biológicos, geralmente se assume que existem níveis "limite". Entretanto, é muito difícil utilizar tais medidas para prever níveis "seguros" nos seres humanos.

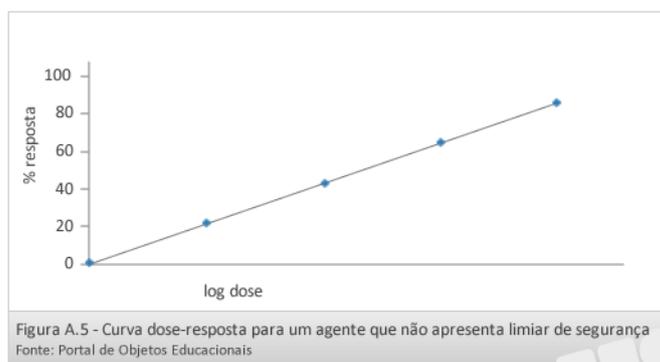
Se assumimos que os seres humanos e os animais são, em média, intrinsecamente similares em suscetibilidade, espera-se que os seres humanos tenham respostas mais variadas às substâncias tóxicas.

Existem dois tipos de curvas dose-resposta:

1. Para efeitos que apresentam limiar de segurança ("*threshold*"): a curva geralmente tem a forma de uma curva sigmoide e baixas doses não são tóxicas, já que o organismo tem capacidade para biotransformar o agente tóxico, bem como reparar eventuais injúrias que tenham sido causadas. O ponto no qual a toxicidade começa a se manifestar é conhecido como limite de segurança ("*threshold*").



2. Para efeitos que não apresentam limiar de segurança ("*threshold*"): a curva é linear, pois se assume que qualquer dose produzirá um efeito deletério. Esse tipo de curva é usado para agentes mutagênicos.

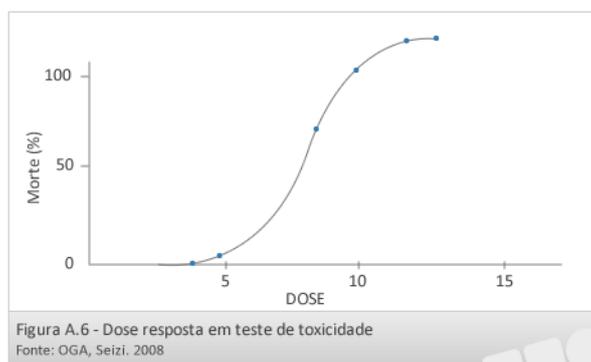


A tendência atual é a de substituir os experimentos e cálculos de DL_{50}/CL_{50} pelo teste de dose fixa no qual, a substância a ser testada, é administrada a uma espécie animal em uma dose específica: essa dose é selecionada a partir de doses previamente fixadas, as quais estão de acordo com classificações de instituições regulamentadoras.

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda é definida como os efeitos adversos que ocorrem dentro de um período curto após a administração de uma dose única ou doses múltiplas dentro de 24 horas. A dose única é utilizada para determinar a potência da substância em casos de ingestão ou envenenamento acidental e as doses múltiplas são usadas para avaliar os efeitos cumulativos.

Os estudos de toxicidade aguda têm por objetivo caracterizar a relação dose/resposta que conduz ao cálculo da DL_{50} . A DL_{50} representa a probabilidade estatística de uma dose causar efeito letal em 50% dos animais de uma população e é útil para identificar a toxicidade relativa da substância. A CL_{50} é utilizada para testes de letalidade no caso de inalação ou para indivíduos no meio aquático.



Conforme ilustra a figura acima, nos grupos que receberam baixas doses não se observam mortes. Nas doses intermediárias, parte do grupo morre e em altas doses, todos os animais do grupo morrem. Essas mortes podem ocorrer durante a exposição ou dentro do período estabelecido de observação após a exposição.

Os resultados obtidos a partir dos estudos de toxicidade aguda servem também para que se possa conhecer o mecanismo da substância, identificar prováveis órgãos ou sistemas sensíveis e determinar se os efeitos são reversíveis.

As substâncias devem ser testadas em diferentes espécies/linhagens animais e em ambos os sexos, pois as diferenças de resposta indicam que o efeito tóxico não é universal e a extrapolação para o homem deve ser feita considerando-se essas diferenças.

Além disso, os resultados obtidos a partir dos estudos de toxicidade aguda são empregados para o delineamento dos estudos de toxicidade subcrônica, particularmente no que se refere à escolha de doses.

Toxicidade subcrônica

Os testes de toxicidade subcrônica são realizados para a obtenção de informações sobre a toxicidade das substâncias químicas, após exposições repetidas. Esses estudos devem ter duração de pelo menos 21 dias, mas o tempo mais comum do teste é de 90 dias. É um estudo importante porque, às vezes, é o primeiro e o único teste com doses repetidas a ser realizado para determinadas substâncias químicas.

Os principais objetivos dos testes de toxicidade subcrônica são os de estabelecer os níveis nos quais não se observam os efeitos tóxicos, identificar e caracterizar os órgãos afetados e a severidade após exposições repetidas. Também é importante examinarem-se os efeitos após o período de tratamento e determinar se este efeito é devido ao acúmulo da substância ou não.

Os estudos de toxicidade subcrônica servem não apenas para caracterizar a relação dose/resposta após administrações repetidas, mas também para fornecer dados para escolha de doses nos estudos de exposição crônica. Os testes de toxicidade subcrônicos geralmente não avaliam o potencial carcinogênico.

Toxicidade crônica

Os testes subcrônicos são limitados. Por exemplo, não são testes seguros para prever efeitos mutagênicos ou carcinogênicos e não têm por objetivo investigar os efeitos embriofetotóxicos.

Os estudos de toxicidade crônica são realizados para se determinar o efeito tóxico após exposição prolongada a doses cumulativas da substância em teste e permitem, também, observar o potencial carcinogênico da substância, desde que a dose escolhida seja correta.

Tais estudos seguem os mesmos protocolos utilizados nos estudos de toxicidade subcrônica, diferindo, apenas, quanto ao tempo de duração do teste, que deve ser superior a três meses. Em roedores, este tempo varia de 6 meses a 2 anos e em não roedores o tempo de tratamento é, em geral, de um ano.

Esses estudos são geralmente realizados em duas espécies animais (ratos e camundongos), por um período semelhante ao tempo de vida média desses animais (18 meses a 2 anos para camundongos e 2 a 2,5 anos para ratos). Geralmente são utilizados 50 animais para cada dose e sexo, visando garantir um número adequado ao final do experimento (30 animais).

A escolha da dose é o ponto crítico dos testes de longa duração, para que não ocorra morte prematura devido ao tratamento.

Nos testes de toxicidade crônica os exames clínicos devem ser realizados cuidadosamente, duas vezes ao dia, evitando-se assim perdas por autofagia, após as mortes dos animais.

6. MUTAGÊNESE E CARCINOGENESE

Na aula de hoje veremos como ocorrem os processos de mutação e os mecanismos de reparo utilizados pelo organismo com intuito de corrigir esse erro. Os erros não corrigidos, dependendo do local de ocorrência, podem progredir até a formação de tumores (carcinogênese).

Mutação

Mutação é uma alteração súbita do material genético que é transmitida à descendência. Dependendo da linhagem celular em que ocorra a mutação, germinativa ou somática, esta passará, respectivamente, às novas gerações ou às células filhas.

A partir dos estudos iniciais que enfocavam apenas as mutações que determinam o aparecimento de um novo fenótipo, foi possível estabelecer que elas são eventos raros, que ocorrem ao acaso, podendo ser

recorrentes.

A taxa de mutação é definida nos organismos assexuados como número de mutações por célula, por geração; nos sexuados, como o número de mutações por gameta, por geração.

A análise genética das mutações no homem é baseada em heredogramas e, nos animais de laboratório, em esquemas específicos de cruzamentos entre animais com diferentes fenótipos. De um modo geral, é possível estabelecer se a mutação é dominante ou recessiva e se está localizada em cromossomos autossômicos ou sexuais. Há exemplos clássicos de heredogramas de famílias em que foi possível identificar, além do tipo de herança, o indivíduo em que ocorreu a mutação. É o caso da hemofilia na família real da Inglaterra, uma mutação ligada ao X que deve ter se originado na rainha Vitória.

Além da abordagem genética, as mutações passaram a ser analisadas também por métodos citogenéticos e moleculares. Os dados indicam que, embora a replicação do DNA seja um processo extremamente rígido em relação aos mecanismos de controle de sua fidelidade (normalmente uma molécula de DNA é copiada com menos de um erro em 10⁹ nucleotídeos), o nível de erros pode ser aumentado por características específicas de certas seqüências de DNA. Mutações pontuais são favorecidas, por exemplo, pela presença de citosinas metiladas e a existência de domínios instáveis (seqüências repetitivas, seqüências reconhecidas por recombinases e regiões hipervariáveis de imunoglobulinas) favorecem outros tipos de mutações. A análise direta do DNA genômico através de sequenciamento acabou por revelar a existência de regiões com diferentes susceptibilidades às mutações, dependendo do tipo de informação/seqüência contida nesta (heterocromatina, eucromatina, regiões intergênicas, etc.), inclusive que genes de manutenção, essenciais ao funcionamento celular, sofrem com mutações muito mais lentamente que os outros.

A extensão do genoma afetado pode ir desde um único par de bases até cromossomos inteiros, o que define as alterações em micro e macrolesões. As microlesões incluem basicamente as mutações pontuais e as macrolesões englobam as translocações e deleções cromossômicas e a amplificação de grandes extensões de DNA.

Mutações Pontuais

As mutações pontuais afetam em um único par de bases e são consideradas as principais causas das doenças genéticas. Este grupo de mutações inclui as substituições, perdas e adições de bases. As mutações pontuais por substituição de base podem ser classificadas em dois grupos:

- Transição, a classe mais comum, é aquela em que uma purina é substituída por outra, ou uma pirimidina por outra.
- Transversão, menos freqüente, implica a substituição de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa.

De um modo geral, as mutações pontuais podem resultar de dois tipos de eventos. Erros bioquímicos endógenos, conseqüentes do mau funcionamento dos sistemas celulares que replicam ou reparam o DNA, podem determinar a inserção de uma base errada na cadeia polinucleotídica durante a sua síntese, ou ainda, como um mecanismo alternativo, pode ocorrer a interferência química direta em uma das bases do DNA.

A existência de bases modificadas parece ser a maior causa de mutações espontâneas.

As mutações pontuais podem, portanto, ser resultantes de um erro na replicação ou no reparo, apesar da eficiência dos mecanismos de checagem da fidelidade da cópia do DNA, existentes no organismo. Dessas alterações, apenas algumas escapam acidentalmente a estes mecanismos, resultando em modificações

estáveis (mutações) na cadeia de DNA. Assim se explica a decepção e inserção de um ou poucos pares de base. A estabilidade do genoma depende dos mecanismos de reparo que são catalisados por conjuntos diferentes de enzimas, cujo funcionamento depende da existência de duas fitas de DNA; quando uma delas é lesada, a informação contida na outra será utilizada para sua recuperação.

Mutação Induzida

A ocorrência de mutações pode ser aumentada pela exposição do organismo aos agentes denominados mutagênicos. Muitos deles agem diretamente em virtude de sua capacidade de ação sobre uma base específica do DNA ou de ser incorporado ao ácido nucléico, ou ainda pela sua capacidade de formar complexos, chamados adutos, que dificultam a replicação. O potencial ou eficiência de um agente mutagênico é avaliado pelo aumento da frequência de mutações em relação ao nível basal, quando se analisa um organismo a ele exposto.

Agentes Químicos

Os mutagênicos químicos podem ser reunidos em diferentes grupos: Análogos de base, agentes de ação direta sobre as bases do DNA, agentes alquilantes e agentes intercalantes.

Agentes Físicos

São representados pelos diferentes tipos de radiação a que os organismos vivos estão expostos; dois tipos se destacam, por apresentarem a capacidade de lesar o DNA: as radiações ionizantes (raios X, γ e partículas atômicas) e a ultravioleta (UV).

As radiações ionizantes provocam o aparecimento de átomos, moléculas e radicais ionizados (pela ejeção de elétrons) altamente reativos. O raio X foi um dos primeiros mutagênicos a ser identificado, sendo responsável pela indução de quebras e rearranjos cromossômicos. Este agente é responsável também pela indução de mutações pontuais. A interpretação mais aceita é que estas representariam minúsculas deleções, cujo efeito fenotípico seria similar ao de troca de bases.

A radiação UV de comprimento de onda adequado (250 a 400 nm) pode causar transições eletrônicas em orbitais moleculares, levando a modificações químicas nas bases do DNA quando absorvida por elas. A mais freqüente é a produção de dímeros entre duas primidinas adjacentes numa mesma cadeia de DNA (C-C, C-T, T-T), estes dímeros são removidos pelo sistema de reparo de DNA. Em bactérias, foi demonstrada a existência de mutantes para os genes envolvidos no sistema de reparo que tornam grandemente sensíveis ao efeito letal da radiação UV. As sobreviventes, no entanto, não são mutantes. Os dímeros interferem tanto com a transcrição quanto a replicação, mas o efeito mutacional da radiação UV é causado durante o reparo, não sendo consequência primária da radiação. O efeito letal da radiação UV é causado, aparentemente, pela interferência de crosslinks que se formam após dimerização com a síntese de DNA.

Efeitos da Mutação

As mutações podem ter diferentes efeitos sobre a expressão dos genes sobre elas afetados, dependendo do tipo de alteração e da região gênica específica em que ocorreram. A substituição de bases, na região codificadora, pode determinar três diferentes tipos de mutação:

Mutação com troca de sentido

Há modificação da proteína codificada pelo gene mutante, pois a substituição de um par de bases altera o sentido de um códon, levando a substituição de um aminoácido. A proteína mutante poderá reter maior ou menor grau de suas estabilidades e atividade funcional. Um exemplo é a hemoglobina mutante (HbS) da anemia falciforme, em que um resíduo valina da proteína original foi substituído por um glutamato.

Mutação sem sentido

A mutação gera o aparecimento de um códon sinalizador de finalização de transcrição (códon UAA, UAG ou UGA) e aborta o RNA mensageiro precocemente, resultando no aparecimento de fragmentos não funcionais do polipeptídeo.

Mutação silenciosa

A mutação pode alterar o códon para um sinônimo, de modo que o mesmo aminoácido será codificado.

Macrolesões do DNA

Outros tipos de mutações que englobam porções maiores do DNA podem ser chamados de macrolesões, podendo consistir da perda, duplicação, inversão ou translocação de poucas bases até longas extensões cromossômicas. Estas alterações são frequentemente observadas em associação com a carcinogênese, principalmente na fase de progressão tumoral.

A deleção afeta um segmento de DNA de tamanho muito variável, que pode ir de poucas bases, detectável apenas por técnicas mais sofisticadas, como hibridização por Southern, até extensões grandes como 2-5 milhões de pares de bases ou mesmo cromossomos inteiros, demonstráveis por técnicas citogenéticas.

Reparo do DNA

Mecanismos de reparo estão presentes em todos os organismos conhecidos, e provavelmente sejam tão antigos quanto a própria vida como a conhecemos, tornando-se mais complexo e eficientes a quanto mais complexo for o organismo em estudo. Podem ser classificadas em mecanismos de reversão direta, excisão do dano ou recombinação da lesão. Tendo o reparo obtido sucesso, o ciclo celular prossegue, no caso de sua falha a célula pode ser levada à senescência, à apoptose ou a um quadro de instabilidade genômica que poderá resultar em carcinogênese.

Reversão direta

Consiste em um mecanismo baseado em processos enzimáticos simples, onde o dano no DNA é remediado em um único passo, sem necessidade de uma fita molde para guiar o reparo. Este mecanismo é comum em procariontes e eucariontes inferiores, sendo muito raros em eucariontes superiores.

Reparo por excisão

Reparo por excisão de base (Base Excision Repair) é um mecanismo de reparo multi-enzimático baseado na retirada de algumas bases da fita danificada em um trecho que envolva o erro, com subsequente preenchimento da fita corrigida. Este mecanismo faz uso de uma parte da maquinaria de replicação e usa a fita não danificada como molde. Acredita-se que o reconhecimento da fita danificada ocorra através da detecção de distorções estéricas na hélice de DNA.

Recombinação homóloga

Uma das lesões mais graves em uma fita de DNA é a quebra da dupla-fita, seu não-reparo ou reparo incorreto pode acarretar em deleções, inversões, translocações e inserções de diferentes amplitudes. A célula pode lidar com esse dano de duas formas: reparo por ligação ou por recombinação homóloga. Quando ocorre a quebra da dupla-fita formam-se complexos protéicos nas extremidades expostas, cuja função é proteger o DNA de exonucleases e auxiliar no reparo. No caso da ligação, as extremidades são unidas sem o auxílio de nenhuma informação baseada em sequência (homologia), o que frequentemente resulta no surgimento de macrolesões.

Síntese translesão

Durantes eventos de replicação, um dano de DNA é capaz de bloquear a síntese, porém em determinadas situações uma célula necessita continuar a replicação a qualquer custo. Nestes casos, onde não há tempo para ocorrer o reparo por vias normais ou quando, por algum motivo, uma via de reparo não é possível, a maquinaria de replicação sofre modificações que relaxam os mecanismos de fidelidade da replicação e a forquilha de replicação prossegue através do dano, incorporando bases de maneira independente da fita molde, introduzindo mutações na fita sintetizada, passada a região do dano volta a atuar a replicação “fiel” à fita molde.

Carcinogênese

O processo de carcinogênese envolve interações complexas entre vários fatores, tanto exógenas (ambientais) quanto endógenos (genéticos, hormonais etc). A análise estatística da incidência de tumores humanos em função da idade sugere que 3 a 4 alterações genéticas “tipo mutação” são necessárias para desencadear leucemias, e 6 a 7 para carcinomas. Por sua vez, as observações histopatológicas e citogenéticas confirmam ser a história natural dos tumores espontâneos em processos de múltiplos eventos sucessivos, que determinam a subversão dos mecanismos usuais de controle de proliferação, garantindo vantagens seletivas à célula transformada.

As alterações que ocorrem em uma célula durante o processo de transformação maligna são de natureza genética (mutação) ou epigenética (alteração no padrão de expressão gênica decorrente de outros fatores que não a mutação).

Agentes carcinogênicos

Agentes mutagênicos são frequentemente carcinogênicos. Algumas substâncias agem de tal modo que é praticamente certo que uma pessoa exposta a uma determinada dose venha a desenvolver câncer. É o caso do composto 2-naftlamina, usado na indústria química. Na Inglaterra, no início do século, todos os homens de uma fábrica que a destilavam desenvolveram câncer de bexiga. Do mesmo modo, o câncer de pulmão frequentemente se desenvolve após pelo menos 10 anos de intensa exposição ao fumo.

Indivíduos portadores do vírus da hepatite B apresentam risco 200 vezes maior do que os não portadores, de desenvolver hepatocarcinomas. Os carcinógenos podem, portanto, ser de três tipos carcinógenos químicos, radiações e vírus. As radiações induzem lesões no DNA e são relacionadas à transformação celular in vivo e ao aumento da frequência de certos tipos de cânceres humanos (câncer de pele desenvolvido pela radiação ultravioleta, leucemias e outros tumores pelas radiações ionizantes).

Os agentes químicos de atuação direta são normalmente compostos eletrofílicos, isto é, reagem com

regiões carregadas negativamente de outros compostos. A maioria, entretanto, age indiretamente, necessitando ser metabolizada para adquirir potencial carcinogênico. Neste caso, a conversão em carcinógeno ocorre pela introdução de centros eletrolíticos na molécula inativa.

Os precursores são denominados carcinógenos e pertencem a três principais classes de substâncias: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, N-nitrosaminas e aminas aromáticas.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos estão presentes na exaustão de motores de automóveis a gasolina e fumaça de cigarro, podendo estar associado ao câncer de pulmão. A exposição a N-nitrosaminas pode resultar da inalação ou ingestão de compostos pré-formados no ambiente ou da nitrosação de aminas precursoras no organismo, estando relacionada ao câncer de esôfago. Aminas aromáticas estão também presentes na fumaça de cigarros.

As aminas aromáticas podem ser hidrolisadas tanto na posição C do anel como em N exocíclico. As formas N-hidróxi são ativadas a metabólitos com capacidade de se ligar ao DNA por uma enzima dependente de acetilcoenzima A, enquanto que os compostos hidrolisados na posição C são considerados produtos de biotransformação. As aminas aromáticas são associadas ao câncer de bexiga urinária, embora seus níveis de ligação com o DNA nesse órgão sejam insignificantes.

Carcinogênese Experimental: Iniciação e promoção tumoral

A iniciação, assim denominada por constituir primeira etapa do processo, é geralmente induzida por um potente agente mutagênico e é irreversível. Pode ser considerada como uma fase crítica, uma vez que a célula com a mutação permaneceria dormente até que um evento epigenético a revelasse. Promoção é a fase seguinte, com duração variável e representada por uma série de eventos reversíveis. No modelo experimental de tumorigênese epidérmica em camundongos, os animais são normalmente expostos a um carcinógeno, como dibenzo[a,h]antraceno seguido por exposições sucessivas a um promotor (p.ex., um éster de forbol com o PMA). Após algum tempo surgem papilomas (lesões benignas) na pele do animal e alguns deles desenvolvem carcinomas (lesão maligna).

O papel do promotor é menos conhecido. Um dos efeitos do PMA é a ativação da proteína quinase C que, entre outras coisas, ativa a transcrição de uma série de genes, incluindo os proto-oncogenes c-myc, c-fos e c-sis. A correlação de v-fos e v-Ha-ras com o processo de transformação já foi demonstrada. Em camundongos, a lesão da pele previamente tratada com carcinógenos induz o aparecimento de carcinomas.

A promoção compreenderia, pelo menos, dois mecanismos independentes: a) ativação gênica e b) atividade miótica. Alguns compostos químicos não mutagênicos que atuam como carcinógenos em animais são indutores de proliferação celular. A indução de proliferação celular acelera a expansão clonal de uma célula que tenha eventualmente sofrido mutação, aumentando o número de células alteradas e, portanto, a probabilidade de que outros eventos dêem seqüência ao processo de carcinogênese.

Parada Obrigatória

Assista ao vídeo “Como os tumores recrutam vasos sanguíneos e formam metástases”, disponível em:

< <http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/handle/mec/1711> >

Potencial carcinogênicos de compostos químicos

Vários testes foram criados para avaliar o potencial mutagênico de agentes químicos e físicos, utilizando diferentes sistemas biológicos, desde bactérias até células humanas, in vivo. Do mesmo modo, é importante a avaliação do potencial carcinogênico desses agentes, embora os testes específicos para isso sejam limitados. Os roedores têm sido grandemente empregados, principalmente na avaliação de compostos fabricados pelo homem. Estes testes são demorados, caros e fornecem dados nem sempre válidos para espécie humana. Um dos problemas é a dificuldade em se estabelecer a equivalência entre as doses de testes e aquelas a que estão expostos os humanos, ou, ainda, a interpretação das respostas em relação às diferenças biológicas entre as espécies. Os estudos epidemiológicos contribuem para avaliação da carcinogenicidade em humanos. A estimativa do risco para o homem pode ser feita por um índice denominado HERP (Human Exposure/Rodent Potency), ou seja, exposição humana/potência em roedores, que combina os dois tipos de resultados.

Deve-se considerar ainda que, além dos poluentes, introduzidos artificialmente no ambiente, os seres vivos estão expostos aos carcinógenos naturais, provavelmente em grau muito mais elevado. Como exemplo pode-se citar pesticidas sintetizados espontaneamente pelas plantas ingeridas pelo homem, presentes em concentrações elevadíssimas e que são tão ou mais carcinogênicos quanto os artificiais.

Na aula de hoje podemos compreender como ocorrem as mutações e como o organismo tenta reparar esse erro. Essas mutações além de acontecer naturalmente, podem ocorrer estimuladas por fatores externos, que veremos aulas futuras, podendo progredir formando tumores.

Fórum de discussão:

O que é mutagênese?

O que é carcinogênese?

Onde ocorrem os erros na sequência do dna?

Qual a importância dos mecanismos de reparo?

Leitura complementar:

Disponível em:

< <http://www.ufv.br/dbg/labgen/mut.html> >

Site interessante

Disponível em:

< http://www.cetesb.sp.gov.br/emergencia/aspectos/aspectos_perigos_pele.pdf >