

Concientizando sobre la toxicidad de fármacos, insecticidas y colorantes alimenticios artificiales a través de herramientas computacionales

RESUMEN

La enseñanza sobre la asignatura de Química Orgánica está se convirtiendo en un acto más mecánico, con énfasis en memorización, y contribuyendo poco para entender nuestro alrededor, aunque esteamos viviendo un período de gran producción en el área de Enseñanza de Química. Delante de esta problemática, es fundamental que los/las profesores/as busquen y se apropien de nuevas metodologías y herramientas que vengán ayurdalos en el proceso de enseñanza-aprendizaje en las clases de aula. Una posibilidad promisoriosa y que hay se convertido cada vez más frecuente en el ámbito educacional, es el uso de herramientas computacionales (estudios *in silico*) para estudiar sustancias bioactivas. Entre estos recursos destacase el programa *OSIRIS*, herramienta *online* y de acceso libre, que puede ser utilizada por profesores/as de Química en diferentes niveles de enseñanza. Esta herramienta realiza la predicción de efectos tóxico - mutagenicidad, tumorigenicidad, efectos de irritación y en la reproducción humana - a partir de un algoritmo predictivo basado en fragmentos estructurales de compuestos que posuen y no posuen los efectos dichos, y los resultados para los cuatro modelos de efectos toxicológicos son presentados por medio de colores (rojo = alto riesgo; amarillo = riesgo moderado y verde = sin riesgo). En este contexto, el presente estudio relata el uso de la herramienta *OSIRIS*, que fue utilizada en varias situaciones de enseñanza, para contribuir con la concientización acerca de los efectos toxicológicos causados por fármacos, colorantes alimenticios artificiales e insecticidas de uso domestico. Los estudios *in silico* ora presentados consisten em predicción de toxicidad para nueve sustancias (tres antiinflamatorios, tres colorantes artificiales y tres insecticidas) amplamente utilizadas/consumidas. Observando que la herramienta *OSIRIS* es utilizada de forma relativamente sencilla y presenta resultados faciles de seren comprendidos en las más variadas situaciones de enseñanza. Allá de esto, permite ser explotada com qualquer outra sustancia orgánica que el/la profesor/a quiera contextualizar en su clase de aula. Em diferentes momentos observamos la externalización oral de los individuos participantes de varias situaciones de enseñanza indicando semejanza y diferencias presentes en las estructuras de las sustancias evaluadas y su relación con la presencia o ausencia de respuesta positiva para un efecto toxicológico, que en nuestro entendimiento, es un fuerte indicio de aprendizaje de conocimientos inherentes a la Química Orgánica. Nuestra experiencia, a lo largo de los años, trabajando com herramientas computacionales para explotar la relación entre estructura molecular, grupos funcionales y estereoquímica con la toxicidad presentada por sustancias orgánicas (tales como analizadas en este trabajo) muestra que este tipo de discusión es necesaria en cursos de formación inicial y continuada de profesores/as de Química, así como en la enseñanza de Química en la educación básica.

Palabras Clave: Enseñanza de Química. Sustancias orgánicas. Toxicidad.

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

INTRODUCCIÓN

La enseñanza de Química Orgánica, sea en la secundaria o en la universidad, ha sido realizado, generalmente, de forma mecánica (con énfasis en la memorización de clasificaciones, nomenclaturas y reacciones químicas), con enfoque conceptual que poco contribuyen para el entendimiento de hechos de nuestros cotidiano. Facto que contraría la gran diversidad de sustancias y reacciones orgánicas que presenciamos, sea envolviendo sustancias presentes en alimentos, medicinas, productos domisanitarios y higiene personal.

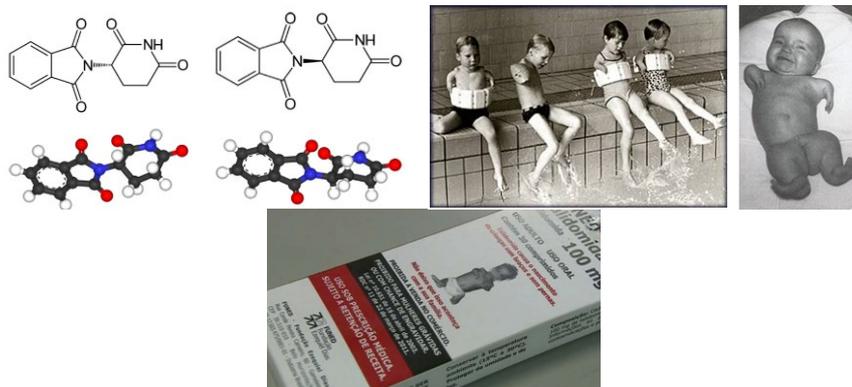
La Química Orgánica siempre fue considerada un tema difícil. Algunos autores atribuyen esto a las tareas nuevas y no familiares que los/las estudiantes deben ejecutar (por ejemplo, dibujar y interpretar moléculas tridimensionales en una superficie bidimensional o prever los productos de una reacción con base en la naturaleza y reactividad de los reactivo) y por que la Química Orgánica es generalmente tratada en las escuelas de modo muy ligero, debido a la grande cantidad de tópicos por ser tratados en un año de estudio. En todo el mundo, la Química General es normalmente un pre requisito para Química Orgánica. Aunque la Química General se basa principalmente en el análisis matemático, la Química Orgánica se centra más en la relación entre estructura y reactividad y en tareas intelectuales más difíciles, más propensas a concepciones alternativas (CORMIER; VOISARD, 2018).

Defendemos que la enseñanza de Química Orgánica debe contribuir para entender, por ejemplo: por qué determinadas sustancias son más volátiles que otras (conocimiento que permite comprender las diferentes volatilidades de fragancias de perfumes, los olores desagradables producidos en la descomposición de alimentos); por qué los colorantes artificiales poseen el poder de otorgar color más destacado que los colorantes naturales; por qué diferentes fármacos poseen efectos colaterales diferentes; los riesgos del uso frecuente de sustancias insecticidas; entre tantos otros posibles.

Con relación a la toxicidad de sustancias químicas, observase en la ultimas décadas un aumento en el estudio y evaluación de potenciales efectos tóxicos de sustancias químicas que entran (o se idealiza entrar) en contacto con el ser humano o otros animales, así como el medio ambiente. Según Santos (2011), no se ha evaluado la toxicidad de muchas sustancias, y los resultados de evaluaciones anteriores pueden no ser concluyentes, ya que requieren una actualización constante (y manejo) de la información toxicológica. El establecimiento de limites considerados seguros para sustancias químicas, así como las acciones regulatorias fueron definidas con base en las informaciones de evaluación de toxicidad *in vitro* y estudios epidemiológicos.

Hasta hace unas décadas, era muy común liberar el uso de sustancias químicas para contacto/consumo sin realizar pruebas rigurosas para evaluar la toxicidad para los humanos, lo que acarrea graves consecuencias para el medio ambiente/la biodiversidad (COLLINS; GRAY; BUCHER, 2008; USEPA, 2003). Como ejemplo, podemos citar la talidomida, fármaco con alto potencial teratogénico que causó deformaciones grotescas en miles de niños en las décadas de 1960, 70 y 80 (Figura 1).

Figura 1 - Estructura, fotos de niños con mala formación de miembros superiores y/o inferiores, y caja de medicamento alertando acerca de los riesgos de la talidomida



Fuente: Compilación de los autores (2019).

El desastre de la talidomida sirvió de ejemplo para evaluaciones cada vez más rigurosas de candidatos a medicamentos por parte de la industria farmacéutica y los centros de investigación y desarrollo de medicamentos (BRITO, 2010; THOMAS, 2003; KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

En 2005, como consecuencia de la necesidad de evaluar una gran cantidad de sustancias nuevas y otras existentes (sin evaluación previa), la USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) y NTP (*National Toxicology Program*) y el NTP (*Nacional Toxicology Program*) sugirieron el uso de modelos computacionales y matemáticos para la predicción de los efectos adversos, y para una mejor comprensión del mecanismo(s) a través del cual una sustancia en particular causa daño(s) (SANTOS, 2011). Luego surge un área de conocimiento llamada Toxicología Computacional, cuyas herramientas son desarrolladas y recomendadas por organizaciones como USEPA - *U. S. Environmental Protection Agency*, Comunidad Europea, OECD – *Organization for Economic Co-operation and Development*, entre otros (USEPA, 2010; COLLINS; GRIS; BUCHER, 2008)

Diferentes investigadores en el área de la Enseñanza de Ciências han abordado la preocupación con la toxicología de las sustancias químicas utilizadas en medicamentos, alimentos procesados, cosméticos e insecticidas (GUINATI; GONÇALVES; REED, 2014; BRAIBANTE; ZAPPE, 2012; TOMBOULIAN; PARROT, 1997). Es en este contexto que, en los últimos años, nuestro grupo de pesquisa viene realizando actividades de divulgación científica que explotan el uso de herramientas computacionales de acceso libre para trabajar/debatir los efectos toxicológicos de sustancias químicas utilizadas en medicamentos, alimentos e insecticidas.

De esta forma, en este trabajo, debatimos el uso de una herramienta computacional de acceso libre – *OSIRIS Property Explorer* – que permite la predicción de efectos tóxicos de sustancia orgánicas. Desde nuestro informe de experiencia sobre la funcionalidad de esta herramienta, tenemos como objetivo contribuir para la popularización del uso de herramientas computacionales para verificar posibles efectos tóxicos de sustancias orgánicas que tenemos contacto o consumimos en nuestro cotidiano, así como para la introducción de este tipo de recurso didáctico que puede colaborar para contextualizar contenidos de Química.

LA HERRAMIENTA OSIRIS

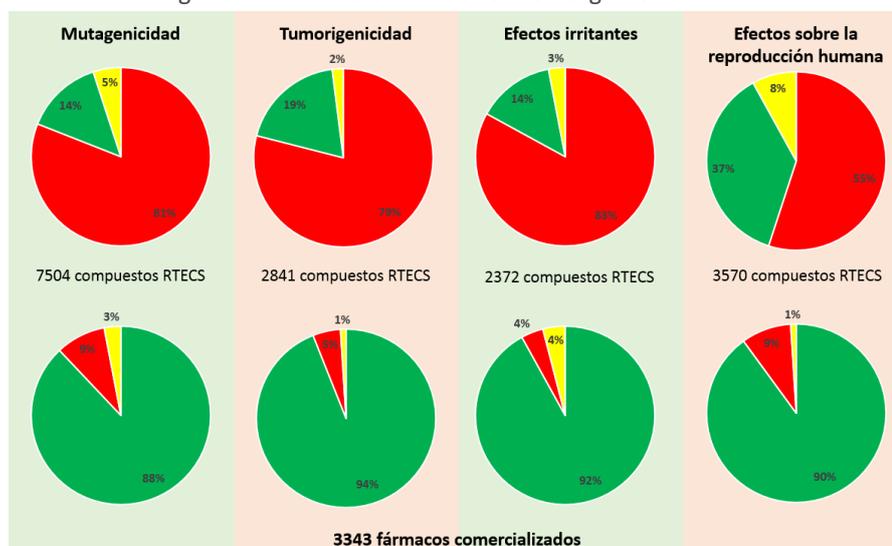
La herramienta *OSIRIS* fue desarrollada, en 2008, por un grupo de estudiosos del Departamento de Pesquisas Informáticas de la empresa farmacéutica Actelion, que forma parte de la compañía Johnson & Johnson. Tratase de una herramienta, utilizada por estudiosos que actúan en el desarrollo de nuevas entidades químicas, que puede ser explotada por profesores/as de enseñanza básica para prever/estudiar los efectos de la estructura molecular, grupos funcionales y de estereoquímica en la toxicidad de sustancias orgánicas presentes en diferentes productos utilizados en nuestro cotidiano.

OSIRIS es una herramienta de acceso libre, disponible en sitio <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, que está siendo utilizada también en situaciones de enseñanza. Souza, Silva, Romero y Romero (2019), por ejemplo, utilizaron esta herramienta en talleres con profesores/as de Ciencias en formación continuada. Rodrigues *et al.* (2015) utilizaron esta y otras herramientas computacionales de acceso libre para ilustrar el proceso de *design* de fármacos en una asignatura de Química Medicinal.

Al diseñar una estructura en el área de trabajo de la herramienta *OSIRIS*, el predictor comenzará a procurar posibles riesgos de toxicidad, desde que la estructura diseñada sea una entidad química válida. Los alertas de riesgo de toxicidad son una indicación que la estructura diseñada puede ser perjudicial en relación a categoría de riesgo especificada. Entretanto, los alertas de riesgo no pretenden ser una previsión de toxicidad totalmente confiable. También no se debe concluir por la ausencia de alertas de riesgo que una determinada sustancia está completamente libre de cualquier efecto tóxico.

Para evaluar la confiabilidad de la previsión de toxicidad, Sander *et al.* (2009) evaluaron un conjunto de compuestos tóxicos y un conjunto de compuestos presumiblemente no tóxicos por medio de previsión. El diagrama disponible en la Figura 2 muestra los resultados obtenidos al prever todas las estructuras disponibles de cuatro subconjuntos del banco de datos RTECS.

Figura 2 - Datos de evaluaciones de riesgo de toxicidad



Fuente: Organic Chemistry Portal (2019).

Al evaluar, por ejemplo, todas las estructuras conocidas por ser mutagénicas se observó que 86% de esas estructuras fueron consideradas con alto o medio riesgo de ser mutagénicas. Como conjunto control, los autores evaluaron una colección de medicamentos comerciales cuya evaluación de riesgo de mutagenicidad reveló apenas 12% de compuestos potencialmente peligrosos.

El proceso de previsión está basado en un conjunto pre-computado de fragmentos estructurales que genera alertas de toxicidad, caso sean encontrados en la estructura actualmente diseñada. Estos inventarios de fragmentos fueron creados por la trituración rigurosa de todos los compuestos del banco de datos RTECS, conocidos por ser activos en una cierta clase de toxicidad (por ejemplo, mutagenicidad). Durante la trituración, las moléculas fueron cortadas a cada enlace rotativa, llevando a un conjunto de fragmentos de núcleo. Estos, por su vez, fueron utilizados para reconstruir todos los posibles fragmentos mayores, siendo una estructura de molécula original. Posteriormente, un proceso de búsqueda de subestructura determinó la frecuencia de ocurrencia de cualquier fragmento (núcleo y fragmentos construidos) dentro de todos los compuestos de esa clase de toxicidad. También determinó las frecuencias de estos fragmentos dentro de las estructuras de más de 3.000 medicamentos comerciales. Con base en el presupuesto que los medicamentos comerciales son vastamente libres de efectos tóxicos, cualquier fragmento fue considerado un factor de riesgo se ocurriera con frecuencia como subestructura de compuestos nocivos, pero nunca o raramente en medicamentos comerciales.

METODOLOGIA

La presente pesquisa es un estudio descriptivo, como un relato de experiencia (GIL, 2009), que fue elaborado a partir de nuestra vivencia con debates sobre el uso de herramientas computacionales (estudios *in silico*) para la concienciación de toxicidad de fármacos, insecticidas, y colorantes alimenticios artificiales, iniciadas en el ámbito de la asignatura electiva “Química Farmacêutica” ofertada para licenciados/as en Química de UTFPR - câmpus Campo Mourão.

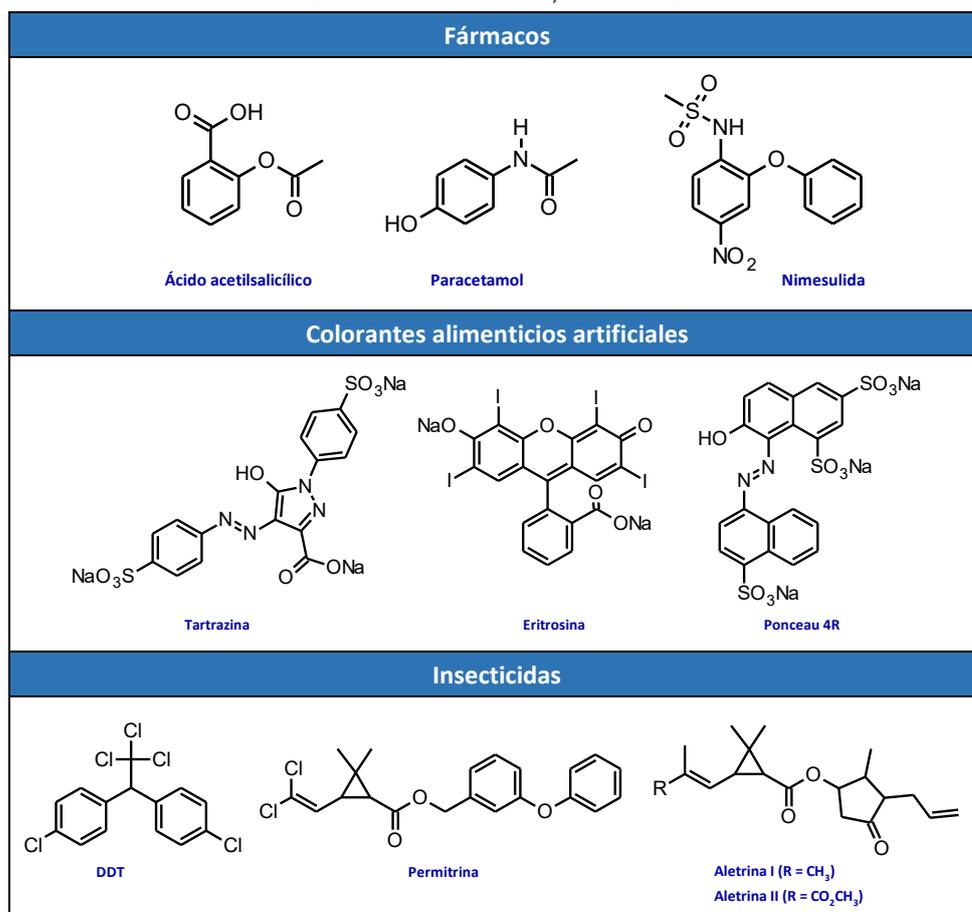
Esta asignatura fue ofertada, en cinco semestres, a partir de 2014. Posteriormente, estas discusiones y el uso de herramientas computacionales para estudiar la toxicidad de sustancias orgánicas fueron continuadas en varias situaciones, actividades para concienciación del consumo/uso de fármacos, insecticidas y colorantes alimenticios artificiales. Paralelamente, estas discusiones fueron inseridas en talleres temáticas trabajadas con profesores/as de Química de la red estadual de enseñanza que participaron de acciones de formación continuada en el Grupo de Pesquisa en Enseñanza de Química de UTFPR – câmpus Campo Mourão.

Algunas herramientas fueron utilizadas por nuestro grupos de pesquisa para la concienciación de toxicidad de sustancias químicas, tales como *admetSAR SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>), e *OSIRIS Property Explorer*, todas de acceso libre. Entre estas herramientas destacamos *OSIRIS Property Explorer* que utiliza un algoritmo predictivo para evaluar el potencial riesgo toxicológico de la entidad química diseñada o obtenida a partir de la inserción del nombre, código *SMILES* o número *CAS* (SANDER *et al.*, 2009). Esta predicción está basada en la comparación del conjunto de fragmentos del “Registro de Efectos Tóxicos de

Sustancias Químicas” (*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*, RTECS) del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*Center for Disease Control and Prevention*), órgano norte-americano con más de 3 mil fármacos comerciales (BRITO, 2010).

Para fines de demostración de la potencialidad del uso de estas herramientas simularemos la predicción de toxicidad de nueve sustancias presentes en productos (medicamentos, alimentos industrializados e insecticidas) comúnmente utilizados/consumidos en nuestro cotidiano (Figura 3).

Figura 3 - Estructura molecular de algunas sustancias orgánicas presentes en productos comúnmente utilizados/consumidos



Fuente: Autoría propia (2019).

La herramienta *OSIRIS* realiza la predicción de efectos toxicológicos asumiendo que fármacos comerciales son en su mayoría parte desprovisto de efectos tóxicos. De esta forma, un fragmento es considerado de riesgo si él ocurrir en el inventario RTECS y no ocurrir o ocurrir raramente en los fármacos comerciales del banco de datos. De la colección de compuestos del RTECS, 7.504 hay propiedades mutagénicas, 2.841 presentan propiedades tumorigénicas, 2.372 presentan efectos irritantes y 3.570 poseen efectos sobre el sistema reproductivo. El programa indica por medio de un esquema de colores (rojo = alto riesgo; amarillo = riesgo moderado y verde = sin riesgo) si la sustancia evaluada presenta efectos toxicológicos.

La Figura 4 presenta el área de trabajo de la herramienta *OSIRIS*, cuyos resultados de riesgos toxicológicos indicados fueron calculados con base en la estructura molecular diseñada (en esta caso, el ácido acetilsalicílico). La estructura molecular de la sustancia a ser evaluada puede ser diseñada o generada a partir de la inserción del nombre del compuesto (en inglés), código *SMILES* o número *CAS* que pueden ser obtenidos en la enciclopedia *Wikipedia* - <https://pt.wikipedia.org> - o en la base de datos *DrugBank* - <https://www.drugbank.ca/>.

Vale resaltar que en herramientas de quimioinformática el uso del código *SMILES*, del inglés *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*, es una forma usual de representar estructuras químicas. Para componer este código los átomos de hidrógeno no son representados, los demás átomos son representados por su símbolo químico, enlace dobles por =, enlace triplas por #, ramificaciones son representadas por paréntesis, anillos por números y átomos en cadenas aromáticas por las minúsculas. El código *SMILES* para el ácido acetilsalicílico, por ejemplo, es O=C(O)c1ccccc1C(=O)O.

Figura 4 - Área de trabajo de la herramienta *OSIRIS Property Explorer* indicando la predicción de efectos toxicológicos para el fármaco ácido acetilsalicílico

The screenshot shows the OSIRIS Property Explorer interface. At the top, there is a text input field labeled "Enter compound name, SMILES or CAS-no." with a placeholder "<Ctrl-V to paste from clipboard>". Below this is a central workspace displaying the chemical structure of acetylsalicylic acid. To the left of the workspace is a vertical toolbar containing various drawing tools for molecular structures. To the right is a panel titled "Toxicity Risks" which lists several predicted effects: mutagenic, tumorigenic, irritant, and reproductive effective. Below this panel are other properties: cLogP (1.13), Solubility (-1.93), Molweight (180.0), TPSA (63.6), Druglikeness (-0.48), and Drug-Score (0.14). Red boxes and arrows highlight the toolbar, the input field, and the toxicity prediction panel.

Fuente: Autoría propia (2019).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Nuestra experiencia, sea en la formación inicial o continuada de profesores/as de Química, muestra que generar significado para estructuras moleculares de compuestos orgánicos ha sido un gran desafío. Actualmente, observamos en libros didácticos y en exámenes de selección cuestiones que ejemplifican una o más sustancias orgánicas de nuestro cotidiano en su enunciado, pero que solicitan de los estudiantes en el momento de la resolución, generalmente, apenas la memorización de grupos funcionales, de clasificaciones de cadena carbónica o de nomenclatura IUPAC. Es exactamente en este contexto que iniciamos nuestra problematización acerca de los entendimientos, del punto de vista molecular, de

las propiedades físicas, químicas y biológicas de sustancias orgánicas. Perspectiva semejante a utilizada por algunos autores de libros didácticos universitarios, tal como *Organic Chemistry with a Biological Emphasis* (SODERBERG, 2019), en cual el entendimiento de las estructuras moleculares es un medio (no un fin) para entender las sustancias orgánicas presentes o que desempeñan algún efecto en organismos vivos.

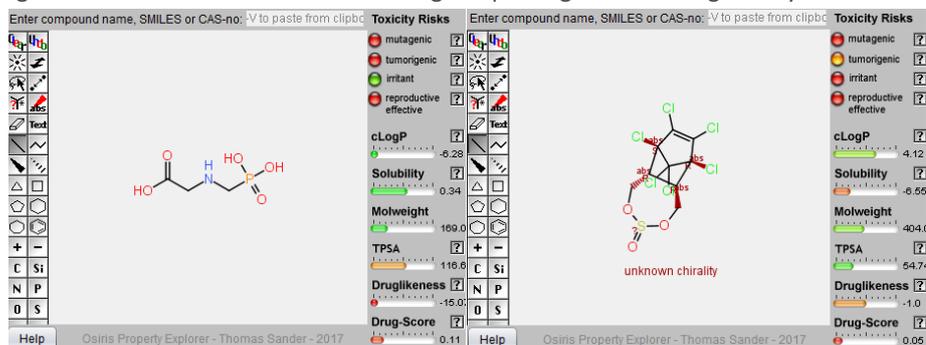
Cuando cuestionados/as acerca de sustancias orgánicas que presentan toxicidad, licenciados/as y profesores/as de Química en formación continuada generalmente citan fármacos presentes en medicamentos que utilizan, insecticidas y colorantes artificiales son citados con menor frecuencia. Ya la búsqueda por informaciones sobre la toxicidad de sustancias químicas es hecha generalmente en sitios de internet, como *Wikipedia*.

Percibimos que a pesar de la palabra toxicidad ser largamente conocido los/las licenciados/as y profesores/as de Química, que participan de situaciones de enseñanza en la cual trabajamos con toxicidad de sustancias orgánicas, tienen dificultades de entender que hay varias formas de una sustancia química manifestar toxicidad.

Comprende toxicidad como “[...] capacidad inherente y potencial del agente tóxico de provocar efectos nocivos en organismos vivos. El efecto tóxico es generalmente proporcional a concentración del agente tóxico a nivel del sitio de acción” (RUPPENTHAL, 2013, p. 17). Observase que el concepto de toxicidad está vinculado al otro concepto, de riesgo tóxico. Ese, por su vez, puede ser definido “[...] como siendo la probabilidad existente para que una sustancia produzca un efecto adverso previsible, en determinadas condiciones específicas de uso” (RUPPENTHAL, 2013, p. 17-18).

Utilizamos herramientas computacionales, en especial *OSIRIS*, para trabajar la toxicidad de sustancias orgánicas en situaciones variadas. En 2018 y 2019, por ejemplo, utilizamos esta herramienta computacional en talleres relacionadas con Educación Ambiental (SOUZA; SILVA; ROMERO; ROMERO, 2019), en la cual evaluamos la toxicidad de algunos compuestos utilizados en pesticidas (defensivos agrícolas), principalmente aquellos con permisos en Brasil y prohibidos en otros países, como el Glifosato, y, hasta pocos años, Endossulfan. Al evaluar la toxicidad de estos dos compuestos, utilizando *OSIRIS*, observamos un alerta de riesgo para la mayoría de los modelos calculados (Figura 5).

Figura 5 - Predicción de efectos toxicológicos para agrotóxicos Glifosato y Endossulfan



Fuente: Autoría propia (2019).

La comercialización de Endossulfan fue prohibida en Brasil en 16 de agosto de 2010, por la Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010). Esta decisión fue fundamentada en estudios toxicológicos que asocian el uso de este agrotóxico, considerado altamente tóxico, por contener propiedades “[...] genotóxicas, neurotóxicas, inmunotóxica y provoca toxicidad endócrina o hormonal y toxicidad reproductiva y sobre el desarrollo embriofetal a problemas reproductivos y endócrinos” (BRASIL, 2010, *online*).

En este momento, aprovechamos para explotar el concepto de toxicología por analogía, asegurando “[...] que compuestos que poseen características químicas próximas, tendrán propiedades tóxicas similares” (RUPPENTHAL, 2013, p. 23). Desde esta perspectiva, parte de la toxicidad de Endossulfan es atribuida a presencia de átomos de cloro en su molécula, como ocurre en DDT (diclorodifeniltricloroetano), que fue excluido de varios países a partir de 1970. La literatura trató muy bien sobre los insecticidas organoclorados “[...] son pesticidas de degradación muy despaciosa, con capacidad de acumulación en los seres vivos y en el medio ambiente, pudiendo persistir hasta 30 años en la tierra” (RUPPENTHAL, 2013, p. 86).

Desde estas discusiones es posible entender que los efectos deseados, pero también los que no son deseados, son resultantes de la estructura molecular de las sustancias que consumimos/contactamos. El tiempo de permanencia en el medio ambiente de los insecticidas organoclorados, por ejemplo, es debido a alta liposolubilidad de los mismos (FLORES *et al.*, 2004), que es intensificada con el aumento del número de átomos de halógeno en la estructura molecular.

Como dicho anteriormente, muchos productos químicos cuando absorbidos por el cuerpo sufren una serie de cambios (procesos de desintoxicación) antes de ser excretados. Los productos intermediarios dependerán de la estructura química del material original, y pequeñas diferencias en la estructura pueden resultar en productos intermediarios o fines totalmente diferentes.

Para contextualizar los posibles efectos tóxicos de fármacos comerciales se utilizó como modelo los compuestos ácido acetilsalicílico, paracetamol y nimesulida, todos antiinflamatorios no esteroides. Los resultados de la predicción de riesgos toxicológicos para estos fármacos son representados en las Figuras 4 y 6.

Figura 6 - Predicción de efectos toxicológicos para los compuestos paracetamol y nimesulida



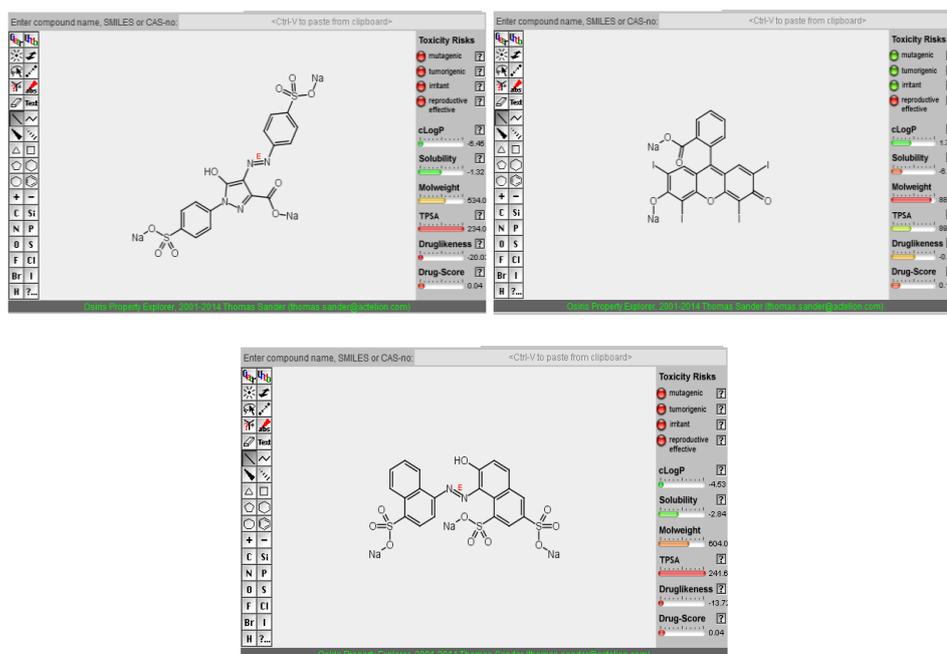
Fuente: Autoría propia (2019).

A partir de los resultados presentados en las Figuras 4 y 6 es posible observar que los fármacos antiinflamatorios ácido acetilsalicílico y paracetamol presentan riesgos elevados de efectos toxicológicos (mutagénico, tumorigénico y a la reproducción humana). Ya lo fármaco nimesulida no presentó riesgo de efecto toxicológico para ningún de los parámetros evaluados. Mientras es importante resaltar que hay otros riesgos toxicológicos que sustancias exógenas pueden ejercer en un organismo vivo. La nimesulida, por ejemplo, puede presentar toxicidad hepática cuando utilizada de forma extendida y en dosis elevadas. La lesión puede causar, en cuadros más graves, insuficiencia hepática aguda y necesidad de trasplante de hígado (ARAUJO, 2012).

Según Kuboyama y Fujii (1992) el paracetamol causa serios efectos colaterales, como necrose renal y débil efecto mutagénico. Ya el ácido acetilsalicílico, así como sus derivados, presenta efecto mutagénico, cuyo efecto puede ser atribuido a su propiedad de causar daños al DNA. El mecanismo de inducción de cáncer, según estos autores, a mucho tiempo es considerado una mutación causada por la alteración de la estructura primaria del DNA. La literatura especializada indicó que hay una relación casi lineal entre la potencia mutagénica determinada por el test de Ames e la potencia carcinogénica en animales. Ames y sus colaboradores (1976, 1975) mostraron que 90% de los carcinógenos humanos conocidos son mutagénicos.

Para contextualizar los posibles efectos tóxicos de colorantes artificiales adictivos en alimentos industrializados se utilizó como modelos los compuestos tartrazina, eritrosina y ponceau 4R. Los resultados de la predicción de riesgos toxicológicos para estos colorantes son representado a seguir en la Figura 7.

Figura 7 - Predicción de efectos toxicológicos para algunos colorantes alimenticios artificiales



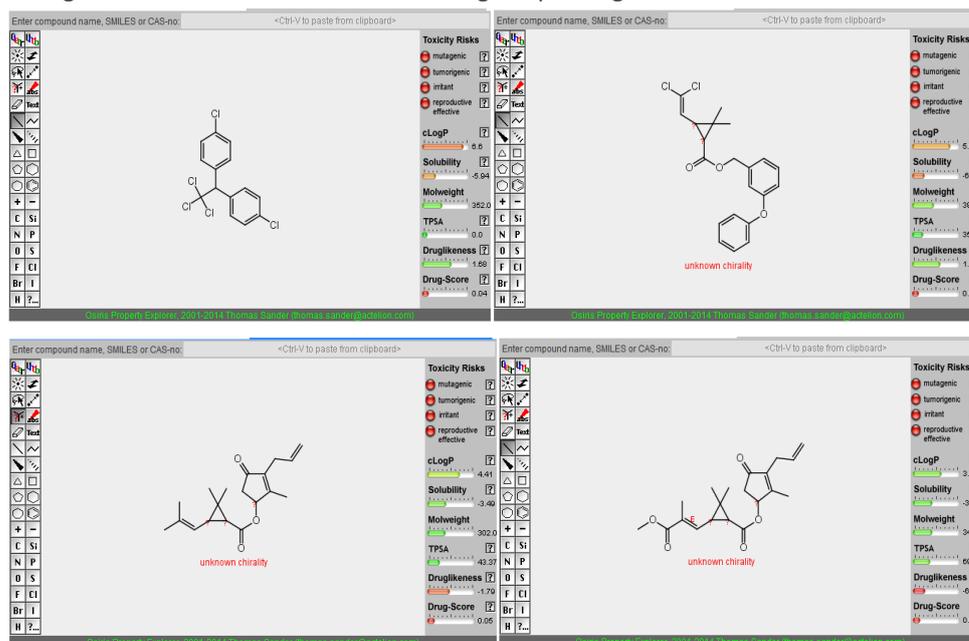
Fuente: Autoría propia (2019).

La legislación brasileña, por medio de las Resoluciones nº 382 hasta 388, de 9 de agosto de 1999, de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), permite el uso de once colorantes artificiales: amaranto, amarillo crepúsculo, azul brillante, azul patente V, indigotina, eritrosina, azorrubina, ponceau 4R, verde rápido, rojo 40 y tartrazina (PRADO; GODOY, 2003). Vale resaltar que, a pesar de los colorantes artificiales dichos ser permitidos por ANVISA, la posibilidad de efectos adversos a la salud no es inexistente. En relación a los colorantes alimenticios evaluados, que están presentes en varios alimentos industrializados, se observó alto riesgo de efectos toxicológicos. El colorantes tartrazina y ponceau 4R fueron clasificados con alto riesgo para los cuatro modelos evaluados por la herramienta *OSIRIS*, y la eritrosina presentó alto riesgo para el modelo de reproducción humana.

Aprovechamos los resultados obtenidos en la evaluación de toxicidad de los colorantes artificiales para comparar nuestra legislación, que trata acerca del uso de colorantes alimenticios, con otros países. La tartrazina, por ejemplo, ya tuvo su uso banido en Noruega y Austria, fue prohibido también en Alemania, pero después volvió a tener su uso autorizado. En Nueva Zelanda, apenas puede ser añadido en cosméticos. La decisión de restringir o banir el uso de tartrazina es debido a variedad de respuestas inmunológicas atribuidas a ingestión de este colorante, incluyendo ansiedad, jaqueca, depresión, visión turba, picor, debilidad, olas de calor, sensación de asfixia, manchas moradas en la piel y disturbios en el sueño. En niños, fueron reportados ataques de asma y urticaria, bien como supuestos vínculos en tumores de tiroide, daños cromosómicos y hiperactividad (GAO *et al.*, 2011).

Para contextualizar los posibles efectos tóxicos de insecticidas comerciales se utilizó los compuestos DDT, permetrina y aletrina I y II. Los resultados de la predicción de riesgos toxicológicos para estos insecticidas son presentados en la Figura 8.

Figura 8 - Predicción de efectos toxicológicos para algunos insecticidas comerciales



Fuente: Autoría propia (2019).

En relación a los insecticidas evaluados, se observó alto riesgo de toxicidad para tres sustancias. Es importante señalar que el pesticida DDT tuvo el uso prohibido por ley, en varios países, debido a su alta toxicidad (RUPPENTHAL, 2013). La permetrina y las aletrinas I y II, compuestos que pertenecen a la clase de piretroides, presentaron los mismos efectos tóxicos que DDT, alto riesgo para todos los modelos evaluados. Vale destacar que los efectos de piretrinas han sido relatados desde la década de 1940. Gersdorff (1947) estudió la relación entre estructura molecular de piretrinas y derivados en la toxicidad de moscas domésticas, y percibió que la muerte de organismos-test fue completa para todos los compuestos insaturados evaluados, pero fue considerablemente menor para los compuestos saturados.

Mauck, Olson y Markin (1976) evaluaron la toxicidad de piretrinas naturales y cinco piretroides sintéticos en cinco especies de pez (*Oncorhynchus kisutch*, *Salmo gairdneri*, *Pimephales promelas*, *Ictalurus punctatus*, *Lepomis macrochirus* e *Perca flavescens*). Los resultados obtenidos en esta pesquisa indican que las piretrinas naturales, que presentan concentración letal mediana (CL₅₀) entre 24,6 a 114 µg/L, son próxima de diez veces menos tóxicas que los piretroides, que presentan CL₅₀ entre 0,110 a 1.140 µg/L.

Para algunos compuestos piretroides el aumento de acción insecticida es debido, como dicho anteriormente, a sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de cloro, que aumenta la fuerza de interacciones intermoleculares con la enzima acetilcolinestresase, que es responsable por la degradación neurotransmisor acetilcolina presente en la fisura sináptica durante la transmisión del impulso nervioso. Como esta enzima está presente en los insectos, pero también en otros animales, la exposición a estos insecticida puede provocar intoxicación también en nuestra especie (VINHAL; SOARES, 2018).

Los trabajos de Gersdorff (1974) y Mauck, Olson y Marking (1976), así como de otros expertos en la misma temática, indican que la toxicidad de piretrinas, y más específicamente de piretroides, son conocidas ha mucho tiempo por la comunidad científica. A pesar de ser mucho eficientes como insecticidas estas sustancias pueden causar efectos no deseados en otros organismos vivos, incluso para nuestra especie.

Aunque los seres vivos tengan un complejo sistema para metabolización y reduzca la toxicidad de sustancias exógenas, curiosamente, a veces la biotransformación puede resultar en productos más peligrosos que la sustancia inicial. El caso de los insecticidas (o cualquier pesticida), dependiendo de sus propiedades, dosis y medios de entrada, puede afectar sustancialmente los organismos vivos. Por ejemplo, pesticidas pueden causar disturbios endócrinos y neurológicos, influenciar el sistema inmunológico, reproducción y desarrollo. En relación a esto, la toxicidad de insecticidas expuestos a organismos indirectamente es una preocupación sustancial en todo el mundo (LUSHCHAK *et al.*, 2018).

Los resultados obtenidos en esta herramienta, independiente de la sustancia evaluada, contribuyen para reflexión y concienciación sobre el uso/consumo de sustancias químicas artificiales. No es raro encontrar autores que asocian a diversidad de sustancias artificiales que nuestra especie ha contactada/consumida, muchas de ellas desarrolladas a pocos años/décadas, con aumento del número de enfermedades, tales como el cáncer, alergias y infertilidad masculina y femenina.

Según Mckinney (1985) estudios de las relaciones estructura-actividad y de los mecanismos moleculares de acción son fundamentales para nuestra comprensión de los efectos nocivos de sustancias químicas en el medio ambiente y en la salud de los animales, incluso en nuestra especie. Ese autor defiende que es importante identificar factores que determinan los efectos toxicológicos de sustancias químicas extrañas en sistemas biológicos y evaluar nuestro conocimiento acerca de los mecanismos químicos de toxicidad. Para esto, es necesario, como presentado en esta pesquisa, entender la contribución de la estructura molecular, para los efectos deseados y no deseados, de las sustancias orgánicas que consumimos/contactamos en nuestro cotidiano.

CONSIDERACIONES

La herramienta *OSIRIS* es utilizada de modo relativamente sencillo y presenta resultados fáciles de ser comprendidos en varias situaciones de enseñanza. Allá de esto, permite ser explotada con cualquier otra sustancia orgánica que el/la profesor/a quiera contextualizar en su clase de aula.

En todas las situaciones de enseñanza en las cuales la herramienta *OSIRIS* fue utilizada observamos un gran interés por parte de los individuos que participaron de las discusiones. En casi todas las situaciones, estos individuos realizaron la predicción de toxicidad de otras sustancias, en especial de fármacos presentes en medicamentos utilizados por ellos o ellas o por algún otro miembro de la familia.

Creemos que la exteriorización oral, de los individuos participantes de varias situaciones de enseñanza, al traer elementos acerca de semejanzas y diferencias presentes en las estructuras de sustancias evaluadas y su relación con la presencia o ausencia de respuesta positiva para un efecto toxicológico, es un fuerte indicio de aprendizaje de conocimientos inherentes a Química Orgánica. Estas asociaciones son más importantes que las memorizaciones que generalmente son trabajadas en la asignatura de Química Orgánica, y son más útiles para entender, por ejemplo, los efectos a nuestra salud de grande variedad de sustancias orgánicas que contactamos/consumimos.

Nuestra experiencia, a lo largo de los años, trabajando con herramientas computacionales para explotar la relación entre estructura molecular, grupos funcionales y estereoquímica con la toxicidad presentada por sustancias orgánicas revela que este tipo de discusión es necesaria en talleres y estudios de formación inicial y continuada de profesores/as de Química, así como en enseñanza de Química en la educación 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

Gracias a todos/as licenciados/as que participaron, en diferentes semestres, de la asignatura de Química Farmacéutica, así como los profesores/as de la red estadual de enseñanza que han participado de momentos de formación continuada en el Grupo de Pesquisa em Enseñanza de Química.

Traductor: Isael Simão (email: isaelsimao@hotmail.com), máster en Lingüística por la Universidad Estadual de Maringá.

REFERENCIAS

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-ncct>. 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.

Recibido: 17 sep. 2019

Aprobado: 08 dic. 2019

DOI: 10.3895/actio.v5n1.10711

Cómo citar:

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

Disponibile en: <<https://periodicos.utfrpr.edu.br/actio>>. Acceso en: XXX.

Dirección postal:

Adriano Lopes Romero

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

Direito autoral: Este artículo está licenciado bajo los términos de la Licencia Creative Commons-Atribución 4.0 Internacional.

