



Toxicologia

Toxicologia Ocupacional

Prof. M.Sc. Yuri Albuquerque

Toxicologia Ocupacional



OBJETIVOS

- Descrever a avaliação dos riscos ocupacionais e os testes toxicológicos para estabelecimento dos níveis aceitáveis de exposição
- Analisar a vigilância da saúde do trabalhador
- Reconhecer os monitoramentos ambiental e biológico para avaliação da exposição
- Quais doenças que estão relacionadas com o ambiente ocupacional e as principais vias de exposição aos agentes tóxicos
- Quais os níveis aceitáveis de exposição e como é feita a avaliação toxicológica de agentes ocupacionais





UNISÃO MIGUEL

Toxicologia Ocupacional



Por que existe a **Toxicologia Ocupacional** – para conhecermos os potenciais danos que todos os agentes no ambiente de trabalho podem oferecer

A **VIGILÂNCIA DA SAÚDE DO TRABALHO** é responsável por:

- ☠ Apontar os riscos
- ☠ Esclarecer sobre os potenciais danos
- ☠ Indicar medidas preventivas para que essa exposição não cause danos à saúde dos indivíduos





Toxicologia Ocupacional



A **toxicologia ocupacional** tem por objetivo preservar a saúde do trabalhador identificando as substâncias químicas e biológicas presentes no local de trabalho, identificação dos quadros agudos e crônicos que esses agentes podem produzir, da definição das condições em que as substâncias podem ser usadas com segurança e da prevenção da absorção de quantidades nocivas dessas substâncias químicas.

Em geral, as exposições ocupacionais que causam doenças nos trabalhadores são as crônicas. Pois, os efeitos de exposições agudas nos ambientes de trabalho são normalmente observados em casos de acidentes, como quando há vazamento de alguma substância, ou no trabalho, em espaços confinados.

A **exposição aguda** é caracterizada pela exposição única ou múltipla, que ocorre em breve período, entre segundos e 1 a 2 dias. Doses agudas, intensas e rapidamente absorvidas de substâncias que, em doses baixas, normalmente podem ser desintoxicadas por mecanismos enzimáticos, talvez ultrapassem a capacidade de desintoxicação do organismo, resultando em toxicidade grave ou fatal



Toxicologia Ocupacional



A mesma quantidade da substância absorvida lentamente pode resultar em baixa toxicidade ou em nenhum efeito tóxico. Esse é o caso da exposição ao cianeto.

Quando a exposição ao cianeto ocorre em pequenas quantidades, a rodanase, uma enzima mitocondrial presente em humanos, transforma-o em tiocianato, que é relativamente atóxico; entretanto a enzima é sobrepugada por doses altas de cianeto, que é absorvido com rapidez, com efeito letal.



Um exemplo de exposição aguda é o vazamento de isocianato de metilo em uma área de alta densidade populacional que ocorreu em 1984, o maior crime da história da indústria de agrotóxicos. Em Bhopal, Índia, cerca de 40 toneladas vazaram de uma fábrica de agrotóxicos, causando a morte de milhares de pessoas e deixando mais de meio milhão de feridos. O agrotóxico entrou na corrente sanguínea das pessoas que o inalaram, causando danos aos olhos, pulmões, cérebro e aos sistemas imunológico, reprodutivo e musculoesquelético, além de danos à saúde mental.



Toxicologia Ocupacional



A **exposição crônica** é caracterizada pela exposição única ou múltipla em um período longo, como, por exemplo, a manipulação repetida de um agente químico.

A exposição a agentes químicos no ambiente, como a de poluentes na água e no ar, frequentemente é **crônica** e resulta em **doença crônica**, como no desastre do metil mercúrio na cidade de Minamata, Japão.

Vazamentos súbitos de substâncias químicas e em grande quantidade podem resultar em exposição massiva da população, com consequências graves ou letais.

A cidade de Minamata, no Japão, foi palco de um grande desastre ambiental. A partir da década de 1930, uma fábrica da região começou a lançar, na baía de Minamata, dejetos contendo mercúrio. **Duas décadas** depois, começaram a aparecer os sinais de contaminação na cidade, primeiro com a morte de peixes, moluscos e aves, e depois com o surgimento de inúmeros casos de manifestações neurológicas em humanos, com uma alta taxa de mortalidade. Logo percebeu-se que se tratava de uma intoxicação por mercúrio, causada pelo consumo de peixes e moluscos contaminados.





As doenças de origem ocupacional podem ser **multifatoriais**, envolvendo fatores pessoais ou outros fatores ambientais que contribuem para o processo da doença.

PRINCIPAIS FORMAS DE CONTAMINAÇÃO

- ☠ Inalação
- ☠ Ingestão
- ☠ Absorção dérmica de substâncias como poluentes atmosféricos
- ☠ Água
- ☠ Solo

A capacidade inerente de uma substância química em provocar danos aos sistemas biológicos é conhecida por **toxicidade**. A **toxicidade** expressa a noção de perigo de uma substância capaz de causar dano a um organismo, afetando seriamente uma função ou causando a morte.

Toxicologia Ocupacional



Em qual situação o efeito deixa de ser nocivo, segundo a National Academy of Sciences, dos Estados Unidos.

☠ Quando, ao ser gerado em uma exposição prolongada, resulta em transtornos da capacidade funcional e/ou da capacidade do organismo em compensar nova sobrecarga;

☠ Quando diminui perceptivelmente a capacidade do organismo de manter sua homeostasia, sejam efeitos reversíveis, sejam irreversíveis;

☠ Quando aumenta a susceptibilidade aos efeitos nocivos de outros fatores ambientais, que podem ser químicos, físicos, biológicos ou sociais.



Toxicologia Ocupacional



O que devemos analisar na toxicologia ocupacional

☠️ A **caracterização da via de exposição** e, principalmente, da **dose**, pois os efeitos de qualquer substância são ligados à dose – a dose é função da concentração, da duração e da frequência da exposição.

☠️ O **tempo** de exposição ao agente agressor e a **agressividade do agente** são algumas variáveis que influenciam o tamanho do risco.

A resposta a um agente tóxico é dependente de fatores associados tanto ao indivíduo exposto quanto à dose. Alguns fatores modificadores:

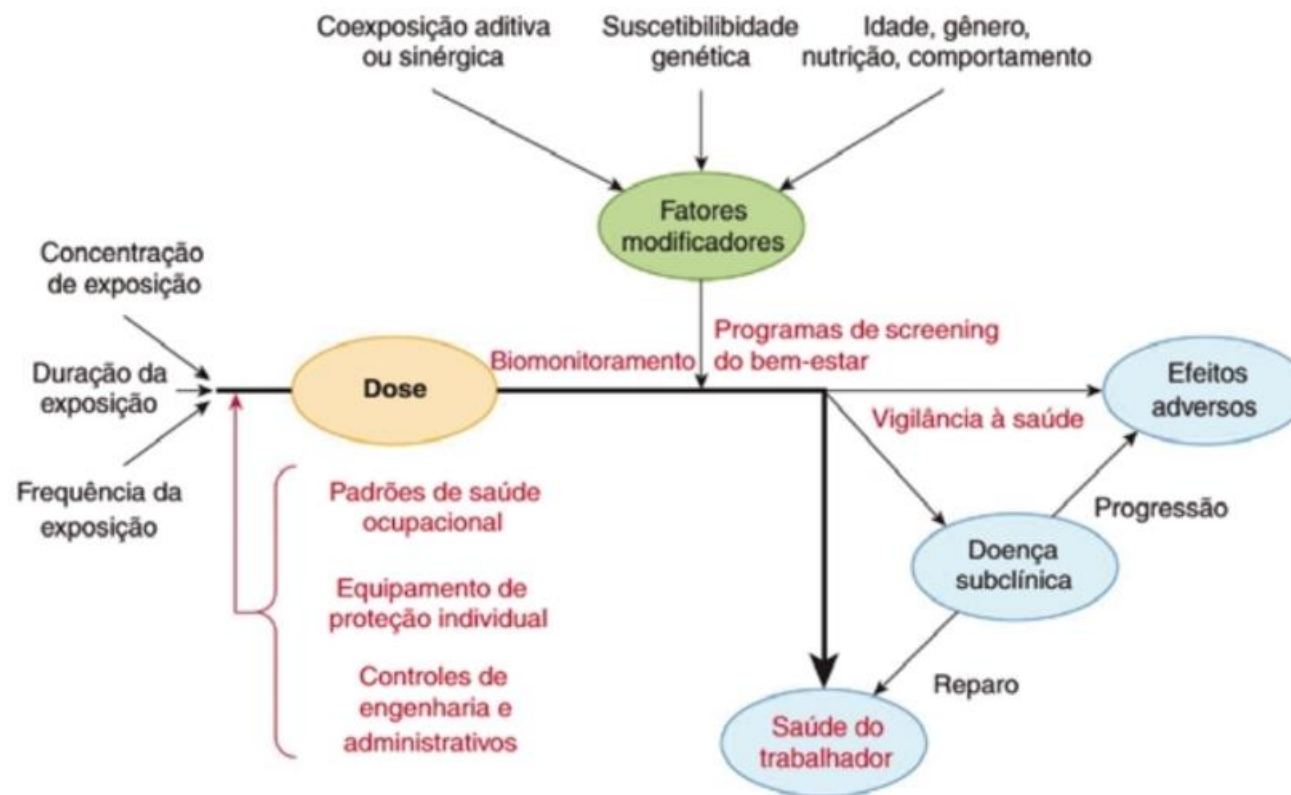
- ☠️ Exposição contemporânea
- ☠️ Susceptibilidade genética
- ☠️ Idade
- ☠️ Gênero
- ☠️ Estado nutricional
- ☠️ Fatores ambientais



Toxicologia Ocupacional



Fluxograma dos caminhos da exposição a um agente tóxico, fatores modificadores e oportunidades para intervenção



Toxicologia Ocupacional



Matriz para avaliação da intensidade de associação entre um toxificante e uma doença ocupacional

	Avaliação da exposição a agentes específicos	Consideração ou controle de fatores de confusão	Evidências da existência de relação dose-resposta	Resultados consistentes de diferentes estudos	Dados clínicos objetivos	Endpoints relacionados à patologia em humanos	Indivíduos ou modelos apropriados
Estudos in vitro							
Estudos em animais							
Testes estimulados em humanos							
Estudos de caso							
Estudos epidemiológicos							

A qualidade dos dados obtidos em cada um dos estudos listados na primeira coluna da matriz deve ser ponderada em função da existência dos critérios mencionados no topo de cada coluna, como segue:

- 0 Nenhuma evidência ou condição não preenchida
- 1 Dados ambíguos ou condição parcialmente preenchida
- 2 Algumas evidências ou condição preenchida em sua maioria
- 3 Claras evidências ou condição preenchida de forma convincente



Toxicologia Ocupacional



Parâmetros para controle da exposição ocupacional a agentes químicos

Valor de IDLH (immediately dangerous to life or health) ou **valor de IPVS** (imediatamente perigoso para vida ou saúde)

Esse parâmetro é o mais importante para a **toxicidade aguda** – ele corresponde à concentração da substância no ar ambiente a partir da qual há risco evidente de morte, de causar efeitos permanentes à saúde, ou de impedir um trabalhador de abandonar uma área contaminada.

☠ A Occupational Safety and Health Administration (OSHA) exige que o trabalhador esteja protegido com reservas de ar, ou **ar mandado**, em um ambiente com concentração do agente químico igual ou superior ao IDLH. A principal preocupação é com substâncias corrosivas, asfixiantes ou com efeitos agudos no Sistema Nervoso Central (SNC).



Toxicologia Ocupacional



Principais Indicadores

Efeitos agudos

☠ **Dose Letal 50 (DL50)** – trata-se da dose de uma substância que leva à morte de metade (50%) dos indivíduos de determinada espécie. Ela representa o perigo imediato de uma substância química, que pode ser administrada por via oral, intravenosa, subcutânea ou intraperitoneal. Os resultados variam de acordo com espécie, idade, sexo do animal e via de introdução, e são expressos miligramas ou gramas por quilogramas de peso (mg/kg ou g/kg).

☠ **Concentração Letal 50 (CL50)** – é utilizada para gases ou vapores inalados, definida para a concentração média da substância no ar ambiente inalada por animais de laboratório, variando de acordo com a espécie do animal e o tempo de exposição. Os resultados são apresentados em miligramas por litro de ar (mg/L), ou ainda ppm, para contaminantes na forma de vapor ou gás, e mg/m³, para material particulado (sólido ou líquido).

Toxicologia Ocupacional



Quadro parâmetros de toxicidade aguda de algumas substâncias

Imediatamente
Perigoso à Vida
ou à Saúde

Substância	CL50 em ppm para ratos, para 4 horas de exposição	CL50 em ppm para camundongos, para 4 horas de exposição	DL50 via oral, ratos em mg/kg	DL 50 via oral, camundongos em mg/kg	IDLH em ppm
Benzeno	13.700	13.200	930	4.920	500
Etanol	32.380	30.000	7.060		3.300
Solução de formaldeído a 35,5% em água	267				20
Monóxido de carbono	1.807				1.200
Gás sulfídrico	444	335			100



Toxicologia Ocupacional



Principais Indicadores

Efeitos crônicos – as doses em que não se observam efeitos são muito importantes para balizar uma exposição segura. Com esse objetivo, são definidos os parâmetros de menores doses em que se observam ou não os efeitos adversos de uma determinada substância química.

☠ **LOAEL** – lowest observed adverse effect level (menor nível de efeito adverso observável), é a menor concentração da substância que causa uma alteração considerada adversa

☠ **NOAEL** – no observed adverse effect level (nenhum nível de efeito adverso observável), é a maior concentração da substância que não causa efeitos adversos observados

☠ **NOEL** – no observed effect level (nenhum nível de efeito observável), é a maior concentração da substância encontrada por observação e/ ou experimentação que não causa alterações fisiopatológicas nos organismos tratados, diferentemente daqueles observados nos con-troles da mesma espécie e cepa, sob as mesmas condições do ensaio.



Toxicologia Ocupacional



Limites de Exposição Ocupacional

Existem limites de exposição para agentes químicos, biológicos e físicos do ambiente de trabalho, que visam à promoção da saúde e à segurança do trabalhador.

Para agentes químicos e biológicos, os limites de exposição ocupacional (LEO) são expressos como níveis aceitáveis de concentração ambiental (OELs, occupational exposure limits) ou como concentração de um toxicante, de seus metabólitos ou de um marcador específico de seus efeitos (BEIs, biological exposure indices).

☠ No Brasil, são denominados limites de tolerância (LTs), sendo definidos como “a concentração ou intensidade máxima ou mínima, relacionada com a natureza e o tempo de exposição ao agente, que não causará danos à saúde do trabalhador, durante a sua vida laboral” (BRASIL, 1978, documento on-line), e estão estabelecidos nos Anexos 11 e 12 da Norma Regulamentadora (NR) 15 do Ministério do Trabalho e Emprego.



Toxicologia Ocupacional



Geralmente, os LEOs podem ser estabelecidos para uma exposição para a jornada inteira ou para exposições curtas. Em relação ao tempo de exposição, existem três tipos de LTs também denominados TLVs (threshold limit values).

☠ **Tempo de valor limiar – média ponderada de tempo (TLV–TWA) ou média ponderada no tempo:** é a concentração média do agente químico que deve ser respeitada nas jornadas de trabalho (8 horas diárias e 40 horas semanais), e geralmente se modifica em função de inúmeras variáveis dos ciclos produtivos e ambientais.

☠ **Valor limiar – limite de exposição a curto prazo (TLV–STEL) ou limites de exposição para curto prazo:** o limite de exposição média ponderada de 15 minutos; não deve ser ultrapassado em momento algum da jornada e é suplementar ao TLV–TWA.

☠ **Valor limiar – teto (TLV–C):** é a concentração máxima que não deve ser excedida em qualquer momento da exposição no trabalho.



Exemplo

Em 1972, para o benzeno, era recomendado TLV-TWA de 25 ppm. A partir de 2001, a recomendação passou a ser de 0,5 ppm, ou seja, um valor 50 vezes menor. O efeito no qual a American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) se baseou para estabelecer esse LEO para o benzeno foi a leucemia; embora o benzeno tenha outros efeitos, notadamente no SNC e no fígado, além de ser um depressor da medula óssea, as concentrações necessárias para esses efeitos são mais elevadas.

Composto	PEL (ppm)
Benzeno	1
Monóxido de carbono	50
Tetracloreto de carbono	10
Clorofórmio	50
Dióxido de nitrogênio	5
Ozônio	0,1
Dióxido de enxofre	5
Tetracloroetileno	100
Tolueono	200
1,1,1-tricloroetano	350
Tricloroetileno	100






Quadro – Exemplos de valores de PELs de alguns poluentes comuns do ar e solventes

Toxicologia Ocupacional



Testes de avaliação da toxicidade

Segundo o Conselho Nacional de Saúde Brasileiro, há cinco tipos de ensaios de toxicidade

-  Toxicidade aguda
-  Subaguda
-  Crônica
-  Teratogênica
-  Embriotoxicidade

Além de estudos especiais, qualquer que seja o período de exposição, os efeitos nocivos podem ser locais ou sistêmicos e, do ponto de vista clínico, agudos ou crônicos



Toxicologia Ocupacional



- ☠ **Estudo de toxicidade subaguda** – determina a DL50/CL50.
- ☠ **Estudo de toxicidade subcrônica** – determina o NOAEL e o LOAEL.
- ☠ **Estudo de toxicidade crônica** – corresponde ao cenário mais próximo da exposição do trabalhador. Determina os efeitos em longo prazo, após exposições cumulativas, prevendo os efeitos carcinogênicos, além de também poder estabelecer a relação dose–resposta, o NOAEL e o LOAEL.

EXEMPLO

Um exemplo crítico para a coleta são as dosagens do ácido mandélico e do ácido fenilglioxílico na urina. O total (soma) da concentração dos dois metabólitos na urina é indicador de exposição tanto ao estireno (CAS 100-42-5) — substância encontrada em indústrias de produção de polímeros plásticos, resinas e fibras de vidro — quanto ao etil-benzeno (CAS 100-41-4) — substância presente na gasolina, que expõe indivíduos que trabalham em postos de combustíveis. No entanto, para monitorar a exposição à primeira substância, a coleta deve ser feita no final da jornada e a amostra deve ter um LBE (limite biológico de exposição) de 400mg/g creatina; já para a segunda substância, a coleta deve ser feita no final da última jornada da semana e a amostra deve ter um LBE de 700mg/g creatinina. A causa disso é a diferença na toxicocinética dos dois agentes em seres humanos.



Toxicologia Ocupacional



EXEMPLO

No caso do chumbo, o efeito crítico se encontra na biossíntese da heme, pois o íon chumbo interfere especificamente na atividade enzimática dessa via metabólica. Em consequência da inibição da enzima delta-ácido-aminolevulínio-dehidrase (δ -ALA-D), o seu substrato (ALA, ácido aminolevulínico) não pode ser transformado em porfobilinogênio, e assim se verifica um aumento da excreção urinária desse substrato. Também a enzima ferroquelatase é inibida, e o íon ferro não é incorporado na molécula de protoporfirina IX, com consequente aumento desse substrato dentro dos eritrócitos. Assim, a determinação do ácido aminolevulínico na urina (ALA-U) e da protoporfirina eritrocitária (EP) permite evidenciar a existência de um efeito crítico do chumbo inorgânico.



Toxicologia Ocupacional



No monitoramento médico, a **vigilância em saúde** é realizada para monitorar possíveis efeitos de determinado agente. É composta de exame clínico e, se necessário, exames complementares, voltados para a detecção precoce do aparecimento de efeitos. Já o **monitoramento biológico da exposição** é realizado por meio de indicadores biológicos específicos, e objetiva verificar se o controle da exposição implantado no ambiente de trabalho é eficaz.



REFERÊNCIAS

- MOREAU, Regina Lúcia de Moraes. **Ciências Farmacêuticas - Toxicologia Analítica**. 2ª edição. Rio de Janeiro, 2015.
- MARCÃO, Renato. **Tóxicos**. 11ª edição. São Paulo, 2016.
- KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange)**. 2ª edição. Porto Alegre, 2012.

DOWNLOAD DO
CONTEÚDO DA AULA

<https://yurialb.github.io>



CONTATOS



E-mail: yuri.albuquerque@outlook.com

