Conceitos em toxicologia

Prof. Cláudia Esteban

cesteban@usp.br

Conceitos em toxicologia

Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos causados pelas substâncias químicas ao interagirem com organismos vivos.

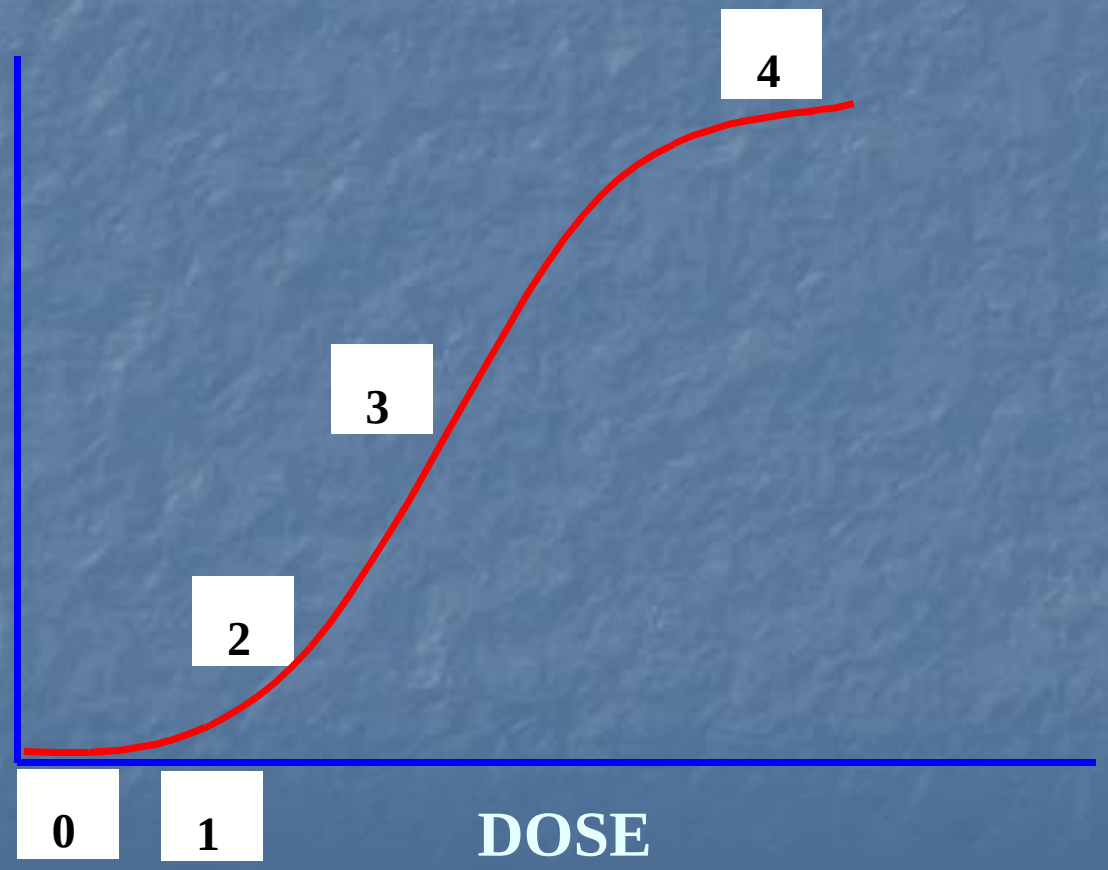
Conceitos em toxicologia

Agente tóxico, toxicante ou xenobiótico: substância química, de estrutura definida que interagindo com um organismo produz um efeito nocivo (efeito tóxico).

Relação Dose Resposta

Resposta

0-1 NOAEL
2-3 faixa de linearidade
4 resposta máxima



A dose determina a resposta biológica

Áreas de aplicação da toxicologia

Ambiental - estuda os efeitos nocivos causados pelas substâncias químicas presentes no meio ambiente.

Ocupacional - estuda os efeitos nocivos causados pelas xenobióticos presentes no ambiente de trabalho.

Alimentos - estuda os efeitos nocivos causados pelas substâncias químicas presentes nos alimentos.

Medicamentos - estuda os efeitos adversos dos medicamentos.

Social - estuda os efeitos adversos causados pelo uso de drogas decorrente da vida em sociedade. o veículo de propagação é a sociedade.

Aspectos da toxicologia:

- Forense; - Genética; - Reprodutiva
- Regulamentadora, etc.

Conceitos em toxicologia

O **objetivo da toxicologia** é a avaliação do risco, o que constitui condição indispensável para o estabelecimento de medidas de segurança na utilização dos compostos químicos e por conseguinte a proteção dos indivíduos expostos

Classificação de agentes tóxicos

1. ***Origem*** **- Natural:**
   - Vegetal - glicosídeos cianogênicos
   - Animal - vit A
   - Mineral - Pb, Cd, Ni

   - Artificial: Clembuterol, Fenobarbital

2. ***Orgãos alvo*** - Fígado - CCl_4

   Rins - Cd

   Pulmão - Paraquat (herbicida)

   Sistema hematopoiético - benzeno

Classificação de agentes tóxicos

3. *Uso* - Solventes
Praguicidas
Aditivos de alimentos

4. *Efeito* - Carcinogênico - As
Mutagênico - Aflatoxina
Teratogênico - Isotretinoina

5. *Estado físico* - Sólido - líquido - gasoso - poeiras

Áreas da toxicologia

Toxicologia descritiva

Relacionada diretamente aos testes de toxicidade que geram informações úteis em avaliações de risco e estabelecimento de regulamentações que permitam o uso seguro de substâncias químicas.

Áreas da toxicologia

Toxicologia mecanística

Relacionada com a identificação e conhecimento de mecanismos através dos quais xenobióticos exercem efeitos tóxicos nos organismos vivos.

Áreas da toxicologia

Toxicologia regulatória

Responsável por decisões em relação ao uso de um dado medicamento ou agente tóxico, para uma função específica, com segurança, baseando-se em dados gerados pelos toxicologistas descritivos e mecanísticos.

Áreas da toxicologia

Toxicologia regulatória

Orgãos responsáveis: Estados Unidos:

FDA - Food and Drug Administration - através da Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FCDA);

EPA - Environmental Protection Agency - através da Federal Insecticide, Fungicide, Rodencide Act (FIFRA); Toxic Substances Control Act (TSCA); Resource Conservation and Recovery Act (RCRA); Safe Drink Water Act e Clean Air Act, além da Comprehensive Environmental Response, Conservation and Liability Act (CERCLA) revisado e atualmente conhecido por Superfund Amendments Reauthorization Act (SARA) .

OSHA- Occupational and Safety Health Administration - Departamento do Trabalho - condições seguras no ambiente de trabalho.

Consumer Product Safety Commission - proteção dos consumidores à produtos domissanitários;

Departamento dos Transportes (DOT)- Assegura que as substâncias sejam transportadas com seguranças, adequadamente rotuladas e embaladas.

Áreas da toxicologia

Toxicologia regulatória: Brasil

Normas, Leis, Portaria, dos Ministérios da Saúde, Agricultura, Meio Ambiente, Trabalho. Exemplos:

Norma Regulamentadora (NR -15) do Ministério do Trabalho

Norma Regulamentadora (NR -7) do Ministério do Trabalho

Portaria Normativa n. 348 - Padrões de Qualidade do Ar - IBAMA

CND - Conselho Nacional Desportos - Portaria 531/85

Portaria n. 16/90 - Aditivos em Alimentos - Divisão Nacional de Vigilângia Sanitária.

Características dos efeitos tóxicos

Efeito tóxico: alteração biológica nociva.

Efeito tóxico agudo: é o que ocorre ou se desenvolve rapidamente após uma única administração (ou múltipla em 24 horas) de um agente químico.

Efeito tóxico crônico: é o que caracteriza-se não somente pela sua duração, mas também, por certas características patológicas. Pode ser por acumulação ou somatória dos efeitos produzidos.

Características dos efeitos tóxicos

Efeito tóxico local: é o que ocorre no sítio do primeiro contato entre o organismo e o agente químico.

Efeito tóxico sistêmico: é o que requer absorção e distribuição do agente químico, para um sítio distante da sua via de penetração, onde produzirá o efeito nocivo.

Atenção: o órgão alvo, isto é, aquele onde se produz o efeito, não é frequentemente o que tem a maior concentração do agente químico.

Características dos efeitos tóxicos

Efeito tóxico reversível e irreversível: além da dose tempo e frequência da exposição, é dependente da capacidade de regeneração do tecido do orgão ou sistema afetado.

Agente químico ------> dano ------> regeneração <------- capacidade de regeneração do tecido.

Características dos efeitos tóxicos

Reações alérgicas aos agentes químicos: efeito tóxico produzido por intermédio de um anticorpo formado como consequência de uma pré-exposição.

Atenção: a reação alérgica não apresenta uma curva dose - resposta típica.

Agente químico---> hapteno ---> proteína --->antígeno---> anticorpo ou metabólito endógeno

Características dos efeitos tóxicos

Reações idiossincráticas:

reatividade anormal do organismo,a um agente químico, determinada geneticamente. A observação, à uma dada dose, de um efeito similar qualitativamente a muitos indivíduos, pode assumir em outros, extrema suscetibilidade em doses mais baixas ou o contrário em altas doses.

Agentes metemoglobinizantes em indivíduos anormalmente suscetíveis (motivo: deficiência em NADH-metemoglobina redutase (gene alelo autossômico recessivo)

Toxicidade

Propriedade potencial que as substâncias químicas possuem, em maior ou menor grau, de exercer um efeito nocivo.

Agente tóxico -----> Organismo vivo ------>
→ Efeito nocivo

Valores de DL_{50} para algumas substâncias potencialmente tóxicas

AGENTES	DL50 RATOS MACHOS; (VIA ORAL) mg/Kg pc
Etanol	7000
Cloreto de sódio	3000
Sulfato cúprico	1500
DDT	100
Nicotina	60
Tetrodotoxina	0,02
Dioxina(TCDD)	0,02

Valores de DL_{50} para algumas substâncias potencialmente tóxicas

Classificação da toxicidade

DL provável para humanos	DL(g/Kg pc)
Praticamente Atóxico	menor que 15
Ligeiramente Tóxico	5 - 15
Moderadamente Tóxico	0,5 - 5
Muito Tóxico	0,05 - 0,5
Extremamente Tóxico	0,005 - 0,05
Super Tóxico	menor que 0,005

Klassen & Doull, 1995

Intoxicação

Sinais e sintomas que caracterizam uma ação tóxica proveniente da interação de um agente tóxico em um organismo vivo.

Risco

É a probabilidade da substância produzir dano sob determinadas condições.

Risco = Toxicidade x Exposição

Não existe substância química inócua. Existem maneiras seguras de utilizá-las, dentro de certas condições de exposição. (Paracelsus)

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - I
Exposição

Condições de exposição

1. **Dose ou concentração**

2. **Via de introdução**
   - DDT (pele 2.500 mg/kg; oral: 118 mg/kg)
   - Cocaína

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - I
Exposição

Condições de exposição

3. Propriedades físico-químicas das substâncias

3.1. solubilidade

- benzeno
- chumbo tetraetila: (pele)muito absorvido
- acetato de chumbo: (pele) pouco absorvido
- substâncias hidrossolúveis: vias aéreas superiores
- substâncias lipossolúveis: pulmões

3.2. tamanho das partículas

3.3.. pressão de vapor (volatilidade)

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - I
Exposição

Condições de exposição

4. Tempo e frequência da exposição

- benzeno: - curto prazo : SNC
- longo prazo:mielotoxicidade
- silica; longo prazo: silicose
- mercúrio metálico Hg^{2+} :
  - curto prazo : dano renal
  - longo prazo: dano neurológico

5. Susceptibilidade individual

Métodos de controle de risco

Fonte

- substituição por um material menos perigoso (água no lugar de solvente orgânico).
- alteração no processo.
- enclausuramento do processo ("glove box").
- isolamento do processo.
- métodos por via úmida.
- exaustão local.

Métodos de controle de risco

Transmissão no ambiente

- limpeza.
- exaustão geral.
- ventilação.
- aumento da distância fonte - receptor (controle remoto).
- monitorização contínua da área.

Métodos de controle de risco

Receptor

- treinamento e educação.
- rodízio de trabalhadores.
- enclausuramento do trabalhador (vestimenta de corpo inteiro com suprimento de ar).
- monitorização pessoal (dosímetros)
- equipamentos de proteção individual (máscaras)

F a s e s d a ação tóxica

I - Exposição

II - Toxicocinética

III - Toxicodinâmica

IV - Clínica

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Vias seguidas pelo agente químico no organismo

absorção

↓

distribuição

↓

armazenamento

↓

biotransformação

↓

excreção

↓

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Absorção pela pele

- Área de superfície (grande)
- barreira externa - células mortas
- basicamente absorve compostos solúveis em lipídeos (solventes)
- pode ser fatal (fenol & paration)
- varia nas diferentes partes do corpo

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Absorção através dos pulmões

- gases, vapores, aerossóis e material particulado
- área de superfície (50-100 m2)
- alto suprimento de sangue
- barreira entre alvéolo e sangue - 2 células de membrana
- absorção é rápida e eficiente
- pode ser fácil absorção e causar intoxicação fatal rapidamente

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Absorção através do trato gastrointestinal (TGI)

Condições variáveis: pH-boca 7, estômago2, intestino 6

- substâncias lipossolúveis, não ionizadas são absorvidas por todo o TGI
- ácidos fracos são rapidamente absorvidos pelo estômago e em menor grau pelo intestino delgado
- bases fracas são absorvidas pelo intestino delgado
- afetada pela presença de alimentos
- afetada pela presença de etanol
- ácidos estomacais podem hidrolizar substâncias
- bactérias intestinais podem metabolizar compostos e alterar sua toxicidade

F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Distribuição através do organismo

- dos pulmões, pele e boca para a circulação sanguínea atingindo o fígado
- do estômago ou intestino para a veia porta e para fígado onde pode ocorrer "detoxificação" antes de atingir a circulação geral
- do intestino para os dúctos linfáticos e daí para a circulação sanguínea

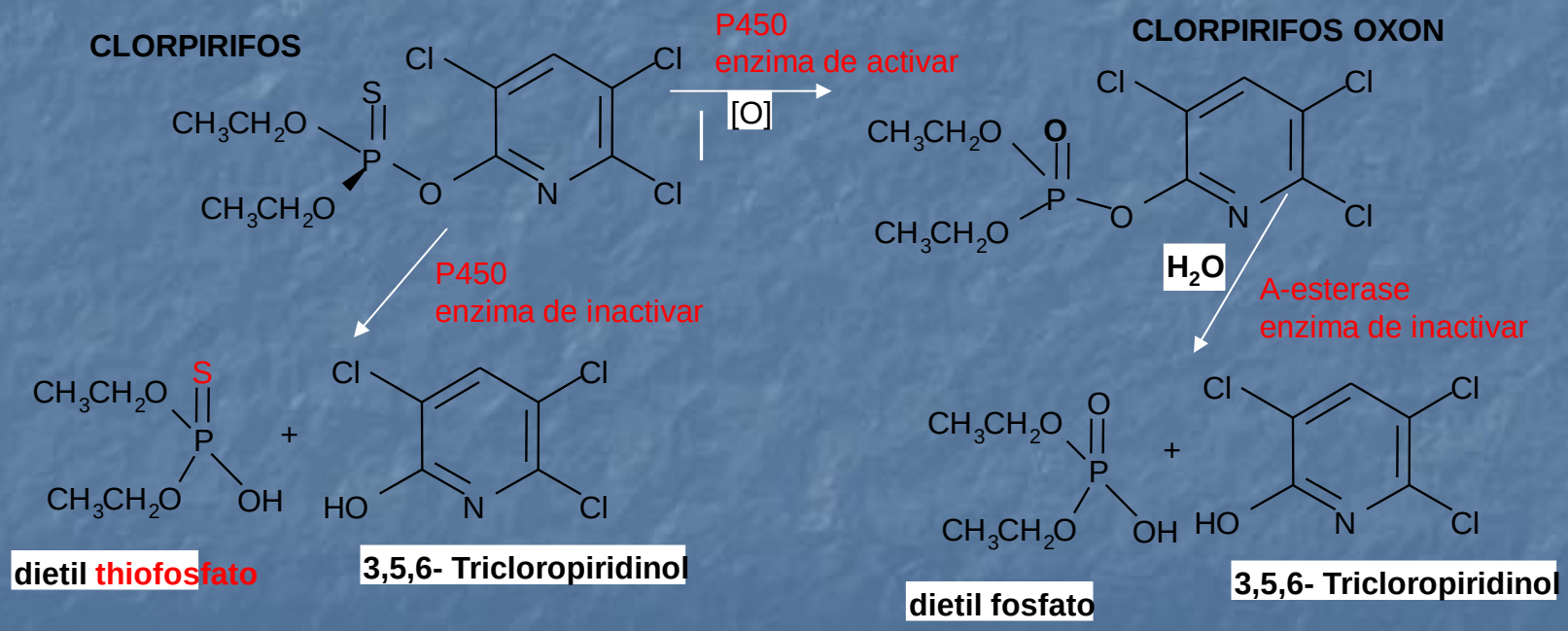
F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Biotransformação (fígado)

- pode levar à detoxificação ou a biotoxificação (aumentar toxicidade)
- importante para as substâncias lipossolúveis que são rapidamente absorvidas e se acumulam
- reações fase I - catalizadas pelos sistemas citocromo P450 e P448 (sistema de oxidases mistas)
- reações fase II - conjugações (aumenta solubilidade e facilita excreção)

BIOTRANSFORMAÇÃO

(RICHARDSON, 1995)



F A S E S D A AÇÃO TÓXICA - II
Toxicocinética

Excreção urinária

Pequenas moléculas lipossolúveis são excretadas, sendo que o pH urinário determinará a excreção. Moléculas ionizadas são mais excretadas

- moléculas lipossolúveis são excretadas se existir um gradiente de concentração entre sangue e urina, caso contrário são reabsorvidas nos túbulos renais.
- algumas substâncias como etanol são excretadas rapidamente, podendo se acumular (saturação)
- ligação à proteínas plasmáticas pode reduzir excreção (exceto para as substâncias que são ativamente excretadas)
- excreção é geralmente proporcional à taxa de volume urinário

FASES DA AÇÃO TÓXICA - II
T*oxicocinética*

Excreção biliar

Compostos excretados via bile são eliminados pelas fezes.

- quando ocorre uma considerável absorção de substâncias excretadas via bile pode haver saturação das vias de biotransformação levando a um armazenamento dessas substâncias no fígado (causam dano hepático)
- bactérias intestinais podem hidrolizar os conjugados formados no fígado e excretados via bile. há liberação de substâncias lipossolúveis, que são reabsorvidas pela veia porta (circulação entero-hepática)
- bactérias intestinais hidrolizam conjugados e convertem os produtos à derivados mais tóxicos.

FASES DA AÇÃO TÓXICA -III
Toxicodinâmica

Fase da ação tóxica de uma substância que compreende a interação entre suas moléculas e sítios de ação específicos, ou seja, os receptores de um organismo.

O conhecimento dos mecanismos de ação permitem:

- **prevenir a intoxicação**
- **facilitar diagnóstico**
- **tratar o paciente intoxicado (antídotos)**

FASES DA AÇÃO TÓXICA -III
Toxicodinâmica

Principais mecanismos

1. Interferência com sistemas enzimáticos

Inibição da enzima acetilcolinesteres:

Inseticidas Organofosforados

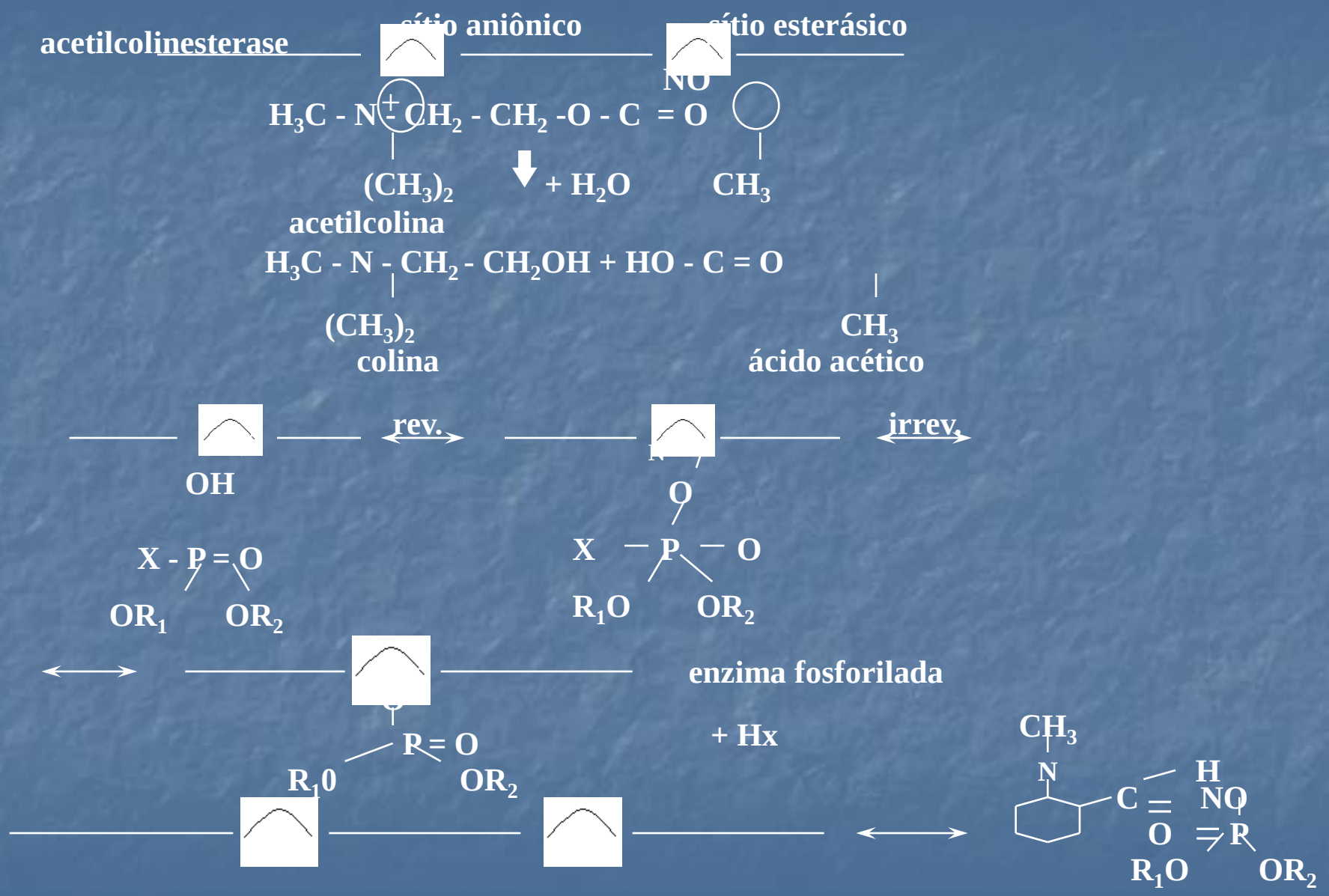
Inibição de enzimas da síntese da hemoglobina: *chumbo*

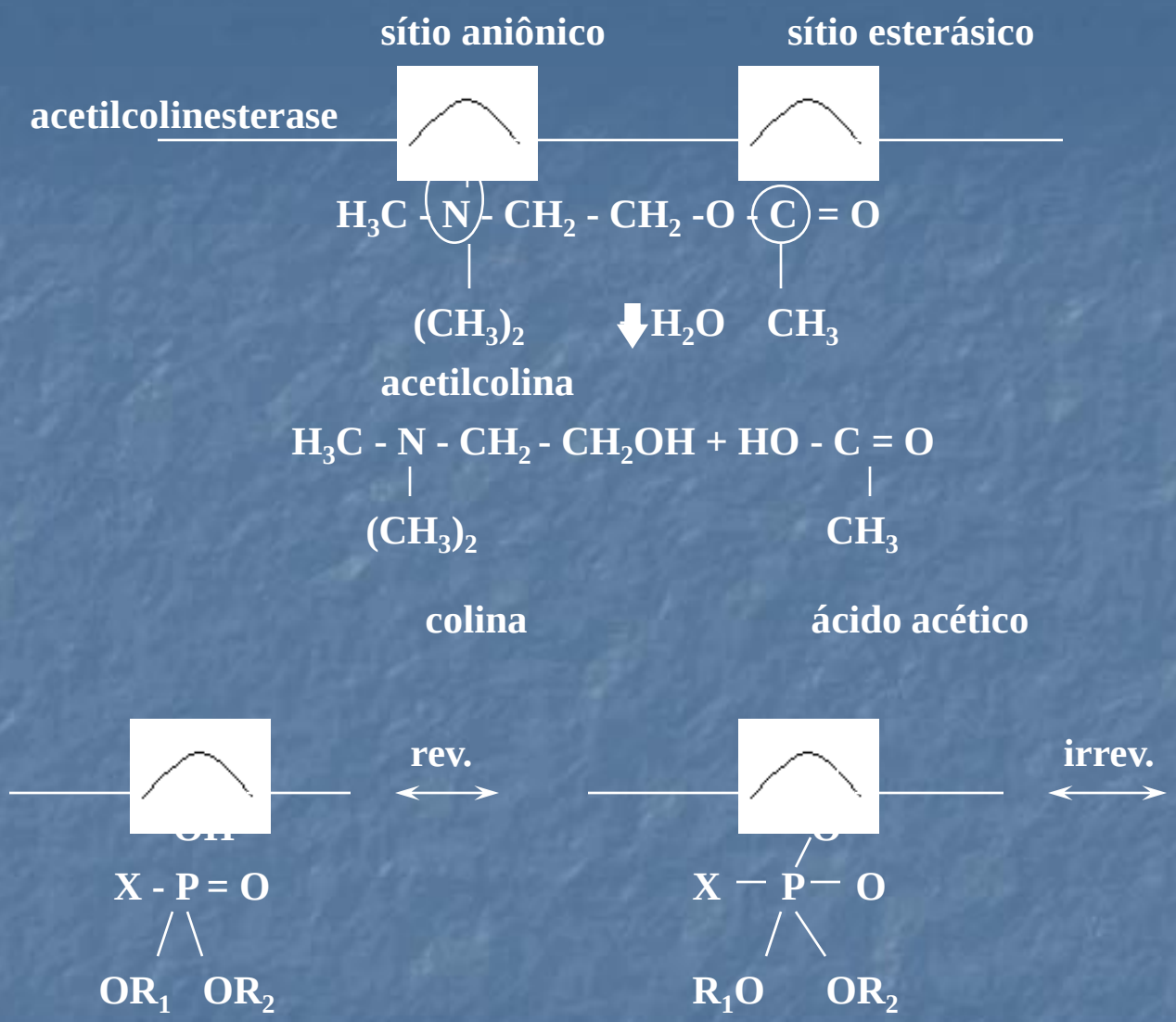
Inibição de cofatores: *sulfeto de carbono*

Desacoplamento de reações bioquímicas: *Pentaclorofenol, Dinitroortocresol*

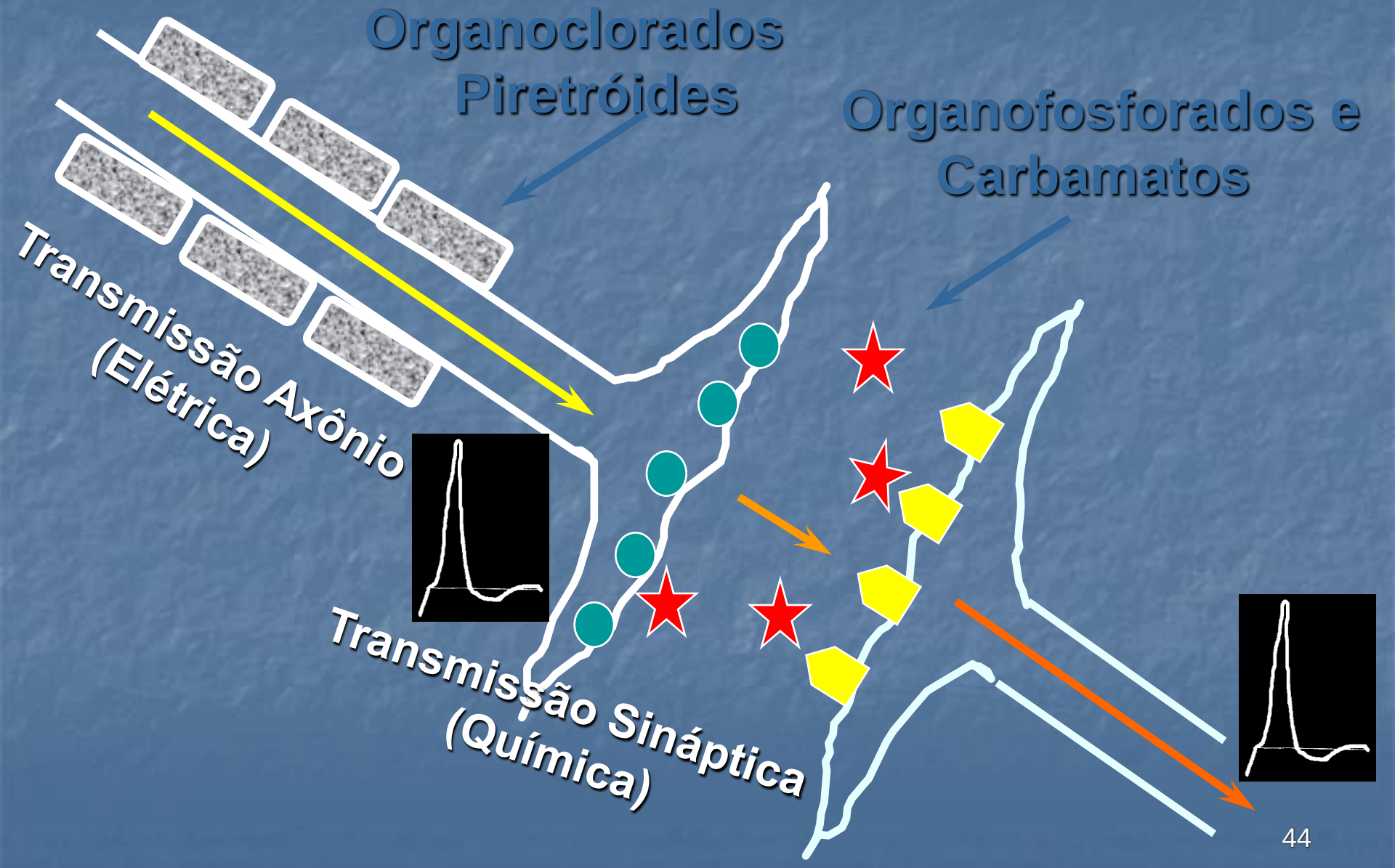
Sequestração de metais: *Inseticidas Ditiocarbamatos*

Bloqueio da utilização de Oxigênio: *Cianetos*


acetilcolinesterase
sítio aniônico
sítio esterásico
NO
H3C - N - CH2 - CH2 -O - C = O
(CH3)2
+ H2O
CH3
acetilcolina
H3C - N - CH2 - CH2OH + HO - C = O
(CH3)2
CH3
colina
ácido acético
rev.
irrev.
OH
O
X - P = O
X — P — O
OR1
OR2
R1O
OR2
enzima fosforilada
+ Hx
R = O
R10
OR2
CH3
N
H
C
NO
O
R
R1O
OR2


sítio aniônico
sítio esterásico
acetilcolinesterase
H3C - N - CH2 - CH2 -O - C = O
(CH3)2
H2O
CH3
acetilcolina
H3C - N - CH2 - CH2OH + HO - C = O
(CH3)2
CH3
colina
ácido acético
rev.
irrev.
X - P = O
OR1
OR2
X — P — O
R1O
OR2

Transmissão do Impulso Nervoso



FASES DA AÇÃO TÓXICA -III
Toxicodinâmica

Principais mecanismos

2. Bloqueio na capacidade transportadora de oxigênio pela hemoglobina

CO: Carboxiemoglobina

Nitritos: Metemoglobina

Arsina: Metemoglobina, Hemólise

3. Interferência nas funções gerais das células

Ação Anestésica: Clorofórmio

Neurotransmissão: Mescalina, Nicotina

FASES DA AÇÃO TÓXICA -III
Toxicodinâmica

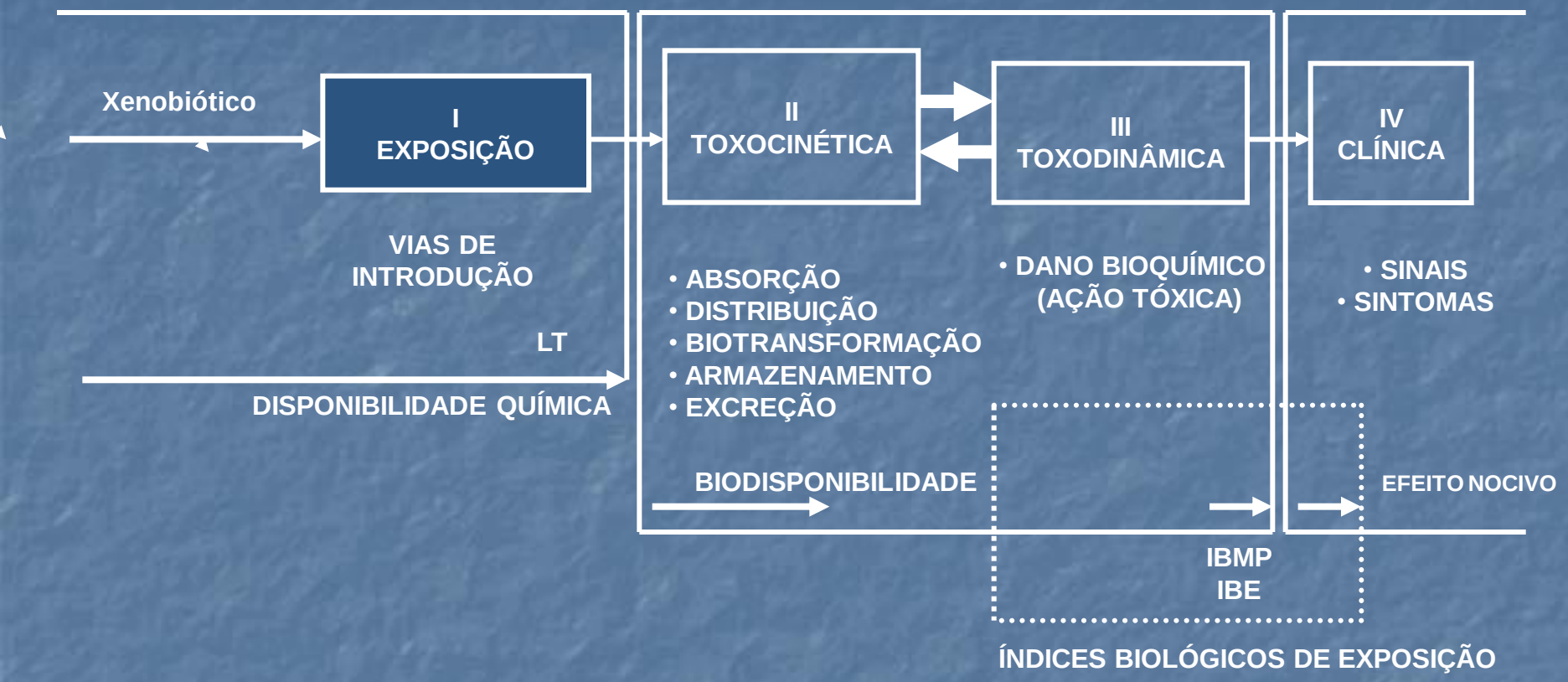
Principais mecanismos

4. **Interferência no funcionamento do DNA e RNA**

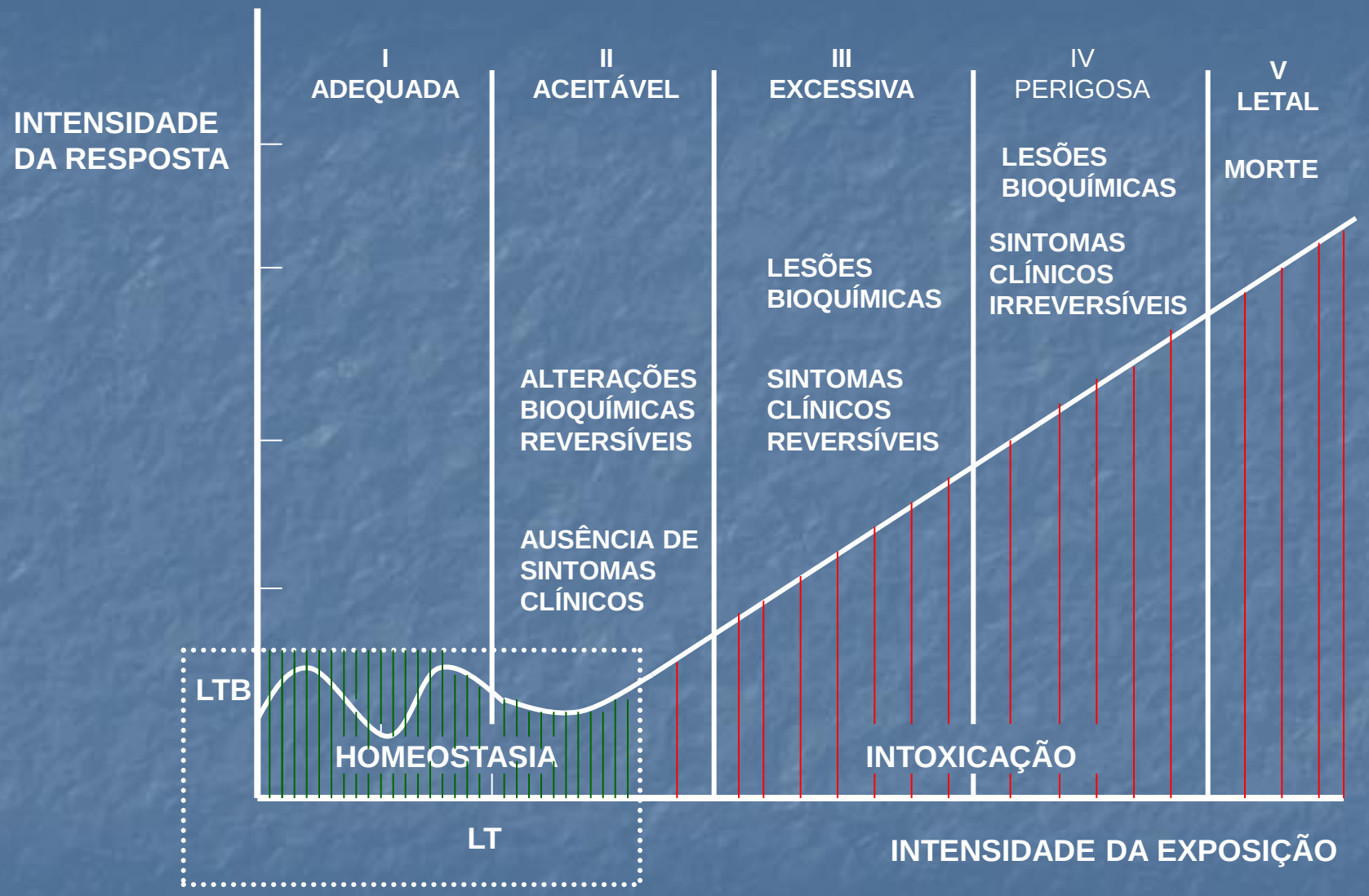
   Aflatoxinas, Dioxinas

5. **Ação tissular**

   Tetracloreto de carbono



FASES DA AÇÃO TÓXICA



ESQUEMA DA CORRELAÇÃO EXPOSIÇÃO/ ABSORÇÃO/ EFEITO NOCIVO

Saúde ocupacional

Equipe de saúde ocupacional: profissionais de medicina ocupacional; higiene industrial; toxicologia

Monitorização

Avaliação sistemática, contínua ou repetitiva, da exposição à agentes tóxicos, relacionada à saúde de trabalhadores e desenvolvida para implantar medidas corretivas sempre que se façam necessárias.

Monitorização

Monitorização ambiental

Avaliação quali e quantitativa de agentes tóxicos no ambiente de trabalho para estimar a exposição ambiental e o risco à saúde por comparação dos resultados com referências apropriadas.

Monitorização biológica

Determinação de agentes químicos ou seus produtos de biotransformação em tecidos, secreções, excreções, ar exalado ou qualquer combinação destes para avaliar a exposição e o risco à saúde quando comparados com uma referência apropriada. (CCE, NIOSH, OSHA)

Monitorização

Principais finalidades da monitorização ambiental

- verificar se as concentrações dos agentes químicos, determinados em amostras ambientais, estão de acordo com os padrões de segurança, estabelecidos legalmente ou recomendados e aceitos por um grupo de especialistas, de forma consensual.
- estabelecer, quando possível, a relação entre a concentração de agentes químicos no ambiente e o estado de saúde dos indivíduos expostos.
- verificar a efetividade de medidas de controle dos agentes químicos contaminantes do meio.
- determinar as principais fontes que veiculam substâncias tóxicas para os organismos vivos.
- avaliar a necessidade de uma fonte específica de emissão

Monitorização biológica da exposição ocupacional

Indicador biológico da exposição (IBE): todo e qualquer agente tóxico inalterado e/ou seu metabólito, observados em amostras do organismo do trabalhador exposto, assim como qualquer alteração bioquímica cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos, ar exalado, avalie a intensidade da exposição ocupacional

- Indicadores de absorção/dose interna: todo e qualquer agente tóxico inalterado e/ou seu metabólito, observados em amostras do organismo do trabalhador exposto
- Indicadores de Efeito: efeitos biológicos não adversos, que apresentam correlação com a dose interna.

Considerações:

requer conhecimento do mecanismo de ação dos agentes avaliam diretamente a quantidade de agente tóxico no sítio de ação

Vantagens do controle biológico

- cada trabalhador é um guia da sua própria exposição; melhor visão dos riscos à saúde.
- verifica características e hábitos de trabalho de cada indivíduo
- determina a predisposição de alguns indivíduos a um aumento nas respostas do organismo, decorrentes de alterações do metabolismo
- considera a absorção global das substâncias além dos efeitos decorrentes da carga de trabalho
- protege o trabalhador contra possíveis alterações do organismo devidas a uma pré-exposição assim como a uma exposição em trabalho anterior não relatada

Condicões necessárias para o controle biológico

- a existência de um indicador biológico da exposição
- a existência de métodos analíticos precisos, sensíveis e específicos
- a possibilidade de se utilizar prontamente o material biológico para a análise do indicador biológico da exposição
- o conhecimento da relação dose-efeito e dose-resposta

Monitorização biológica é procedimento preventivo

- deve ser realizada de forma regular e repetitiva
- não deve ser confundida com os procedimentos que visam o diagnóstico da doença

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: Estireno; IBE material: Urina ;

análise de: ácido mandélico e ou ácido fenil glioxálico;

VR: - ; IBMP 0,8 e 240mg/g creatinina respctivamente;

Método Analítico CG ou HPLC;

Amostragem: FJ: Final da Jornada de trabalho (evitar a primeira jornada de trabalho);

Interpretação: (EE) O indicador biológico é capaz de indicar uma exposição ambiental acima do Limite de Tolerância, mas não possui, isoladamente significado clínico ou toxicológico próprio.

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Xileno**; IBE material: **Urina**;

análise de: **Ácido metilhipúrico**;

VR: - ; IBMP 1,5mg/g creatinina;

Método Analítico CG ou HPLC;

Amostragem: FJ: Final da Jornada de trabalho (evitar a primeira jornada de trabalho): Interpretação: (EE)

O indicador biológico é capaz de indicar uma exposição ambiental acima do Limite de Tolerância, mas não possui, isoladamente significado clínico ou toxicológico próprio.

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Acetona**; IBE material: **Urina**;

análise de: **Acetona**;

VR: - ; IBMP (BEI) 50mg/L;

Método Analítico CG ou HPLC;

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Dissulfeto de carbono**; IBE material: **Urina**;

análise de: **ácido 2 tio-tiazolidina-4-carboxilíco**;

VR: - ; IBMP (BEI) 5mg/g creatinina;

Método Analítico CG ou HPLC;

Indicadores Biológicos

- Indicadores biológicos de exposição (biomarcadores): a própria substância, um metabólito ou uma atividade enzimática, dosados no sangue, urina ou outro fluido biológico. (BEIs ou IBMP)
- A maioria das substâncias NÃO POSSUI BEI ou IBMP
- A ACGIH (2011) define LEOs para mais de 650 substâncias, mas apenas 47 possuem BEIs.

Monitoramento biológico da exposição

- Indicadores EE (maioria)
- Indicadores SC (exceções)
- Indicadores SC* (exceções)

Índice biológico de exposição

Indice Biológico Máximo Permitido (IBMP) é definido (NR-7) como o valor máximo do indicador biológico para o qual se supõe que a maioria das pessoas ocupacionalmente expostas não corre risco de dano à saúde.

VR e/ou Bck- exemplos

Benzeno –

- Exposição de "*Background*" :poluição do ar e hábitos, especialmente tabagismo aumenta todos.
- ác. Sórbico ou sorbitol presente naturalmente alimentos (maçã, ameixa) e usado conservante alimentar (p. ex. chocolate) aumenta o TTMA, mas não o Fenilmercaptúrico

VR e/ou Bck- exemplos

Tolueno –

- Ác. Benzóico (usado como conservante alimentar) também é transformado em ácido hipúrico, portanto este indicador tem VR

Xilenos -

- Não há VR

Exames médicos PCMSO:

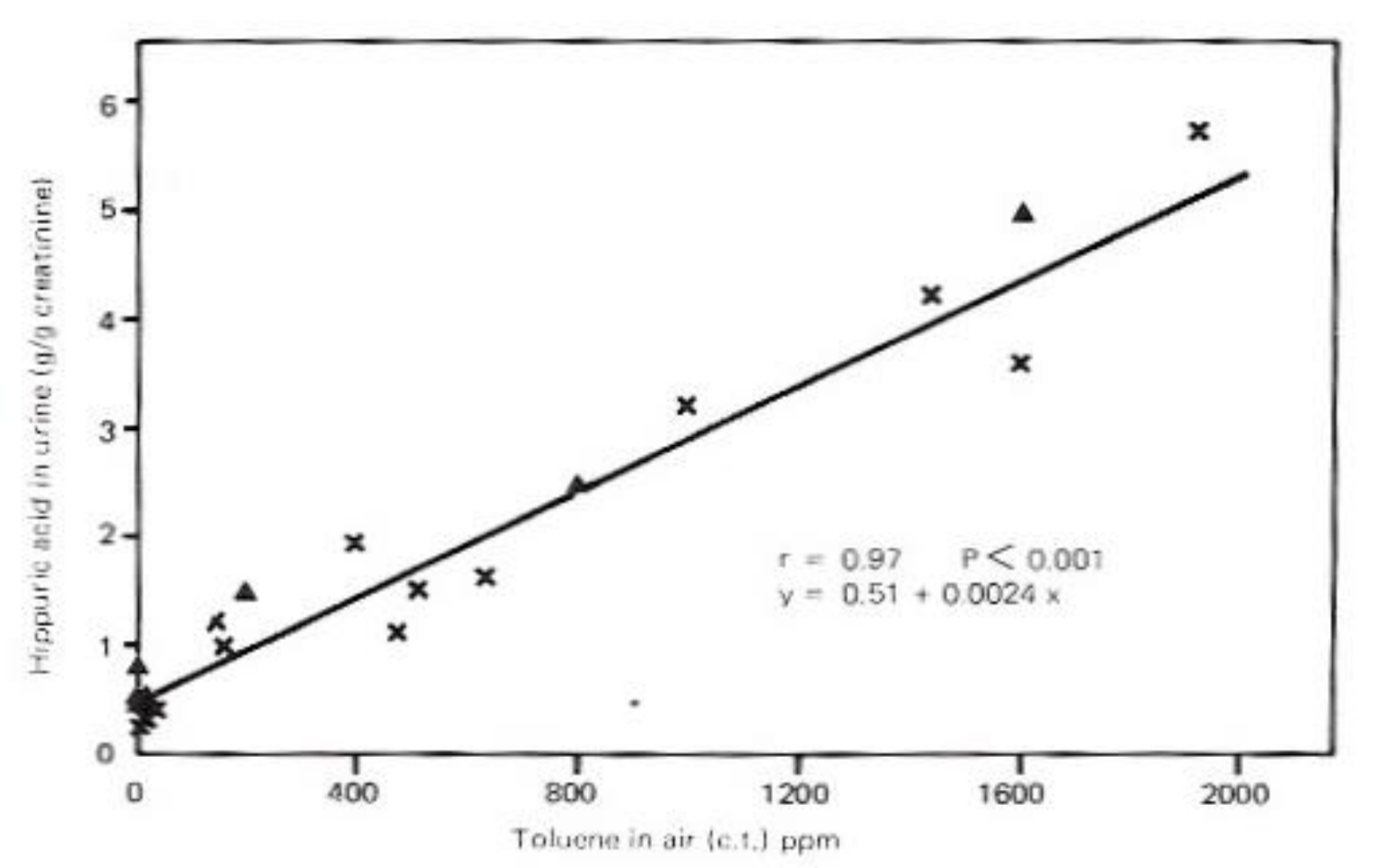
1. Detecção precoce de danos frente à exposição um risco. Exemplos (audiometria, R-X tórax, enzimas hepáticas, biomarcadores SC;
2. Adequação para postos de segurança (motoristas, trabalho em altura, vigilantes armados).

Obs. Exames de medicina preventiva não devem estar no PCMSO

Indicadores biológicos de exposição

- Representa a dose interna
- Quantidade de agente químico que penetrou no organismo
- Deve ter **relação** com a concentração ambiental a que o trabalhador está exposto
- Relação medida por coeficiente de Pearson (r)

Indicadores biológicos de exposição



Indicadores biológicos de exposição

- Do ponto de vista de análise química em meio biológico é possível realizar a determinação quantitativa de milhares de substâncias, mas na maioria das vezes não existe a correlação entre a concentração ambiental e em meio biológico, e assim não é possível utilizar-se desta avaliação química como indicador.

Indicadores biológicos de exposição

- Para mais de 700 LEOs de substâncias químicas da ACGIH existem somente menos de 50 com indicadores biológicos.
- P. ex. Manganês

- Expostos (200) média de Mn Ar – 302 mg/m^3

Mn Urina 7,52 μg/L

- Ñ expostos (140) média de Mn Ar – 2,6 mg/m^3

Mn urina 7,49 μg/L

Indicadores biológicos de exposição

- Como o manganês, outros metais como níquel, cobre, alumínio, titânio, vanádio e zinco podem ser quantificados em meio biológico, mas não podem ser utilizados como indicadores biológicos de exposição, pois não têm correlação linear com as concentrações ambientais do elemento químico no ambiente de trabalho.

Índicador biológico de efeito

Um indicador de efeito representa o resultado de uma interação bioquímica entre a quantidade da substância química absorvida e os receptores biológicos, ou sítios ativos, do organismo

HSE define: "*a medida de uma alteração bioquímica reversível causada pela absorção de uma substância, sendo o grau de alteração abaixo de um efeito tóxico e não associado com em efeito patológico irreversível*"

Índice biológico de efeito

Chumbo – efeito crítico na biossíntese do Heme (Inib. Delta –ALA) . Conseqüências: Aumento de EP, ZPP, CPU no sangue e ALA-U

Organofosforados e carbamatos: inib. Acetilcolinesterase.

Relação entre indicadores de efeito e dose interna

- alguns indicadores de efeito tem uma boa correlação com o indicador de exposição ou dose interna,
- por este motivo são utilizados, na prática, para se tomar decisões de conduta médica como se fossem de efeito. Um exemplo é a dosagem de chumbo no sangue (Pb-S).
- Por isso é chamado de SC na NR-7

Monitoramento de agentes químicos e o PCMSO

Tipos de exame

- Vigilância à saúde – voltados aos EFEITOS da substância. São exames médicos (clínico e complementares) e visam o diagnóstico precoce de DANOS causados por substâncias químicas (intoxicação).
- Devem ser realizados sempre (admissionais, periódicos e demissionais)

Monitoramento de agentes químicos e o PCMSO

Decisões médicas com exames alterados

- Vigilância à saúde – a princípio significa doença ocupacional. Se confirmada:
- Admissional: INAPTO e orientação do paciente.
- Periódico: INAPTO, afastamento, tratamento, CAT, etc.
- Demissional: idem periódico

Monitoramento de agentes químicos e o PCMSO

Decisões médicas com exames alterados

- Monitoramento Biológico com indicadores biológicos de exposição, ou dose interna. Só mostra exposição excessiva (EE)
- Admissionais: não necessitam ser feitos
- Periódicos : sempre! Se alterados – o ambiente de trabalho deve ser revisto!!!
- Demissional: não há necessidade

Monitoramento de agentes químicos e o PCMSO

Decisões médicas com exames alterados

- Monitoramento Biológico com indicadores de efeito (Significado Clínico) que tem correlação com efeitos são semelhantes aos de vigilância à saúde. Recomenda-se que seja feito em todos os exames ocupacionais (admissional, periódico e demissional) Ex. Cádmio, Chumbo, Esteres organofosofrados e carbamatos.

Doenças Ocupacionais

Profa. Dra. Cláudia Esteban
cesteban@usp.br
Material: Prof. Dr. Tarciso Buschinelli

Metais

- **METAIS PESADOS**
- Características físico-químicas: capacidade de participar das de ligações metálicas;
- Grande resistência mecânica e podem conduzir corrente elétrica. A notação química para esta forma é Me^0 , como Fe^0, Na^0, Al^0 e Pb^0.

Metais na forma metálica

- Metal na forma metálica (Me^0) - a exposição ao elemento somente pode se dar através da inalação de fumos metálicos gerados por aquecimento a altas temperaturas, ou por abrasão enérgica da superfície metálica;

- Exposição ao metal na forma iônica, em geral, óxidos do metal, pois quando há aquecimento a "fumaça" que é emitida é liberada uma mistura complexa de substâncias, com predominância dos óxidos formados pela reação entre o vapor do metal extremamente quente com o oxigênio atmosférico (fumos metálicos);

Metais na forma metálica

- Lixamento, há o desprendimento de partículas dos óxidos formados pela oxidação natural da superfície do metal também pelo oxigênio do ar.

Metais Nobres

- Não sofrem nenhuma oxidação natural pelo ar. Ex.: o ouro e a platina;
- Outros, menos nobres, são também muito resistentes ao ataque do oxigênio atmosférico – Ex.: mercúrio metálico, líquido a temperatura ambiente, e que possui grande importância em toxicologia ocupacional.

Metais na forma iônica

- As formas iônicas (os sais e óxidos dos metais) - poeira - absorvida pelo trato respiratório e digestiva;
- A absorção digestiva é normalmente indireta, por contaminação de alimentos, fumar, beber com as mãos sujas da poeira de metais pesados;
- Quantitativamente é de pouca importância em saúde do trabalhador, a menos que a indústria tenha condições de higiene geral muito precárias. Exposição a metais por via digestiva é importante na toxicologia pediátrica.

Metais na forma orgânica

- Organometálicos são normalmente voláteis e lipossolúveis, e, por estas propriedades, são absorvidos pelas vias cutânea, respiratória e digestiva;

- Também, graças à lipossolubilidade, os seus efeitos geralmente são diferentes dos mesmos metais em forma inorgânica, isto é, metálica e iônica;

Características toxicológicas dos metais pesados

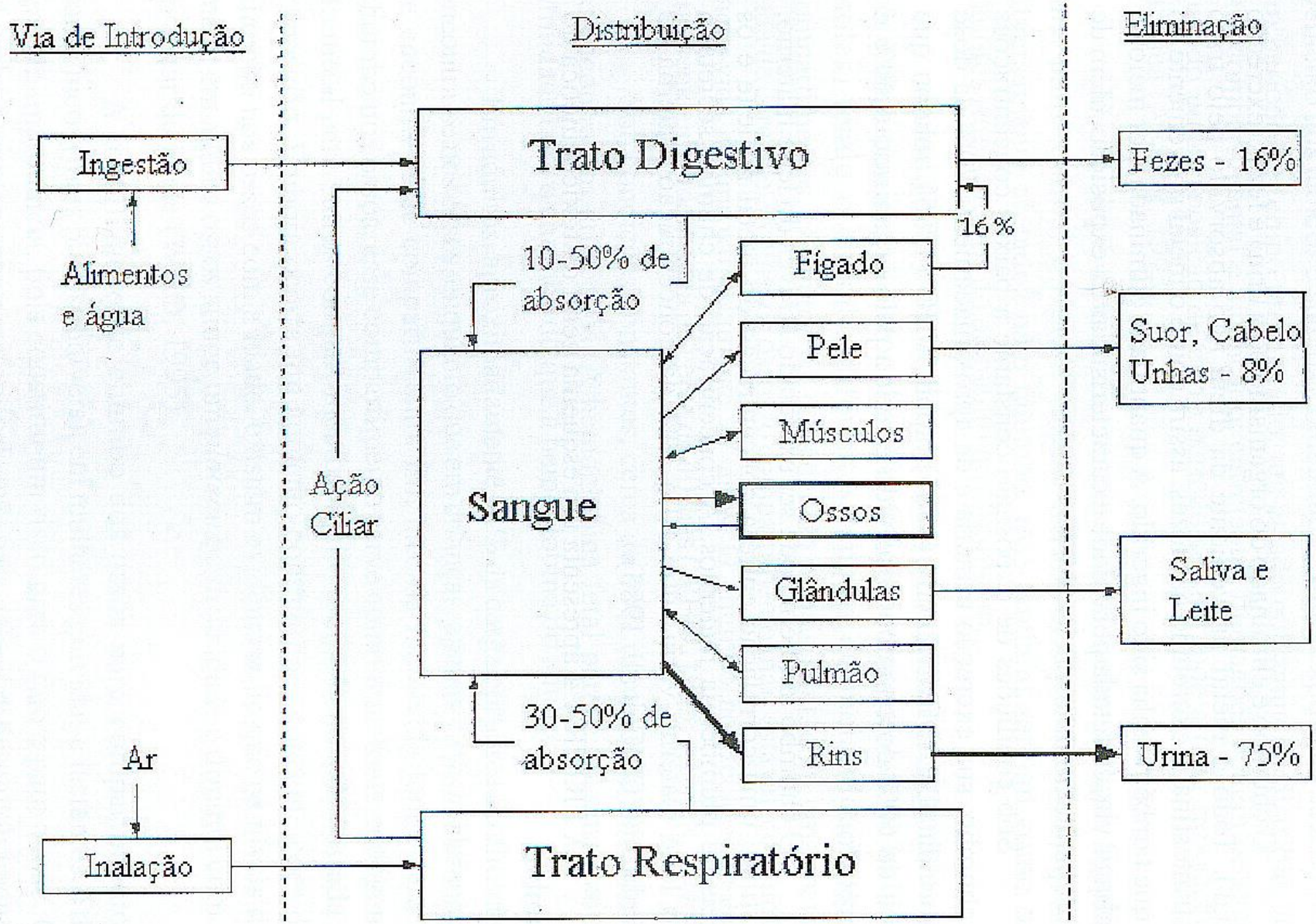
- Acúmulo no organismo - **Absorção** - lenta, levando a um aumento gradativo da concentração do elemento nos tecidos;
- Ligam-se a moléculas de vários tecidos, como os **grupos sulfidrilas (S-H) de proteínas**;
- Muitos deles têm grande afinidade por um tecido específico, no qual podem se depositar Ex.: chumbo inorgânico pelo tecido ósseo compacto e do cádmio pela córtex renal.

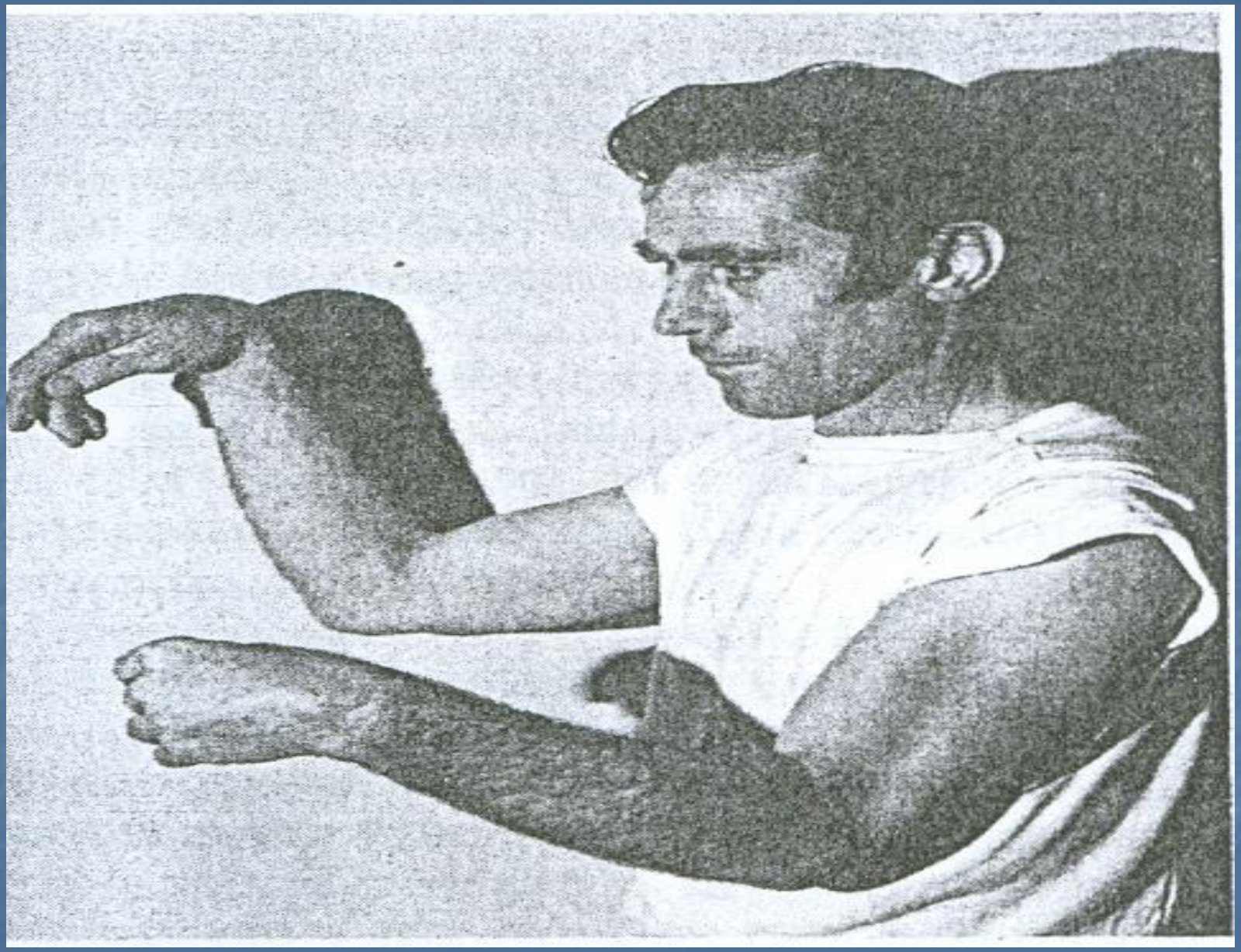
Características toxicológicas dos metais pesados - Excreção

- Muito lenta, possuindo uma elevada meia-vida biológica. Esta meia-vida é diferente em cada tecido, sendo que é maior em tecidos em que há grande afinidade. Ex.: a meia-vida do chumbo no osso compacto é de 20 anos, e a do cádmio no rim é por volta de 15 anos;

- Urinária – é a mais importante, mas há alguma eliminação por fezes, sudorese e descamação cutânea, e ainda, pelo crescimento de fâneros.

Chumbo


Via de Introdução
Distribuição
Eliminação
Ingestão
Alimentos e água
Trato Digestivo
Fezes - 16%
16 %
10-50% de absorção
Fígado
Pele
Suor, Cabelo Unhas - 8%
Músculos
Ação Ciliar
Sangue
Ossos
Glândulas
Saliva e Leite
Pulmão
30-50% de absorção
Rins
Urina - 75%
Ar
Inalação
Trato Respiratório



Valores de indicadores biológicos Chumbo inorgânico (MT –NR7)

Indicador	**Valor de referência da normalidade (VR)**	**Limite de tolerância biológico (LTB)**
Chumbo no sangue (Pb-S)	até 40 g/100g	60 g/100g
Ác. Aminolevulínico urinário (ALA-U)	até 4,5 mg/ g. creat.	10 mg/ g. creat.

Resumo de Metais

Metal	Principal Efeitos	Indicadores NR7 significado	Vigilância no controle médico
Chumbo inorgânico	Anemia, neuropatia periférica, cólica abdominal, nefropatia	Pb-S - indicador de dose interna ALA-U -indicador de efeito.	PB-S e ALA-U
Mercúrio metálico	Tremor, alt. de memória recente, comportamento, nefropatias	Hg-U - Indicador de exposição excessiva	Avaliação clínica com busca de alterações neurológicas e renais
Manganês	Alt. de marcha, de humor, paralisia espástica	Não há	Clínica a alt. Neurológicas pouco eficiente

Resumo de Metais

Metal	Principal Efeitos	Indicadores NR7 significado	Vigilância no controle médico
Cádmio	Lesões renais com proteinúria, enfisema pulmonare câncer de próstata	Cd-U c/ afast. exposição Depósito potencialmente lesivo	Cd-U e raio-X de tórax, função pulmonar e renal (com atenção esp. à proteinúria.
Cromo hexavalente	Lesões de pele e mucosas e câncer de pulmão	Cr-U Exposição excessiva	Clínica de pele e mucosas e Raio-X de tórax
Zinco (fumos)	Febre benigna	Não há	

Solventes Orgânicos

- Substâncias orgânicas pouco reativas, em geral líquidas e voláteis;
- Funções orgânicas mais comuns são:
  - cetonas, ésteres, álcoois, éteres, hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, derivados halogenados, nitro-amino-compostos, glicóis, entre outras.

Solventes Orgânicos

- Utilizados para:
  - extrair;
  - deslocar;
  - aplicar;
  - tratar;
  - dissolver outras substâncias, sem reagir com estas.

Solventes Orgânicos

- 50% dos solventes - fabricação de vernizes, tintas, colas, cosméticos;
- 20% para a fabricação de sapatos,
- 10% para indústrias de agrotóxicos;
- 10% são usados na limpeza de metais, lavagem a “seco”, indústria têxtil e farmacêutica;
- Matéria prima da indústria química (na fabricação de plásticos) e combustíveis.

Solventes Orgânicos

- Variáveis que influem na exposição ocupacional:
  - A pressão de vapor;
  - Temperatura de ebulição;
  - Superfície de evaporação.

Solventes Orgânicos Absorção

- O coeficiente de partição óleo/água;
- Grande proporção hídrica do sangue: permite que os solventes que têm afinidade pela água sejam mais bem transportados em relação aos que são muito hidrofóbicos (dependem da pequena fração lipídica do sangue para serem transportados).

Solventes Orgânicos Absorção

- Cetonas carreadas pelos dois meios: hídrico e lipídico, enquanto que hidrocarbonetos alifáticos dependerem principalmente pelo conteúdo lipidico;

- Modificações do teor lipídico - mudança da absorção dos solventes. Ex.: situações pós-prandiais, após refeições gordurosas, onde pode haver um incremento da absorção de um solvente mais hidrofóbico.

Solventes Orgânicos Absorção

- Esforço físico: quanto maior, maior será a ventilação pulmonar, e a quantidade de vapor de solvente que chegará ao pulmão, pondendo ser absorvido.

Solventes Orgânicos

Produtos comerciais, atividades laborais e solventes

- Hexano ou Hexana: hidrocarboneto alifático usado para extração de óleos comestíveis e essenciais, sendo que possui proporção elevada dos isômeros n-hexano e ciclohexano;

- Benzina: mistura de hidrocarbonetos alifáticos leves, mas maiores proporções de hidrocarbonetos com 5 e 7 carbonos. Obs: a benzina não tem nada a haver com benzeno.

Solventes Orgânicos

- Thinner: Não tem composição fixa. Pode ter um pouco de álcool e cetona e/ou éster. Grande parte do volume é constituído de mistura de alifáticos (como querosene) e aromáticos como xileno e tolueno.

Solventes Orgânicos

Produtos comerciais, atividades laborais e solventes

- Tintas e vernizes: em geral, os solventes são thinners;
- Cola de sapateiro: a mais comum é cola "benzina" que possui n-hexano e tolueno;
- Produtos para lavagem a "seco" e desengraxe de peças: são usados solventes clorados, especialmente tetracloroetano e tricloroetileno. Na lavagem a seco ainda é usado querosene, apesar do risco de incêndio que isto acarreta.

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Absorção**

  A principal via é a respiratória. Alguns também podem ser absorvidos pela via cutânea;

  Os solventes orgânicos atingem o alvéolo - natureza lipofílica podem atravessar a barreira alvéolo-capilar rapidamente através de *difusão simples;*

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Distribuição**

  A maior ou menor concentração de equilíbrio depende do coeficiente de partição óleo/água do composto e do teor lipídico do tecido;

  O tecido adiposo e Sistema Nervoso Central (SNC): alta concentração de solventes em virtude do seu alto teor lipidico.

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Biotransformação**
  - Principalmente hepática;
  - Ação bioquímica pulmonar e renal;
  - Biotransformação e detoxificação não são sinônimos!

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Biotransformação**

  O sistema citocromo P-450 é o principal responsável pelas reações oxidativas sofridas pelos solventes. Também há outras enzimas envolvidas como:

  -Esterases;

  -Amidades;

  -Glicuroniltransferase;

  -Glutatíon-S-Transferase.

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Eliminação**

  Inalterados através da via respiratória (ar exalado) e urinária.

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Eliminação**

  Eliminação por ar exalado: uma vez cessada a exposição ao solvente - rompimento do equilíbrio dinâmico existente;

  Alta concentração do solvente no sangue, por gradiente, há passagem do sangue para o alvéolo, sendo eliminado.

Solventes Orgânicos Toxicologia

- **Eliminação**
- Eliminação urinária: uma parte do solvente absorvido sempre é excretado "in natura" pela urina;
- Quanto maior sua solubilidade na fração hídrica, maior será a sua excreção urinária.

Solventes Orgânicos

- ***Monitoramento biológico***

  Dosagem do solvente ou de um metabólito, possam dar informações sobre a condição de exposição do trabalhador: se segura ou se excessiva.

Solventes Orgânicos

- **Monitoramento biológico**
- Metabólito urinário (menor custo e de praticidade analítica). Ex.: pode-se observar os indicadores biológicos do tolueno (ác. hipúrico), xileno (ácido metilhipúrico) que constam no quadro I da NR-7;

- A amostra biológica deve ser colhida no final da jornada de trabalho.

Solventes Orgânicos

- Se o indicador acima do Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP) NÃO faz diagnóstico de intoxicação, significa apenas que há exposição excessiva e o ambiente e/ou situação de trabalho deve ser revisto(a);
- Intoxicação por um solvente é caracterizada pela presença de DANOS CLÍNICOS OU LABORATORIAIS.

Solventes Orgânicos
Efeitos dos solventes sobre a saúde

- *Efeitos agudos comuns ou inespecíficos* (**Depressão do SNC):**

  Exposição excessiva: cefaléia, sonolência, fadiga;

  Doses mais elevadas: tonturas, náuseas e perda do autocontrole. Pode haver ainda confusão mental, desorientação, diminuição da coordenação motora e queixas de parestesias em doses mais altas.

Solventes Orgânicos
Efeitos dos solventes sobre a saúde

- *Efeitos agudos comuns ou inespecíficos*

  Se submetidos a testes psiconeurológicos, os expostos ainda sob estes efeitos agudos (minutos ou até poucas horas após cessação da exposição) demonstram atraso do tempo de reação, diminuição da memória, incoordenação motora e redução na velocidade de percepção.

Solventes Orgânicos
Efeitos dos solventes sobre a saúde

Efeitos agudos comuns ou inespecíficos

-Não há tratamento específico: retirada do local de exposição;

-Em casos muito graves, pode ser necessário o uso de ventilação forçada de urgência. Se houver contaminação cutânea, deve-se submeter o paciente a um banho com sabonete e troca da roupa banhada de solvente. Estes efeitos são rapidamente reversíveis.

Solventes Orgânicos
Efeitos dos solventes sobre a saúde

Efeitos crônicos específicos

Os crônicos (ou a longo prazo) são específicos, e podem ser causados por concentrações muito baixas, dependendo do agente;

-Efeito varia com cada solvente;

-Deve-se buscar na literatura médica especializada os efeitos de cada um em particular.

Solventes Orgânicos
Efeitos dos solventes sobre a saúde

n-hexano

Hidrocarboneto alifático de cadeia reta é muito volátil (Ponto de Ebulição – PE = 69°C);

-No Brasil é o principal constituinte da mistura conhecida como BENZINA. Nos anos 60 e 70 em vários países como alternativa ao benzeno, especialmente em colas de sapateiro.

-Também é usado na extração de óleos vegetais e essências.

N-hexano

n-hexano

Absorção – pulmonar;

Biotransformado a vários metabólitos, como gama-valerolactona, 2-hexanol, 5 hidroxi-2hexanona e **2,5 hexanodiona**, entre outros;

A exposição a altas concentrações deste solvente causa uma **neuropatia sensitiva e motora**, especialmente em **membros inferiores;**

É necessário um período de LATÊNCIA de cerca de 3 meses de exposição excessiva à substância, e após este prazo a neuropatia se instala muito rapidamente, em questão de dias.

n-hexano

Efeitos crônicos específicos

- <u>n-hexano</u>

  O quadro clínico varia de parestesia e diminuição de força nas extremidades dos membros inferiores até anestesia "em bota" e paralisia com o pé caído. A eletroneuromiografia mostra potenciais de fibrilação nos acometidos, e na biopsia observa-se degeneração axônica.

n-hexano
Efeitos dos solventes sobre a saúde

- O efeito é causado provavelmente por um dos metabólitos: a 2,5 hexanodiona, uma dicetona de cadeia reta, que é um composto extremamente **neurotóxico**.

n-hexano

Efeitos crônicos específicos

- <u>n-hexano</u>

  - A presença de Metiletilcetona (MEK ou 2-butanona) em mistura com n-hexano aumenta o risco, pois ativa a biotransformação do n-hexano à dicetona tóxica;

  - Metilbutilcetona (MBK) ou 2-hexanona leva ao mesmo quadro clínico, através do mesmo metabólito, a 2,5 hexanodiona;

  - O tolueno diminui o risco da neuropatia do n-hexano já que diminui a biotransformação.

n-hexano

- Tratamento

  Há evolução para cura após 18 a 24 meses de afastamento do trabalho. Deve ser feita fisioterapia.
- Prevenção e monitoramento biológico

  Deve-se controlar os ambientes de trabalho com técnicas de higiene do trabalho no sentido de deixar o n-hexano o mais abaixo possível do limite ambiental. Para a ACGIH o TLV é 50 ppm para 8 horas por dia de trabalho.

n-hexano

- <u>Prevenção e monitoramento biológico</u>

  -O monitoramento biológico: IBMP: 5 mg/g creatinina de 2,5 hexanodiona;

  -Apesar de este metabólito estar envolvido na gênese das manifestações clínicas, este indicador é de Exposição Excessiva.

  -Indicador elevado, reavaliar a eficácia da proteção dos trabalhadores e o teor no ar ocupacional.

n-hexano

- <u>Prevenção e monitoramento biológico</u>

  -Do ponto de vista prático, o monitoramento biológico do **n-hexano deve ser realizado no exame periódico**;

  - Pré-admissíonal como não há exposição, não há o que avaliar;

  - No demissional, como também não vai influir na decisão de aptidão ou não neste exame médico, não há necessidade de realizá-lo.

n-hexano

- Vigilância à saúde

  -Realizar exame clínico com atenção ao exame neurológico dos MMII;

  -Suspeita de alteração - realizar eletroneuromiografia;

  -Suspeita de neuropatia periférica no exame periódico ou no demissional - o trabalhador INAPTO e afastado como suspeita de doença ocupacional/acidente de trabalho (abertura de CAT) para melhor investigação.

Solventes Clorados

- **Solventes clorados**

  Usadas em indústrias quanto em laboratórios (tricloroetileno, tetracloroetileno, tetracloroetano, diclorometano).

  Puros em aplicações específicas, como o desengraxe de peças metálicas antes de pintura ou cromagem, na lavagem a seco de tecidos, e como parte de formulações para remoção de tintas e asfalto.

Solventes clorados

- Absorção: pulmonar
- Biotransformação: hepática e renal
- Para a maioria dos solventes clorados, muito pouco do absorvido (3 a 5%) sofre biotransformação, e a maior parte do solvente é eliminada inalterada no ar exalado e na urina;
- Levam a lesão renal e, especialmente, hepática- O mecanismo de ação é através de metabólitos ativos por desalogenação e formação de radicais livres.

Solventes clorados

- **Clorofórmio** - durante o processo de oxidação há formação de vários metabólitos, sendo que um dos principais é o fosgênio (CCl_2O), substância que gera **ácido clorídrico** por hidrólise;
- A formação de HCl leva à **lesões celulares**, e a soma dessas ao longo de um período acarreta em quadro clínico de **hepato** e **nefrotoxicidade**, locais onde o composto é intensamente biotransformado.

Solventes clorados

- A lesão, inicialmente, **elevação das transaminases** no sangue, discreta no início, e aumentando à medida que o indivíduo continua exposto;
- Evoluir até esteatose e fibrose hepática. No começo, não há aumento de gama glutamiltransferase (gama-GT) nem de bilirrubinas, mas com o agravamento da hepatite tóxica estas podem aparecer.

Solventes clorados

- No rim pode haver lesões tubulares - menos importantes se comparadas com o quadro hepático;
- Neurotoxicidade de alguns clorados, especialmente para pares cranianos. O clorofórmio e o tricloroetileno são ainda suspeitos de serem carcinogênicos para o fígado (IARC).

Solventes clorados

- Tratamento

  Não existe tratamento específico;

  A medida principal é o afastamento da exposição - em geral há regressão total de casos leves e moderados. Casos mais graves podem deixar seqüelas hepáticas.

Solventes clorados

- <u>Prevenção e monitoramento biológico</u>

  Reduzir a exposição, com a substituição por processos alternativos que não utilizem estes solventes, especialmente no desengraxe de peças (água quente com sabões especiais).

  Em caso de não se poder substituí-los, manter os ambientes de trabalho abaixo do limite de tolerância, específico para cada solvente.

Solventes clorados

- <u>Monitoramento biológico</u>

  Há vários solventes clorados com indicadores biológicos:

  O tricloroetileno e tetracloroetano podem ser monitorados através dos triclorocompostos totais na urina;

  O tetracloroetileno através do ácido tricloroacético urinário;

  O diclorometano (ou cloreto de metileno) é pouco hepatotóxico e é monitorado através da avaliação de Hb-CO (como o CO);

  O clorofórmio e o tetracloreto de carbono não têm indicadores biológicos.

Solventes clorados

- Monitoramento biológico
  - Todos eles são indicadores de exposição excessiva (EE) e não têm significado clínico. Trabalhadores com indicadores acima dos respectivos IBMP não devem ser considerados inaptos ao trabalho, mas seus postos ou ambientes de trabalho devem ser alvo de melhorias.
  - Deve-se pedir estes indicadores biológicos nos periódicos, e não nos exames pré-admissionais ou demissionais.

Solventes clorados

- Vigilância à Saúde
  - O monitoramento da função hepática e renal - os solventes clorados são extremamente agressivos a estes órgãos. Mesmo exposições intermitentes a estas substâncias podem levar a lesões.
  - Casos de dano hepático por clorofórmio após alguns meses de trabalho com 1 a 2 exposições (acima do TLV) por dia, com cerca de 20 minutos cada.

Solventes clorados

- Pode-se fazer de rotina a **dosagem sangüínea das transaminases glutâmico pirúvica (TGP) e glutâmico oxalacética (TGO)** para verificar se está ocorrendo lesão de hepatócito;

- Dano renal monitorado mediante exame de **urina tipo I**, verificando **proteinúria e densidade urinária**. Em caso de anormalidades, podem-se agregar outros exames, a nefrotoxicidade é mais rara, deve-se priorizar o monitoramento da integridade do hepatócito.

Benzeno

- Usado quase que exclusivamente na indústria petroquímica como matéria prima;
- Usado como solvente no passado fazendo parte da formulação de **colas, thinners, tintas, vernizes**, etc. Nos últimos 10 anos não tem sido encontrado nestes tipos de produtos no Brasil.

Benzeno

- Absorvido - pele íntegra e dos pulmões;
- Biotransformação – cerca de 60% vários metabólitos como fenol, ácido fenil-mecaptúrico, ácido trans-trans mucônico, hidroquinona, catecol, benzoquinona, etc.
- Mielotóxico potente, podendo causar hipoplasia ou displasia de medula que, dependendo da gravidade, pode levar ou não a alterações de hemograma;
- Provoca, também aplasia medular diretamente ou como evolução de hipo/displasias crônicas, sendo este efeito característico de exposição a doses elevadas.

Benzeno

- Carcinogênico para o homem: leucemias e linfomas (mesmo com exposições em nível de 1 ppm, ou até menos);
- Banida de uso como solvente em quase todo o mundo. Quanto maior a exposição, maior a probabilidade da ocorrência de câncer.
- O benzeno por si não é tóxico, produtos de biotransformação derivados da quebra do anel aromático.

Benzeno
Intoxicação aguda

- inalação: tontura, dor de cabeça, perda de consciência, morte por parada respiratória e colapso circulatório decorrentes de ação central;
- contato prolongado com a pele: dermatites;
- aspiração direta do líquido:edema pulmonar, hemorragia local;
- ingestão: irritação local.

Benzeno
Intoxicação crônica

- benzenismo
  - Trombocitopenia – epistaxes, menorragias, hemorragia gengival;
  - Leucopenia – infecções bacterianas e necrose de mucosas;
  - Sintomas hematológicos [benzeno] > 50 ppm no ar ocupacional;
  - Carcinogêncio: Classificação Grupo I IARC carcinogênico a humanos).

Benzeno

- Tratamento

  Transplante de medula em caso de aplasia, e tratamento específico para o tipo de leucemia ou linfoma que o paciente for acometido.

- Prevenção e monitoramento biológico

  Eliminar o uso desta substância, substituindo sempre que possível.

  No Brasil - acordo nacional entre empregados, empregadores e Estado, proíbe o seu uso em quase todas as atividades, limite tecnológico.

Benzeno

- O Valor de Referência Tecnológico - Média Ponderada no Tempo (VRT-MPT) que para a indústria petroquímica é de 1 ppm , enquanto que para a indústria siderúrgica é de 2,5 ppm.
- Para produtos acabados a ANVISA permite uma contaminação de até 0,1% em volume.

Benzeno

- Monitoramento dosagem do ácido trans-trans mucônico e o ácido fenil mercaptúrico urinários que discriminam exposições excessivas;

- A ACGIH adotou recentemente o ácido fenil mercaptúrico urinário como indicador, com um IBMP de 25 microgramas por grama de creatinina e o ácido trans-trans mucônico (ttma) com um IBMP de 0,5 mg/g de creatinina.

Benzeno

- No Brasil, em 2001 (Portaria nº 34, de 20 de dezembro de 2001), foi adotado o ttma, tendo em vista a maior facilidade na análise deste metabólito, mas não foi fixado um IBE.

Benzeno

- <u>Vigilância à saúde</u>

  A legislação brasileira atual exige o hemograma periódico independente da concentração no ambiente, somente há **risco de depressão medular**, e **conseqüente alteração de hemograma compatível com a exposição, em níveis maiores que 50 ppm**. Nos níveis baixos (1-2 ppm) o único efeito possível é a leucemia.

Benzeno
Limite de Tolerância

- 1995 – Valor Referência Tecnológico (VRT):
  - Indústria química e petroquímica: 1,0 ppm;
  - Indústria siderúrgicas: 2,5 ppm

Tolueno e Xileno

- O tolueno ou metil-benzeno é um dos solventes mais usados tanto puro quanto em misturas, em thinners, tintas, vernizes, gráficas, colas, etc.
- Absorvido através dos pulmões (a absorção por via cutânea é desprezível);
- Biotransformado a vários metabólitos, sendo o principal o ácido hipúrico, que tem excreção urinária.

Tolueno e Xileno

- A biotransformação é feita no grupo metila fora do anel aromático, e por isso não tem os efeitos mielotóxicos e cancerígenos do benzeno.
- Até o final dos anos 60 - considerado um mielotóxico, pois a tecnologia industrial de então produzia freqüentemente tolueno com alta contaminação de benzeno, e a tecnologia química, não conseguia distingui-los analiticamente.

Tolueno e Xileno

- O tolueno é considerado um hepato e nefrotóxico discreto;
- Neurotóxico, principalmente ao VIII par (vestíbulo coclear), podendo levar a alterações otovestibulares;
- Tolueno e ruído agrava a perda auditiva que haveria pelo ruído.

Tolueno e Xileno

- Xileno ou dimetil-benzeno - características e uso muito semelhantes ao tolueno, mas é menos volátil e não tem a ototoxicidade desse.
- Tanto o tolueno quanto o xileno aparecem em misturas, especialmente em thinners e em tintas. O tolueno é encontrado, também, junto com o n-hexano na composição da cola de sapateiro e de madeira, sendo, às vezes, usado puro como solvente de algumas tintas gráficas e de borracha.

Tolueno e Xileno

- <u>Prevenção e monitoramento biológico</u>
- Minimizar a exposição a solventes através das técnicas de Higiene do Trabalho deixando os níveis ambientais abaixo dos limites preconizados;
- Monitoramento biológico de metabólitos de excreção urinária, o ácido hipúrico para o tolueno e o ácido metil-hipúrico para o xileno;
- Ácido hipúrico – eliminado caso ingesta de alimentos e bebidas com ácido benzóico no dia da colheita.

Tolueno e Xileno

- Indicadores são de exposição excessiva, não havendo sentido afastar o(s) indivíduo(s) que tiverem índices elevados, mas sim de rever os controles ambientais;

- Assim como os outros indicadores desse tipo, só deve ser realizado o monitoramento no exame periódico.

Tolueno e Xileno

- Vigilância à saúde
- Menos hepato e nefrotóxicos que os solventes clorados, mas se o trabalho exige exposição diária a tolueno ou a xileno, ao longo de toda a jornada, é recomendável a avaliação periódica das funções hepáticas e renais, nos mesmos moldes descritos no item dos solventes clorados.

Tolueno e Xileno

- A abordagem da exposição ao **tolueno** ainda exige preocupação com a **ototoxicidade**, embora os níveis para este tipo de dano sejam muito elevados. Em caso de aparecimento de alterações de pares cranianos, especialmente o VIII par, deve-se afastar o trabalhador.

Tolueno
Monitorização Terapêutica

- IBE = ácido hipúrico na urina;
- VR = até 1,5 g/g creatinina;
- IBMP = 2,5 g/g creatinina.

Xileno
Monitorização biológica

- IBE = ácido metil-hipúrico na urina;
- VR= não detectado na urina de indivíduos não expostos;
- IBMP = 1,5 g/g creatinina.

Referências Bibliográficas

- Doenças Profissionais IV. Apostila Curso de Especialização em Medicina do Trabalho, 2010.
- Oga et al. Fundamentos de Toxicologia, 3a. Ed. Ed. Atheneu, 2008.
- World Health Organization. International Agency for Rearch on Cancer, disponível em http://monographs.iarc.fr acesso em 06 de set 2010.