

# TÉCNICAS DE BIOQUÍMICA

aulas teóricas

Bioquímica aplicada ao  
ambiente



# Conceito de Saúde

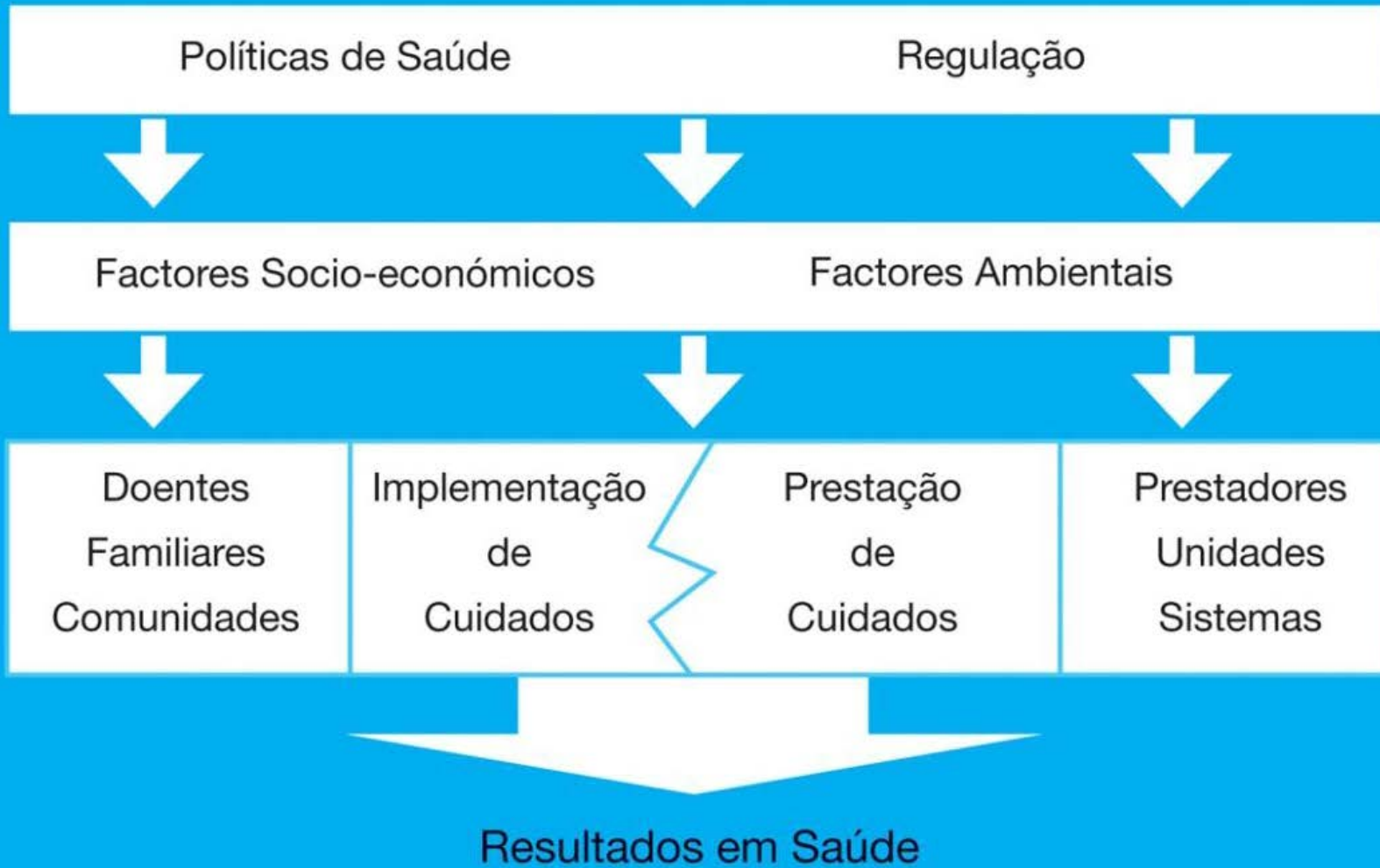
As primeiras tentativas sistemáticas de construir teoricamente o conceito de Saúde, ainda na década de 70, partiram da noção de saúde como ausência de doença (Boorse, 1975, 1977).

Segundo a OMS, “saúde é completo bem-estar físico, mental e social.”

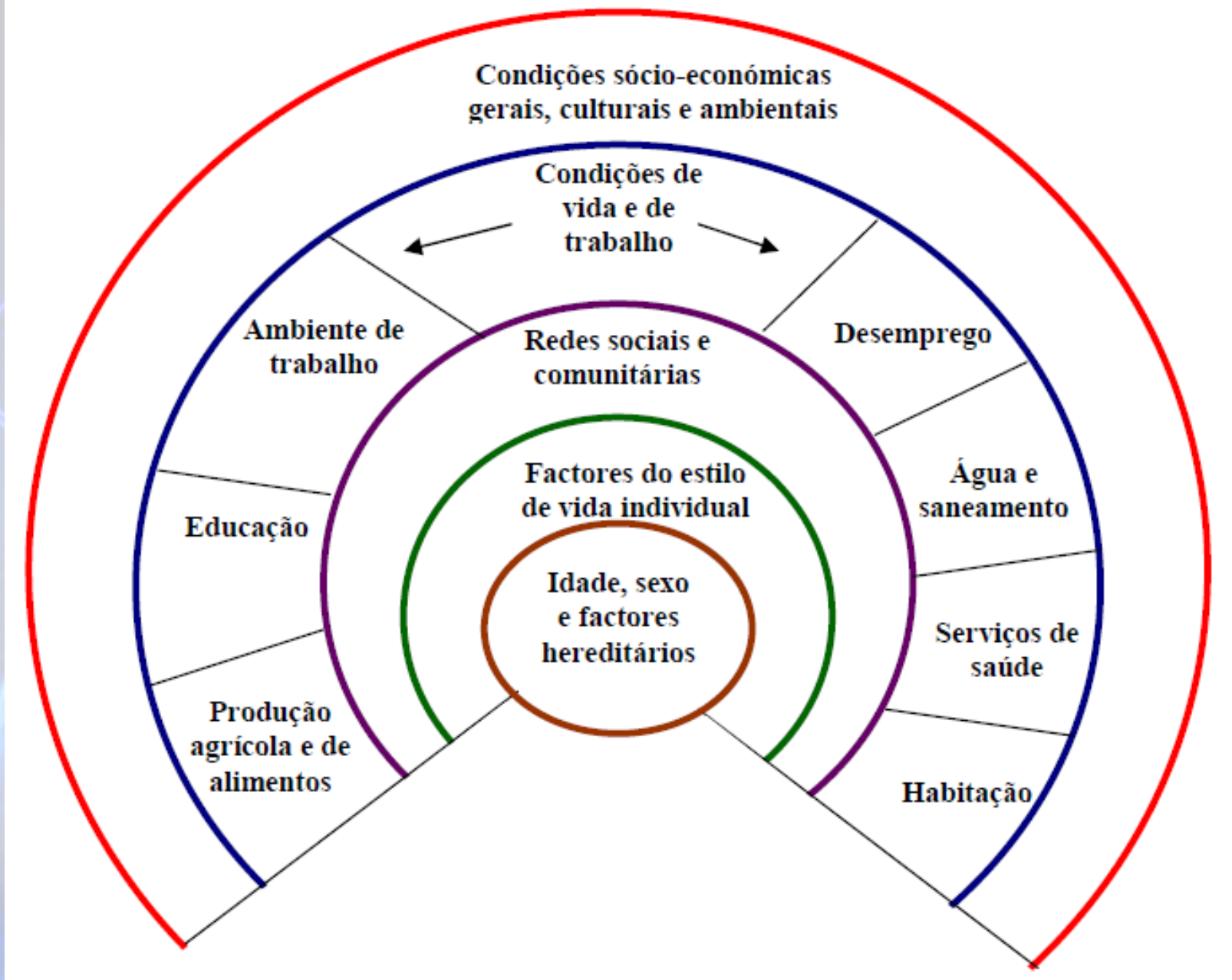
A saúde deve ser entendida em **sentido mais amplo**, como componente da **qualidade de vida**.

As políticas de saúde visam a **promoção e proteção da saúde, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de doenças**.

# DETERMINANTES DOS RESULTADOS EM SAÚDE









# A Saúde Pública

Modelo (epidemiológico) da tríada causal das doenças

Agente

Hospedeiro



Ambiente



# Estudos da OMS (2006)

24% das mortes no mundo são prematuras causada por exposição a risco ambientais EVITÁVEIS

94% das Doenças diarreicas

42% das Infecções respiratórias

42% das Malária





# Impactos ambientais na Saúde

- Falta de água ou água de má qualidade
- Falta de drenagem e tratamento de águas residuais
- Poluição do ar
- Combustíveis, tintas, solventes, cosméticos, água e alimentos
- Ondas de calor
- Melanoma
- Cegueira por catarata
- Infecção hospitalar
- Cancro





# A Poluição e a Saúde

A poluição é sem dúvida a introdução pelo homem, de forma direta ou indireta de substâncias ou energia no meio ambiente.

Tipos de poluição abordados relacionados com a saúde:

- Poluição Hídrica;
- Poluição do Solo;
- Poluição Atmosférica;
- Poluição Sonora;
- Poluição Luminosa.





Ecologia

Biologia

Química

Ecosistema

Comunidade

População

Organismo

Órgãos

Tecidos

Células

Moléculas

Átomos

Conceitos

Saúde Pública  
(Homem)

(Homem)

Toxicologia

Ecotoxicologia

Toxicologia Ambiental



Níveis de estudo

1. Poluente  
Fontes de poluição  
Análise química  
Química ambiental  
Biodisponibilidade

Poluentes



Ar, água, solos e sedimentos



Organismo



População

Comunidade

Ecosistema

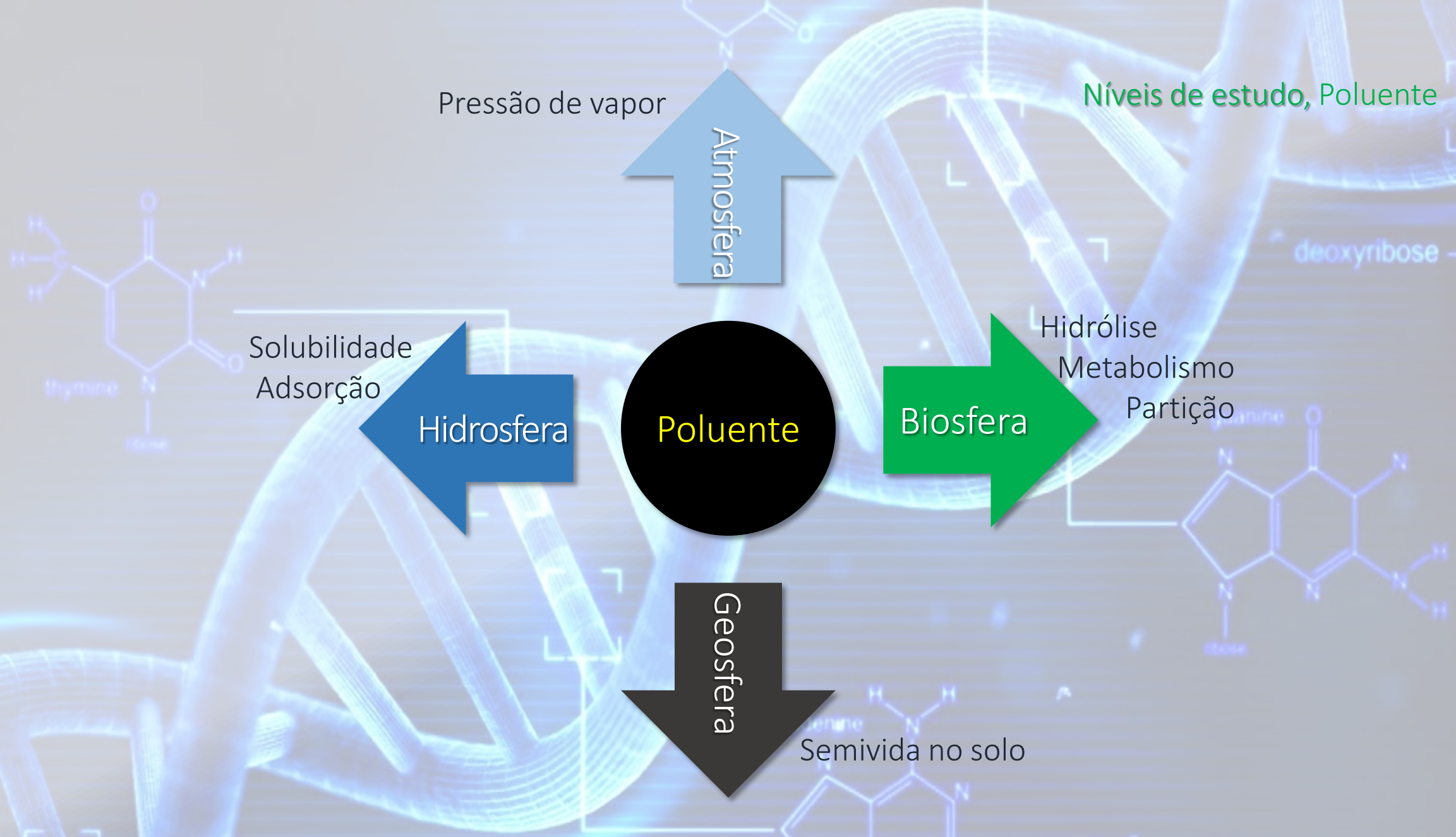
2. Organismo  
Farmacocinética  
Toxicidade  
Bioacumulação

Biomoléculas  
Células e tecidos  
Órgãos e sistemas  
Organismo

3. Ecológico







# Poluentes ambientais

Vários tipos de classificação: Química, Funcional, toxicológica, etc.

Classificação Química genérica:

POLUENTES ORGÂNICOS

POLUENTES INORGÂNICOS

POLUENTES ORGANOMETÁLICOS

Aspetos a considerar no seu estudo:

FONTES

PROCESSOS DE TRANSPORTE

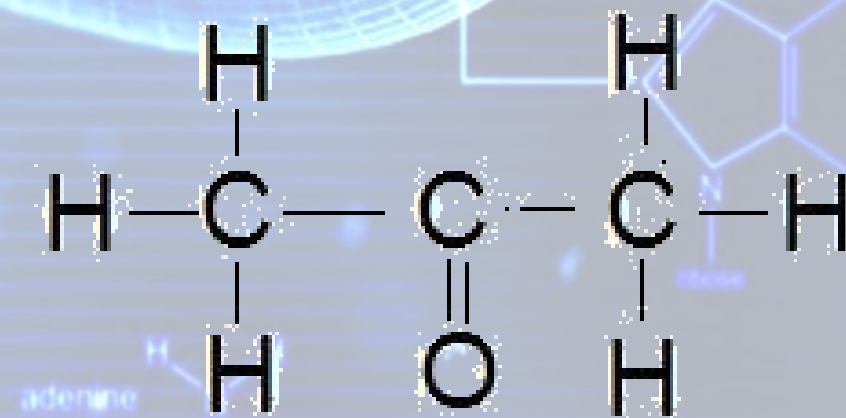
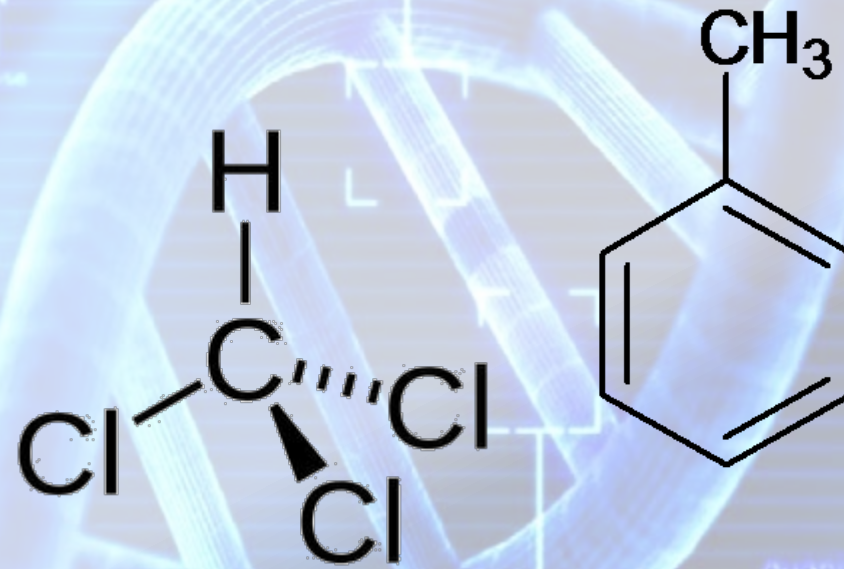
PRINCIPAIS EFEITOS TOXICOLÓGICOS





# Poluentes Orgânicos

- Biodegradáveis
- Hidrocarbonetos “simples”
- Aromáticos
- Halogenados
- Oxigenados
- Nitrogenados
- Mistos
- Outros





# Comportamento dos poluentes na água e nos ecossistemas

Consumo / assimilação natural por organismos

**Biodegradável**  
(não conservativo)

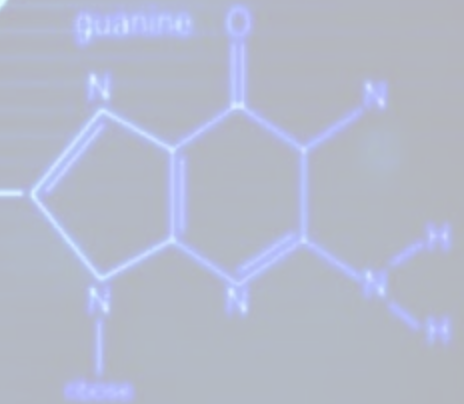
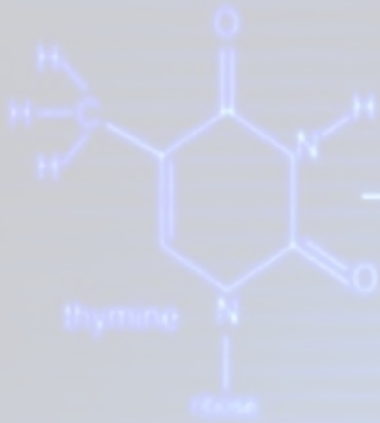
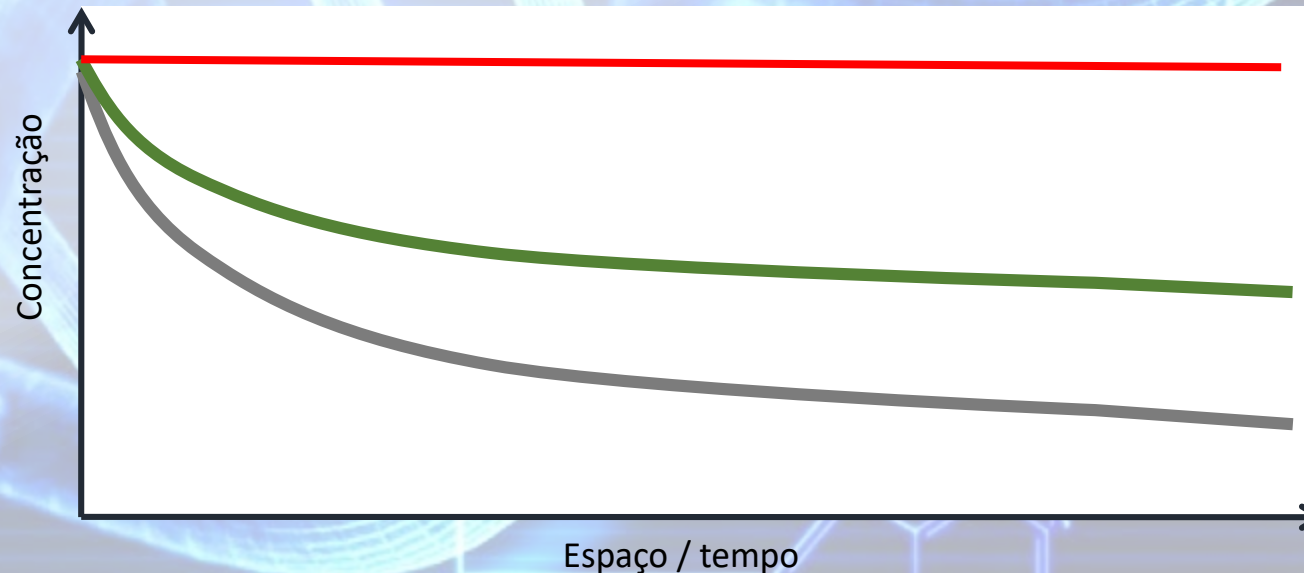
**Não**  
biodegradável

**Conservativo**

**Não conservativo**

Concentração constante

Afectado por processos físico-químicos: p.e. sedimentação, adsorção..





# A Poluição do Solo e a Saúde

É a ocorrência de poluição no solo acima de certos níveis, causando a deterioração ou perda de uma ou mais das funções do solo.

Alguns dos principais poluentes do solo associados a doenças:

- Resíduos sólidos urbanos;
- Uso indevido de químicos;
- Resíduos Industriais;
- Resíduos agrícolas;
- Resíduos orgânicos.





# A Poluição do Solo e a Saúde

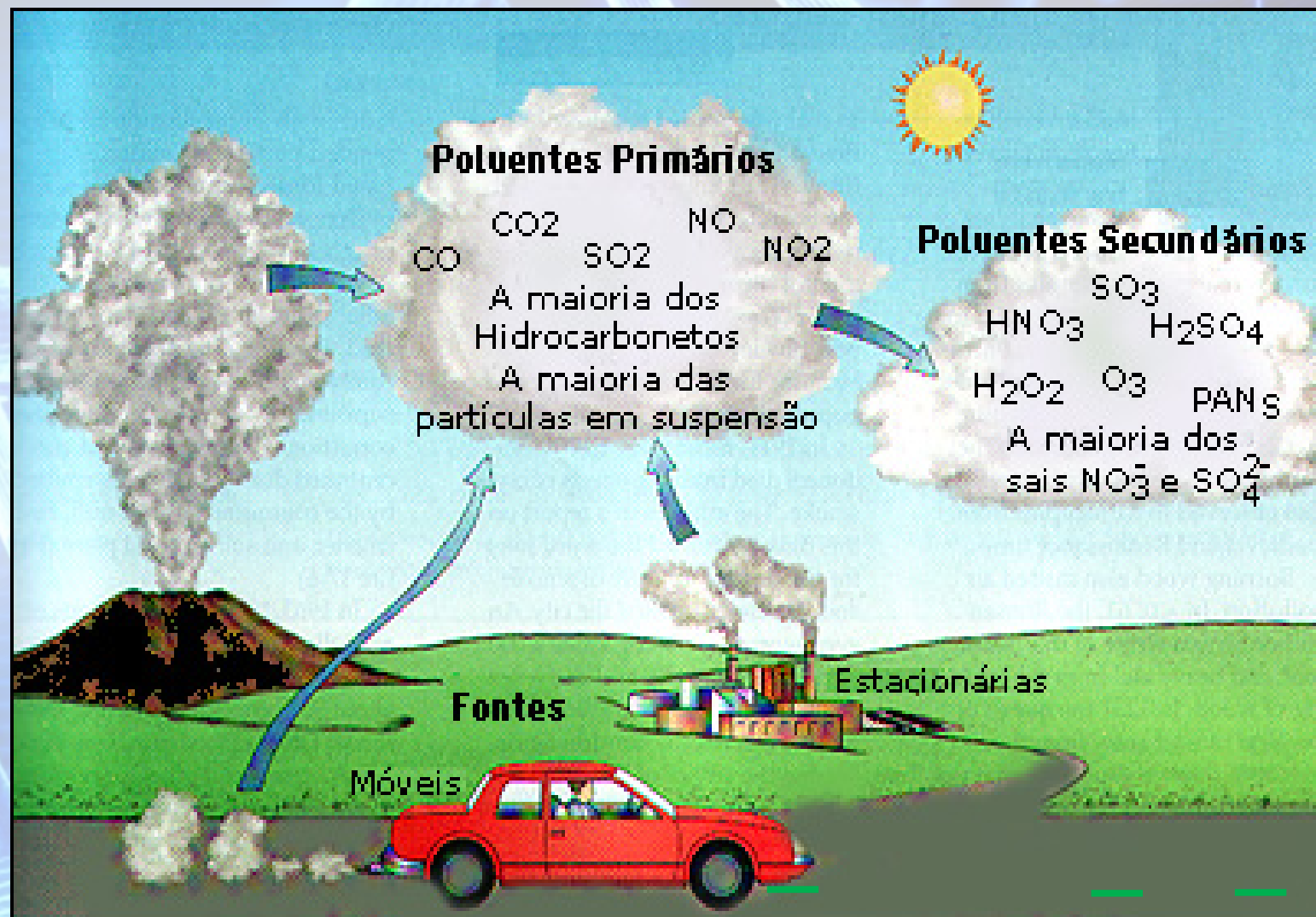
Outros tipos de poluentes que afetam diretamente ou indiretamente a saúde do ser humano:

Substâncias	Efeitos na Saúde Humana
Benzeno	Associado a uma maior incidência de leucemia e de cancro.
Mercúrio e Ciclodienos	Associados a uma maior incidência de danos renais, bem como toxicidade do fígado.
Fosfatos orgânicos	Indução de uma cadeia de respostas que levam a bloqueios neuromusculares.
Solventes à base de cloro	Indução a alterações hepáticas, alterações nos rins e depressão do sistema nervoso central.
Pesticidas	Podem causar distúrbios hormonais, deficiências imunológicas, má-formação de órgãos genitais em fetos, infertilidade, cancro do testículo e do ovário.



# A Poluição Atmosférica e a Saúde

São mudanças na atmosfera de modo a causar impacto a nível ambiental ou de saúde humana, através da contaminação por gases, partículas sólidas, aerossóis, material biológico ou energia.



Principais **poluentes primários** - são os contaminantes diretamente emitidos no ambiente, como no caso dos gases dos automóveis.

Gases primários:

- Óxidos de enxofre (SO<sub>x</sub>);
- Óxidos de azoto (NO<sub>x</sub>);
- Monóxido de carbono (CO);
- Compostos Orgânicos Voláteis (COV);
- Partículas finas ou inaláveis;
- Poluentes tóxicos.

Principais **poluentes secundários** são resultantes de transformações físicas e químicas na atmosfera, por parte de poluentes primários:

- Partículas finas formadas a partir de gases poluentes primários e compostos do nevoeiro fotoquímico;
- Ozono troposférico (O<sub>3</sub>) formado por reações químicas entre o NO<sub>x</sub> e COV's.



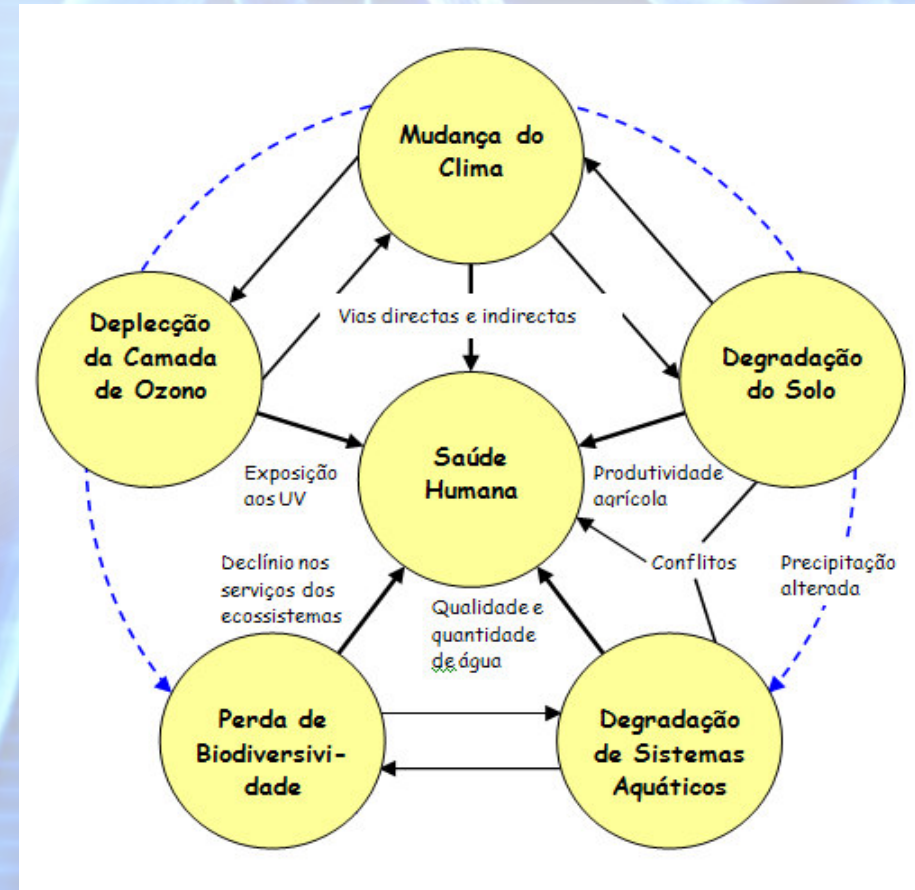


**Poluente****Efeitos na saúde humana**

Dióxidos de enxofre (SO <sub>2</sub> )	Altas concentrações de SO <sub>2</sub> podem provocar problemas no trato respiratório, com especial incidência em grupos sensíveis como asmáticos.
Dióxidos de azoto (NO <sub>2</sub> )	Exposições críticas ou por tempo prolongado, originam dores de garganta, tosse, falta de ar, enfisema e alergias.
Monóxido de carbono (CO)	A perigosidade do CO prende-se com a inibição que causa de o sangue poder trocar oxigénio com os tecidos vitais, sendo mortal em doses elevadas. Os principais problemas de saúde são sentidos no sistema cardiovascular e nervoso especialmente em indivíduos com problemas coronários. Em concentrações mais elevadas pode causar tonturas, dores de cabeça e fadiga.
Compostos Orgânicos Voláteis (COV's)	Estes compostos podem causar irritação da membrana mucosa, conjuntivite, danos na pele e nos canais respiratórios superiores independentemente de estarem no estado gasoso, assim como spray ou aerossol. Em contacto com a pele podem causar pele sensível e enrugada, e quando ingeridos ou inalados em quantidades elevadas causam lesões no esófago, traqueia, trato gastrointestinal, vômitos, perda de consciência e desmaios.
Partículas finas	São um dos principais poluentes com efeitos diretos na saúde humana, especialmente no caso de partículas finas. Inaladas, penetram no sistema respiratório causando sérios danos. Estudos recentes comprovam que são responsáveis pelo aumento de doenças respiratórias como a bronquite asmática.
Chumbo (Pb)	Causa danos no sistema nervoso, originando convulsões, e no caso de crianças, potencia uma redução das capacidades de aprendizagem. Afeta ainda o sistema renal, circulatório e reprodutor.
Ozono troposférico (O <sub>3</sub> )	Provoca irritação das vias respiratórias, tosse e dor quando se procede a uma inspiração profunda, diminui a capacidade respiratória ao realizar atividades físicas ao ar livre, agravamento de asma assim como um aumento da suscetibilidade a doenças respiratórias como pneumonias, bronquites e lesões pulmonares que se podem tornar permanentes em casos de exposições prolongadas ou repetidas. Ao nível da pele, provoca inflamações, similares a queimaduras solares.



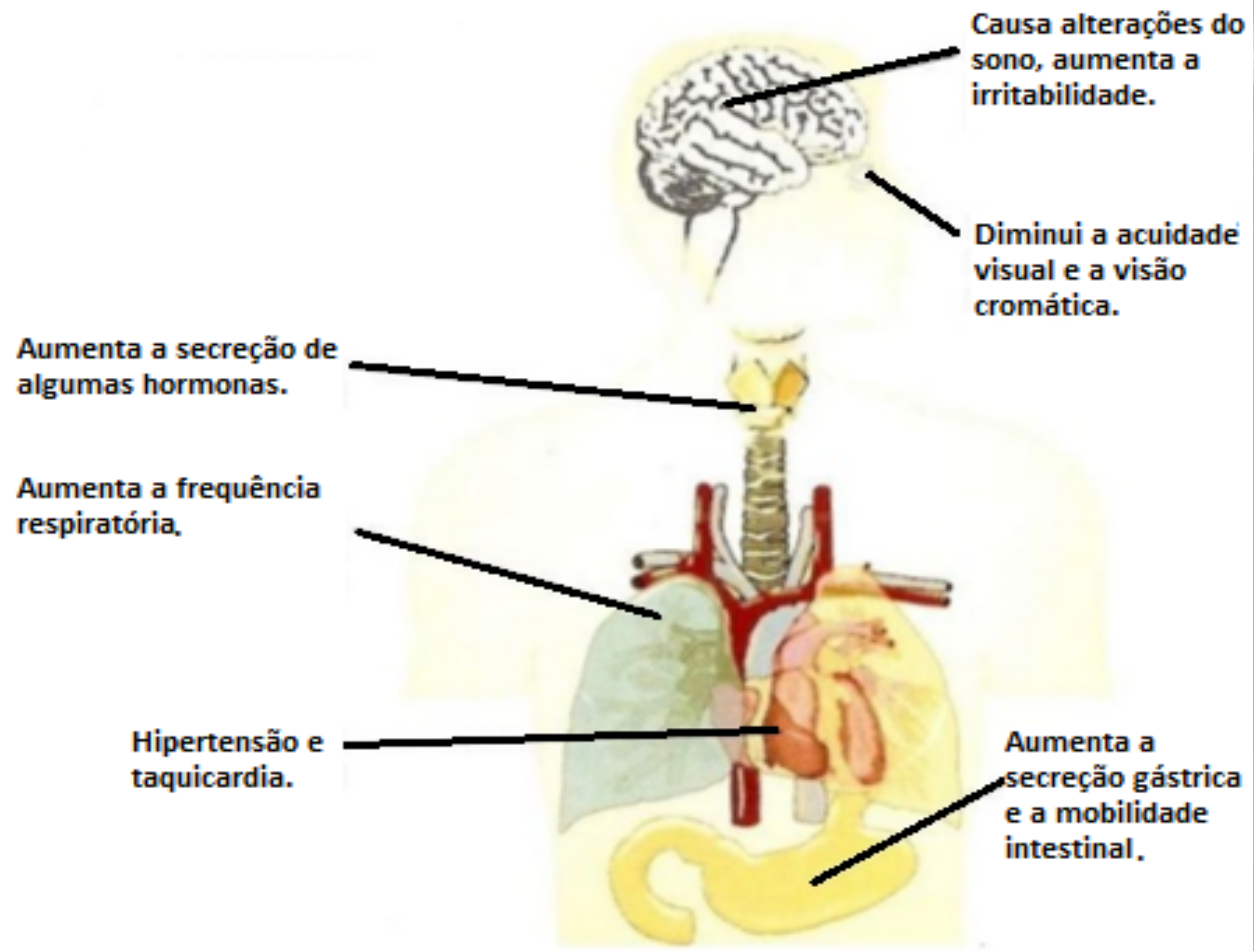
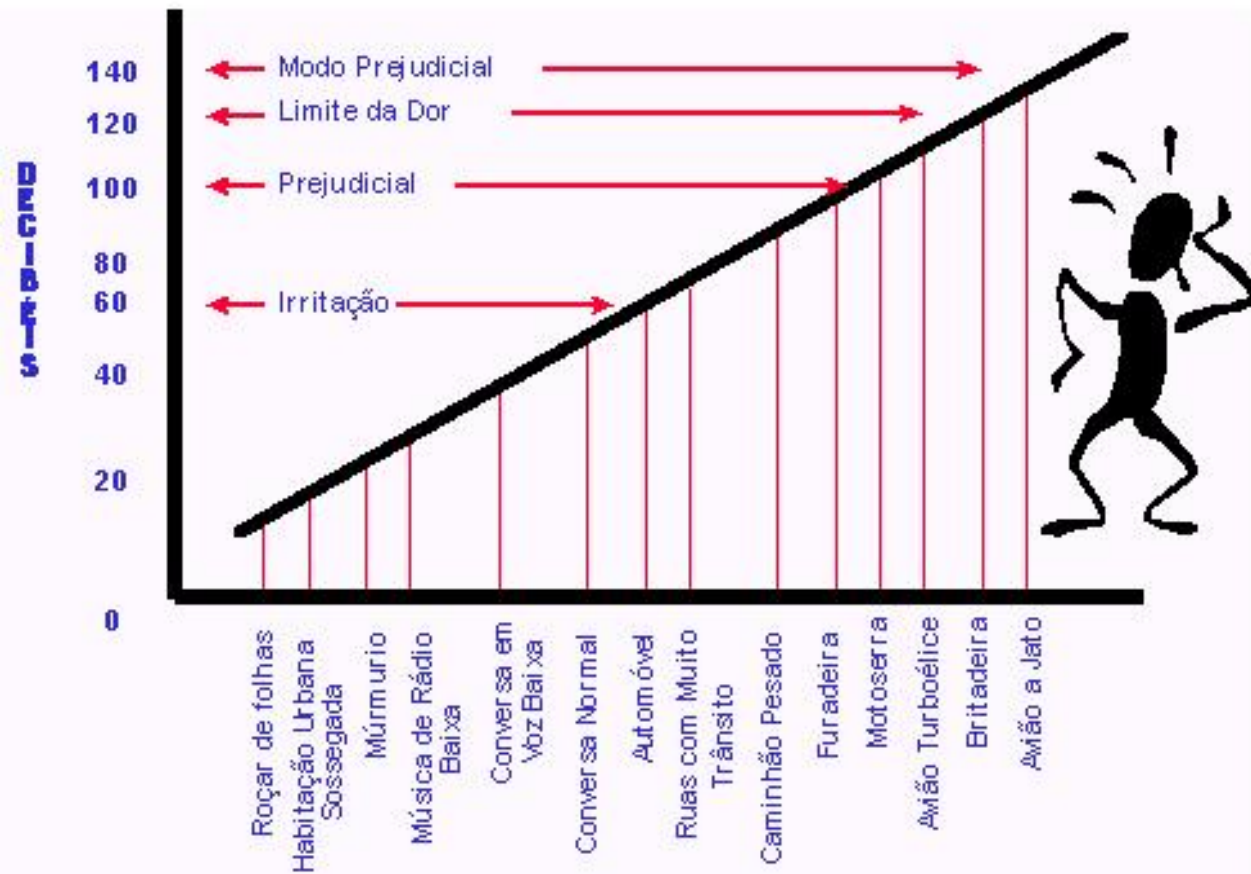
# As Alterações Climáticas Globais e a Saúde





# A Poluição Sonora e a Saúde

## DANOS CAUSADOS POR RUÍDOS



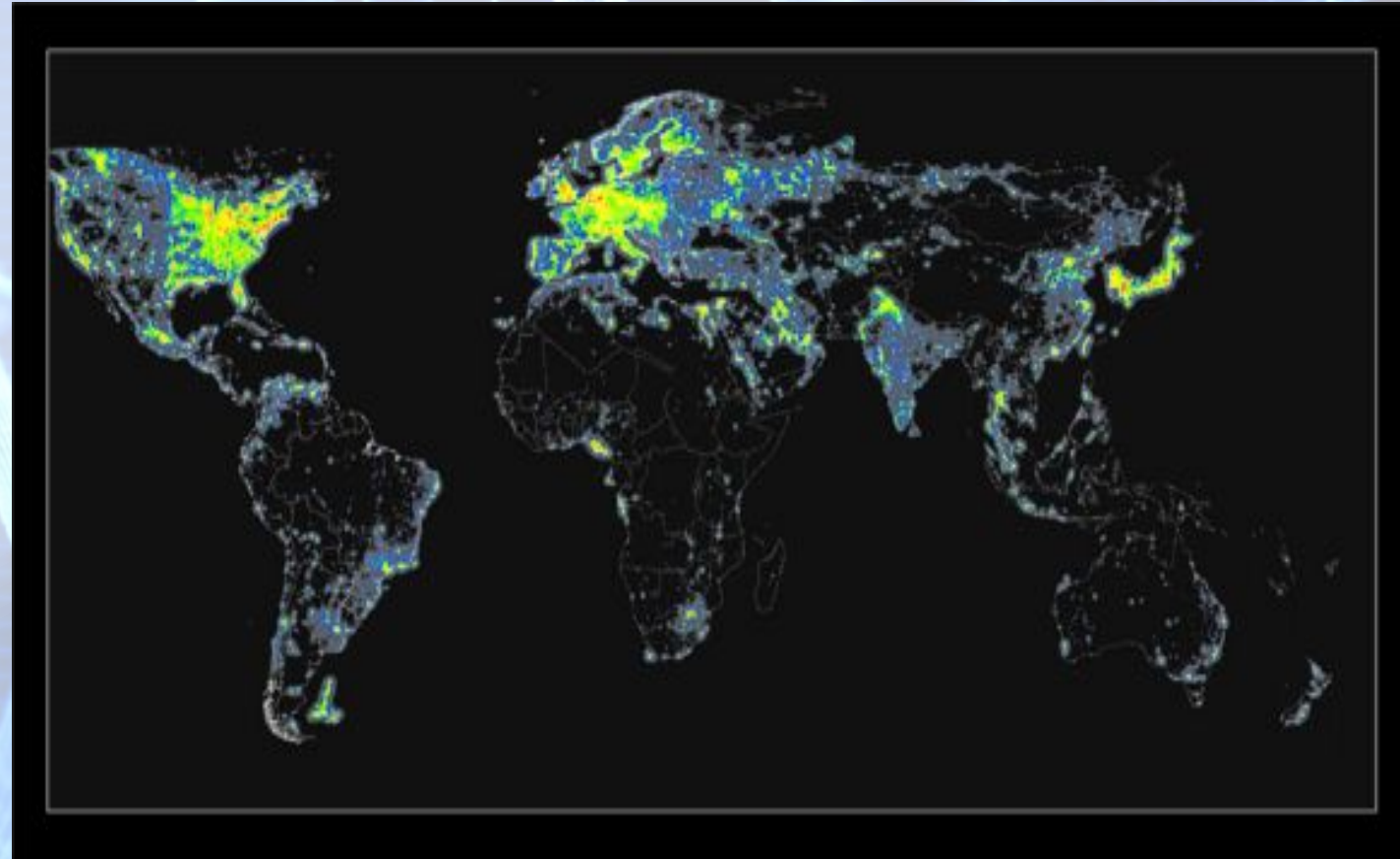
Efeito negativo provocado por sons em determinado volume que supera os níveis considerados normais para os seres humanos.



# A Poluição Luminosa e a Saúde

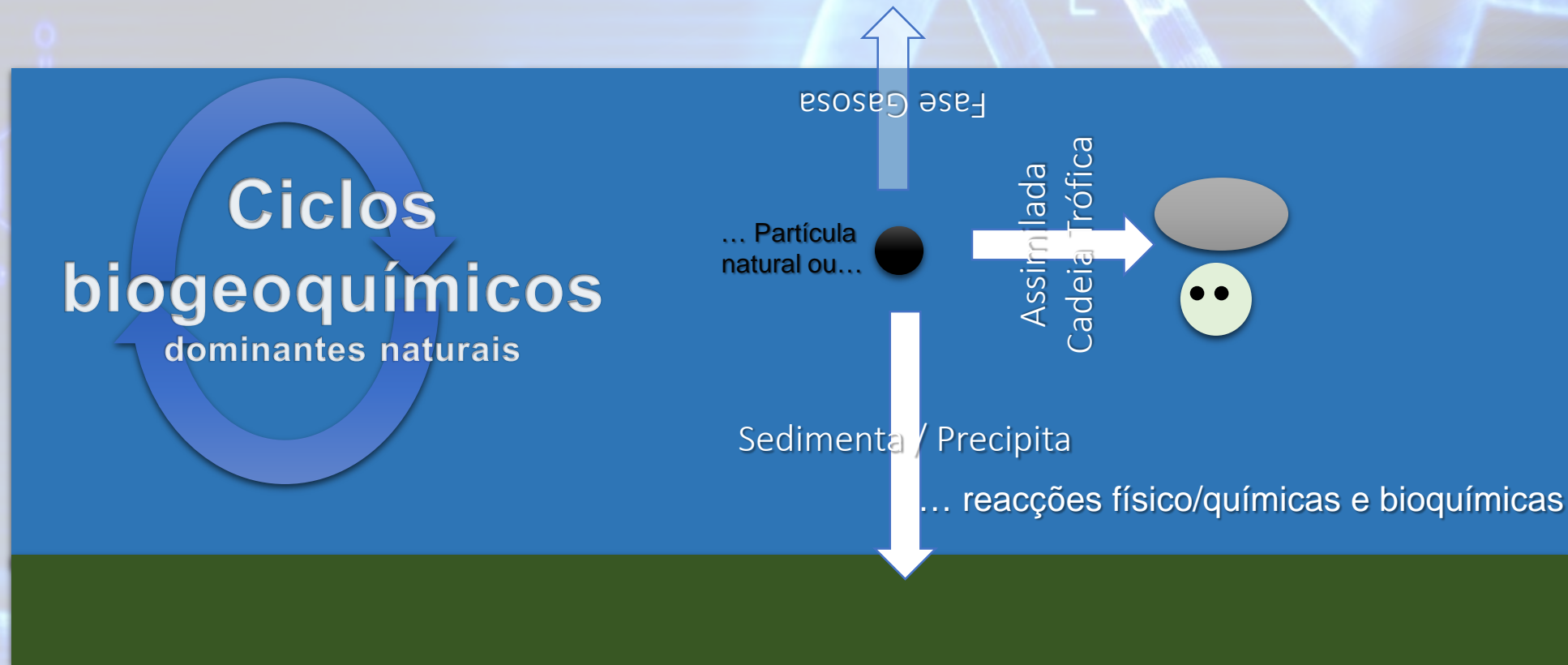
É o tipo de poluição ocasionada pela luz excessiva ou obstrutiva criada por humanos, provocando assim:

- Alteração do ciclo circadiano;
- Vetores de doenças tais como a malária podem ser atraídos por luzes.





# A Poluição da Água e a Saúde



?  
Poluentes

ÁGUA

ECONOMIA  
Agricultura, indústria, minas

SAÚDE PÚBLICA

ECOLOGIA / AMBIENTE





# Poluição da Água

...”n” definições (p.e. *vide* Mendes & Oliveira, 2004)

“Poluição da água é a inadequação da aplicabilidade da água para algum objectivo considerado”

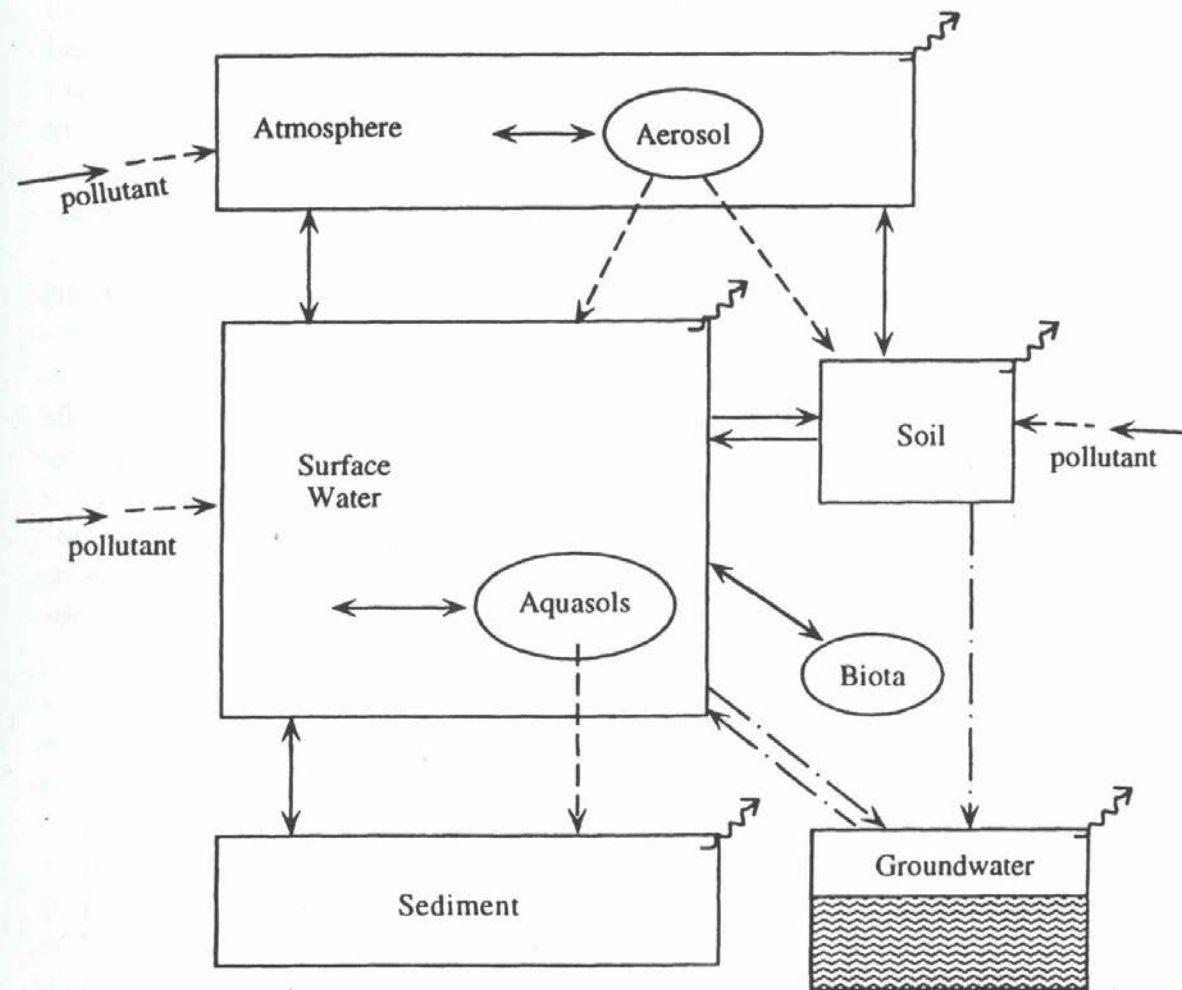
**Poluente** - qualquer substância ou agente que provoque poluição

# Contaminação da Água

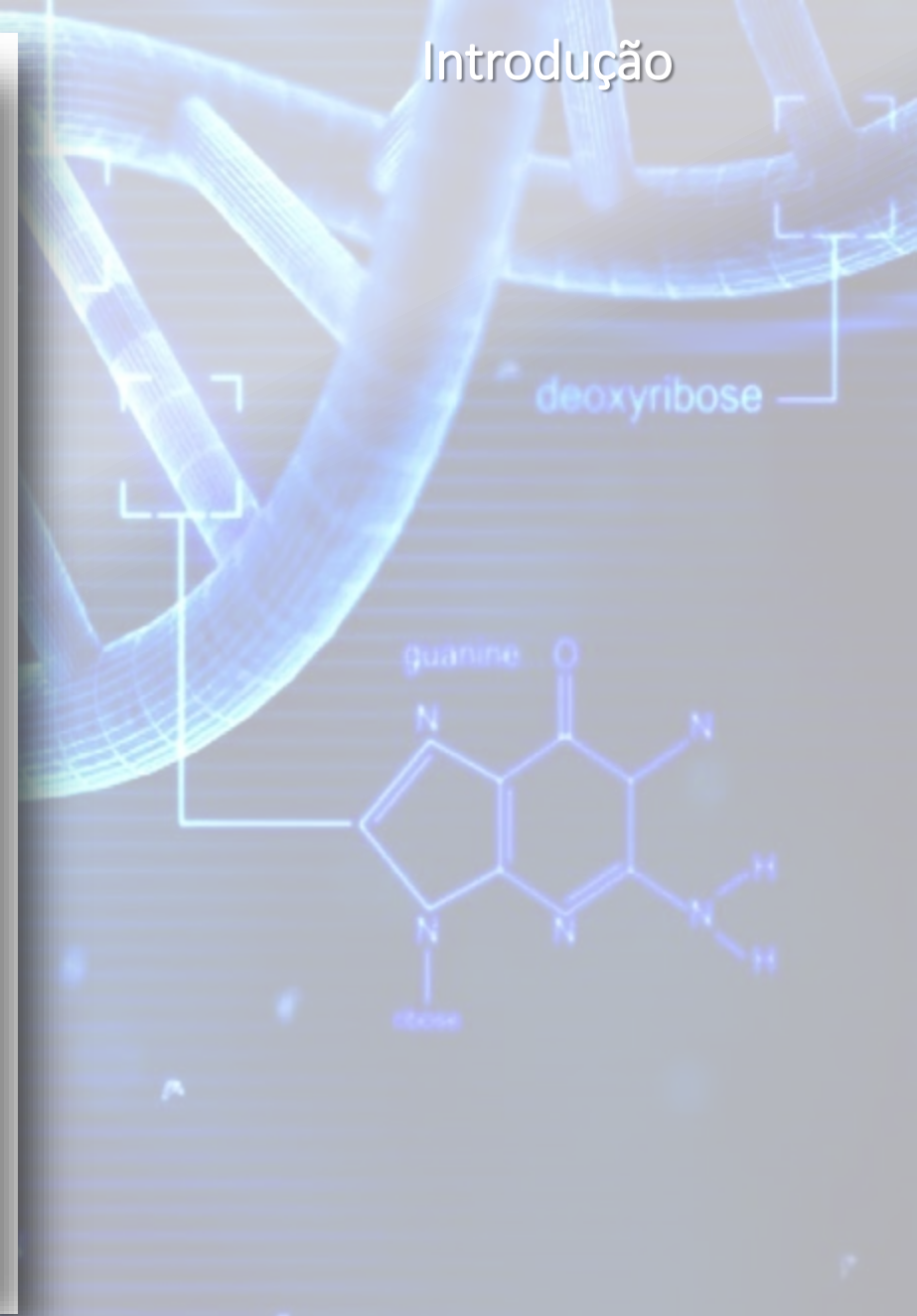
OMS

“Descarga na água de organismos patogénicos ou de substâncias tóxicas, que a tornem imprópria para consumo público e/ou usos domésticos”





**Figure 1.7** Path of a pollutant through the environment. The distribution of a pollutant in the environment is dependent on its specific properties. Of particular ecological relevance is fat solubility or, in other words, lipophilicity, as lipophilic substances accumulate in organisms and the food chain. Biodegradation and chemical or photochemical decomposition (indicated by ~~~~), on the other hand, decrease residence time and residual concentrations. From Sigg and Stumm.<sup>35</sup>





# PRINCIPAIS FONTES DE POLUIÇÃO DO MEIO HÍDRICO SUPERFICIAL

## Escoamento superficial Urbano, rodoviário e de obras

SST  
Mat. Orgânica  
Hidrocarbonetos  
Metais pesados  
Nutrientes

## Escorrências agrícolas e incêndios florestais

Siltes de erosão  
Fertilizantes - nutrientes  
Pesticidas  
Mat. Orgânica  
Microrganismos

## Indústrias

SST  
Mat. Orgânica  
Óleos e Gorduras  
Metais pesados  
Nutrientes  
...

## Pecuária intensiva e extensiva

SST  
Mat. Orgânica  
Nutrientes

## Águas residuais urbanas

SST  
Mat. Orgânica  
Nutrientes  
...

## Minas

SST  
"Ácidos"

## Centrais térmicas

Água quente



Doenças associadas à água – etiologicamente, podem definir-se 3 grupos/tipos

Doenças associadas ao consumo da água, causadas por agentes patogénicos de origem fecal presentes na água ou por agentes químicos.

Bactérias (coliformes, Salmonella, Shigella, Vibrio, etc.)  
Enterovírus, os protozoários e os vermes intestinais.

Doenças associadas ao contacto com a água, doenças de nível intestinal, olhos (tracoma), na pele e no “extremo” em febre tifóide.

Doenças resultantes dos habitats do meio hídrico, com a presença de vectores como cobras, mosquitos (afectam milhões de pessoas que sofrem de malária, da filariose e das arboviroses), moscas (p.e *tsé-tsé*, doença dos rios) e outros insectos







Tipo de doença	Infecção	Número de infecções	Mortalidade 10 <sup>3</sup> /ano	Número médio de dias perdidos por caso	Incapacidade relativa Escala de 1 a 4
Por ingestão	Amibiases	4 x 10 <sup>8</sup>	3 x 10 <sup>4</sup>	7 - 10	3
	Diarreias	3 - 5 x 10 <sup>9</sup>	5 - 10 x 10 <sup>6</sup>	3 - 5	2
	Cólera	2 x 10 <sup>5</sup>	5 x 10 <sup>3</sup>	3 - 5	1 - 2
	Polio	8 x 10 <sup>7</sup>	10 - 20 x 10 <sup>3</sup>	>3000	2
	Febre tifóide	1 x 10 <sup>6</sup>	25 x 10 <sup>3</sup>	14 - 28	2
Por contacto	Ascariases	8 - 10 x 10 <sup>6</sup>	2 x 10 <sup>4</sup>	7 - 10	3
	Lepra	1,3 x 10 <sup>6</sup>	Muito reduzida	500 - 3000	2 - 3
	Trichuriases	5 x 10 <sup>8</sup>	Reduzida	7 - 10	3
	Ancilostomiasas	7 - 8 x 10 <sup>9</sup>	5 - 68 x 10 <sup>4</sup>	100	4
Originada no ambiente hídrico com vectores associados	Bilharziose	2 x 10 <sup>8</sup>	5 - 10 x 10 <sup>5</sup>	600 - 1000	3 - 4
	Doença do sono	1 x 10 <sup>6</sup>	5 x 10 <sup>3</sup>	150	1
	Malária	8 x 10 <sup>8</sup>	1,2 x 10 <sup>6</sup>	3 - 5	2
	Oncocercose	3 x 10 <sup>7</sup>	2 - 5 x 10 <sup>4</sup>	3000	1 - 2





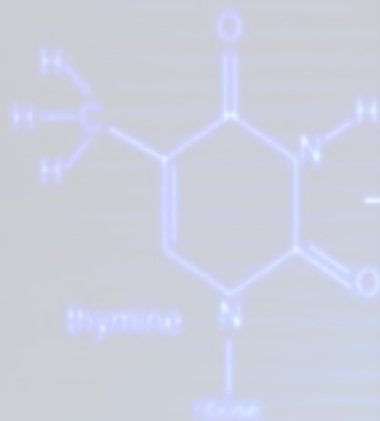
## Efeitos sanitários de substâncias e organismos presentes na água

Contaminantes	Efeitos na Saúde	Fonte
<b>Bactérias</b>	Doenças gastrointestinais agudas, desinterias, hepatite, cólera, febre tifóide ...	Matéria fecal de proveniência humana e animal
<b>Arsénio</b>	Toxicidade para o sistema nervoso e dérmico	Geológica
<b>Chumbo</b>	Danos no sistema nervoso; efeitos renais; muito tóxico para crianças e mulheres grávidas	Canalizações domésticas
<b>Nitratos</b>	Síndrome dos bebês azuis	Fertilizantes, esgotos domésticos, estábulos
<b>Fluoretos</b>	Ossos e dentes	Geológica
<b>Pesticidas e Herbicidas</b>	Toxicidade para o sistema nervoso; risco cancerígeno	Práticas agrícolas
<b>Radon</b>	Cancro	Geológica

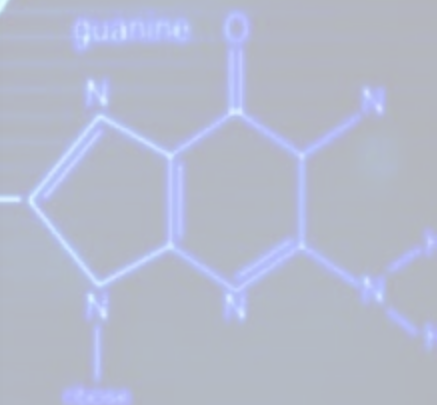


## Efeitos sanitários de organismos patogênicos presentes na água

Organismos	Doenças
<b>Bactérias</b>	
<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera
<i>Shigella spp.</i>	Desintéria bacilar
<i>Salmonella typhi</i>	Febre tifóide
<i>Salmonella paratyphi</i>	Febre paratífóide
<i>Escherichia coli</i> (tipos enteropatogênicos)	Diarreia infantil
<i>Salmonella, Shigella e Proteus spp.</i>	Gastroenterites
<i>Leptospira spp.</i>	Leptospirose
<i>Pasteurella tularensis</i>	Tularémia (rara)
<b>Vírus</b>	
Coxsachie e Echo	Enterites
Adenovírus e reovírus	Faringites e rinofaringites
Vírus da hepatite	Hepatite
<b>Parasitas</b>	
<i>Ascaris spp.</i>	Ascariíase
<i>Schistosoma spp.</i>	Bilharziose ou schistosomíase
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amibiase intestinal



deoxyribose





# “Em resumo” ... efeitos de grupos de poluentes em termos de Saúde Pública e de disfunções ambientais

Efeitos fisiológicos negativos no Homem e nas espécies a cuja sobrevivência está associado.

Transmissão e libertação de microrganismos patogénicos, responsáveis por doenças e epidemias.

Redução do oxigénio dissolvido no meio hídrico superficial, por efeitos biodegradativos e por redução da taxa de re-arejamento.

Eutrofização, desenvolvendo algas excessivamente e/ou de plantas superiores imersas, emersas ou flutuantes, o produzindo a sedimentação destas (a após a sua morte ou degenerescência), induzindo a formação de anaeróbias de fundo, reduzindo o OD, produzindo maus odores e sabores inaceitáveis e, inclusive , produzindo compostos tóxicos.

Alteração das cadeias tróficas, por exemplo pela bioacumulação que pode atingir níveis significativos.

Degradação ou destruição de valores estéticos, afectando a qualidade de vida das populações e hipotecando o capital ambiental das gerações futuras.

## NORMAS MICROBIOLÓGICAS

Microrganismo

DOENÇA

Concentração do microrganismo  
Virulência  
Entrada no organismo  
Resistência do hospedeiro

$$r = \frac{NV}{R}$$

$r$  = factor relacionado com a probabilidade de doença

$N$  = número de microrganismos

$V$  = virulência do microrganismo

$R$  = Resistência do hospedeiro

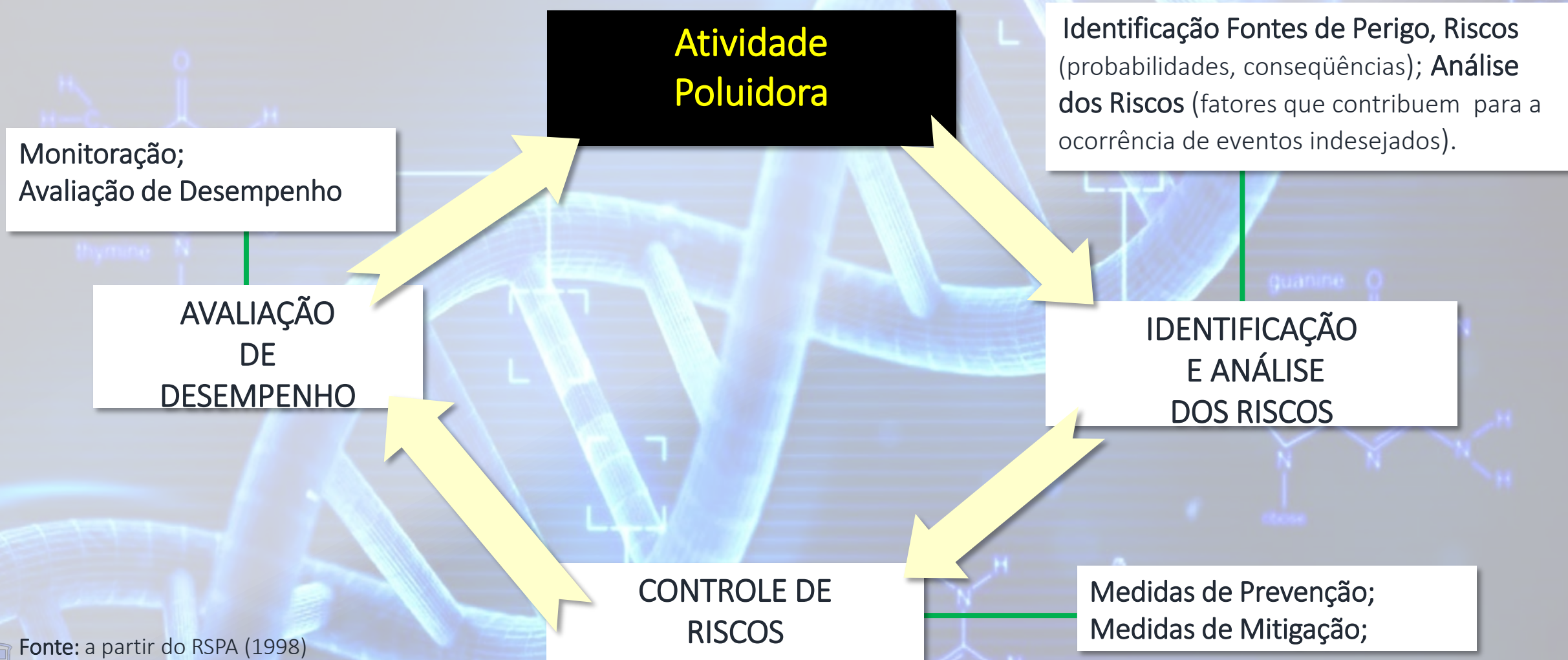
$r > 1$  doença

$r < 1$  “não há doença”





# Gerenciamento de Riscos



Fonte: a partir do RSPA (1998)



# Toxicidade

- **Xenobiótico**

Substância estranha, capaz de induzir efeitos deletérios sobre os organismos.

- **Tóxico**

Xenobiótico causador de efeitos deletérios.

- **Veneno**

Tóxico causador de graves efeitos, por vezes mortais.

- **Toxina**

Substância natural (biotoxina) que provoca efeitos tóxicos.

## Periculosidade

É um fator intrínseco ao xenobiótico que mede a sua capacidade de induzir efeitos adversos nos sistemas biológicos.





# Toxicologia Alimentar

Estuda a toxicidade de substâncias veiculadas pelos alimentos, determinando a presença, concentração e a origem do químico no alimento, fatores que influenciam o seu aparecimento e reversibilidade, bem como, os efeitos nocivos na saúde do consumidor

A toxicologia apoia-se em 3 elementos básicos:

- 1) O agente químico capaz de produzir um efeito;
- 2) O sistema biológico com o qual o agente químico irá interagir para produzir o efeito;
- 3) O efeito resultante que deverá ser adverso para o sistema biológico. Torna-se necessário, também, a existência de um meio adequado através do qual o sistema biológico e o agente químico possam interagir.



As substâncias tóxicas podem agir no organismo como:

- agentes tóxicos – que são capazes de produzir anormalidades fisiológicas e ou anatômicas em curto espaço de tempo
- agente anti nutricional – neste caso são substâncias tóxicas que agem como anti enzimas, anti vitaminas, ou sequestradores de minerais.

## Origem da toxicidade dos alimentos

Compostos naturais  
do alimento ou da  
sua reação no  
organismo

Xenobióticos  
antropogénicos  
(produtos embalagem,  
agrícolas, ecuários)

Compostos  
decorrentes da  
degradação química  
ou microbiológica

Poluentes





Os alimentos podem sofrer contaminação por compostos tóxicos de diversas origens:

- Poluentes derivados da queima de combustíveis fósseis, de radionuclídeos ou de emissões originadas em processos industriais (microelementos tóxicos, PAHs, dioxinas, etc.).
- Componentes do material de embalagem, detergentes, desinfetantes, operações culinárias/processamento industrial etc.
- Compostos presentes na água, como por exemplo compostos organoclorados, derivados ou não da desinfecção com cloro.
- Produtos formados durante o processamento quer pelo calor quer pelas radiações ionizantes.
- Metabolitos tóxicos produzidos por fungos, bactérias ou outros microrganismos.
- Outros compostos tóxicos resultantes do armazenamento / envelhecimento.
- Resíduos de produtos usados na proteção de culturas (*vide* pesticidas).
- Resíduos originados na criação de aves e de gado (medicamentos e aditivos usados em rações).
- Produtos formados no tubo digestivo por ação bacteriana.
- Outros contaminantes podem ser formados no próprio alimento ou no aparelho digestivo, devido a reações de alguns ingredientes e aditivos alimentares, caso das nitrosaminas.

Diversos medicamentos, como antibióticos, são habitualmente usados no tratamento de animais, podendo esse uso resultar em contaminação alimentar.

Os bifenilos policlorados (PCBs) são misturas complexas de substâncias usadas em diversas indústrias que, devido à sua ampla utilização, entram em contacto com os alimentos. Sendo muito persistentes e lipossolúveis tendem a acumular em alimentos gordos.

A queima de matéria orgânica como madeira, óleo ou carvão resulta em reações de pirólise e na formação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs), com efeito carcinogénico.

Estes compostos podem contaminar os alimentos, quer através dos processos de preparação dos mesmos, quer através de transporte pela atmosfera. Sendo compostos lipossolúveis, tendem a acumular em tecidos gordos.

O nitrato provém principalmente dos alimentos de origem vegetal, mas também de alguma carne e peixe, enquanto que o nitrito é originário, sobretudo, de carne e produtos cárneos curados. A toxicidade do nitrato deriva da sua oxidação a nitrito, causada por bactérias.

As nitrosaminas e nitrosamidas são potentes carcinogénicos, provenientes de alimentos curados ou sujeitos a temperaturas elevadas.

As dioxinas, dibenzo-p-dioxinas policloradas e dibenzofuranos policlorados, ocorrem associados a diversos produtos clorados e bromados. Também podem ser formadas por processos térmicos, na presença de compostos halogenados. São compostos que se concentram na fase gorda dos alimentos (ex. leite) e de toxicidade variável.

A atividade tóxica microbiana é atribuída às enterotoxinas produzidas por bactérias. Estes compostos são maioritariamente proteínas com atividade antigénica e muito venenosas. Contam-se entre estas as toxinas produzidas por *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens* e *Staphylococcus aureus*.

Os fungos produzem toxinas alimentares (micotoxinas). As mais estudadas e tóxicas são as aflatoxinas produzidas pelo género *Aspergillus* spp. Estas toxinas provêm principalmente dos frutos e frutos secos.

Os produtos utilizados na proteção agrícola compreendem os herbicidas, fungicidas e inseticidas.



## Toxidade dos produtos químicos $\neq$ seus efeitos tóxicos

**Toxidade** é a capacidade de um material provocar danos biológicos a um organismo. É uma propriedade de todas as substâncias, inclusive do açúcar (sacarose), do sal de cozinha (cloreto de sódio) ou até mesmo, da água .

Os efeitos tóxicos dependem da dose, das vias e do tempo de exposição da entidade ao material.

### Dose Letal

**DL<sub>50</sub>** – quantidade de substância que mata 50% de um número de seres humanos ou animais, em poucos dias, quando ingerida de uma só vez (g ou g/Kg do peso do corpo)



Substância	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Açúcar	29.700
Álcool etílico	14.000
Vinagre	3310
Cloreto de sódio	3000
Malationa (inseticida)	1200
Aspira	1000
Cafeína	130
DDT (inseticida)	100
Arsênio	48
Estricnina	2
Nicotina	1
Aflatoxina-B	0,009
Dioxina (TCDD)	0.001
Toxina botulínica	0,00001

Toxicidade aguda média em DL<sub>50</sub>

Classe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Categoria
1	1	Extremamente tóxico
2	1-50	Muito tóxico
3	50-500	Moderadamente tóxico
4	500-5000	Levemente tóxico
5	5000-15000	Quase não tóxico
6	15000	Não tóxico





**Asfixiantes:** compostos que diminuem a absorção de oxigênio pelo organismo. (nitrogênio, monóxido de carbono, cianetos);

**Irritantes:** materiais que causam inflamação nas membranas mucosas (ácido sulfúrico, sulfeto de hidrogênio, HCs aromáticos);

**Carcinogênicos:** provocam tumores malignos (benzeno, aromáticos policíclicos);

**Neurotóxicos:** danos ao sistema nervoso (compostos organometálicos);

**Mutagênicos:** causam mutações genéticas;

**Teratogênicos:** provocam malformações congênitas;

**Hepatotóxicos:** danos ao fígado (tetracloreto de carbono);

**Fitotóxicos:** danos à flora.

1. Alterações cardiovasculares e respiratórias;
2. Alterações do sistema nervoso;
3. Lesões orgânicas: ototoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, etc;
4. Lesões carcinogénicas;
5. Lesões teratogénicas (malformações do feto);
6. Alterações genéticas

*aneuploidização* - ganho ou perda de um cromossoma inteiro.

*clastogénese* - aberrações cromossómicas com adições, falhas, re-arranjos de partes dos cromossomas.

*mutagénese* - alterações hereditárias produzidas na informação genética armazenada no DNA (ex. radiações ionizantes).





7. Infertilidade - masculina, feminina ou mista.

teratogénese - provocada por agentes infecciosos ou drogas.

aborto - precoce ou tardio

8. Alterações da capacidade reprodutora

9- Alguns exemplos:

Vitamina A - Atraso mental; cérebro e coração.

Talidomida - Coração e membros.

Fenobarbital - Palato; coração; atraso mental.

Álcool - Defeitos faciais; atraso mental.

Cloranfenicol - Aplasia medular

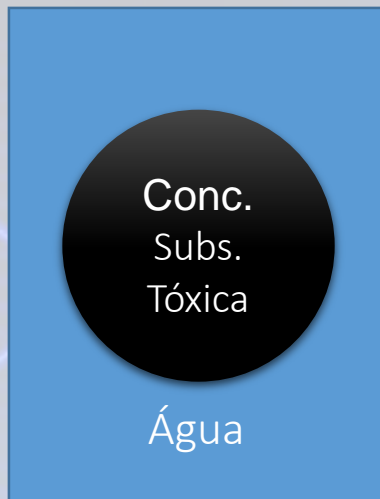


A gravidade do quadro de intoxicação irá depender de fatores como

- grau de toxicidade da substância
- complexidade metabólica do ser intoxicado
- via de absorção
- tempo exposição
- quantidade da substância tóxica ingerida
- forma de excreção da substância tóxica







Resposta metabólicas  
mensuráveis  
(correlacionadas –  
causa/efeito)  
Cientificamente  
demonstrado

### LIMIAR DE TOXICIDADE EFECTIVA

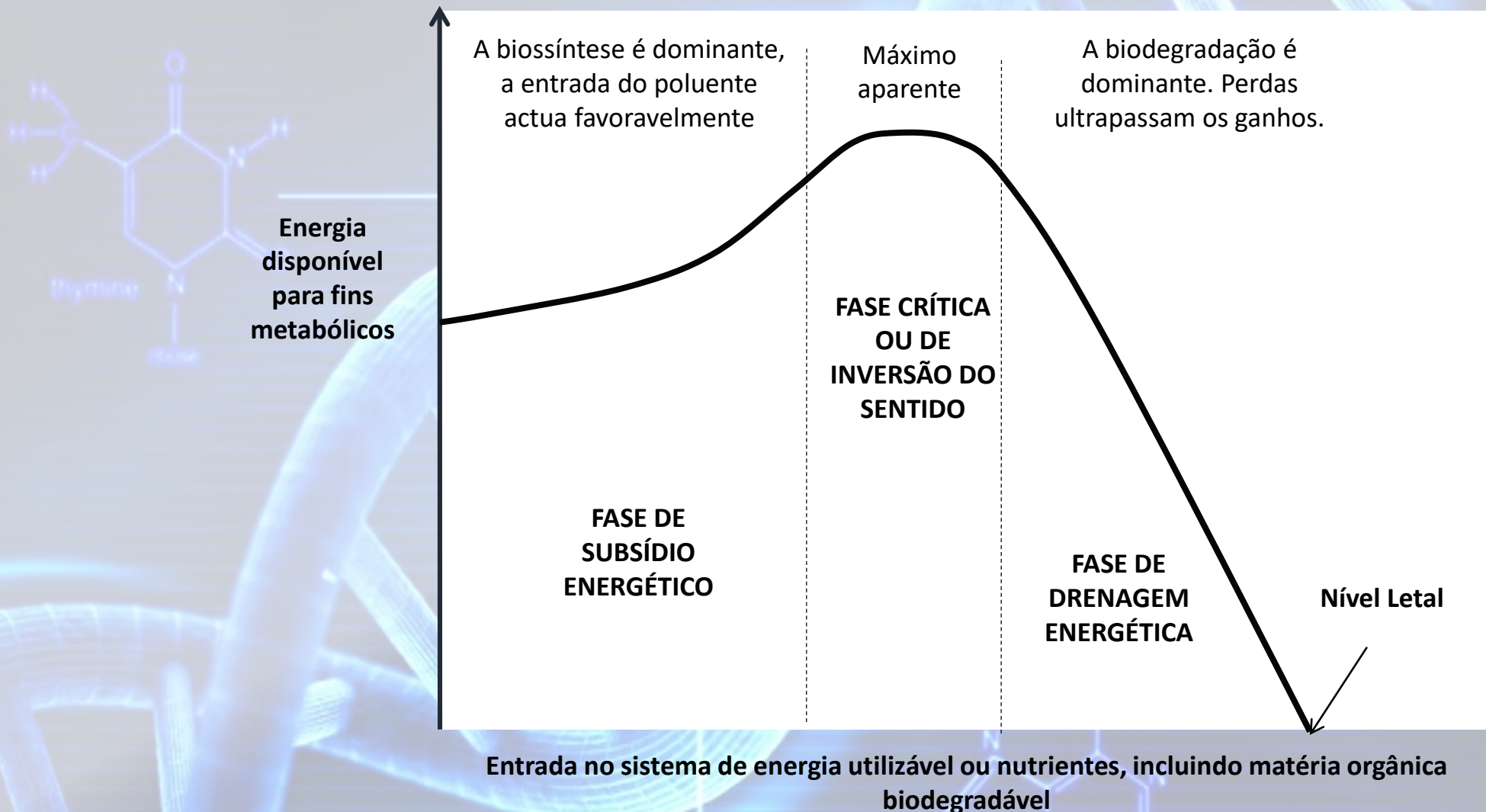
A partir do qual os efeitos são observáveis

### NOEL

(*No Observed Effect Level*)  
Abaixo do qual os efeitos são negligenciáveis

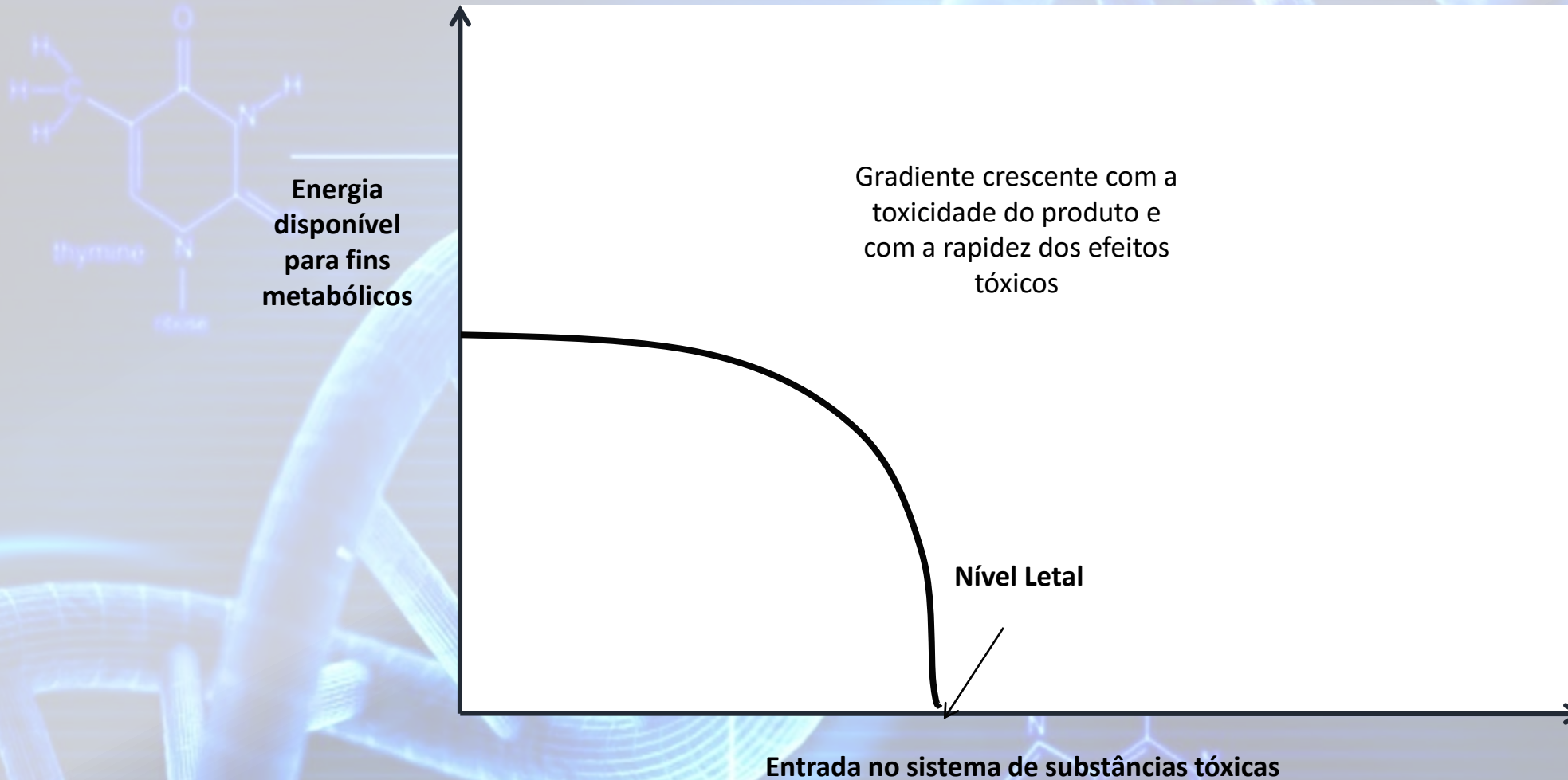


# Substância biodegradável

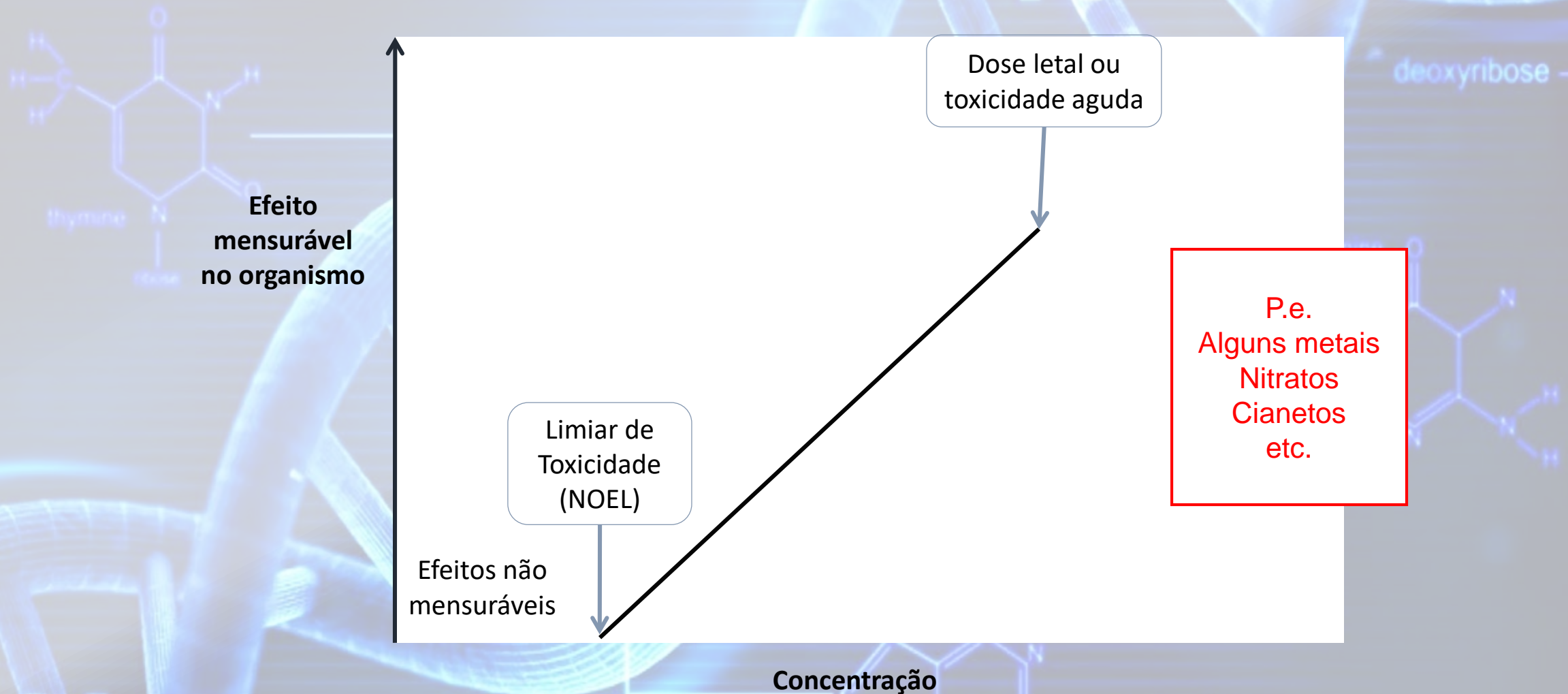




# Substância tóxica não degradável



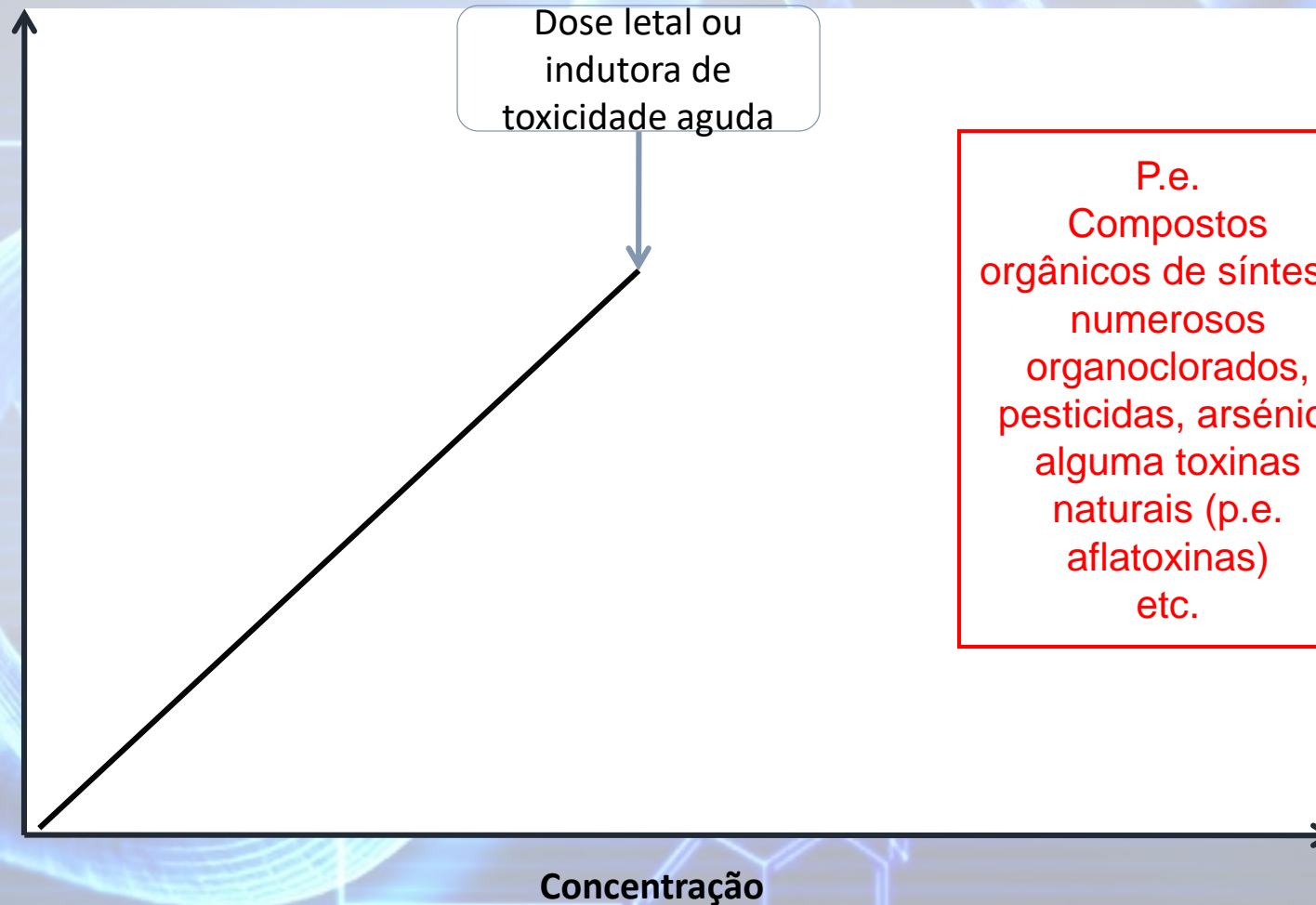
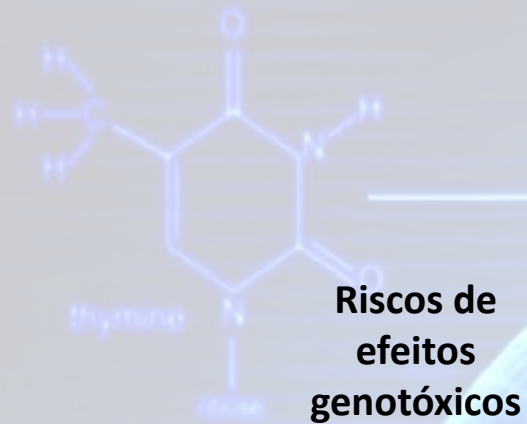
Substância apresentando toxicidade crónica





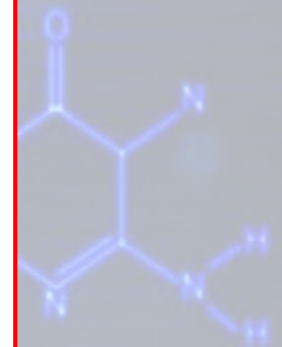
## Efeitos metabólicos e a nível de saúde de diversos tipos produtos tóxicos

Substância apresentando efeitos genotóxicos (carcinogénese, mutagénese, teratogénese)

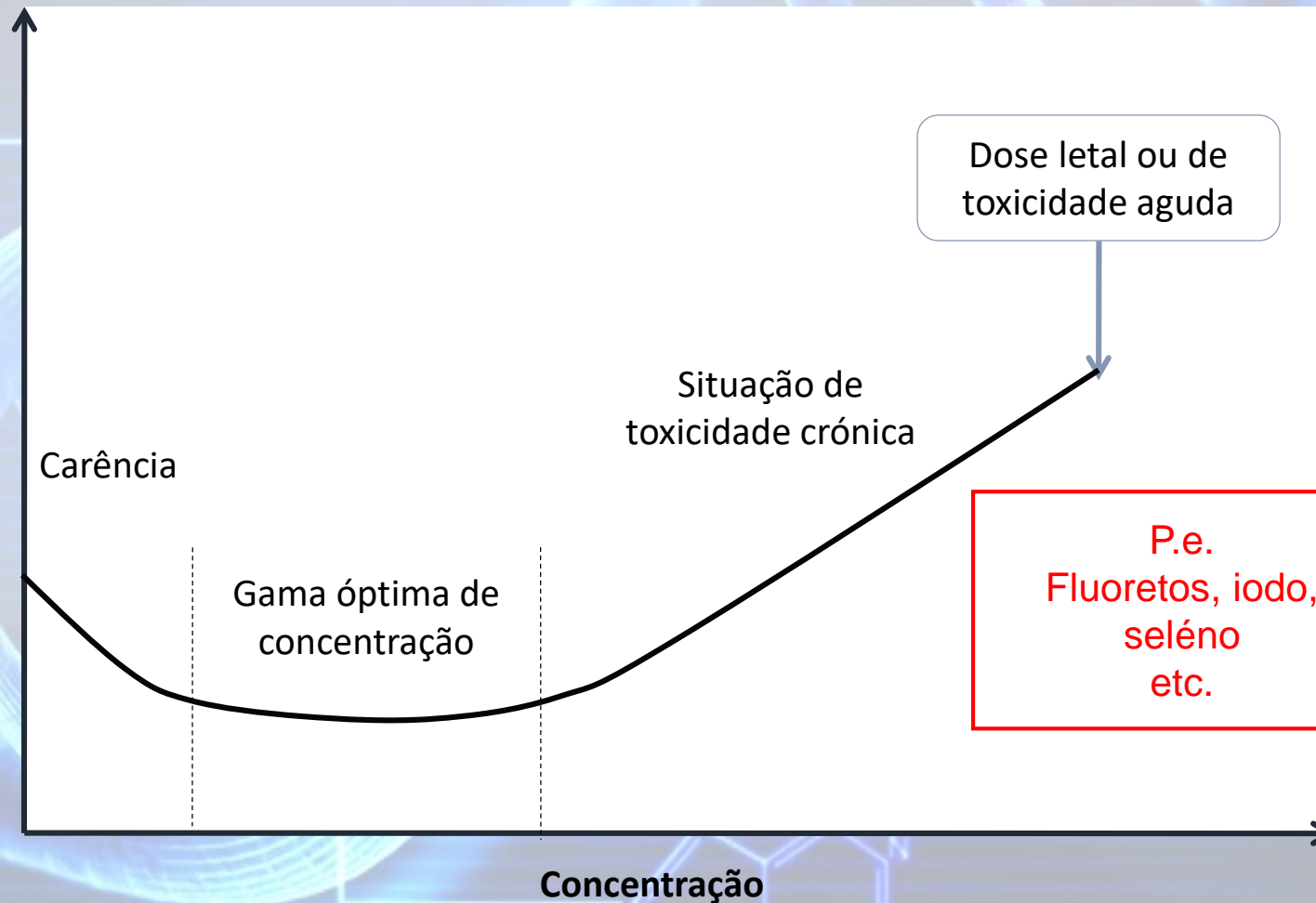
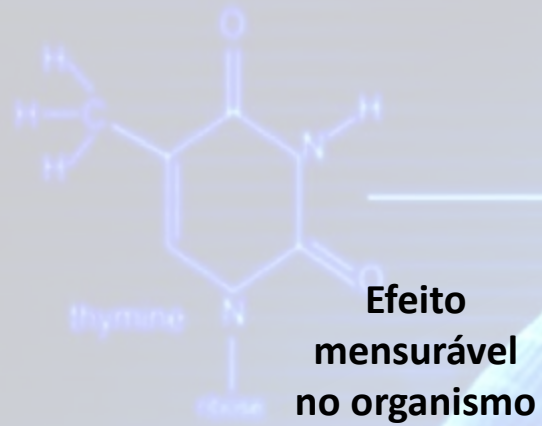


P.e.  
Compostos orgânicos de síntese, numerosos organoclorados, pesticidas, arsénio, alguma toxinas naturais (p.e. aflatoxinas) etc.

deoxyribose



Substância essencial à vida







Substância Tóxica



Substância corrosiva

Perigo



Substância irritante



Radiação ionizante



Substância inflamável

Radiação não ionizante



Perigo para o meio Ambiente



Substância oxidante

Substância explosiva



Risco biológico



## Toxidade dos produtos químicos $\neq$ seus efeitos tóxicos

**Toxidade** é a capacidade de um material provocar danos biológicos a um organismo. É uma propriedade de todas as substâncias, inclusive do açúcar (sacarose), do sal de cozinha (cloreto de sódio) ou até mesmo, da água .

Os efeitos tóxicos dependem da dose, das vias e do tempo de exposição da entidade ao material.

### Dose Letal

**DL<sub>50</sub>** – quantidade de substância que mata 50% de um número de seres humanos ou animais, em poucos dias, quando ingerida de uma só vez (g ou g/Kg do peso do corpo)





Substância	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Açúcar	29.700
Álcool etílico	14.000
Vinagre	3310
Cloreto de sódio	3000
Malationa (inseticida)	1200
Aspira	1000
Cafeína	130
DDT (inseticida)	100
Arsênio	48
Estricnina	2
Nicotina	1
Aflatoxina-B	0,009
Dioxina (TCDD)	0.001
Toxina botulínica	0,00001

Toxicidade aguda média em DL<sub>50</sub>

Classe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Categoria
1	1	Extremamente tóxico
2	1-50	Muito tóxico
3	50-500	Moderadamente tóxico
4	500-5000	Levemente tóxico
5	5000-15000	Quase não tóxico
6	15000	Não tóxico



## Categorias de compostos tóxicos

**Asfixiantes:** compostos que diminuem a absorção de oxigênio pelo organismo. (nitrogênio, monóxido de carbono, cianetos);

**Irritantes:** materiais que causam inflamação nas membranas mucosas (ácido sulfúrico, sulfeto de hidrogênio, HCs aromáticos);

**Carcinogênicos:** provocam tumores malignos (benzeno, aromáticos policíclicos);

**Neurotóxicos:** danos ao sistema nervoso (compostos organometálicos);

**Mutagênicos:** causam mutações genéticas;

**Teratogênicos:** provocam malformações congênitas;

**Hepatotóxicos:** danos ao fígado (tetracloreto de carbono);

**Fitotóxicos:** danos à flora.



1. Alterações cardiovasculares e respiratórias;
2. Alterações do sistema nervoso;
3. Lesões orgânicas: ototoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, etc;
4. Lesões carcinogênicas;
5. Lesões teratogênicas (malformações do feto);
6. Alterações genéticas

*aneuploidização* - ganho ou perda de um cromossoma inteiro.

*clastogênese* - aberrações cromossômicas com adições, falhas, re-arranjos de partes dos cromossomas.

*mutagênese* - alterações hereditárias produzidas na informação genética armazenada no DNA (ex. radiações ionizantes).

7. Infertilidade - masculina, feminina ou mista.

teratogénese - provocada por agentes infecciosos ou drogas.

aborto - precoce ou tardio

8. Alterações da capacidade reprodutora

9- Alguns exemplos:

Vitamina A - Atraso mental; cérebro e coração.

Talidomida - Coração e membros.

Fenobarbital - Palato; coração; atraso mental.

Álcool - Defeitos faciais; atraso mental.

Cloranfenicol - Aplasia medular



# Fases da toxicidade

Fase de exposição



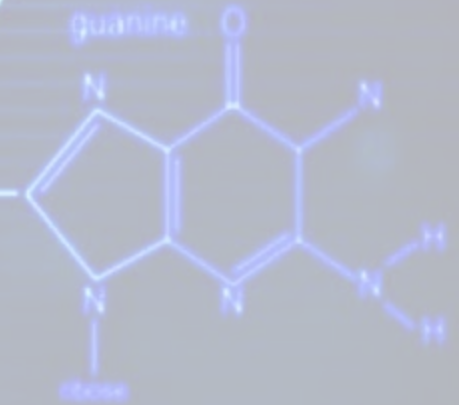
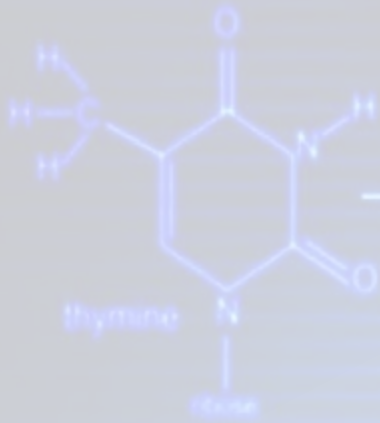
Fase de toxicocinética

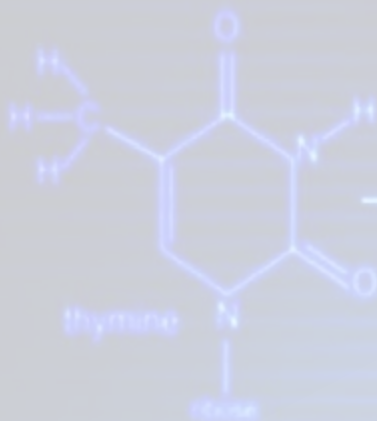


Fase de toxicodinâmica



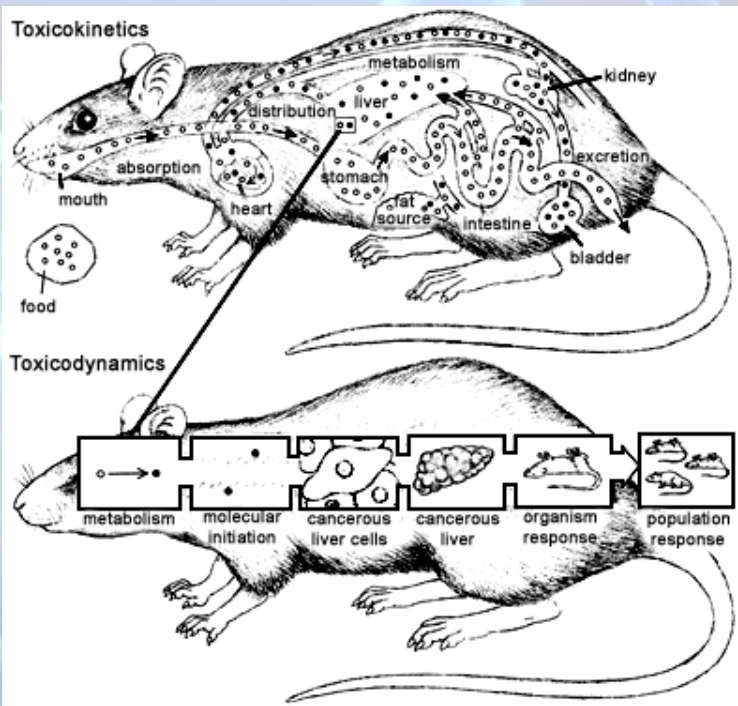
Fase clínica





## Toxicodinâmica

O que o tóxico faz ao organismo  
(ação tóxica)



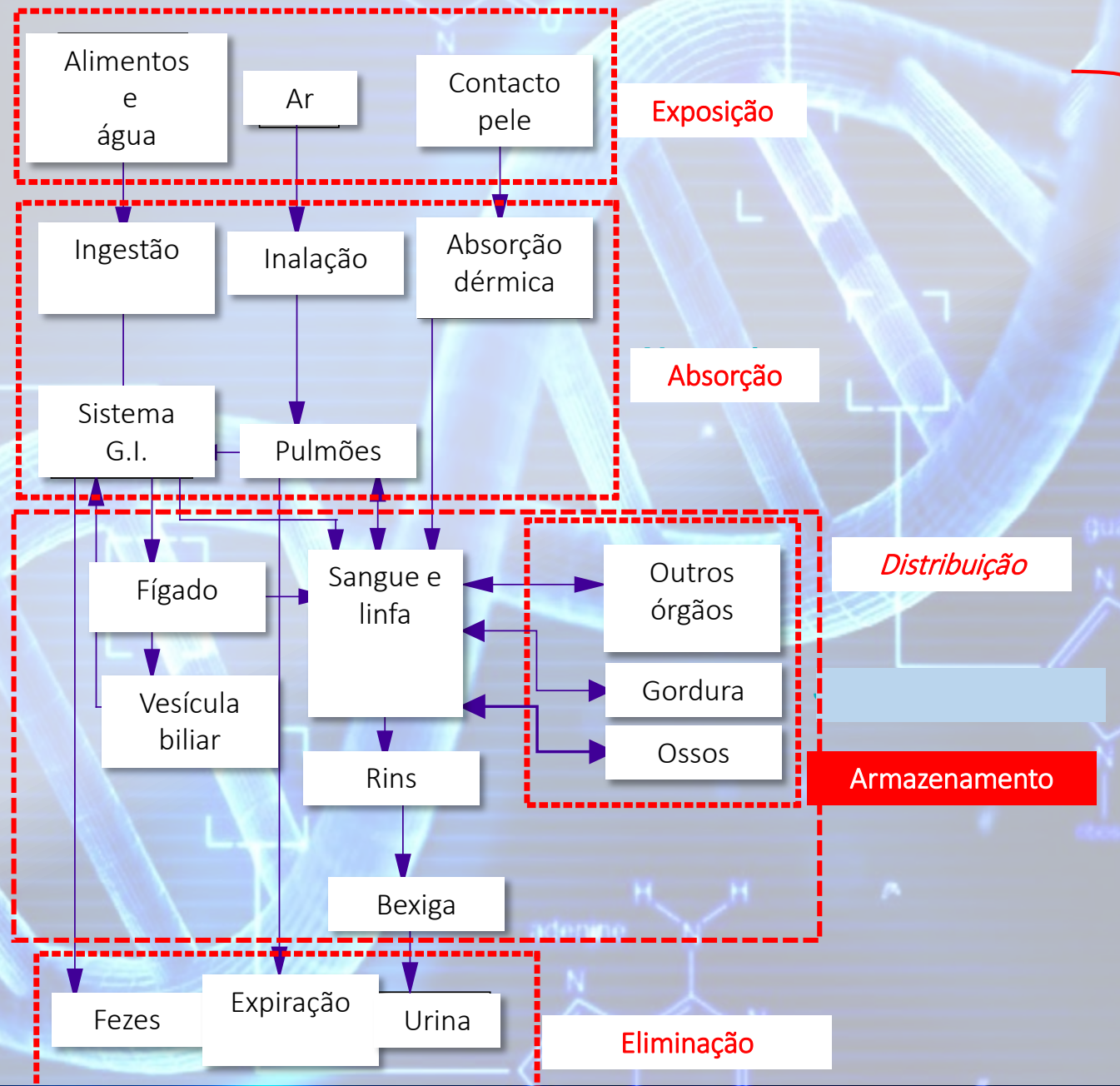
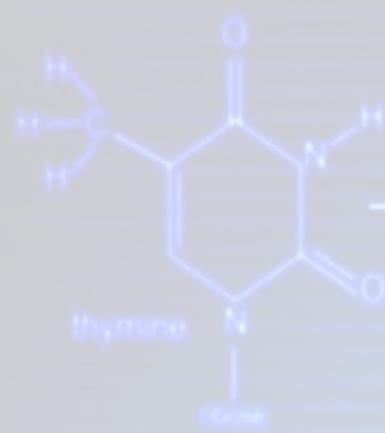
## Toxicocinética

O que o organismo faz ao tóxico  
(ADME)

- Absorção
- Distribuição
- Metabolização
- Excreção





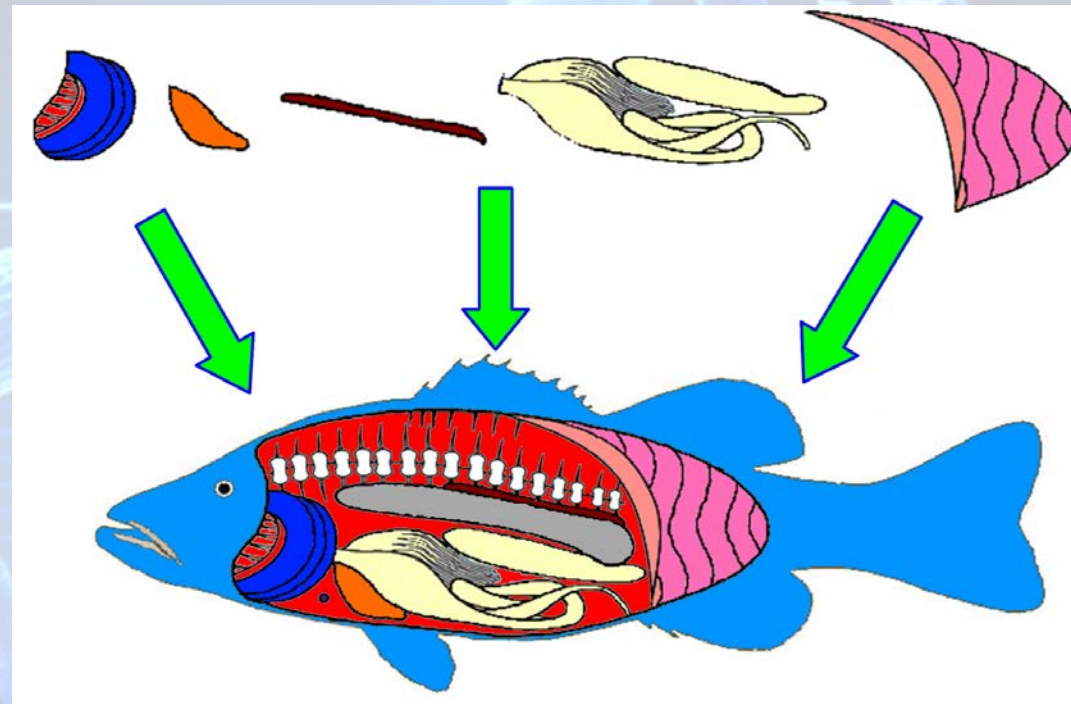


**ADME**



# Absorção

Vias de exposição



- Grau de Exposição
  - Via de entrada
  - Propriedades químicas do tóxico

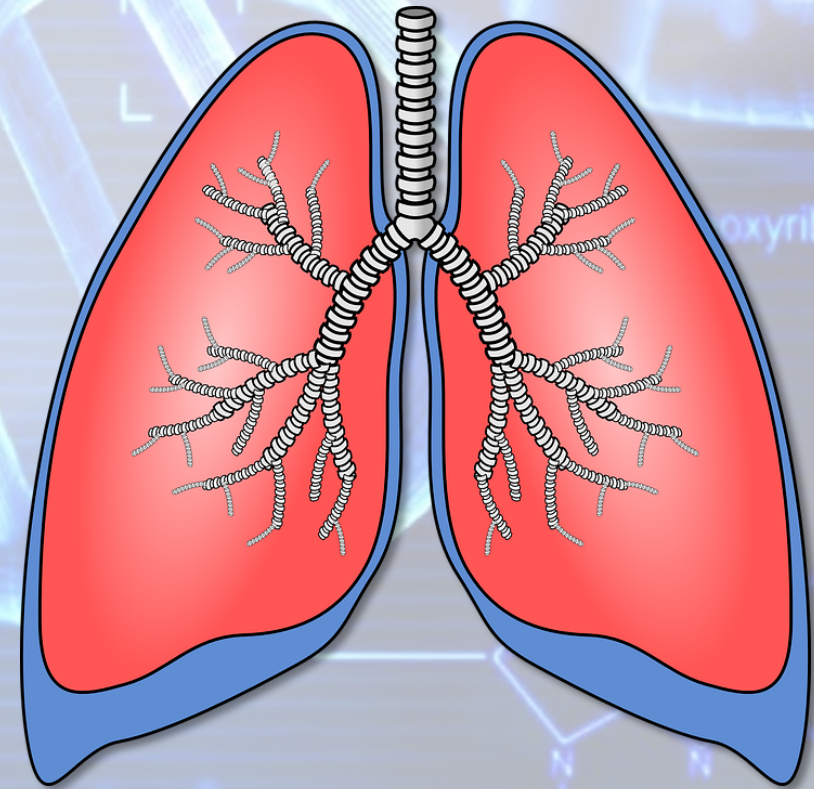
Absorção de uma fração da dose de exposição.





Fatores que determinam a absorção:

- Volume de ar inalado
- Estado físico do poluente
  - Gases
  - Aerossóis
  - Partículas
- Dimensão de partículas e aerossóis

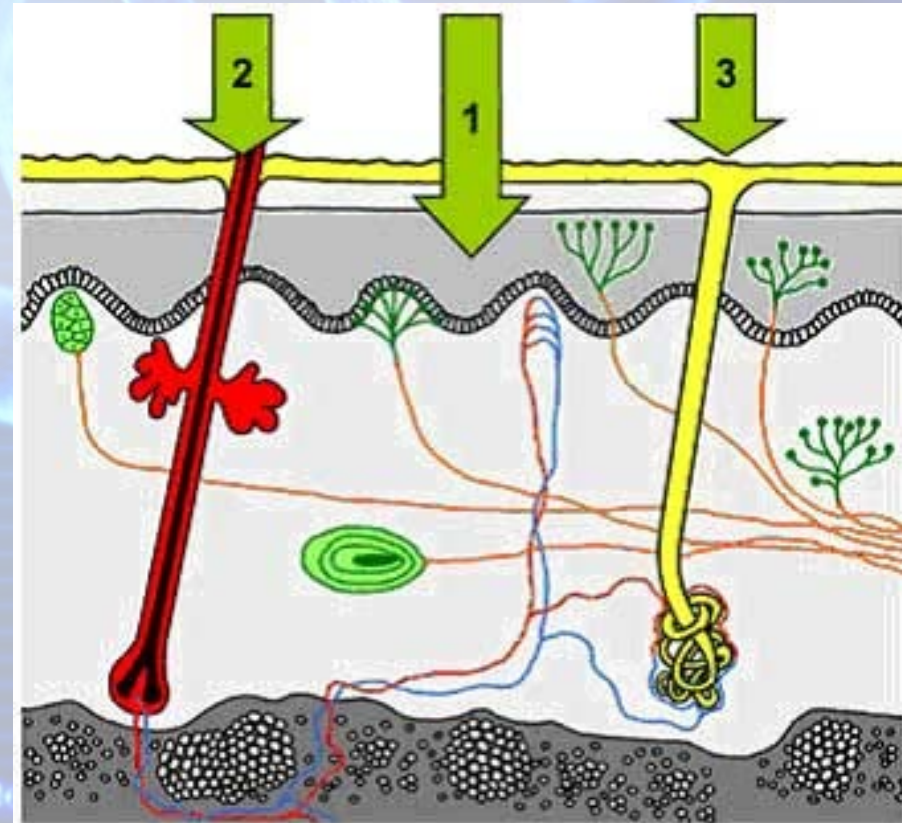


A maior parte dos tóxicos absorvidos pelos pulmões são gases, no entanto os problemas mais graves são o resultado da inalação de partículas.  
(ex. Microfibrilhas de aluminossilicato, Chumbo).

## Absorção através da pele

Depende da lipossolubilidade do poluente

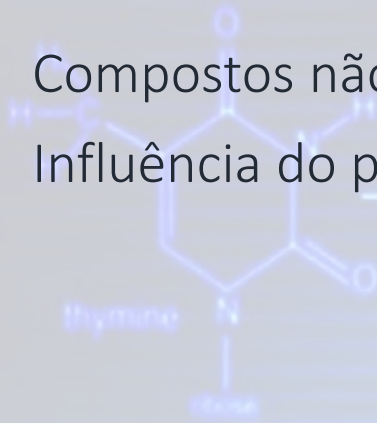
Integridade da pele





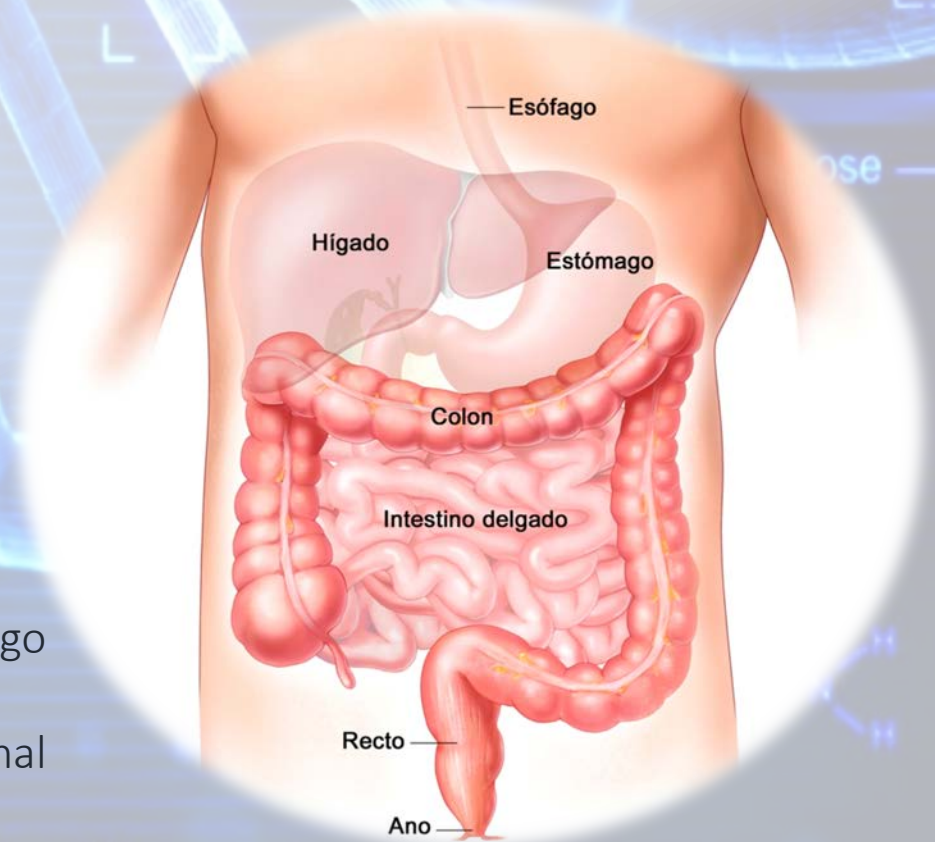
## Absorção gastrointestinal

Compostos não ionizados e lipossolúveis.  
Influência do pH.



Ácidos Orgânicos → Melhor absorvidos no estômago

Bases Orgânicas → Absorção intestinal



# Distribuição

Uma vez entrados nos organismos os compostos tóxicos são transportados no sangue e linfa (vertebrados), na hemolinfa (invertebrados), e no floema ou xilema em plantas, movendo-se eventualmente em órgãos e tecidos.

Durante o transporte, os compostos polares vão ser dissolvidos em água ou em associação com os grupos proteicos carregados como a albumina. Os compostos lipofílicos - não polares - tendem a ser associados com lipoproteínas ou gotículas de gordura.

Um fator importante na determinação da absorção, transporte e distribuição de xenobióticos é a sua polaridade. Os compostos de baixa polaridade tendem a ser lipofílicos e de baixa solubilidade em água. Os compostos de elevada polaridade tendem a ser hidrofílicos e de baixa solubilidade em gordura. O equilíbrio entre a hidrofilicidade e a lipofilicidade de qualquer composto é indicado pelo seu coeficiente de partição octanol-água ( $K_{ow}$ ), um valor determinado quando o equilíbrio é alcançado entre as duas fases:

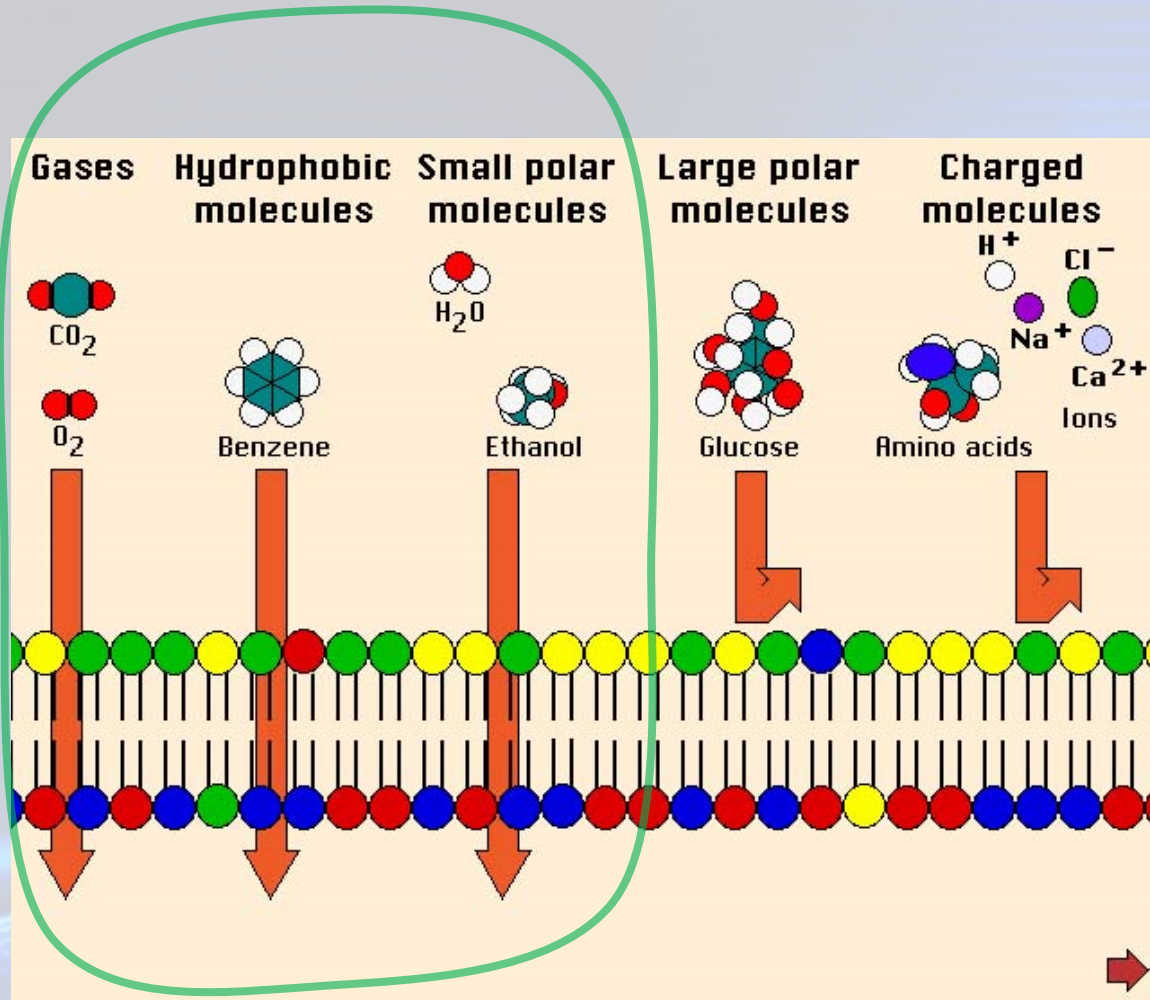
$$K_{ow} = \frac{\text{Concentração do composto no octanol}}{\text{Concentração do composto na água}}$$

## Log $K_{ow}$ Values of Organic Pollutants

Low $K_{ow}$		High $K_{ow}$	
Hydrogen cyanide	0.25	Malathion	2.89
Vinyl chloride	0.60	Lindane	3.78
Methyl bromide	1.19	Parathion	3.81
Phenol	1.45	2-chlorobiphenyl	4.53
Chloroform	1.97	4,4 dichlorobiphenyl	5.33
Trichloro fluoro methane	2.16	Dieldrin	5.48
Carbaryl	2.36	<i>p,p'</i> -DDT	6.36
Dichloro fluoro methane	2.53	benzo[ <i>a</i> ]pyrene	6.50
Atrazine	2.56	TCDD (dioxin)	6.64



# Transporte através de membranas (difusão passiva)



Lei de Fick  
(Taxa de difusão)

Área da membrana

Solubilidade na membrana

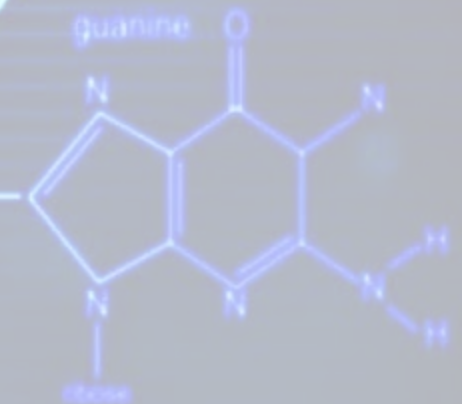
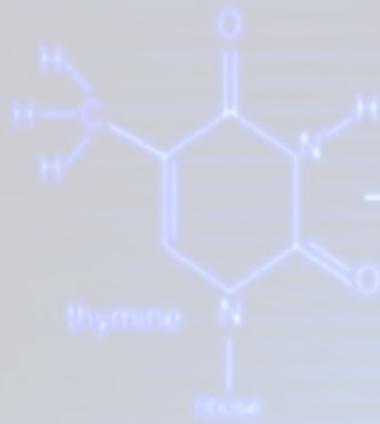
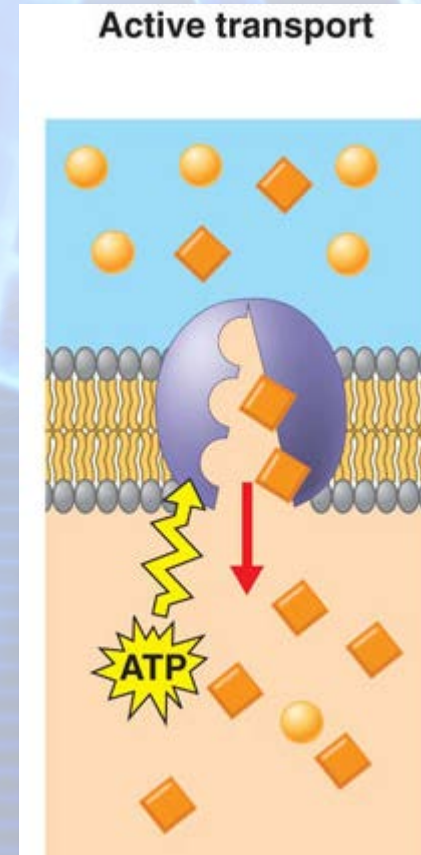
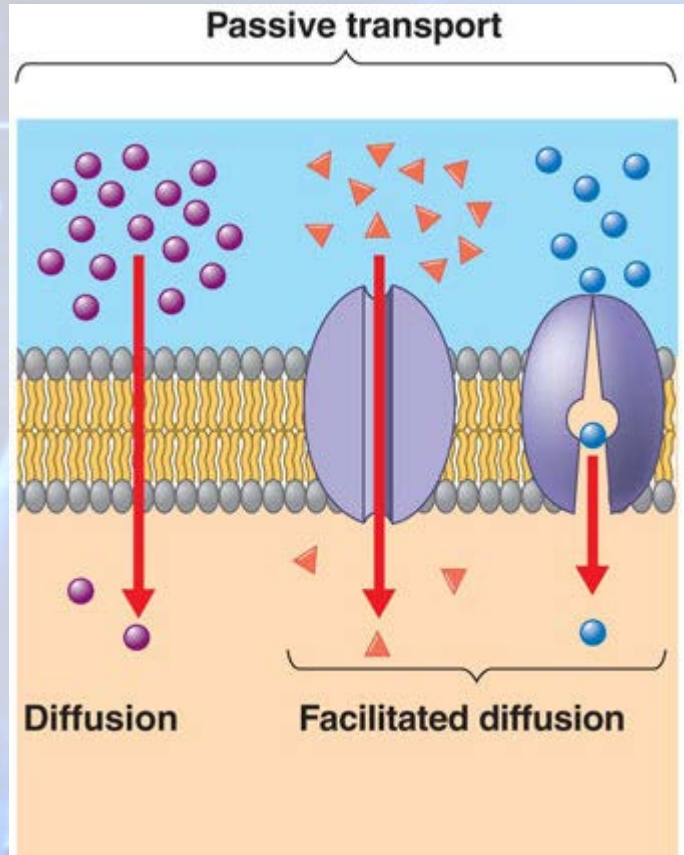
Gradiente de concentração

$$D = \frac{[C_0/C_i] \times s \times A}{MW^{1/2} \times d}$$

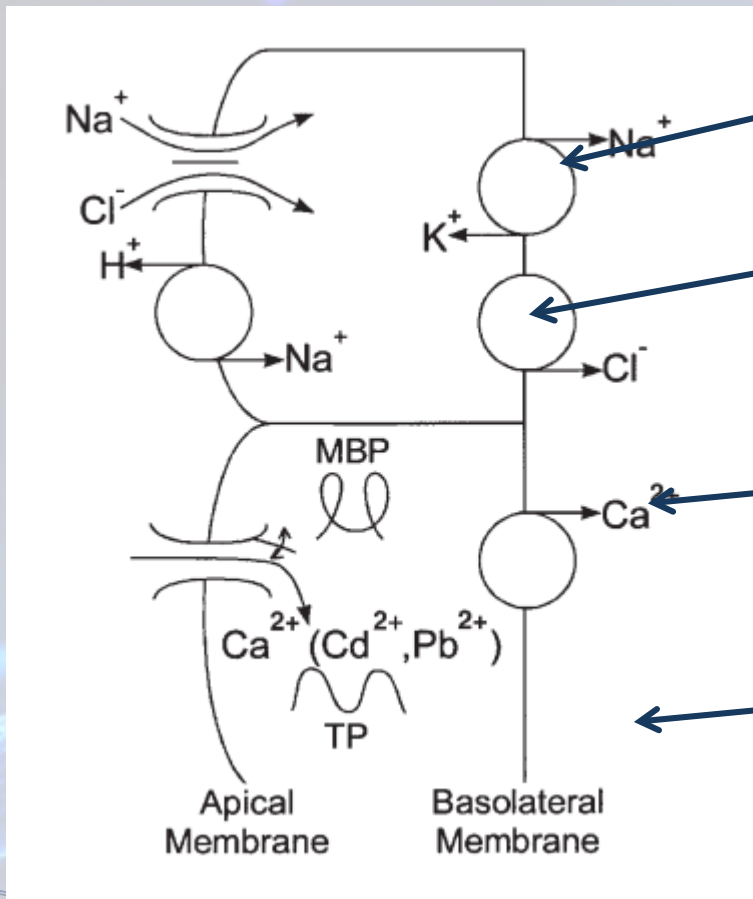
Massa molar

Espessura da membrana







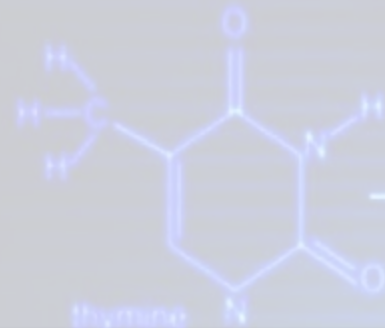


**Canais iônicos:** Simples ou combinados. Podem ser bloqueados por vários agentes tóxicos (ex. impulso nervoso)

**Bombas iônicas:** Consumo de energia, podem ser objeto de inibição competitiva ou não competitiva por agentes tóxicos.

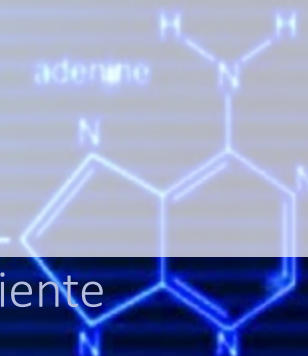
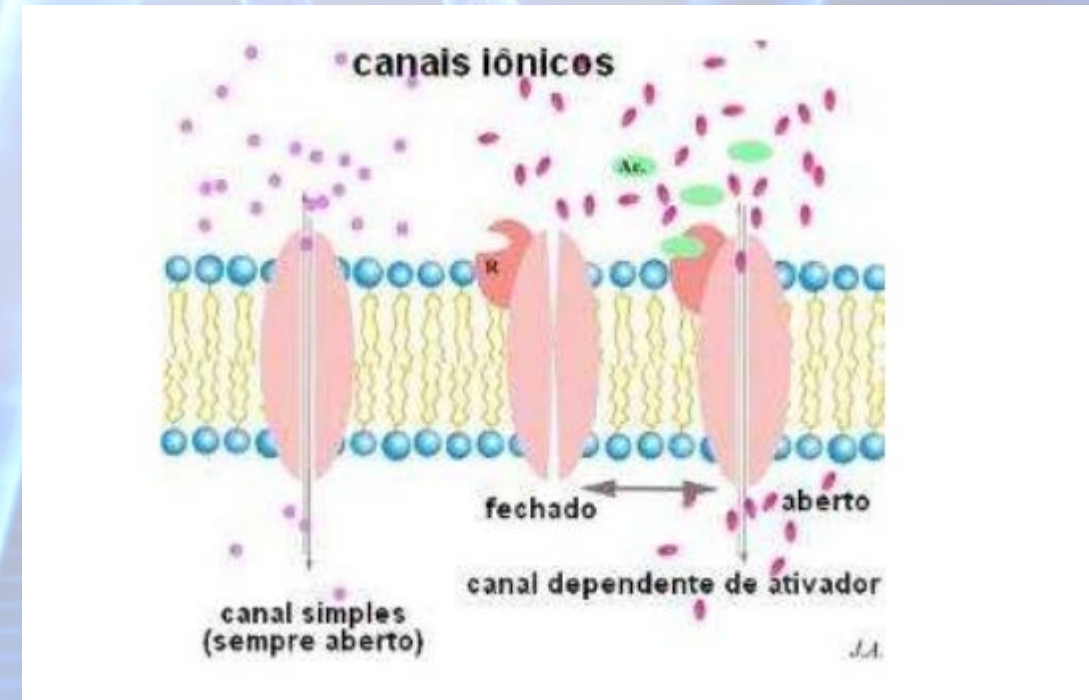
**Proteínas intracelulares de ligação a metais (MBP):** Função desintoxicante celular.

**Proteínas intracelulares de transporte (TP):** Transporte de íons metálicos para os canais e bombas membranares.



## Canais iónicos

É um “caminho” hidrofílico para os iões através da membrana. Simples ou combinados. Podem ser bloqueados por vários agentes tóxicos (ex. impulso nervoso).

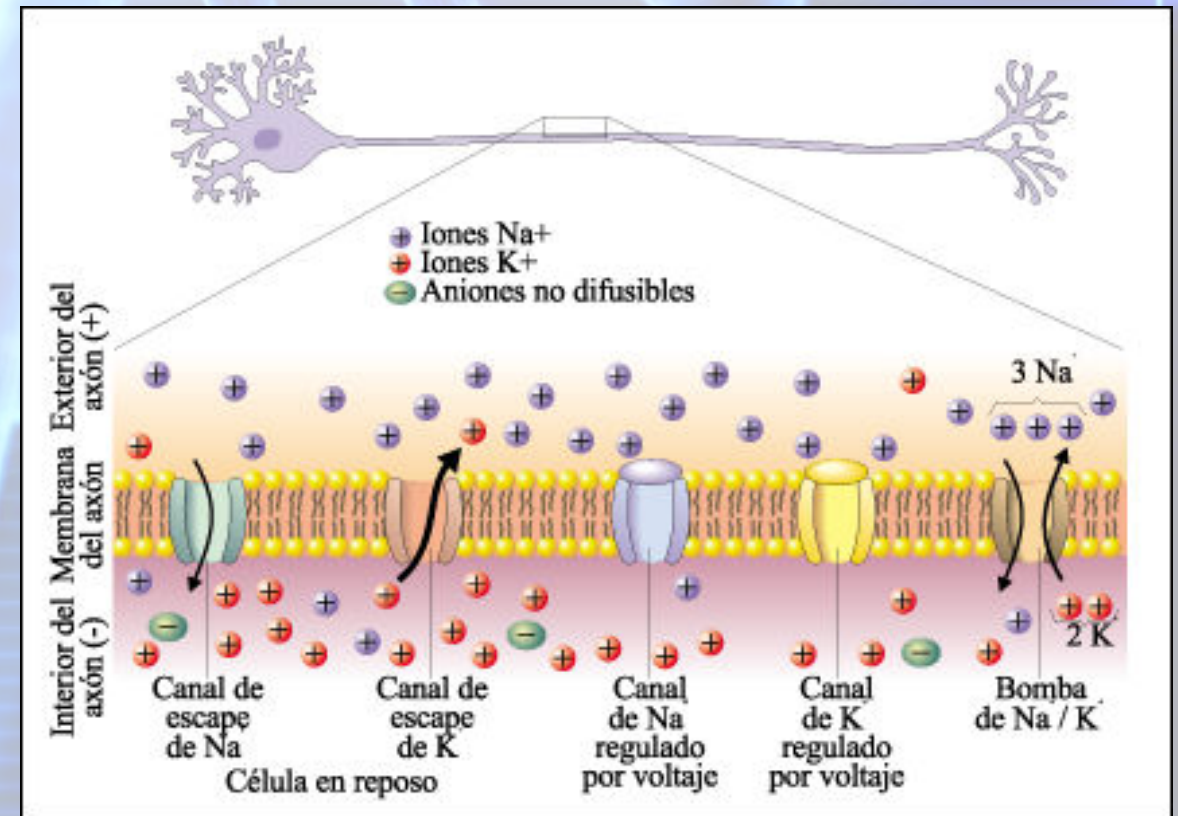




## Bombas iónicas

Consumo de energia, podem ser objeto de inibição competitiva ou não competitiva por agentes tóxicos.

A bomba de sódio-potássio que utiliza a energia libertada pela hidrólise de uma molécula de ATP para expulsar três iões de sódio  $\text{Na}^+$  e absorver dois iões de potássio  $\text{K}^+$ , o que permite restabelecer o potencial eletroquímico de membrana após a passagem de um potencial de ação.





$C_B$  = Concentração do tóxico no organismo

$C_M$  = Concentração do tóxico no meio externo

$k_1$  = constante de velocidade de captação

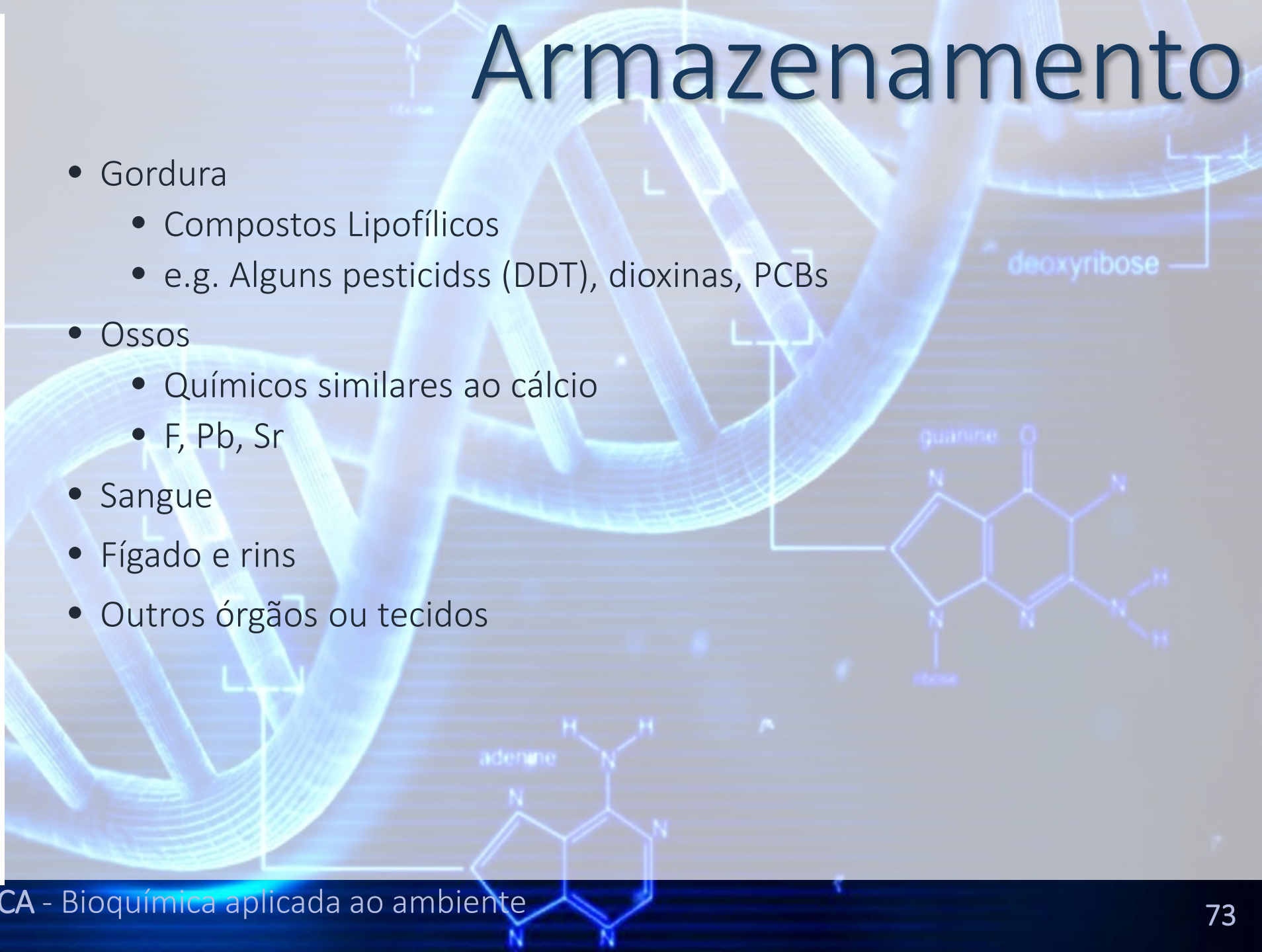
$k_2$  = constante de velocidade de eliminação





# Armazenamento

- Gordura
  - Compostos Lipofílicos
  - e.g. Alguns pesticidas (DDT), dioxinas, PCBs
- Ossos
  - Químicos similares ao cálcio
  - F, Pb, Sr
- Sangue
- Fígado e rins
- Outros órgãos ou tecidos





# Metabolização

- Principalmente no fígado, mas também pode ocorrer em outros órgãos (pulmões, rins, intestino)
- Envolve acção de enzimas monoxidases (<sup>1</sup>Citocromo P450)
- Tende a aumentar a hidrossolubilidade para facilitar a excreção renal
- Por vezes os metabolitos podem ser tóxicos

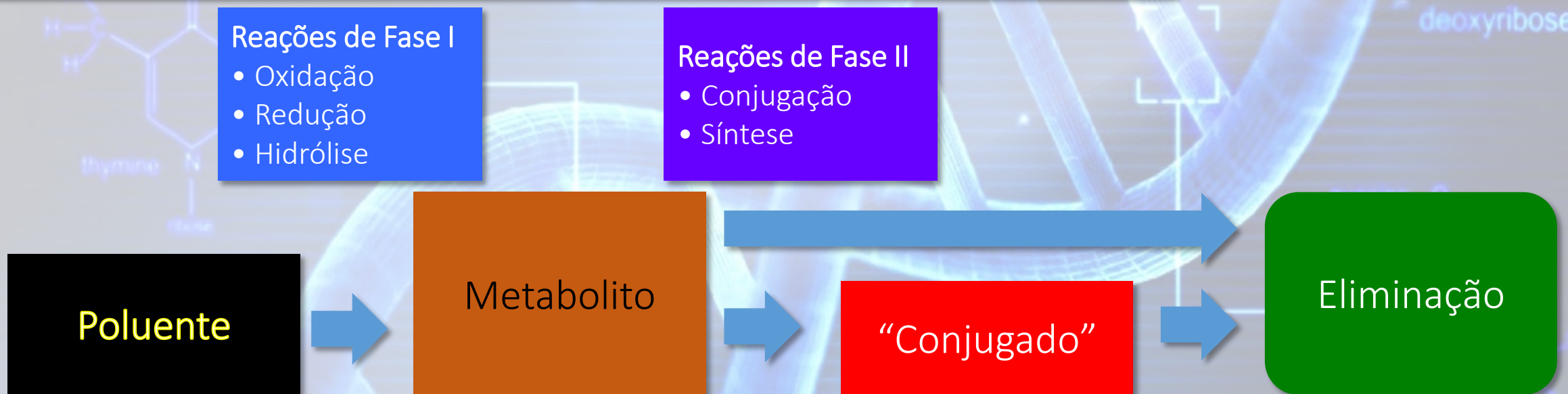


<sup>1</sup>The name P-450 comes from the observation that, when exposed to CO, the enzyme exhibits a characteristic light absorption with a maximum at 450 nm.



Depois da ingestão, os poluentes lipofílicos tendem a mover-se em domínios hidrofóbicos nos animais ou plantas (membranas, lipoproteínas, depósito de gordura, etc.), a menos que sejam biotransformados em compostos mais polares e solúveis em água (baixo  $K_{ow}$ ).

Metabolismo de compostos lipofílicos é realizada em duas fases:

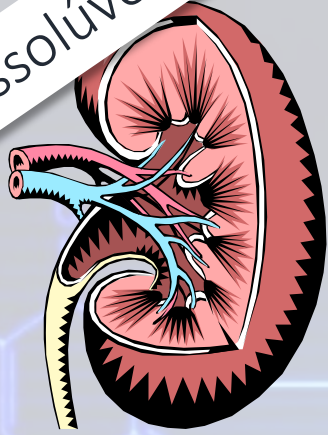


Na fase 1, o poluente é convertido num metabolito mais solúvel em água, por oxidação, hidrólise, hidratação, ou redução. Normalmente, a fase 1 introduz ou mais grupos hidroxilo.

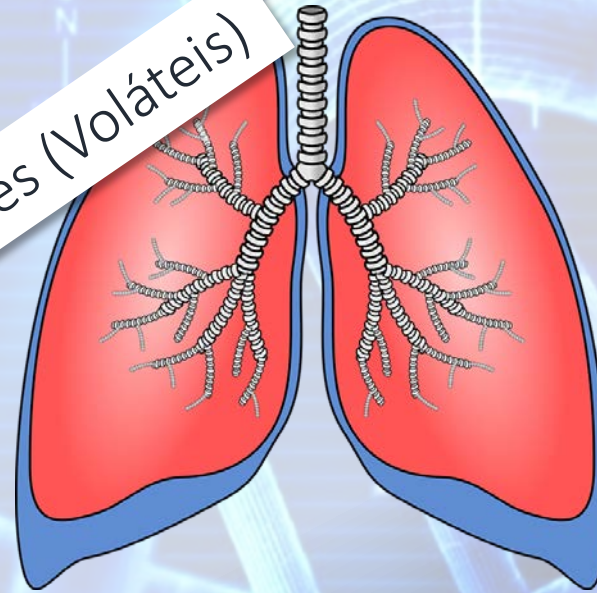
Na fase 2, geralmente um anião liga-se ao metabolito, muito frequentemente através do hidroxilo da fase 1.

# Excreção

Rim (Hidrossolúveis)



Pulmões (Voláteis)



Fígado (lipossolúveis)



Outros órgãos (cabelo, unhas, pele, suor, leite, ...)



### Interações com recetores

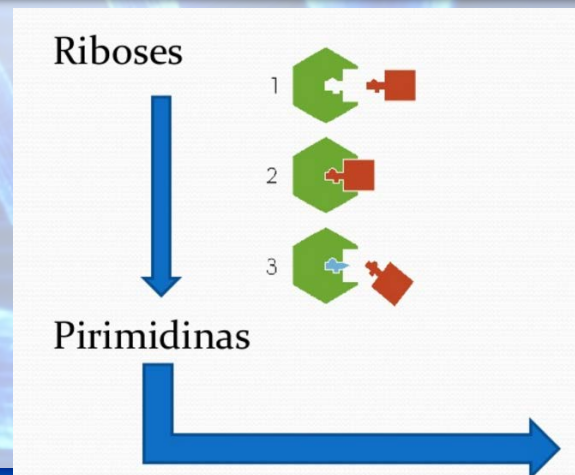


- Morfina (opioides)
- Benzodiazepinas (gaba<sub>a</sub>)
- Nicotina (ng)
- Estricnina (glicina)

### Inibição irreversível de enzimas



### Inibição reversível de enzimas



Insecticidas Carbamatos

Síntese letal

Ácido Acético



Ácido Cítrico

Energia Celular

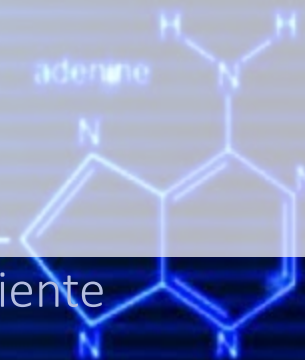
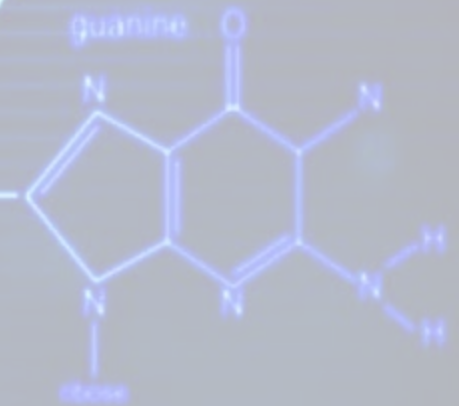
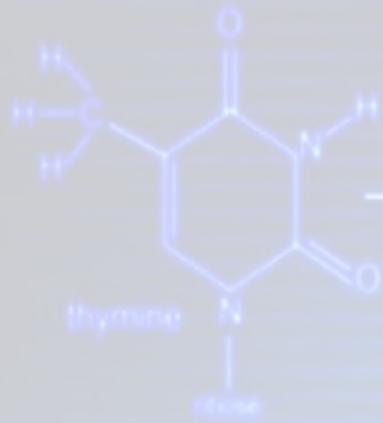
Ácido Fluoracético

"veneno de ratos"



Ácido Fluorocítrico

Toxicidade





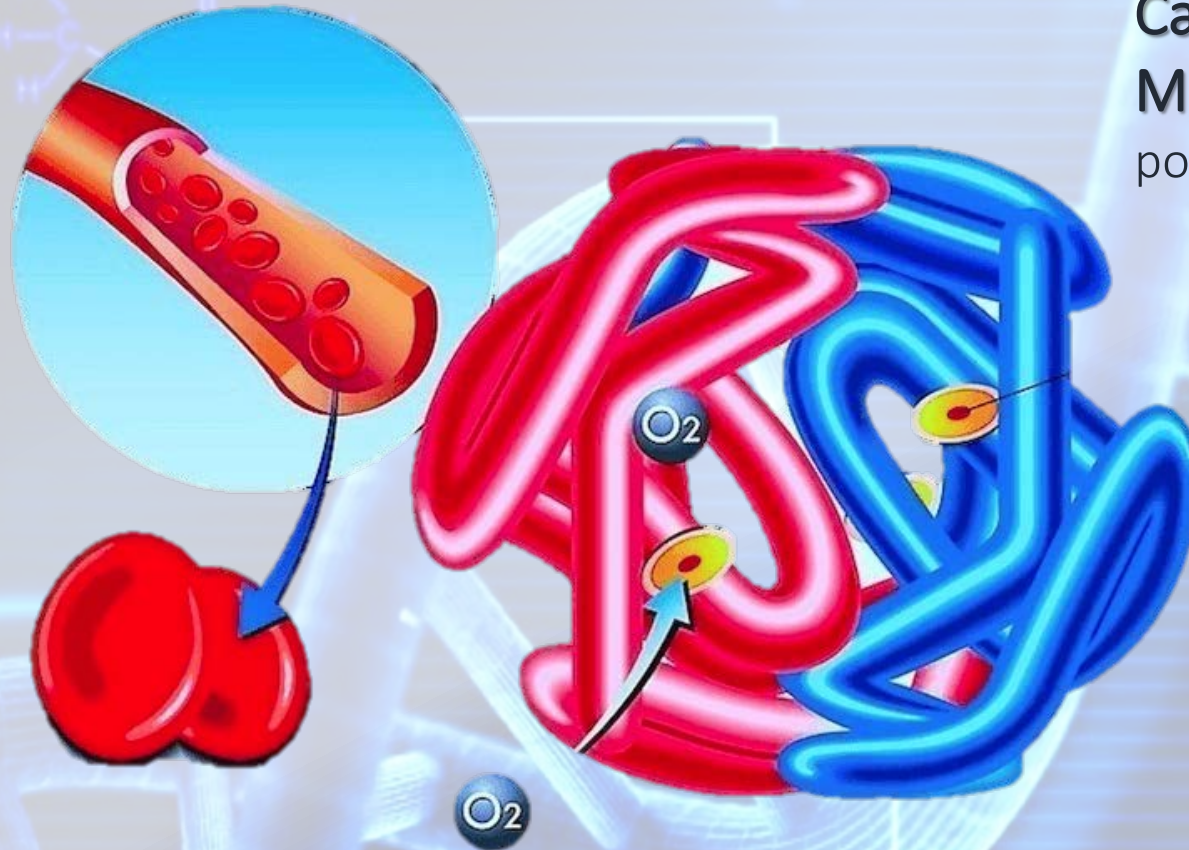
Interferência com o transporte de oxigênio

**Carboxihemoglobina (CO)**

**Metemoglobina (paracetamol, anilina, nitratos)**

por oxidação do  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$

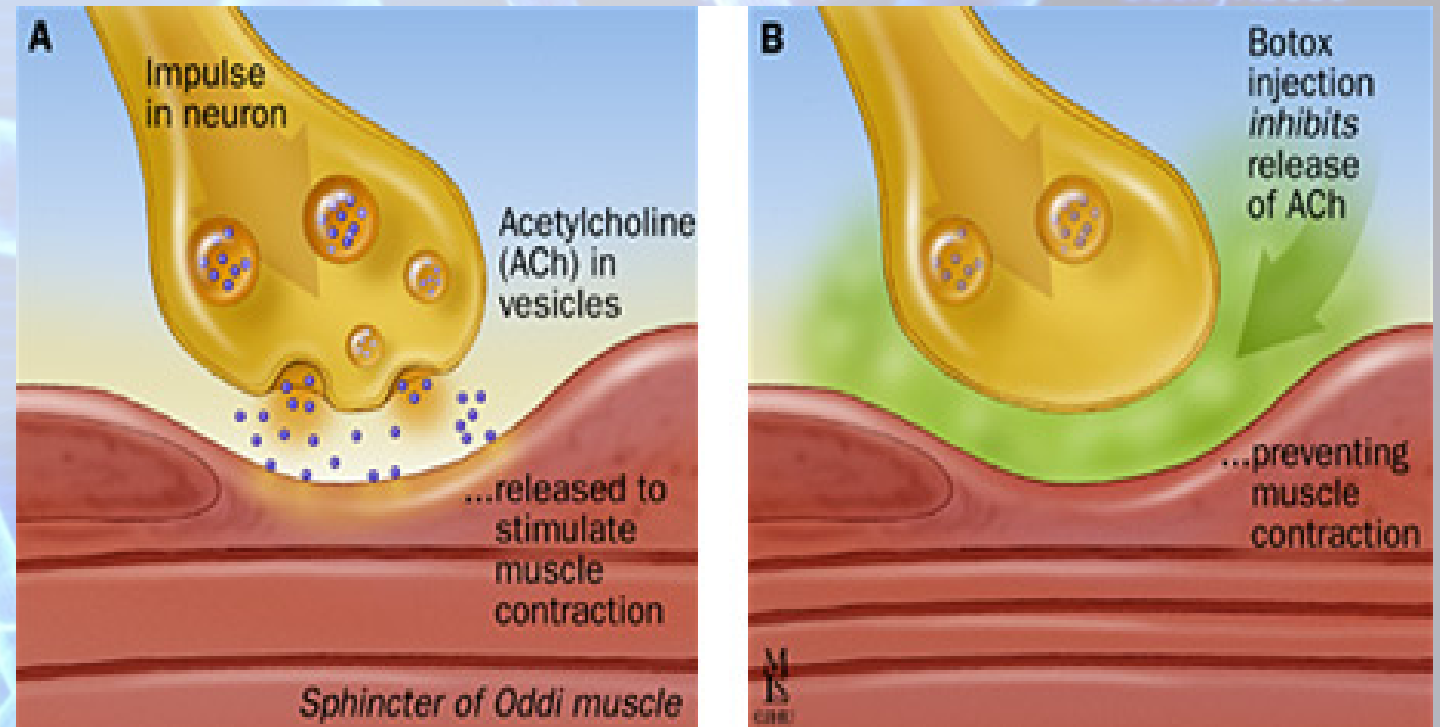
Cianose





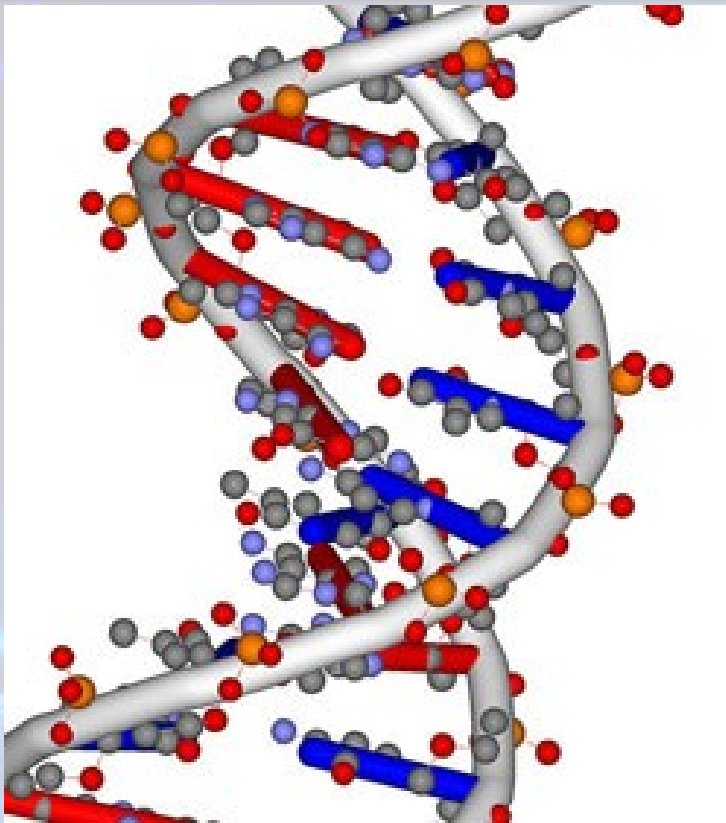
Interferência com neurotransmissores

Toxina botulínica... Botox





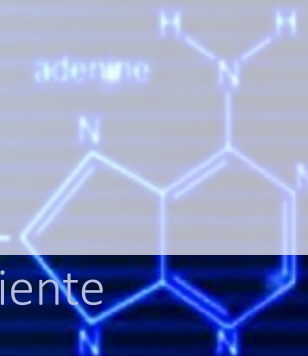
Ação na reprodução celular,  
cancerígena



Reação alérgica



© iStockphoto.com/gokhanilgaz



A toxicidade aguda é a que deriva de uma bateria de testes de curta duração, em geral de 14 dias, realizada para caracterizar os efeitos potenciais agudos de uma substância sobre um organismo.

Os índices utilizados para sua caracterização são a **Dose (DL50)**.

A maioria dos efeitos tóxicos provocados por produtos químicos são reversíveis, porém a recuperação total pode demorar longos períodos. No entanto, existem substâncias que podem provocar danos irreversíveis nos seres vivos (p.e. radioatividade).





Para a toxicidade subcrónica, os testes são realizados durante 30 a 90 dias e para a crónica, normalmente os estudos levam de 18 a 24 meses.

Os níveis de dose ou concentração obtidos são normalmente, menores do que para a toxicidade aguda.

O propósito destes testes é determinar as doses ou as concentrações em que:

- 1) Não se observam quaisquer efeitos ou o NENO - Nível de Efeito Não Observado, (No Observed Effects Level - NOEL);
- 2) Se observam os menores efeitos, como o NEMBO - Nível mais Baixo de Efeito Observado, (Lowest Observed Level - LOEL).



A exposição simultânea a várias substâncias pode alterar uma série de fatores (absorção, ligação protéica, metabolização e excreção) que influem na toxicidade de cada uma delas em separado.

Assim, a resposta final a tóxicos combinados pode ser maior ou menor que a soma dos efeitos de cada um deles, podendo-se ter:

**Efeito Aditivo** - efeito final igual à soma dos efeitos de cada um dos agentes envolvidos;

**Efeito Sinérgico** - efeito maior que a soma dos efeitos de cada agente em separado;

**Potencialização** - o efeito de um agente é aumentado quando em combinação com outro agente;

**Antagonismo** - o efeito de um agente é diminuído, inativado ou eliminado quando se combina com outro agente.





FATORES	EFEITOS
Desencadeamento	Imediato, Diferenciado, Retardado
Freqüência de Temporalidade	Contínuo/ Permanente, Descontínuo/Eventual
Extensão	Pontual, Linear, Espacial, Regional, Global
Reversibilidade	Reversível / Irreversível
Duração	Menos de 1 ano, 1 a 10 anos, 10 a 50 anos
Severidade	Desprezível, Fraca, Moderada, Significativa
Origem	Direta (efeitos 1. <sup>os</sup> ), Indireta (efeitos 2. <sup>os</sup> / 3. <sup>os</sup> .)
Acumulação	Linear, quadrática, exponencial
Sinergia	Presente, Ausente
Distribuição Custos/Benefícios	Socializados, Privatizados (individual, empresarial)



- **Freqüência da Temporalidade:** Contínuos e Permanentes
- **Extensão:** Espaciais
- **Reversibilidade:** Irreversível ou de difícil reversão
- **Magnitude:** Grande
- **Acumulação:** Exponencial
- **Sinergia:** Presente
- **Distribuição dos Custos:** Socializada

Prevenção da Degradação do Meio Ambiente



**CONTROLE AMBIENTAL** dos  
poluentes

