

Conscientizando acerca da toxicidade de fármacos, inseticidas e corantes alimentícios artificiais por meio de ferramentas computacionais

RESUMO

O ensino da disciplina Química Orgânica tem se tornado cada vez mais mecânico, com ênfase em memorização, e contribuído pouco para entender nosso entorno, ainda que estejamos vivenciando um período de grande produção na área de Ensino de Química. Diante dessa problemática, torna-se fundamental que os/as professores/as busquem e se apropriem das novas metodologias e instrumentos que venham a os auxiliar no processo de ensino-aprendizagem em sala de aula. Uma alternativa promissora e que tem se tornado cada vez frequente no âmbito educacional, é o uso de ferramentas computacionais (estudos *in silico*) para estudar substâncias bioativas. Entre esses recursos destaca-se o programa *OSIRIS*, ferramenta *online* e de acesso livre, que pode ser utilizada por professores/as de Química em diferentes níveis de ensino. Essa ferramenta realiza a predição de efeitos tóxicos - mutagenicidade, tumorigenicidade, efeitos irritantes e na reprodução humana - a partir de um algoritmo preditivo baseado em fragmentos estruturais de compostos que possuem e não possuem os efeitos mencionados, e os resultados para os quatro modelos de efeitos toxicológicos são apresentados por meio de cores (vermelho = alto risco; amarelo = risco moderado e verde = sem risco). Neste contexto, o presente trabalho relata o uso da ferramenta *OSIRIS*, que foi utilizada em várias situações de ensino, para contribuir para a conscientização acerca dos efeitos toxicológicos causados por fármacos, corantes alimentícios artificiais e inseticidas de uso doméstico. Os estudos *in silico* ora apresentados consistem na predição de toxicidade para nove substâncias (três anti-inflamatórios, três corantes artificiais e três inseticidas) amplamente utilizadas/consumidas. Observamos que a ferramenta *OSIRIS* é utilizada de forma relativamente simples e apresenta resultados fáceis de serem compreendidos nas mais variadas situações de ensino. Além disso, permite ser explorada com qualquer outra substância orgânica que o/a professor/a queira contextualizar em sua sala de aula. Em diferentes momentos observamos a externalização oral dos indivíduos participantes das várias situações de ensino indicando semelhanças e diferenças presentes nas estruturas das substâncias avaliadas e sua relação com a presença ou ausência de resposta positiva para um efeito toxicológico, o que a nosso entender, é um forte indício de aprendizagem de conhecimentos inerentes à Química Orgânica. Nossa experiência, ao longo dos anos, trabalhando com ferramentas computacionais para explorar a relação entre estrutura molecular, grupos funcionais e estereoquímica com a toxicidade apresentada por substâncias orgânicas (tais como as discutidas no presente trabalho) revela que esse tipo de discussão se faz necessária em cursos de formação inicial e continuada de professores/as de Química, assim como no ensino de Química na educação básica.

PALAVRAS-CHAVE: Ensino de Química. Substâncias orgânicas. Toxicidade.

Adriano Lopes Romero

adrianoromero@utfpr.edu.br

orcid.org/0000-0001-8369-501X

Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campo Mourão, Paraná, Brasil

David Lucas Zegolan Marcondes

davidlucasmrcondes@gmail.com

orcid.org/0000-0001-8674-8287

Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campo Mourão, Paraná, Brasil

Rafaelle Bonzanini Romero

rbromero@utfpr.edu.br

orcid.org/0000-0002-0853-1354

Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campo Mourão, Paraná, Brasil

INTRODUÇÃO

O ensino de Química Orgânica, seja no ensino médio ou no ensino superior, tem sido realizado, geralmente, de forma mecânica (com ênfase na memorização de classificações, nomenclaturas e reações químicas), com enfoque conceitual que pouco contribuem para o entendimento de fatos do nosso cotidiano. Fato que contraria a enorme diversidade de substâncias e reações orgânicas que vivenciamos, seja envolvendo substâncias presentes em alimentos, medicamentos, produtos domissanitários e de higiene pessoal.

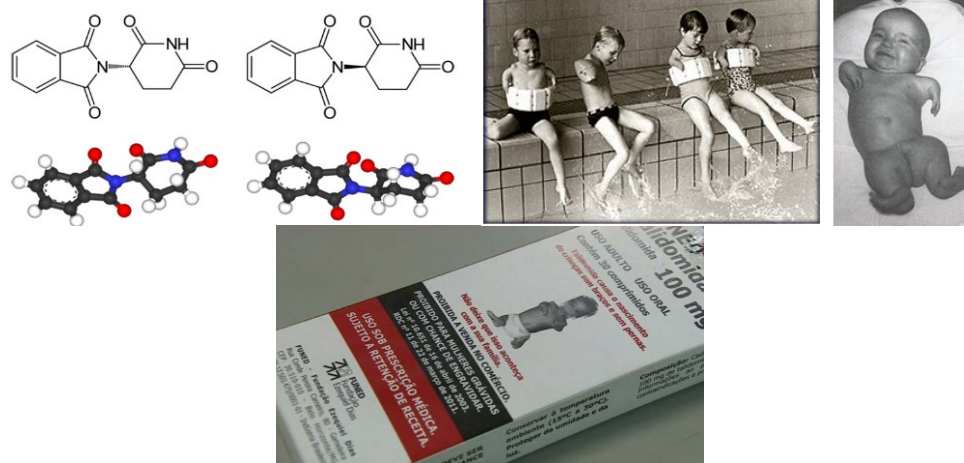
A Química Orgânica sempre foi considerada um tópico difícil. Alguns autores atribuem isso às tarefas novas e não familiares que os/as estudantes devem executar (por exemplo, desenhar e interpretar moléculas tridimensionais em uma superfície bidimensional ou prever os produtos de uma reação com base na natureza e reatividade dos reagentes) e porque a Química Orgânica é geralmente tratada nas escolas de forma muito rápida devido à grande quantidade de tópicos a serem abordados em um período letivo. Em todo o mundo, a Química Geral é normalmente um pré-requisito para a disciplina de Química Orgânica. No entanto, os tópicos estudados nessas duas disciplinas são muito diferentes. Embora a Química Geral se baseie amplamente na análise matemática, a Química Orgânica se concentra mais na relação entre estrutura e reatividade e em tarefas intelectuais mais difíceis, mais propensas a concepções alternativas (CORMIER; VOISARD, 2018).

Defendemos que o ensino de Química Orgânica deve contribuir para entender, por exemplo: porque determinadas substâncias são mais voláteis do que outras (conhecimento que permite compreender as diferentes volatilidades de fragrâncias de perfumes, os odores desagradáveis produzidos na decomposição de alimentos); porque os corantes artificiais possuem o poder de conferir cor mais acentuado do que os corantes naturais; porque diferentes fármacos possuem diferentes efeitos colaterais; os riscos do uso frequente de substâncias inseticidas; entre tantos outros possíveis.

Com relação à toxicidade de substâncias químicas, observa-se nas últimas décadas um aumento no estudo e avaliação de potenciais efeitos tóxicos de substâncias químicas que entram (ou se idealizada entrar) em contato com o ser humano ou outros animais, assim como o meio ambiente. Segundo Santos (2011) muitas substâncias não foram avaliadas quanto à toxicidade, e os resultados de avaliações anteriores, podem não ser conclusivos, exigindo uma constante atualização (e gestão) da informação toxicológica. O estabelecimento de limites considerados seguros para substâncias químicas, assim como as ações regulatórias foram definidas com base nas informações de avaliação da toxicidade *in vitro* e *in vivo* e estudos epidemiológicos.

Até algumas décadas atrás era muito comum a liberação do uso de substâncias químicas para contato/consumo sem realização de testes rigorosos para avaliar a toxicidade para seres humanos, trazendo graves consequências para o meio ambiente/biodiversidade (COLLINS; GRAY; BUCHER, 2008; USEPA, 2003). Como exemplo, podemos citar a talidomida, fármaco com alto potencial teratogênico que causou deformações grotescas em milhares de crianças nas décadas de 1960, 70 e 80 (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura, fotos de crianças com má formação de membros superiores e/ou inferiores, e caixa de medicamento alertando acerca dos riscos da talidomida



Fonte: Autoria própria (2019).

O desastre com a talidomida serviu como exemplo para avaliações cada vez mais rigorosas de candidatos a fármacos por parte da indústria farmacêutica e de centros de pesquisa e desenvolvimento de fármacos (BRITO, 2010; THOMAS, 2003; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Em 2005, como consequência da necessidade de se avaliar um grande número de novas substâncias e outras já existentes (sem prévia avaliação), a USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) e o NTP (*National Toxicology Program*) sugeriram o uso de modelos computacionais e matemáticos para a predição de efeitos adversos, e, para o melhor entendimento do(s) mecanismo(s) por meio do(s) qual(is) uma determinada substância provoca dano(s) (SANTOS, 2011). Surge então uma área de conhecimento denominada de Toxicologia Computacional, cujas ferramentas são desenvolvidas e recomendadas por organizações como USEPA - *U. S. Environmental Protection Agency*, Comunidade Européia, OECD - *Organisation for Economic Co-operation and Development*, entre outras (USEPA, 2010; COLLINS; GRAY; BUCHER, 2008).

A preocupação com a toxicologia de substâncias químicas utilizadas em medicamentos, alimentos industrializados, cosméticos e inseticidas tem sido trabalhada por diferentes pesquisadores da área de Ensino de Ciências (GUINATI; GONÇALVES; REED, 2014; BRAIBANTE; ZAPPE, 2012; TOMBOULIAN; PARROT, 1997). É neste contexto que, nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem realizando atividades de divulgação científica que exploram o uso de ferramentas computacionais de acesso livre para trabalhar/discutir os efeitos toxicológicos de substâncias químicas utilizadas em medicamentos, alimentos e inseticidas.

Desta forma, neste trabalho, discutimos o uso de uma ferramenta computacional de acesso livre - *OSIRIS Property Explorer* - que permite a predição de efeitos tóxicos de substâncias orgânicas. A partir de nosso relato de experiência acerca da funcionalidade dessa ferramenta, temos como objetivo contribuir para a popularização do uso de ferramentas computacionais para verificar possíveis efeitos tóxicos de substâncias orgânicas que interagimos/consumimos em nosso cotidiano, assim como para a introdução desse tipo de recurso didático que pode contribuir para contextualizar conteúdos de Química.

A FERRAMENTA OSIRIS

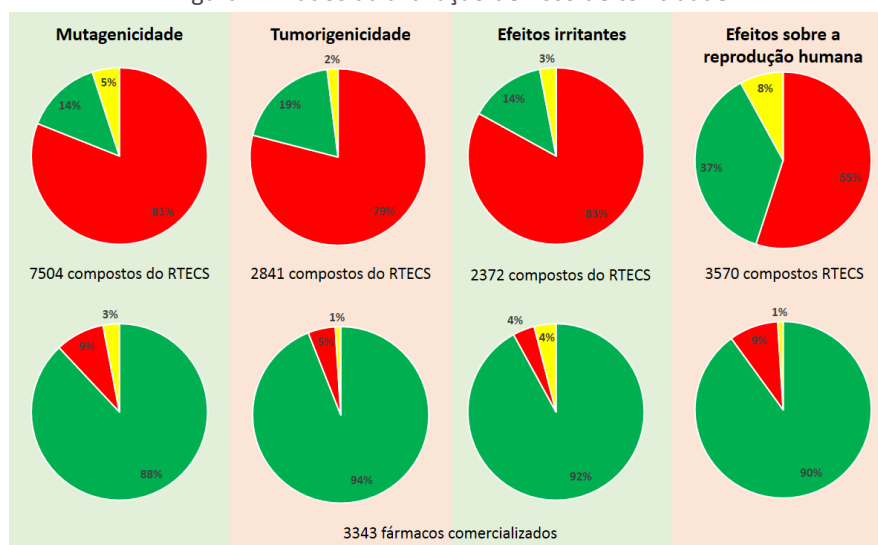
A ferramenta *Osiris* foi desenvolvida, em 2008, por um grupo de pesquisadores do Departamento de Pesquisas Informáticas da empresa farmacêutica Actelion, que faz parte da companhia Johnson & Johnson. Trata-se de uma ferramenta, utilizada por pesquisadores que atuam no desenvolvimento de novas entidades químicas, que pode ser explorada por professores/as da educação básica para prever/estudar os efeitos da estrutura molecular, grupos funcionais e da estereoquímica na toxicidade de substâncias orgânicas presentes em diferentes produtos utilizados em nosso cotidiano.

Osiris é uma ferramenta de acesso livre, disponível no site <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, que vem sendo utilizada também em situações de ensino. Souza, Silva, Romero e Romero (2019), por exemplo, utilizaram essa ferramenta em oficinas com professores/as de Ciências em formação continuada. Rodrigues *et al.* (2015) utilizaram essa e outras ferramentas computacionais de acesso livre para ilustrar o processo de *design* de fármacos em uma disciplina de Química Medicinal.

Ao desenhar uma estrutura na área de trabalho da ferramenta *Osiris*, o preditor começará a procurar possíveis riscos de toxicidade, desde que a estrutura desenhada seja uma entidade química válida. Os alertas de risco de toxicidade são uma indicação de que a estrutura desenhada pode ser prejudicial em relação à categoria de risco especificada. No entanto, os alertas de risco não pretendem ser uma previsão de toxicidade totalmente confiável. Também não se deve concluir pela ausência de alertas de risco de que uma determinada substância está completamente livre de qualquer efeito tóxico.

Para avaliar a confiabilidade da previsão de toxicidade, Sander *et al.* (2009) avaliaram um conjunto de compostos tóxicos e um conjunto de compostos presumivelmente não tóxicos por meio de previsão. O diagrama disponível na Figura 2 mostra os resultados obtidos ao prever todas as estruturas disponíveis de quatro subconjuntos do banco de dados RTECS.

Figura 2 - Dados da avaliação de risco de toxicidade



Fonte: Organic Chemistry Portal (2019).

Ao avaliar, por exemplo, todas as estruturas conhecidas por serem mutagênicas observou-se que 86% dessas estruturas foram consideradas com alto ou médio risco de serem mutagênicas. Como conjunto controle, os autores avaliaram uma coleção de medicamentos comerciais cuja avaliação de risco de mutagenicidade revelou apenas 12% de compostos potencialmente perigosos.

O processo de previsão se baseia em um conjunto pré-computado de fragmentos estruturais que gera alertas de toxicidade, caso sejam encontrados na estrutura atualmente desenhada. Essas listas de fragmentos foram criadas pela trituração rigorosa de todos os compostos do banco de dados RTECS, conhecidos por serem ativos em uma certa classe de toxicidade (por exemplo, mutagenicidade). Durante a trituração, as moléculas foram cortadas a cada ligação rotativa, levando a um conjunto de fragmentos de núcleo. Estes, por sua vez, foram utilizados para reconstruir todos os possíveis fragmentos maiores, sendo uma subestrutura da molécula original. Posteriormente, um processo de busca de subestrutura determinou a frequência de ocorrência de qualquer fragmento (núcleo e fragmentos construídos) dentro de todos os compostos dessa classe de toxicidade. Também determinou as frequências desses fragmentos dentro das estruturas de mais de 3.000 medicamentos comerciais. Com base no pressuposto de que os medicamentos comerciais são amplamente livres de efeitos tóxicos, qualquer fragmento foi considerado um fator de risco se ocorresse frequentemente como subestrutura de compostos nocivos, mas nunca ou raramente em medicamentos comerciais.

METODOLOGIA

A presente comunicação é um estudo descritivo, tipo relato de experiência (GIL, 2009), que foi elaborado a partir de nossa vivência com discussões acerca do uso de ferramentas computacionais (estudos *in silico*) para a conscientização da toxicidade de fármacos, inseticidas, e corantes alimentícios artificiais iniciadas no âmbito da disciplina optativa “Química Farmacêutica” ofertada para licenciandos/as em Química da UTFPR - câmpus Campo Mourão.

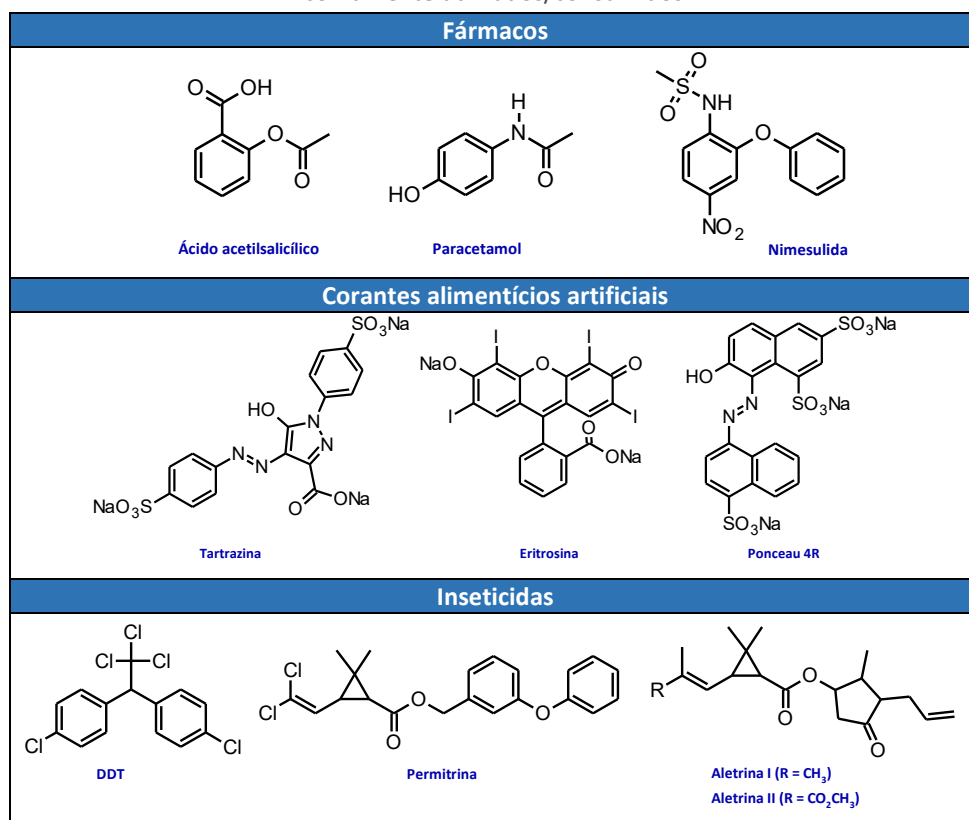
Essa disciplina foi ofertada, em cinco semestres, a partir de 2014. Posteriormente, essas discussões e usos de ferramentas computacionais para estudar a toxicidade de substâncias orgânicas foram continuadas por licenciandos/as do Programa de Iniciação à Docência, que desenvolveram, em várias situações, atividades para conscientização do consumo/uso de fármacos, inseticidas e corantes alimentícios artificiais. Paralelamente, essas discussões foram inseridas em oficinas temáticas trabalhadas com professores/as de Química da rede estadual de ensino que participam de ações de formação continuada no Grupo de Pesquisa em Ensino de Química da UTFPR - câmpus Campo Mourão.

Algumas ferramentas foram utilizadas por nosso grupo de pesquisa para a conscientização da toxicidade de substâncias químicas, tais como *admetSAR* (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>), *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>), e *OSIRIS Property Explorer*, todas de acesso livre. Entre essas ferramentas destacamos a *OSIRIS Property Explorer* que utiliza um algoritmo preditivo para avaliar o potencial risco toxicológico da entidade química desenhada ou obtida a partir da inserção do nome, código *SMILES* ou número CAS (SANDER *et al.*, 2009). Essa predição baseia-se na comparação do conjunto de

fragmentos estruturais que a estrutura possui com o conjunto de fragmentos do “Registo de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*, RTECS) do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention*), órgão norte-americano com mais de 3 mil fármacos comerciais (BRITO, 2010).

Para fins de demonstração da potencialidade do uso dessa ferramenta simularemos a predição da toxicidade de nove substâncias presentes em produtos (medicamentos, alimentos industrializados e inseticidas) comumente utilizados/consumidos em nosso cotidiano (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura molecular de algumas substâncias orgânicas presentes em produtos comumente utilizados/consumidos



Fonte: Autoria própria (2019).

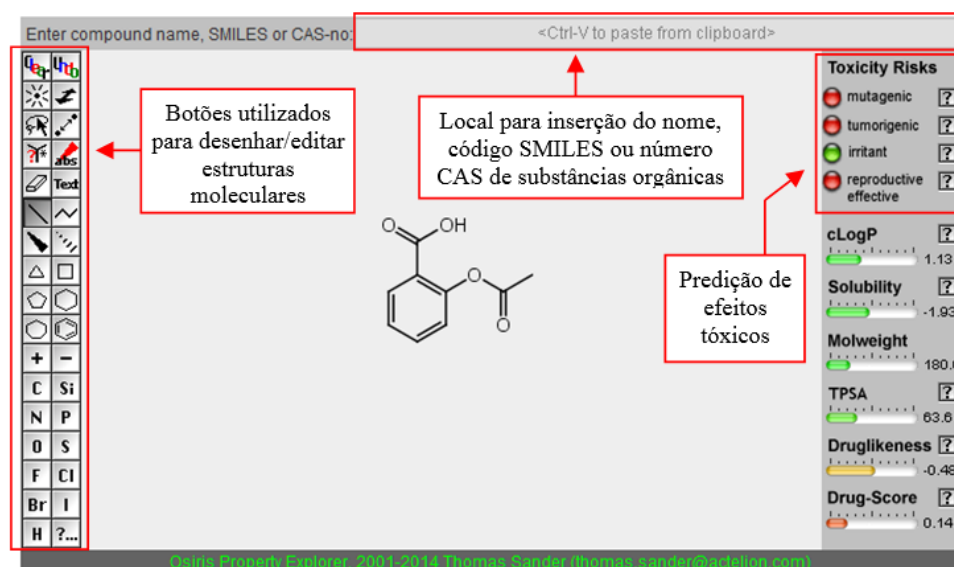
A ferramenta *OSIRIS* realiza a predição de efeitos toxicológicos assumindo que fármacos comerciais são em sua maior parte isentos de efeitos tóxicos. Desta forma, um fragmento é considerado de risco se ele ocorrer na lista do RTECS e não ocorrer ou ocorrer raramente nos fármacos comerciais do banco de dados. Da coleção de compostos do RTECS, 7.504 tem propriedades mutagênicas, 2.841 apresentam propriedades tumorigênicas, 2.372 apresentam efeitos irritantes e 3.570 possuem efeitos sobre o sistema reprodutivo. O programa indica por meio de um esquema de cores (vermelho= alto risco; amarelo = risco moderado e verde= sem risco) se a substância avaliada apresenta efeitos toxicológicos.

A figura 4 apresenta a área de trabalho da ferramenta *OSIRIS*, cujos resultados de riscos toxicológicos indicados foram calculados com base na estrutura molecular desenhada (neste caso, o ácido acetilsalicílico). A estrutura molecular da

substância a ser avaliada pode ser desenhada ou gerada a partir da inserção do nome do composto (em inglês), código *SMILES* ou número CAS que podem ser obtidos na enciclopédia *Wikipédia* - <https://pt.wikipedia.org> - ou na base de dados *DrugBank* - <https://www.drugbank.ca/>.

Vale ressaltar que em ferramentas de quimioinformática o uso do código *SMILES*, do inglês *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*, é uma forma usual de representar estruturas químicas. Para compor esse código os átomos de hidrogênio não são representados, os demais átomos são representados por seu símbolo químico, ligações duplas por =, ligações triplas por #, ramificações são representadas por parênteses, anéis por números e átomos em cadeias aromáticas pelas minúsculas. O código *SMILES* para o ácido acetilsalicílico, por exemplo, é O=C(Oc1ccccc1C(=O)O)C.

Figura 4 - Área de trabalho da ferramenta *OSIRIS Property Explorer* indicando a predição de efeitos toxicológicos para o fármaco ácido acetilsalicílico



Fonte: Autoria própria (2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossa experiência, seja na formação inicial ou continuada de professores de Química, mostra que criar significado para estruturas moleculares de compostos orgânicos têm sido um grande desafio. Ainda hoje, observamos em livros didáticos e em exames de seleção questões que exemplificam uma ou mais substâncias orgânicas de nosso cotidiano em seu enunciado, mas que solicitam dos estudantes no momento da resolução, geralmente, apenas memorização de grupos funcionais, de classificação da cadeia carbônica ou de nomenclatura IUPAC. É exatamente nesse contexto que iniciamos nossa problematização acerca do entendimento, do ponto de vista molecular, das propriedades físicas, químicas e biológicas de substâncias orgânicas. Perspectiva semelhante a utilizada por alguns autores de livros didáticos universitários, tal como o *Organic Chemistry with a Biological Emphasis* (SODERBERG, 2019), na qual o entendimento das estruturas

moleculares é um meio (não um fim) para entender as substâncias orgânicas presentes ou que desempenham algum efeito em organismos vivos.

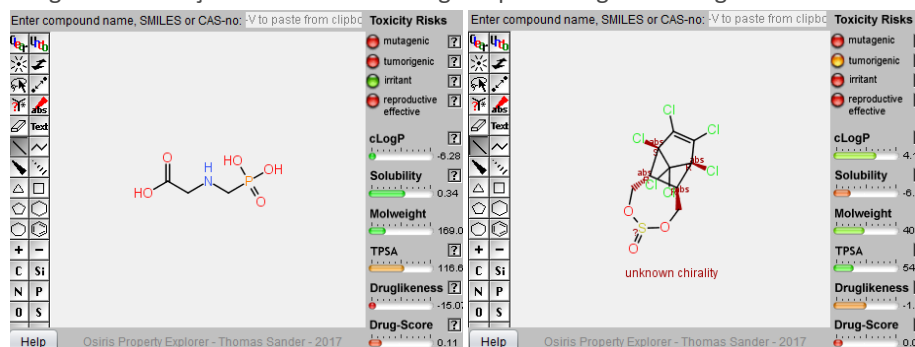
Ao serem questionados/as acerca de substâncias orgânicas que apresentam toxicidade, licenciandos/as e professores/as de Química em formação continuada geralmente citam alguns fármacos presentes em medicamentos que utilizam, inseticidas e corantes artificiais são citados com menor frequência. Já a busca de informações acerca da toxicidade de substâncias químicas é feita geralmente em *sites* da Internet, tal como a Wikipédia.

Percebemos que apesar do termo toxicidade ser amplamente conhecido, os/as licenciandos/as e professores/as de Química, que participaram de situações de ensino no qual trabalhamos com toxicidade de substâncias orgânicas, têm dificuldades de entender que há várias formas de uma substância química manifestar toxicidade.

Entende-se toxicidade como “[...] capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. O efeito tóxico é geralmente proporcional à concentração do agente tóxico a nível do sítio de ação (tecido alvo)” (RUPPENTHAL, 2013, p. 17). Observa-se que o conceito de toxicidade está vinculado a outro conceito, o de risco tóxico. Esse, por sua vez, pode ser definido “[...] como sendo a probabilidade existente para que uma substância produza um efeito adverso previsível, em determinadas condições específicas de uso” (RUPPENTHAL, 2013, p. 17-18).

Utilizamos ferramentas computacionais, em especial a *OSIRIS*, para trabalhar a toxicidade de substâncias orgânicas em variadas situações. Em 2018 e 2019, por exemplo, utilizamos essa ferramenta computacional em oficinas relacionadas com Educação Ambiental (SOUZA; SILVA; ROMERO; ROMERO, 2019), na qual avaliamos a toxicidade de alguns compostos utilizados em agrotóxicos (defensivo agrícolas), principalmente aqueles permitidos no Brasil e proibidos em outros países, tal como o glifosato, e, até poucos anos, o endossulfan. Ao avaliar a toxicidade desses dois compostos, utilizando a ferramenta *OSIRIS*, observamos alerta de risco para a maioria dos modelos calculados (Figura 5).

Figura 5 - Predição de efeitos toxicológicos para os agrotóxicos glifosato e endossulfan



Fonte: Autoria própria (2019).

A comercialização do endossulfan foi proibida no Brasil em 16 de agosto de 2010, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010). Essa decisão foi fundamentada em estudos toxicológicos que associam o uso desse agrotóxico, considerado extremamente tóxico, por conter propriedades “[...] genotóxicas,

neurotóxicas, imunotóxicas e provoca toxicidade endócrina ou hormonal e toxicidade reprodutiva e sobre o desenvolvimento embrionário a problemas reprodutivos e endócrinos” (BRASIL, 2010, *online*).

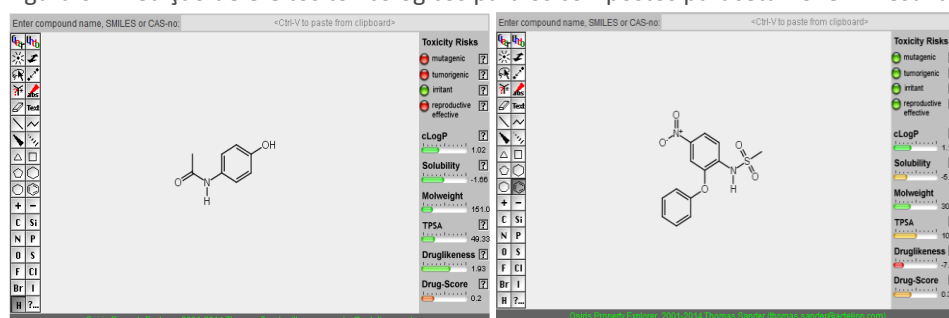
Nesse momento, aproveitamos para explorar o conceito de toxicologia por analogia, que assume “[...] que compostos que possuem características químicas próximas, terão propriedades tóxicas similares” (RUPPENTHAL, 2013, p. 23). Nessa perspectiva, parte da toxicidade do endossulfan é atribuída a presença de átomos de cloro em sua molécula, tal como ocorre no DDT (diclorodifeniltricloroetano), que foi banido de vários países a partir de 1970. Como bem reportado na literatura os inseticidas organoclorados “[...] são agrotóxicos de lenta degradação, com capacidade de acumulação nos seres vivos e no meio ambiente, podendo persistir por até 30 anos no solo” (RUPPENTHAL, 2013, p. 86).

A partir dessas discussões é possível entender que os efeitos desejados, mas também os indesejados, são resultantes da estrutura molecular das substâncias que consumimos/interagimos. O tempo de permanência no meio ambiente dos inseticidas organoclorados, por exemplo, é devido à alta lipossolubilidade dos mesmos (FLORES *et al.*, 2004), que é intensificada com o aumento do número de átomos de halogênio na estrutura molecular.

Como mencionado anteriormente, muitos produtos químicos quando absorvidos pelo corpo sofrem uma série de mudanças (processos de desintoxicação) antes de serem excretados. Os produtos intermediários dependerão da estrutura química do material original, e pequenas diferenças na estrutura podem resultar em produtos intermediários ou finais totalmente diferentes.

Para contextualizar os possíveis efeitos tóxicos de fármacos comerciais utilizou-se como modelo os compostos ácido acetilsalicílico, paracetamol e nimesulida, todos anti-inflamatórios não-esteroides. Os resultados da predição de riscos toxicológicos para esses fármacos são apresentados nas Figuras 4 e 6.

Figura 6 - Predição de efeitos toxicológicos para os compostos paracetamol e nimesulida



Fonte: Autoria própria (2019).

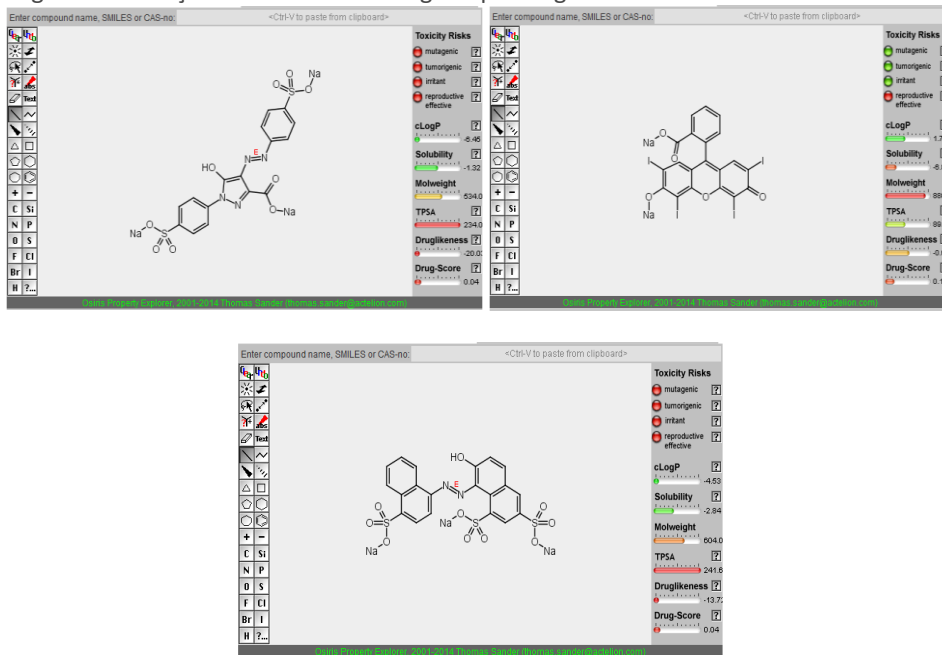
A partir dos resultados apresentados nas Figuras 4 e 6 é possível observar que os fármacos anti-inflamatórios ácido acetilsalicílico e paracetamol apresentaram elevados riscos de efeitos toxicológicos (mutagênico, tumorigênico e à reprodução humana). Já o fármaco nimesulida não apresentou risco de efeito toxicológico para nenhum dos parâmetros avaliados. No entanto, vale ressaltar que há outros riscos toxicológicos que substâncias exógenas podem exercer em um organismo vivo. A nimesulida, por exemplo, pode apresentar toxicidade hepática quando utilizada de

forma prolongada e em doses elevadas. A lesão pode causar, nos quadros mais graves, insuficiência hepática aguda e necessidade de transplante de fígado (ARAÚJO, 2012).

Segundo Kuboyama e Fujii (1992) o paracetamol causa sérios efeitos colaterais, tais como necrose renal e fraco efeito mutagênico. Já o ácido acetilsalicílico, assim como seus derivados, apresenta efeito mutagênico, cujo efeito pode ser atribuído à sua propriedade de causar danos ao DNA. O mecanismo de indução do câncer, segundo esses autores, há muito tempo é considerado uma mutação causada pela alteração da estrutura primária do DNA. A literatura especializada indicou que há uma relação quase linear entre a potência mutagênica determinada pelo teste de Ames e a potência carcinogênica em animais. Ames e seus colaboradores (1976, 1975) mostraram que 90% dos carcinógenos humanos conhecidos são mutagênicos.

Para contextualizar os possíveis efeitos tóxicos de corantes artificiais aditivos em alimentos industrializados utilizou-se como modelos os compostos tartrazina, eritrosina e ponceau 4R. Os resultados da predição de riscos toxicológicos para esses corantes são apresentados a seguir na Figura 7.

Figura 7 - Predição de efeitos toxicológicos para alguns corantes alimentícios artificiais



Fonte: Autoria própria (2019).

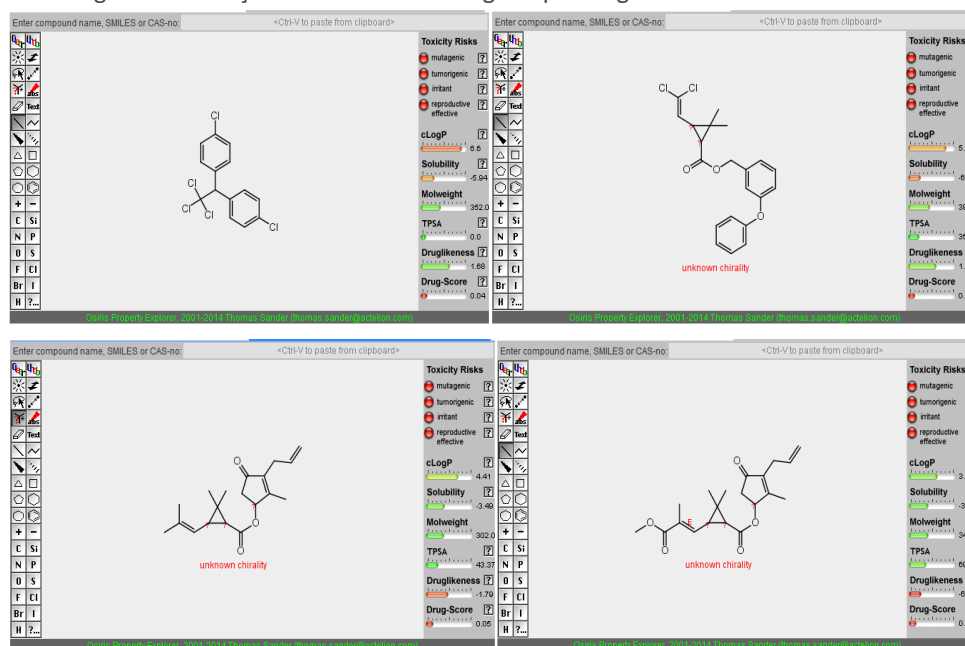
A legislação brasileira, por meio das Resoluções n° 382 a 388, de 9 de agosto de 1999, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), permite o uso de onze corantes artificiais: amarantho, amarelo crepúsculo, azul brilhante, azul patente V, indigotina, eritrosina, azorrubina, ponceau 4R, verde rápido, vermelho 40 e tartrazina (PRADO; GODOY, 2003). Vale ressaltar que, apesar dos corantes artificiais citados serem permitidos pela ANVISA, a possibilidade de efeitos adversos a saúde não é nula. Em relação aos corantes alimentícios avaliados, que estão presentes em vários alimentos industrializados, observou-se alto risco de efeitos toxicológicos. O corante tartrazina e o ponceau 4R foram classificados com

alto risco para os quatro modelos avaliados pela ferramenta *OSIRIS*, e a eritrosina apresentou alto risco para o modelo de reprodução humana.

Aproveitamos os resultados obtidos na avaliação de toxicidade dos corantes artificiais para comparar a nossa legislação, que versa acerca do uso de corantes alimentícios, com a de outros países. A Tartrazina, por exemplo, já teve seu uso banido na Noruega e na Áustria foi proibido também na Alemanha, mas depois voltou a ter seu uso autorizado. Na Nova Zelândia, só pode ser adicionado em cosméticos. A decisão de restringir ou banir o uso da tartrazina é devido a variedade de respostas imunológicas atribuídas à ingestão desse corante, incluindo ansiedade, enxaqueca, depressão, visão turva, coceira, fraqueza, ondas de calor, sensação de asfixia, manchas roxas na pele e distúrbios do sono. Em crianças, foram reportados ataques de asma e urticária, bem como supostos vínculos com tumores da tireoide, danos cromossômicos e hiperatividade (GAO *et al.*, 2011).

Para contextualizar os possíveis efeitos tóxicos de inseticidas comerciais utilizou-se os compostos DDT, permetrina e aletrina I e II. Os resultados da predição de riscos toxicológicos para esses inseticidas são apresentados na Figura 8.

Figura 8 - Predição de efeitos toxicológicos para alguns inseticidas comerciais



Fonte: Autoria própria (2019).

Em relação aos inseticidas avaliados, observou-se alto risco de toxicidade para as três substâncias. Vale ressaltar que o inseticida DDT teve o uso proibido por lei, em vários países, devido a sua alta toxicidade (RUPPENTHAL, 2013). A permetrina e as aletrinas I e II, compostos pertencentes a classe dos piretróides, apresentaram os mesmos efeitos tóxicos que o DDT, alto risco para todos os modelos avaliados. Vale ressaltar que os efeitos tóxicos de piretrinas têm sido relatados desde a década de 1940. Gersdorff (1947) estudou a relação entre estrutura molecular de piretrinas e derivados na toxicidade de moscas domésticas, e percebeu que a morte dos organismos-teste foi completa para todos os compostos insaturados avaliados, mas foi consideravelmente menor para os compostos saturados.

Mauck, Olson e Marking (1976) avaliaram a toxicidade de piretrinas naturais e cinco piretróides sintéticos em cinco espécies de peixe (*Oncorhynchus kisutch*, *Salmo gairdneri*, *Pimephales promelas*, *Ictalurus punctatus*, *Lepomis macrochirus* e *Perca flavescens*). Os resultados obtidos nessa pesquisa indicam que as piretrinas naturais, que apresentam concentração letal mediana (CL₅₀) entre 24,6 a 114 µg/L, são cerca de dez vezes menos tóxicas do que os piretróides, que apresentaram CL₅₀ entre 0,110 a 1.140 µg/L.

Para alguns compostos piretróides, o aumento da ação inseticida é devido, como mencionado anteriormente, a substituição de átomos de hidrogênio por átomos de cloro, que aumenta a força das interações intermoleculares com a enzima acetilcolinesterase, que é responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina presente na fenda sináptica durante a transmissão do impulso nervoso. Como essa enzima está presente nos insetos, mas também em outros animais, a exposição a esses inseticidas pode provocar intoxicações também em nossa espécie (VINHAL; SOARES, 2018).

Os trabalhos de Gersdorff (1947) e Mauck, Olson e Marking (1976), assim como de outros pesquisadores na mesma temática, indicam que a toxicidade de piretrinas e mais especificamente de piretróides são conhecidas há muito tempo pela comunidade científica. Apesar de serem muito eficientes enquanto inseticidas essas substâncias podem causar efeitos indesejados em outros organismos vivos, inclusive para nossa espécie.

Ainda que os seres vivos possuam um complexo sistema para metabolização e diminuição da toxicidade de substâncias exógenas, curiosamente, às vezes a biotransformação pode resultar em produtos mais perigosos do que a substância inicial. No caso dos inseticidas (ou qualquer pesticida), dependendo de suas propriedades, dose e vias de entrada, pode afetar substancialmente os organismos vivos. Por exemplo, pesticidas podem causar distúrbios endócrinos e neurológicos, influenciar o sistema imunológico, reprodução e desenvolvimento. Em vista disso, a toxicidade de inseticidas expostos à organismos não-alvo é uma preocupação substancial em todo o mundo (LUSHCHAK *et al.*, 2018).

Os resultados obtidos nessa ferramenta, independente da substância avaliada, contribuem para a reflexão e conscientização acerca do uso/consumo de substâncias químicas artificiais. Não é raro encontrar autores que associam a diversidade de substâncias artificiais que nossa espécie tem interagido/consumido, muitas delas desenvolvidas há poucos anos/décadas, com o aumento da incidência de doenças, tais como o câncer, alergias e infertilidade masculina e feminina.

Segundo McKinney (1985) estudos das relações estrutura-atividade e dos mecanismos moleculares de ação são fundamentais para nossa compreensão dos efeitos nocivos de substâncias químicas no meio ambiente e na saúde dos animais, inclusive na nossa espécie. Esse autor defende que é importante identificar fatores que determinam os efeitos toxicológicos de substâncias químicas estranhas em sistemas biológicos e avaliar nosso conhecimento acerca dos mecanismos químicos de toxicidade. Para isso, se faz necessário, como apresentado na presente comunicação, entender a contribuição da estrutura molecular, para os efeitos desejados e indesejados, das substâncias orgânicas que consumimos/interagimos em nosso cotidiano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ferramenta *OSIRIS* é utilizada de forma relativamente simples e apresenta resultados fáceis de serem compreendidos nas mais variadas situações de ensino. Além disso, permite ser explorada com qualquer outra substância orgânica que o/a professor/a queira contextualizar em sua sala de aula.

Em todas as situações de ensino nas quais a ferramenta *Osiris* foi utilizada observamos um grande interesse por parte dos indivíduos que participaram das discussões. Em praticamente todas as situações, esses indivíduos realizaram a predição de toxicidade de outras substâncias, em especial de fármacos presentes em medicamentos utilizados por eles/elas ou por algum membro da família.

Acreditamos que a externalização oral, dos indivíduos participantes das várias situações de ensino, ao trazer elementos acerca das semelhanças e diferenças presentes nas estruturas das substâncias avaliadas e sua relação com a presença ou ausência de resposta positiva para um efeito toxicológico, é um forte indício de aprendizagem de conhecimentos inerentes à Química Orgânica. Essas associações são mais importantes do que as memorizações que geralmente são trabalhadas na disciplina de Química Orgânica, e são mais úteis para entender, por exemplo, os efeitos à nossa saúde da grande variedade de substâncias orgânicas que interagimos/consumimos.

Nossa experiência, ao longo dos anos, trabalhando com ferramentas computacionais para explorar a relação entre estrutura molecular, grupos funcionais e estereoquímica com a toxicidade apresentada por substâncias orgânicas revela que esse tipo de discussão se faz necessária em cursos de formação inicial e continuada de professores/as de Química, assim como no Ensino de Química na educação básica.

Raising awareness about the toxicity of drugs, insecticides and artificial food coloring through computational tools

ABSTRACT

Teaching in an Organic Chemistry discipline is becoming more and more mechanical, with classes emphasizing memorization and very few contributions regarding the understanding of our surroundings, even though society is experiencing a period of great production in the Chemical Education area. In this context, it is essential that teachers seek (and take ownership of) new methodologies and tools to assist them in the teaching-learning classroom process. A promising alternative in education is the use of computational tools (in silico studies) to study bioactive substances. Within these tools, one can stand out *OSIRIS* software, an online and open access tool that can be used by chemistry teachers at different education levels. This tool predicts toxicity effects - mutagenicity, tumorigenicity, irritating and human reproductive effects - through an algorithm based on structural fragments of compounds that have and do not have the mentioned effects, in a way that the predictions for the four toxicological effects are presented by color (red = high risk, yellow = moderate risk and green = no risk). In this context, the present paper reports the use of the *OSIRIS* software in several teaching situations, in order to raise awareness about the toxicological effects caused by drugs, artificial food coloring and domestic use insecticides. The in silico studies performed and here by presented consisted of toxicity predictions for nine widely used/consumed substances (three anti-inflammatory, three artificial food coloring and three insecticides). It was observed that the *OSIRIS* is a relatively simple tool with easy to understand results suitable to a great variety of teaching situations. In addition, the software allows the teacher to explore any other organic substance that he/she wants to contextualize in classroom. Several times during various teaching situations were observed oral externalization from individuals pointing similarities and differences present in the substances molecular structures and their relationship with the response toward a toxicological effect, in a way that one can relate that behavior to an evidence of the successful use of the tool with the learning Organic Chemistry. The experience obtained by our research group over the years, related to the use of computational tools to explore the relationship between molecular structure, functional groups, stereo-chemistry and toxicity of organic substances (such as those discussed in the present paper), reveals that such discussions are necessary for chemistry teachers formation, as well as high school chemistry education.

KEYWORDS: Chemical education. Organic substances. Toxicity.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos/as licenciandos/as que participaram, em diferentes semestres, da disciplina Química Farmacêutica, assim como os/as professores/as da rede estadual de ensino que têm participado de momentos de formação continuada no Grupo de Pesquisa em Ensino de Química.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, M. A. R. Hepatotoxicidade associada à nimesulida: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 3, p. 283-289, 2012.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Resolução-RDC nº 28, de 9 de agosto de 2010**. Regulamento técnico para o ingrediente ativo endossulfam em decorrência da reavaliação toxicológica.
- BRAIBANTE, M. E. F.; ZAPPE, J. A. A química dos agrotóxicos. **Química Nova na Escola**, v. 34, n. 1, p. 10-15, 2012.
- BRITO, M. A. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de Química Medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 22-29, 2010.
- COLLINS, F. S.; GRAY, G. M.; BUCHER, J. R. Transforming environmental health protection. **Science**, v. 319, p. 906-907, 2008.
- CORMIER, C.; VOISARD, B. Flipped classroom in organic chemistry has significant effect on students' grades. **Frontiers in ICT**, v. 4, artigo 30, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fict.2017.00030>. Acesso em: 01 set. 2019.
- FLORES, A. V.; RIBEIRO, J. N.; NEVES, A. A.; QUEIROZ, E. L. R. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente & Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 111-124, 2004.
- GAO, Y.; LI, C.; SHEN, J.; YIN, H.; AN, X.; JIN, H. Effect of food azo dye tartrazine on learning and memory functions in mice and rats, and the possible mechanisms involved. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 6, p. T125-T129, 2011.
- GERSDORFF, W. A. Toxicity to house flies of the pyrethrins and cinerins, and derivatives, in relation to chemical structure. **Journal of Economic Entomology**, v. 40, n. 6, p. 878-882, 1947.
- GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2009.
- GUINATI, B. G. S.; GONÇALVES, M. X. G.; REED, E. Inseticidas domésticos - composição química, riscos e precauções na sua manipulação. **Estudos**, v. 41, n. 1, p. 86-94, 2014.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1988.

KUBOYAMA, N.; FUJII, A. Mutagenicity of analgesics, their derivatives, and anti-inflammatory drugs with s-9 mix of several animal species. **The Journal of Nihon University School of Dentistry**, v. 34, n. 3, p. 183-195, 1992.

LUSHCHAK, V. I.; MATVIISHYN, T. M.; HUSAK, V. V.; STOREY, J. M.; STOREY, K. B. Pesticide toxicity: a mechanistic approach. **EXCLI Journal**, v. 17, p. 1101-1136, 2018.

MAUCK, W. L.; OLSON, L. E.; MARKING, L. L. Toxicity of natural pyrethrins and five pyrethroids to fish. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v.4, n. 1, p. 18-29, 1976.

MCCANN, J.; CHOI, E.; YAMASAKI, E.; AMES, B. N. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 72, p. 5135-5139, 1975.

MCCANN, J.; AMES, B. N. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals: Discussion. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 73, p. 950-954, 1976.

MCKINNEY, J. D. The molecular basis of chemical toxicity. **Environmental Health Perspectives**, v. 61, p. 5-10, 1985.

ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. **Toxicity risk assessment**. Disponível em: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/tox.html>. Acesso em: 01 set. 2019.

PRADO, M. A.; GODOY, H. T. Corantes artificiais em alimentos. **Alimentos e Nutrição**, v. 14, n. 2, p. 237-250, 2003.

RODRIGUES, R. P.; ANDRADE, S. F.; MANTOANI, S. P.; EIFLER-LIMA, V. L.; SILVA, V. B.; KAWANO, D. F. Using free computational resources to illustrate the drug design process in an undergraduate Medicinal Chemistry course. **Journal of Chemical Education**, v. 92, p. 827-835, 2015.

RUPPENTHAL, J. E. **Toxicologia**. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Técnico Industrial de Santa Maria; Rede e-Tec Brasil, 2013.

SANTOS, C. E. M. Toxicologia in silico: uma nova abordagem para análise do risco químico. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 1, p. 47-63, 2011.

SANDER, T.; FREYSS, J.; VON KORFF, M.; REICH, J. R.; RUFENER, C. OSIRIS, an entirely in-house developed drug discovery informatics system. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 49, n. 2, p. 232-246, 2009.

SODERBERG, T. **Organic chemistry with a biological emphasis**. Disponível em: https://digitalcommons.morris.umn.edu/chem_facpubs/1. Acesso em: 01 set. 2019.

SOUZA, T. C. B.; SILVA, D.; ROMERO, A. L.; ROMERO, R. B. Oficinas temáticas enquanto recurso para formação continuada de professores de ciências. *In: Seminário de Extensão Universitária da Região Sul, 37, 2019, Florianópolis-SC. Anais [...].* Florianópolis-SC, 2019.

THOMAS, G. **Fundamentals of Medicinal Chemistry**. West Sussex: John Wiley & Sons, 2003.

TOMBOULIAN, P.; PARROT, K. Chemical education for toxic substance control. **Journal of Chemical Education**, v. 74, n. 12, p. 1434, 1997.

USEPA – United States Environmental Protection Agency. **Computational Toxicology Research Program**. Disponível em: <https://www.epa.gov/aboutepa/about-national-center-computational-toxicology-nctt>. Acesso em: 1 ago. 2019.

VINHAL, D. C.; SOARES, V. H. C. Intoxicação por organofosforados: uma revisão da literatura. **Revista Científica FacMais**, v. XIV, n. 3, p. 61-75, 2018.

Recebido: 17 set. 2019

Aprovado: 08 dez. 2019

DOI: 10.3895/actio.v5n1.10711

Como citar:

ROMERO, A. L.; ZEGOLAN, D. L. M.; ROMERO, R. B. **ACTIO**, Curitiba, v. 5, n. 1, p. 1-18, jan./abr. 2020.

Disponível em: <<https://periodicos.utfpr.edu.br/actio>>. Acesso em: XXX.

Correspondência:

Adriano Lopes Romero

Rua Rosalina Maria Ferreira, 1233, Vila Guarujá, Campo Mourão, Paraná, Brasil.

Direito autoral: Este artigo está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.

