

## Substâncias Nocivas Noções Toxicológicas

Tales Giuliano Vieira

### Conceitos Importantes

DL<sub>50</sub> - Quantidade da substância que mata 50% da população testada

Toxicante - Substâncias que rompem o equilíbrio orgânico no organismo

Biotransformação - Reação que uma substância sofre no organismo dando origem a metabólitos

Degradação - Reação de destruição que uma substância sofre fora dos organismos vivos

Intoxicação crônica - Pequenas doses em longo tempo

Intoxicação Aguda - Altas doses em pouco tempo

Tales Giuliano Vieira

### SUBSTÂNCIA DL<sub>50</sub> ORAL

|                      |              |
|----------------------|--------------|
| Praticamente atóxica | 15 g/kg      |
| Ligeiramente tóxica  | 5-15 g/kg    |
| Moderadamente tóxica | 0,5-5 g/kg   |
| Muito tóxica         | 50-500 mg/kg |
| Extremamente tóxica  | 5-50 mg/kg   |
| Super tóxica         | 5 mg/kg      |

| Substância | DL <sub>50</sub> /oral em ratos |
|------------|---------------------------------|
| Vitamina C | 11900 mg/kg                     |
| DDT        | 100 mg/kg                       |
| Nicotina   | 60 mg/kg                        |
| Aldicarb   | 1 mg/kg                         |

Tales Giuliano Vieira

### Conceitos Importantes

Efeitos neurotóxicos - Danos ao sistema nervoso

Efeitos carcinogênicos - Formação de células defeituosas causando reprodução desordenada

Efeitos Teratogênicos - Alterações no feto

Efeitos Mutagênicos - Alterações no material genético de uma célula viva.

Limite de tolerância - concentração desta presente no ambiente de trabalho na qual o trabalhador pode ficar exposto durante toda sua vida sem riscos.

Tales Giuliano Vieira

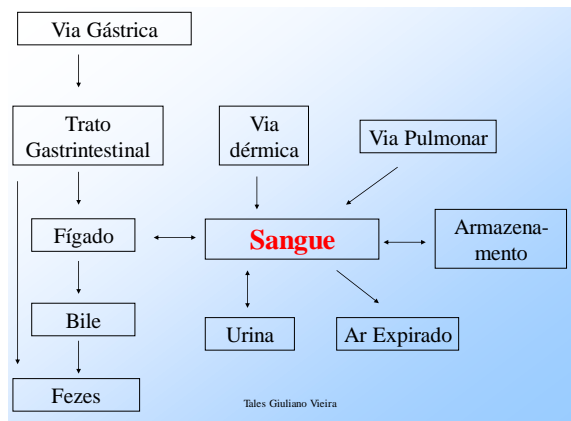
### FORMAS DE INTRODUÇÃO DE SUBSTÂNCIAS NO ORGANISMO

- Oral
- Sub-lingual
- Inalatória
- Cutânea e subcutânea
- Intramuscular (IM)
- Intravenosa (IV)

ORDEM DECRESCENTE DE INTOXICAÇÃO (em geral)

IV > inalatória > IM > subcutânea > oral > cutânea

Tales Giuliano Vieira



## Fatores que interferem na absorção do Composto

### Grau de ionização

Ácidos e Bases fracas são absorvidas com facilidade pois possuem baixa ionização

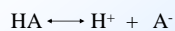
### Solubilidade

Moléculas lipossolúveis ( pouco solúveis em água ) são mais absorvidas

Tales Giuliano Vieira

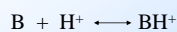
## Grau de Ionização

### Ácidos



*Se o  $K_a$  for pequeno, o ácido será absorvido rapidamente*

### Bases



*Se o  $K_b$  for pequeno, a base será absorvida rapidamente*

Se a droga estiver na forma não ionizada pode ser absorvida

Se estiver ionizada, é eliminada pela urina

Tales Giuliano Vieira

## Compostos Organoclorados

Pesticidas

Dioxinas e Furanos

Bifenilas Policloradas

Armas Químicas



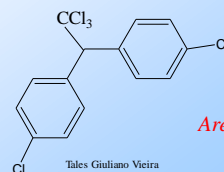
## Pesticidas

DDT - DICLORODIFENILTRICLOROETANO

Outros nomes: anofex, cesarex, neocid etc

Sólido branco cristalino, de PF 108,9 °C

Baixa solubilidade em água e alta em gorduras



*Areno e Haleto*

Tales Giuliano Vieira

Comercialmente possui várias impurezas

p,p'-DDT (65 - 73) %

o,p'-DDT (19 - 21) %

p,p'-DDD (0,17 - 4,0) %

o,o'-DDT (0,1 - 1,0) %

o,p'-DDD 0,04 %

Foi introduzido como pesticida na metade dos anos 40

Usado na Segunda Guerra para prevenção de tifo em soldados

Seu uso é proibido em vários países exceto onde há malária e leishmaniose visceral

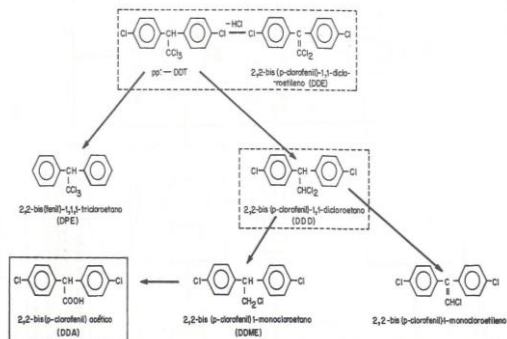
Tales Giuliano Vieira

Em 1962 foi sugerido que o DDT pudesse ser o responsável pelo desaparecimento de algumas aves

DDT exerce um efeito estrogênico: inibe a enzima  $Ca^{+2}$ -ATPase que é necessária para a calcificação da casca do ovo.



## Metabólitos do DDT

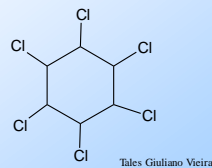


## Pesticidas

## BHC - Hexaclorociclohexano

Primeira preparação em 1825

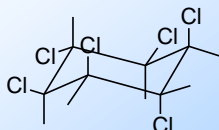
Comercializado na forma de emulsões, grãos ou pó.



*Haletos Orgânicos*

Tales Giuliano Vieira

Possui quatro isômeros importantes. O mais usado é o lindane ( $\gamma$ -BHC)



*Isomeria Cis-trans*

É também muito tóxico como o DDT porém mais reativo devido à reação de eliminação 1,2 diaxial de HCl.

Tales Giuliano Vieira

## Pesticidas

## Alicíclicos Clorados: Aldrin e Dieldrin



Aldrin

Tales Giuliano Vieira

Dieldrin

## Aldrin

Nome técnico ou comum: aldrin, aldrex, toxadrin, HHDN, etc.

Tem sido extensivamente usado como inseticida, especialmente como formicida, concentrado (40g/100g).

No Brasil seu uso é rigorosamente restringido

Tales Giuliano Vieira

## Dieldrin

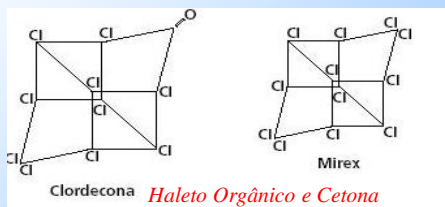
Nome técnico ou comum: Dieldrin, HEOD.

Bastante empregado como inseticida em ambientes domiciliares, no controle dos vetores, como no caso da malária

Tales Giuliano Vieira

## CLORDECONA e DODECACLORO

Nomes comerciais: Clordecone (Kepone) e Mirex  
A clordecona é utilizada como inseticida em hortaliças  
O dodeclaroro é utilizado como formicida sob a forma de iscas



## Dioxinas e Furanos

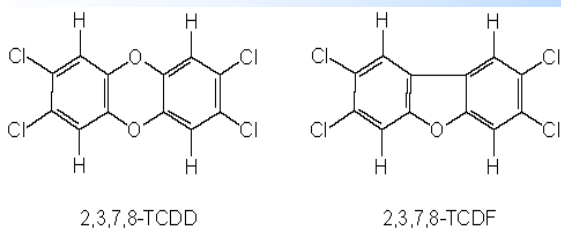
Dioxinas - dibenzo-p-dioxinas (PCDD) policlorados  
75 possíveis congêneres clorados das dibenzo-para-dioxinas

Furanos - dibenzofuranos (PCDF) policlorados  
135 congêneres

PCDDs e os PCDFs - ar, solo, carne, leite, peixe, vegetação, frutos e amostras biológicas em humanos

Tales Giuliano Vieira

Os congêneres mais tóxicos são



*Haleto Orgânico,  
Areno e éter*

2,3,7,8 tetrachlorodibenzodioxina e furano  
Tales Giuliano Vieira

## A INGESTÃO DIÁRIA TOLERÁVEL (TDI) SEGUNDO A OMS

Em 1990  
Dioxinas e Furanos - 10 picogramas por quilograma de peso corporal por dia (10 pg TEQ/kg/d).

Em 1998  
Dioxinas e Furanos - 1 a 4 picogramas por quilograma de peso corporal por dia (1-4 pg TEQ/kg/d).

**OBS: 1 pg = 10<sup>-12</sup>g**

Tales Giuliano Vieira

## Produção de dioxinas e furanos

Indústrias químicas ( Têxtil )

Incinações de lixo ( PVC )

Combustão de madeira

Decomposições de produtos de origem vegetal

Canadá - 58,7kg de dioxina no ar por ano

1995 - EPA - provocam câncer e danos aos sistemas imunológicos e reprodutivos

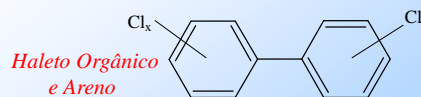
Tales Giuliano Vieira



*Incinerador de  
Produtos Tóxicos*

## Bifenilas Policloradas

Compostos com a seguinte estrutura

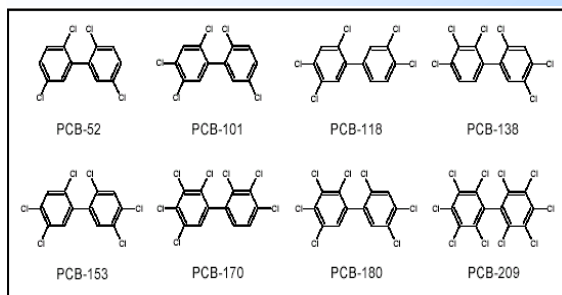


Constituem um grupo de 209 congêneres.

Certos PCBs exercem toxicidade semelhantes ao TCDD e são conhecidos como PCBs dioxina-símiles.

Tales Giuliano Vieira

### Alguns congêneres das PCBs



### Características

Alta estabilidade  
Baixa inflamabilidade  
Baixa condutividade

### Aplicações das PCBs

Isolantes líquidos  
Fluidos hidráulicos ( transformadores )  
Aditivos em plásticos, pinturas e papel carbono  
Batomos "24 horas"  
Tintas e cartuchos de impressora

Tales Giuliano Vieira

Os PCBs são sintetizados como subprodutos em processos de incineração, metalúrgicos e fabricação de pigmentos

Série Arocloro - Empresa Norte-Americana Monsanto

Arocloro 1254 - Mais tóxico - reduziu as taxas de fertilização de ratos

Tales Giuliano Vieira

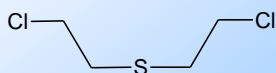
### Armas Químicas

Armas químicas nada mais são do que substâncias nocivas produzidas com finalidades bélicas ou descobertas acidentalmente como potenciais toxicantes.

Tales Giuliano Vieira

### Armas Químicas

**Gás Mostarda** - Sulfeto de 2, 2-dicloroetila  
Este gás é causador de graves irritações na pele e nos olhos



Tio éter e Haletos Orgânicos

Tales Giuliano Vieira

### Gás Mostarda

É considerado um agente vesicante - Bolhas na Pele

Pode levar a formação de células defeituosas - **Câncer**



# Toxicidade dos Organoclorados

**São Lipossolúveis - Pouco Solúveis em Água**

Lentamente eliminados pelo organismo

Se acumulam no tecido adiposo - São lipofílicos

*Intoxicação aguda - rara*

*Intoxicação crônica - freqüente*

Podem ser absorvidos pela pele, ingeridos ou inalados

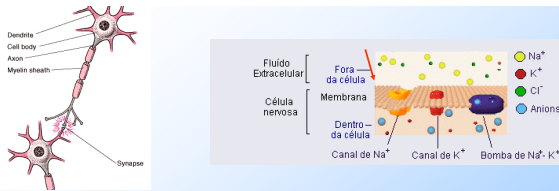
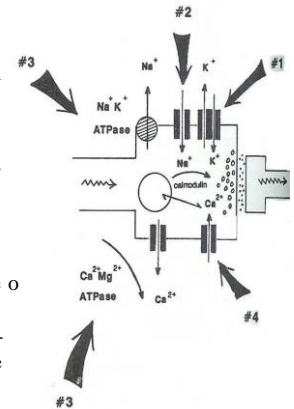
Tales Giuliano Vieira

## Pesticidas

DDT - baixa toxicidade a nível tópico

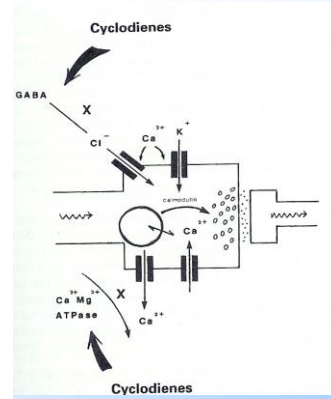
O DDT é um “Promotor de tumores” - Não causa tumores mas potencializa a divisão de células neoplásicas que já tenham surgido.

Pesticidas no SNC - atua sobre o equilíbrio  $Na^+/K^+$  provocando impulsos nervosos constantes - contração muscular, paralisia e morte



A entrada de sódio inicia a despolarização. O DDT impede a saída de Na pela bomba de Na e K, e a repolarização completa

Vieira



Aldrin e Dieldrin

Antagonistas do neurotransmissor GABA

Inibidores de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  ATPase

Intoxicação aguda - afeta o SNC provocando fraqueza, vertigens, coma e morte

Intoxicação crônica - paralisias, lesões hepáticas e alguns tipos de câncer

Atravessa com extrema facilidade a barreira placentária, e sua concentração no feto é igual à da mãe exposta.

Lentamente eliminados pela urina e leite materno

Alterações hormonais e imunológicas

Tales Giuliano Vieira

Dioxinas, Furanos e Bifenilas policloradas

Indutor/Inibidor de enzimas - Citocromo P450

Intoxicação aguda - afeta o SNC provocando fraqueza, vertigens, coma e morte

Intoxicação crônica - paralisias, lesões hepáticas e alguns tipos de câncer

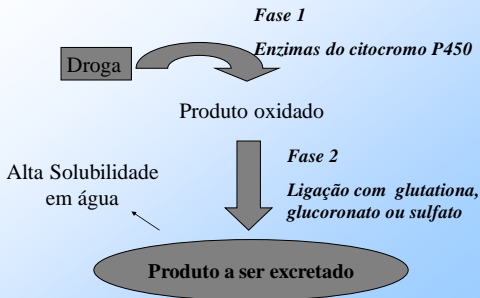
Formação de cloroacne



Tales Giuliano Vieira



**Toxificação e detoxificação de drogas - Fígado**



**Indução Enzimática - Organoclorados**

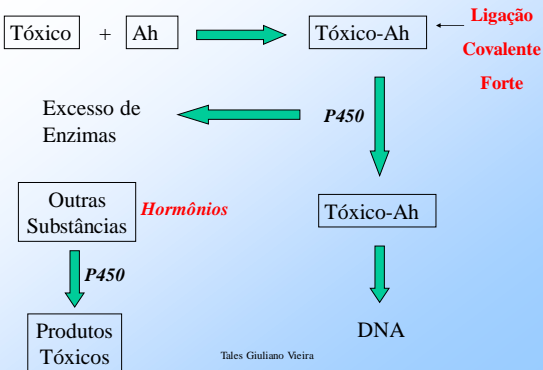
As enzimas hepáticas não conseguem oxidar os organoclorados.

Ocorre a produção de um excesso de enzimas.

Ocorrem reações indesejáveis no organismo

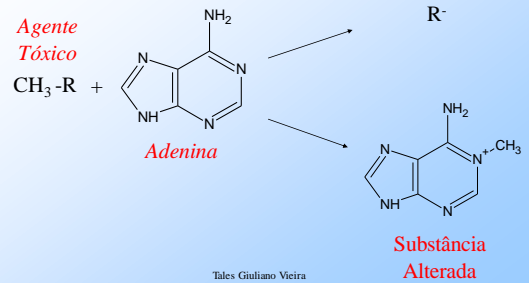
Outros indutores enzimáticos: etanol, aromáticos, etc.

Tales Giuliano Vieira



Tales Giuliano Vieira

**Interação com o DNA**



Tales Giuliano Vieira

**Alterações Hormonais e Imunológicas**

Hormônio testosterona é afetado pela exposição crônica  
Espermatogênese reduzida e fertilidade reduzida

Efeitos no RNAm do receptor de estrógeno em ovários

Incapacidade de engravidar e manter a gravidez

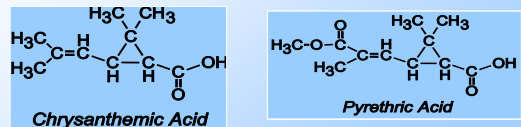
Induz endometriose - fertilidade reduzida

Aparecimento de alterações nos leucócitos

Tales Giuliano Vieira

**Inseticidas piretróides**

→ derivados do piretro, mistura de ésteres extraídos de flores de piretro e crisânteros (*Chrysanthemum cinerariaefolium* e *Crhysanthemum coccineum*)



Tales Giuliano Vieira

**Mecanismo de ação:**

**Toxicidade tipo I** - ésteres ou éteres sem o grupo CN

→aletrina, permetrina, piretrina

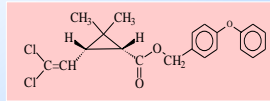
barata: prostração, paralisia, falta de coordenação

rato: hiper excitação, tremor, comportamento agressivo

→ afeta o canal de sódio da membrana nervosa (↑ fluxo de sódio)

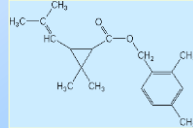
→ baixa repolarização → similar ao DDT

→ SNC e periférico



Permetrina

Tales Giuliano Vieira



dimetrina

**Toxicidade tipo II** - ésteres contendo grupo CN

→ cipermetrina, deltametrina, fenvalerato,

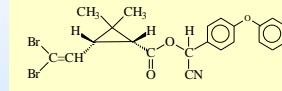
fenpropatrim

barata: hiperatividade, convulsão

rato: salivação, contorções irregulares, convulsões crônicas  
síndrome CS (coreoatetose e salivação)

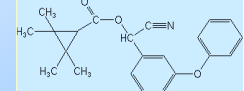
→ despolarização persistente da membrana nervosa, com redução na amplitude do potencial de ação e colapso na condução axonal

→ receptor GABA → similar à ciclodienos



Deltametrina

Tales Giuliano Vieira



fenpropatrim

**Sintomas**

• parestesia cutânea - sensação de queimação seguido de dormência

• tontura

→ ingestão

• dores epigástricas, náuseas e vômitos (10-60 min após a ingestão)

→ envenenamento severo: 10- 30 ataques convulsivos / dia

**LD50 (mg/kg pc)** - oral - 250-150; dérmica - 1600 – 10000

**Biotransformação**

→ pouca acumulação no organismo → baixa toxicidade crônica

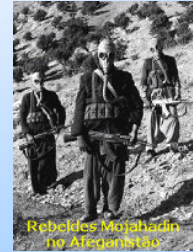
→ hidrólise nas ligações ésteres

Tales Giuliano Vieira

**Compostos Organofosforados**

Pesticidas

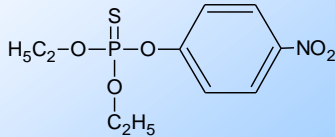
Armas Químicas



Tales Giuliano Vieira

**Pesticidas**

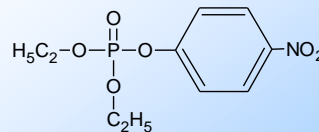
**Paration Etilico** - Inseticida usado em cultivo de tomate, berinjela, melão e outros.



Tales Giuliano Vieira

**Pesticidas**

**Paraxon** - cultivo de tomate, mamão, batata e outros.



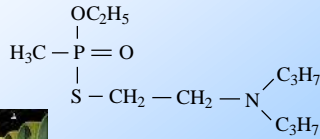
Tales Giuliano Vieira

É um produto de biotransformação do Paration





VX - Inglaterra, 1952



*Estoque de VX nos EUA*

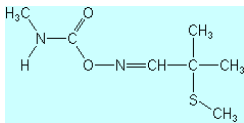
Tales Giuliano Vieira

O VX já esteve presente inclusive no cinema. No filme "The Rock", os personagens representados por Nicolas Cage e Sean Connery se unem para impedir um ataque terrorista contra a cidade de Nova Iorque: os terroristas utilizariam projéteis contendo VX dentro de pequenas bolas de vidro!

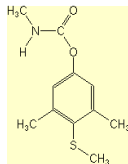


Cenas do filme "The Rock"

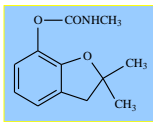
Inseticidas Carbamatos



**Aldicarb (chumbinho)**



**metiocarb**



**carbofuran**

Tales Giuliano Vieira

Toxicidade dos Compostos Organofosforados e Carbamatos

Toxicidade Aguda

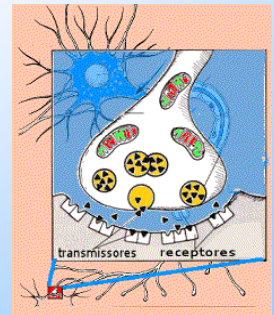
**São Hidrossolúveis**

*Não se acumulam no organismo*

Afetam o SNC

Agentes Colinérgicos

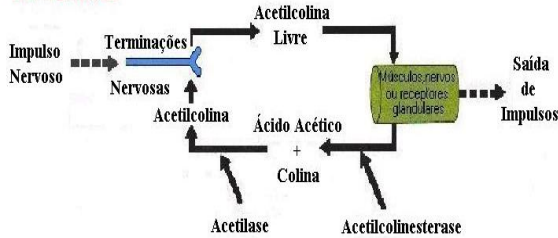
Inibem a enzima acetilcolinesterase



Tales Giuliano Vieira

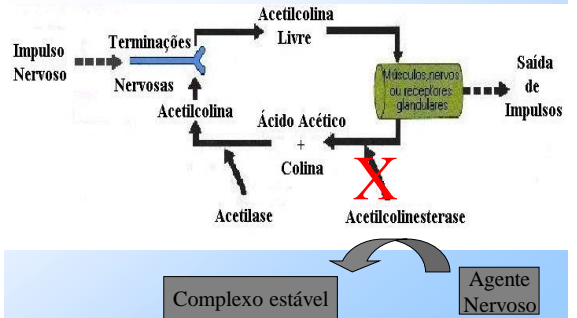
Mecanismo de hidrólise da Acetilcolina

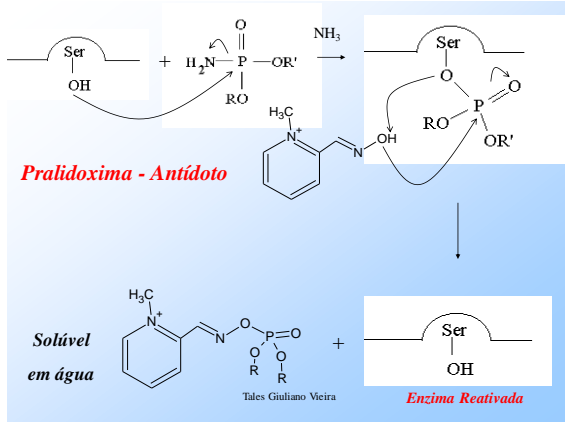
**VIA NORMAL**



Mecanismo de hidrólise da Acetilcolina

**Excesso**





## Sintomas de Intoxicação

### Intoxicação Aguda

Promove **excesso de Acetilcolina** e afeta o SNC

Dores de cabeça e tonturas  
Paradas cardíaca e respiratória  
Paralisias musculares  
Convulsões

**Morte em poucos minutos**

Tales Giuliano Vieira

## Outras Armas Químicas

### Agentes asfixiantes

Fosgênio  $\text{COCl}_2$  - Cloro  $\text{Cl}_2$

Atuam nos pulmões, causando-lhes sérias lesões e dificultando a respiração.

Ressecam as vias respiratórias e para aliviar a irritação, o organismo segrega líquido nos pulmões, provocando um edema. A vítima morre literalmente afogada.

Tales Giuliano Vieira

## Outras Armas Químicas

### Agentes lacrimogênicos

Provocam uma forte irritação nos olhos. Exemplos:

$\text{H}_3\text{CCOCH}_2\text{Cl}$  (cloro-acetona)  
 $\text{H}_3\text{CCOCH}_2\text{Br}$  (bromo-acetona)  
 $\text{H}_2\text{CCH-COH}$  (acroleína)

São usados em manifestações urbanas

Tales Giuliano Vieira

## Outras Armas Químicas

### Cianeto de Hidrogênio - HCN

É um gás a temperatura ambiente

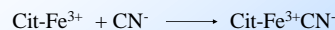
Pode ser gerado no organismo pela reação do ácido estomacal com NaCN ou KCN

Em solução aquosa forma o íon  $\text{CN}^-$

Tales Giuliano Vieira

## Toxicidade

O íon cianeto reage com o íon  $\text{Fe}^{3+}$  da enzima citocromo-oxidase.



A respiração celular é então inibida e a célula morre.

Outro efeito é a interação com a metemoglobina



Tales Giuliano Vieira

## Toxicidade

Ardores na boca, língua e estômago.  
Vertigens e zumbidos  
Convulsões  
Coma  
Morte

### Tratamento

Administração de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) seguida de tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )

Tales Giuliano Vieira

## Outras Armas Químicas

### Napalm

É uma mistura de combustíveis com polímeros que aderem à pele causando sérias queimaduras.

Atinge temperaturas de 1000 °C

Foi usado na guerra do Vietnã pelos EUA.

Tales Giuliano Vieira

## Desastres Ambientais

⇒ “Chikengate” - Bélgica.

750 picogramas de dioxina por grama de gordura  
1562 vezes maior que o permitido.



Tales Giuliano Vieira

⇒ 1976 - Seveso, na Itália - escape de 34 a 120 kg de dioxinas da firma Hoffman-LaRoche

⇒ Guerra do Vietnam- agente laranja com dioxinas.

Anos sessenta - 500.000 crianças nasceram com deformações



Tales Giuliano Vieira

## Desastres Ambientais

⇒ 18 milhões de garrafas de Coca-Cola estavam contaminadas com dioxinas na Bélgica



Tales Giuliano Vieira

## Desastres Ambientais

⇒ 2000 - a escória armazenada próxima à fábrica

Gerdau e a poeira coletada em uma casa próxima à fábrica estavam contaminadas por bifenilas policloradas



Tales Giuliano Vieira

## Desastres Ambientais

⇒2001 - a Shell provocou a contaminação das chácaras vizinhas à área onde funcionou sua fábrica de agrotóxicos em Paulínia, São Paulo.



Tales Giuliano Vieira

## Ataques Químicos

⇒Uso de gás cloro e mostarda em 1915

⇒Uso de gás cianídrico nas câmaras de gás na segunda guerra

⇒Uso de Napalm no Vietnã - 1972

⇒Atentado terrorista no Japão usando sarin

Tales Giuliano Vieira

## Alternativas

### Pesticidas

Esperar o tempo suficiente após a colheita para ingerir o alimento

Lavar o alimento com bastante água

Evitar o contato direto com pesticidas

Tales Giuliano Vieira

## Alternativas

### Armas Químicas

Lavar o local atingido com água corrente

Retirar as roupas e os objetos atingidos da pessoa exposta ao tóxico

Manter a pessoa em local aberto e ventilado

Conduzir o indivíduo imediatamente a um hospital

Tales Giuliano Vieira

## Armas Químicas do Iraque



## Referências Bibliográficas

Environmental Toxicology and Chemistry

Crosby, D. G. , **1998**

A. Korolkovas, J. H. Burckhalter; *Química Farmacêutica* Ed. Guanabara Koogan S.A., **1988**

Alcantara,M.R., Vanin J.A.; *Química Nova*, **1992**, 15(1), 62

Sites

[www.funasa.gov.br](http://www.funasa.gov.br)

[www.qmc.ufsc.br](http://www.qmc.ufsc.br)

Tales Giuliano Vieira