

Eletrônico



Estratégia
CONCURSOS

Aula

Toxicologia p/ concursos - Curso Regular 2017

Professor: Wagner Luiz Heleno Marcus Bertolini

AULA: APRESENTAÇÃO DO CURSO

SUMÁRIO	PÁGINA
1. Saudação e Apresentação do professor	01
2. Apresentação do curso	03
3. Cronograma das Aulas	04
4. Toxicologia. Aspectos iniciais	04
5. Questões resolvidas e comentadas	37

1. SAUDAÇÃO E APRESENTAÇÃO DO PROFESSOR

Olá meus novos amigos,

É com grande satisfação que apresento a vocês este curso de **TOXICOLOGIA PARA CONCURSOS**, projetado especialmente para ajudá-los a serem aprovados no concurso de seus sonhos.

Quero tranquilizá-los quanto ao curso: tenho 100% do curso feito.

Se você conhece algum dos meus cursos sabe que tenho centenas e centenas de questões das bancas mais importantes do país e, principalmente, dos concursos mais recentes.

Já tenho várias aulas gravadas em vídeo (que serão colocadas de acordo com o conteúdo). Ao estudar por um material ruim você estará perdendo tempo. Já aconteceu comigo quando fui um breve concurseiro.

Permitam-me fazer uma breve apresentação de minha trajetória acadêmica e profissional:

- Sou Perito Criminal da Polícia Científica do Estado de São Paulo.
- Professor de editoras voltadas a concursos públicos, ministrando diversos cursos e, em especial, na área de Segurança Pública.
- Graduado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela USP-RP, em 1990;
- Mestre em síntese de complexos bioinorgânicos de Rutênio, com liberação de óxido nítrico, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas USP-RP;

-
- Doutor em farmacotécnica, estudando o efeito de promotores de absorção cutânea visando à terapia fotodinâmica para o câncer de pele, Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela USP-RP;
 - Especialista em espectrometria de massas, pela Faculdade de Química, USP-RP;
 - Professor de Química em ensino Médio e pré-vestibular (Anglo, Objetivo, COC) desde 1992.
 - Professor de Química (Orgânica, Geral, Analítica, Físico-Química e Inorgânica) em cursos de graduação;
 - Professor de Química Farmacêutica, em curso de graduação em Farmácia;
 - Professor de Pós-Graduação em Biotecnologia (controle de produtos e processos biotecnológicos);
 - Analista Químico em indústria farmacêutica, AKZO do Brasil, em São Paulo
 - SP.

Espero poder contribuir com a sua capacitação para este concurso e consiga realizar seu sonho, como eu consegui realizar o meu.

A felicidade em ver meu aluno ser aprovado é muito grande, pois, indiretamente valoriza meu trabalho e nos dá a satisfação de ver que pude ajudar alguém a atingir seus sonhos.

Só para ilustrar: nos últimos concursos diversos alunos que adquiriram meu curso foram aprovados em Perito Criminal de SP; Perito Criminal de Goiás (inclusive, o primeiro colocado foi meu aluno); Papiloscopistas em Goiás e do Distrito Federal; Químicos para o Ministério da Agricultura; diversos cargos em concursos da PETROBRÁS, etc.

E tenho grande orgulho em dizer que meus cursos sempre são muitíssimo bem avaliados pelos meus alunos (geralmente 90 a 95% entre ótimo e excelente).

2. Apresentação do curso

Seguem abaixo comentários acerca do conteúdo e da metodologia do nosso curso:

- Os tópicos são de abordagem compatível com o que é cobrado pela banca.
- Teremos aulas em pdf, com direito a fórum de dúvidas e outros assuntos pertinentes, e todo conteúdo do concurso abordado em vídeo-aulas.
- Meus cursos de Química para diversos concursos foram muito bem avaliados. Inclusive com índice de aprovação de quase 70% dos alunos que prestaram para o cargo de Perito Criminal da PC-SP e que estudaram por ele, além de vários concursandos aprovados em PRIMEIRO lugar em diversos concursos. Fora os que entraram dentro das vagas em excelentes posições.
- As vídeo-aulas serão disponibilizadas, de imediato e gratuitamente dentro deste curso, quando forem gravadas.
- A proposta do curso é facilitar o seu trabalho e reunir toda a teoria e inúmeros exercícios, no que tange aos assuntos do edital, em um só material.
- **Nosso curso será completo (teoria detalhada e muitas questões por aula).**
- Teremos as questões dos últimos concursos e também de diferentes bancas e colocarei várias questões para você resolver e estas estarão resolvidas e comentadas.

Esperamos contribuir muito para que você consiga alcançar seu objetivo (por sinal o objetivo de milhares de brasileiros) que é a aprovação em um concurso público.

Valorize o professor que se dedica para você conseguir seu objetivo, que é o mais importante. Compre seu curso dignamente. Não busque apenas incentivar a pirataria.

3. PROGRAMAÇÃO DO CURSO

AULA	CONTEÚDO ESPECÍFICO	Data
	CURSO REGULAR TOXICOLOGIA	
00	Apresentação do curso. Introdução	05Abr
01	Fases da intoxicação	29abr
02	Classificação	20mai
03	Avaliação toxicológica	01jun
04	Avaliação de risco	18jun

FIQUE ATENTO: como esta é uma aula de apresentação, apenas uma demonstração do curso e metodologia.

4. TOXICOLOGIA

Começamos a aula com uma pergunta: toda substância pode ser considerada um agente tóxico?

E a resposta é: depende das condições de exposição; tempo de exposição; via de absorção; frequência; concentração (dose).

Portanto, é necessário conhecer as condições de uso seguro de substâncias químicas para a saúde humana e ambiental.

Se por um lado toda substância pode ser tóxica, por outro, toda substância pode ser usada de forma segura.

É o que pretendemos ver na aula de hoje.

TOXICOLOGIA

A toxicologia se ocupa da natureza e dos mecanismos das lesões tóxicas e da avaliação quantitativa do espectro das alterações biológicas produzidos pela exposição aos agentes químicos.

É a ciência que tem como objeto de estudo o efeito adverso de substâncias químicas sobre os organismos vivos, com a finalidade principal de prevenir

o aparecimento deste efeito, ou seja, estabelecer o uso seguro destas substâncias químicas.

A toxicologia se apoia, então, em três elementos básicos:

- 1) o agente químico (AQ) capaz de produzir um efeito;
- 2) o sistema biológico (SB) com o qual o AQ irá interagir para produzir o efeito;
- 3) o efeito resultante que deverá ser adverso (ou tóxico) para o SB.



OBJETO DE ESTUDO: agente tóxico e intoxicação.

FINALIDADE: definir limites seguros de exposição. Tem aspecto **preventivo**, pois busca determinar a dose segura de exposição à uma substância.

CURATIVA: Prover o tratamento.

MÉTODOS DE ABORDAGEM: Análises toxicológicas e tratamento específico.

REGULATÓRIO/NORMATIVA: Penalizar legalmente fabricantes, atletas e etc que se utilizem de substâncias químicas de forma indevida.

A) Classificações da TOXICOLOGIA

a) Áreas da Toxicologia, dependendo do campo de atuação:

- **ANALÍTICA:** Detecta o agente tóxico em questão para gerenciamento de risco, diagnóstico, prevenção e tratamento.

- **CLÍNICA OU MÉDICA:** Estudo doença causadas ou relacionadas a substâncias tóxicas. Áreas: Análises laboratoriais e clínicas, diagnóstico das intoxicações, condutas terapêuticas.

Observações clínicas

Sinais e sintomas detectados em humanos e/ou em animais, expostos aguda e cronicamente, a partir dos efeitos de um agente tóxico. Respiratórios, atividade motora, convulsão, reflexos, sinais oculares, gastrointestinais e cardiovasculares, salivação, piloereção, dor, analgesia, tônus muscular, pele, etc.

Objetivo

Conhecer as etapas básicas do tratamento das intoxicações para aplicá-las no atendimento do paciente intoxicado, em ambiente pré-hospitalar e hospitalar.

- **EXPERIMENTAL (pesquisa):** Descobrir o mecanismo capaz de gerar os efeitos nocivos da substância em questão, através de pesquisas, estudos de toxicidade e etc.



b) CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM O CAMPO DE TRABALHO

TOXICOLOGIA AMBIENTAL: estuda os efeitos nocivos causados pela interação de agentes químicos contaminantes do meio ambiente (macroambiente: ar, água, solo) com organismos humanos.

TOXICOLOGIA OCUPACIONAL: estuda os efeitos nocivos causados pela interação de agentes químicos contaminantes no ambiente de trabalho.

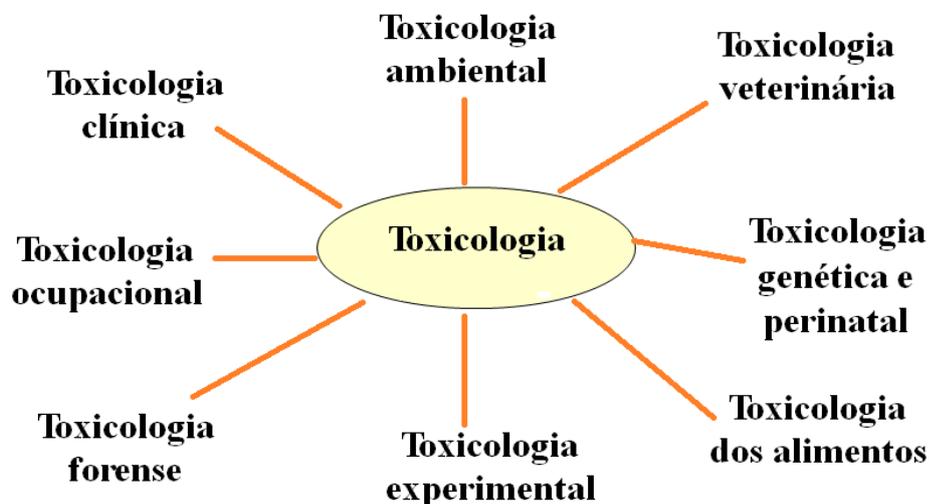
TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS: estuda efeitos nocivos decorrentes da utilização de aditivos e da presença de resíduos de contaminantes em alimentos.

TOXICOLOGIA DE MEDICAMENTOS: estuda os efeitos nocivos produzidos pela interação de medicamentos com o organismo, decorrentes de uso inadequado ou da suscetibilidade individual.

TOXICOLOGIA SOCIAL: estuda os efeitos adversos causados pelo uso de drogas, decorrente da vida em sociedade (utilizadas para fins recreativos, sem utilidade terapêutica).

TOXICOLOGIA FORENSE: Toxicologia com finalidade legal – incide sobre os aspectos médico-legais dos efeitos nocivos das substâncias químicas. Visa fazer o monitoramento terapêutico, monitoramento biológico, dopagem esportiva, diagnóstico laboratorial.

Em resumo:



CONCEITOS BÁSICOS EM TOXICOLOGIA

Toxicidade é a característica de uma molécula química ou composto em produzir uma doença, uma vez que alcança um ponto suscetível dentro ou na superfície do corpo.

TOXINA

Refere-se à substância tóxica produzida por um sistema biológico (plantas, animais, fungos e bactérias).

Segundo alguns autores, é um termo utilizado especificamente para designar substâncias provenientes de animais e plantas, nos quais teriam importantes funções de autodefesa ou de predação.

Muitas vezes isso se verifica na prática. Temos sapos que a produzem como forma de preservação da sua própria vida, por exemplo, quando atacados por cobra (que tentam engolir-los).

DOSE

A quantidade total de substância à qual um organismo é exposto; usualmente a dose implica numa dose de exposição, ou seja, a quantidade total de material que é dado a um organismo por uma via específica de exposição

"Todas as substâncias são venenos, não há uma que não seja. A dose correta é que diferencia um veneno de um remédio." PARACELSUS-1493-1541.

Perigo toxicológico é a probabilidade que a doença pode ser causada através da maneira pela qual esteja sendo utilizada a substância.

Toxicidade Aguda: este termo será empregado no senso médico para significar "de curta duração". Quando aplicada para materiais que podem ser inalados ou absorvidos através da pele, será referida como uma simples

exposição de duração medida em segundos, minutos ou horas. Quando aplicada para materiais que são ingeridos, será referida comumente como uma pequena quantidade ou dose.

Toxicidade Crônica: Este termo será usado em contraste com aguda, e significa de longa duração. Quando aplicada para materiais que podem ser inalados ou absorvidos através da pele, será referida como períodos prolongados ou repetitivos de exposição de duração medida em dias, meses ou anos. Quando aplicada para materiais que são ingeridos, será referida como doses repetitivas com períodos de dias, meses ou anos.

O termo "crônico" não se refere ao grau (mais severo) dos sintomas, mas se importará com a implicação de exposições ou doses que podem ser relativamente perigosas, a não ser quando estendidas ou repetidas após longos períodos de tempo (dias, meses ou anos). Para nossas aulas o termo "crônico" inclui exposições que podem também ser chamadas de "subagudas", como por exemplo algum ponto entre aguda e crônica.

Toxicidade Local: este termo se refere ao ponto de ação de um agente e significa que a ação ocorre no ponto ou área de contato.

O ponto pode ser pele, membranas mucosas, membranas dos olhos, nariz, boca, traqueia, ou qualquer parte ao longo dos sistemas respiratório ou gastrointestinal. A absorção não ocorre necessariamente.

Toxicidade Sistêmica: este termo se refere para um ponto de ação diferente que o ponto de contato e pressupõe que ocorreu absorção. É possível, entretanto, para agentes tóxicos ser absorvidos através de canal (pele, pulmões ou canal gastrointestinal) e produzir manifestações posteriores em um daqueles canais que não são um resultado do contato direto original. Desta maneira é possível para alguns agentes produzir efeitos perigosos em um simples órgão ou tecido como o resultado de ambas as ações "locais e sistêmicas".

Ingestão Diária Aceitável (IDA): quantidade máxima que, ingerida diariamente durante toda a vida, parece não oferecer risco apreciável à saúde, à luz dos conhecimentos atuais.

HOMEOSTASIA: dificuldade de distinção entre efeito adverso (efeito patológico) e a adaptação (efeito fisiológico)

ANTÍDOTO: agente capaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias.

**AGENTE TÓXICO OU INTOXICANTE:
XENOBIÓICO**

Termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo - o termo é também aplicado a substâncias presentes em concentrações muito mais elevadas que o nível normal.

Entidade capaz de causar dano a um sistema biológico alterando seriamente uma função ou levando-o a morte sob certas condições de exposição.

A maioria das substâncias químicas consideradas como agentes tóxicos são substâncias exógenas, referidas como xenobióticos. Entretanto, compostos endógenos, e mesmo elementos essenciais, quando administrados em doses elevadas como, por exemplo, vitamina A e selênio são tóxicos.

CLASSIFICAÇÃO

a) Quanto às características químicas:

É uma classificação feita com base na estrutura química dos principais contaminantes do ambiente de trabalho, com a finalidade de auxiliar aqueles que trabalham com tais agentes.

Exemplos: aminas aromáticas, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos aromáticos, metais, etc.

b) Quanto ao estado físico: sólidos ou líquidos; gases; vapores; partículas ou aerodispersóides

c) Quanto à estabilidade ou reatividade química: explosivo, inflamável, oxidante, radioativo

d) Quanto à ação tóxica: local ou sistêmica

e) Quanto aos efeitos tóxicos: carcinogênicos, neurotóxicos, nefrotóxicos, hepatotóxicos

f) Quanto aos usos: agrotóxicos, solventes, aditivos alimentares

g) Quanto ao mecanismo de toxicidade: anticolinesterásico, metemoglobinizante, entre outros

h) Quanto ao grau de toxicidade: extremamente tóxicos, moderadamente tóxicos, levemente tóxicos, pouco tóxicos.

i) quanto ao seu modo de ação:

-Inespecíficos

- Efeito depende de suas propriedades físico-químicas. EX: ácidos ou bases que são irritantes e corrosivos nos tecidos de contato.

Percebem que por si só a substância já apresenta as propriedades?

Por muito tempo ocorrem os crimes de vitriolagem. Sabe o que é isso? É quando alguém joga ácido sulfúrico em uma pessoa. Os danos costumam ser terríveis, pois, este ácido é um agente muito corrosivo. Veja abaixo alguns casos:



Veja como o ácido age sobre substâncias orgânicas. No caso, açúcar:



Ele exerce uma grande ação desidratante.

Específicos

-Efeito mais seletivo pois atuam em uma "estrutura-alvo" (enzimas, moléculas transportadoras, canais iônicos, ácidos nucleicos, etc).

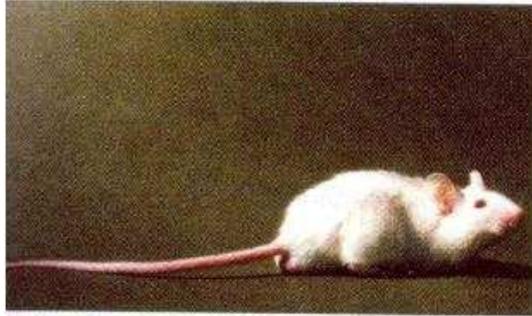
Aqui nós teremos a relação da substancia com uma estrutura, desde que existam fatores que permitam esta interação. Uma substancia não exerce desta classe não exerce sua atividade em TODOS os tecidos. Há a necessidade de haver interações.

Pense num quebra-cabeças. As peças precisam se encaixar. Aqui seria uma ideia semelhante.

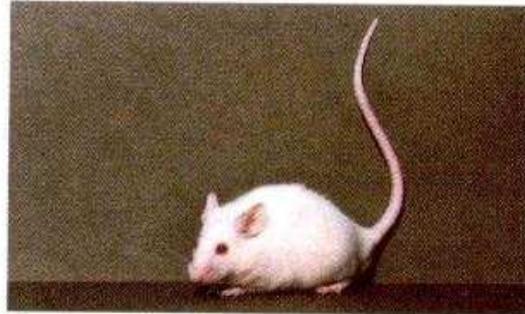
TOXICIDADE

Capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos.

Exemplo: efeito da morfina em camundongos: postura anormal da cauda e das extremidades.



Porte normal



Porte anormal

A toxicidade raramente vai poder ser definida como um evento molecular único; preferentemente envolve uma **cascata de eventos** que se iniciam com a exposição ao toxicante, seguida de distribuição e biotransformação e terminando com interações com macromoléculas e na expressão de um *end point* para o efeito nocivo.

TOXICIDADE

Antes de estudarmos ou classificarmos as substâncias em níveis de toxicidade precisamos saber como determinamos isto. Para tal, iremos precisar definir duas variáveis: dose letal 50 (DL₅₀) e exposição.

DOSE LETAL 50 (DL₅₀)

Dose, obtida estatisticamente, em mg/kg, de uma determinada substância, necessária para matar 50% de uma população de animais.

Percebeu a unidade? Está em mg/kg. O que seria isto? Seria a massa da substância (mg) para cada kg do animal ou ser vivo.

Abaixo temos algumas substâncias e seus respectivos DL₅₀.

AGENTE	DL₅₀ (mg/kg)
Etanol	10.000
Cloreto de sódio	4.000
Sulfato ferroso	1.500
Morfina	900
Estricnina	2
Nicotina	1
Dioxina (TCDD)	0,001
Toxina botulínica	0,00001

Então, perceba que o etanol tem uma baixa toxicidade relativa. O camarada precisa de 10.000 mg/kg para matar metade dos animais.

Então, pensando, teríamos:

10.000mg = 10g.

Uma pessoa de 80kg precisaria de 800g de etanol puro para ter a chance de bater as botas. Pensando na densidade do etanol, que é de 0,8g/mL (800g/L), pense que a pessoa teria que ingerir 1 Litro de etanol 100% puro. Para a nicotina a dose para um indivíduo de 80kg seria de 80g de nicotina. Então, perceba que agora precisamos de muito menos da droga para que esta mate metade da população.

Só por comparação, a nicotina seria 10 vezes mais tóxica do que o etanol. Imagine a dose da toxina botulínica: 0,00001mg/kg.

Para um indivíduo de 80kg necessitaríamos de 0,00080mg para matar metade da população. Então, esta massa é muito pequena e pode ser atingida muito mais facilmente. Assim, concluo que entre beber 1L de álcool puro ou ingerir 80g de nicotina é muito mais "fácil" matar metade da população fornecendo 80 g de nicotina.

Mas, ainda é muito mais fácil matar metade desta população fornecendo uma massa de 0,0008mg de toxina botulínica.

Portanto, vale a representação abaixo:

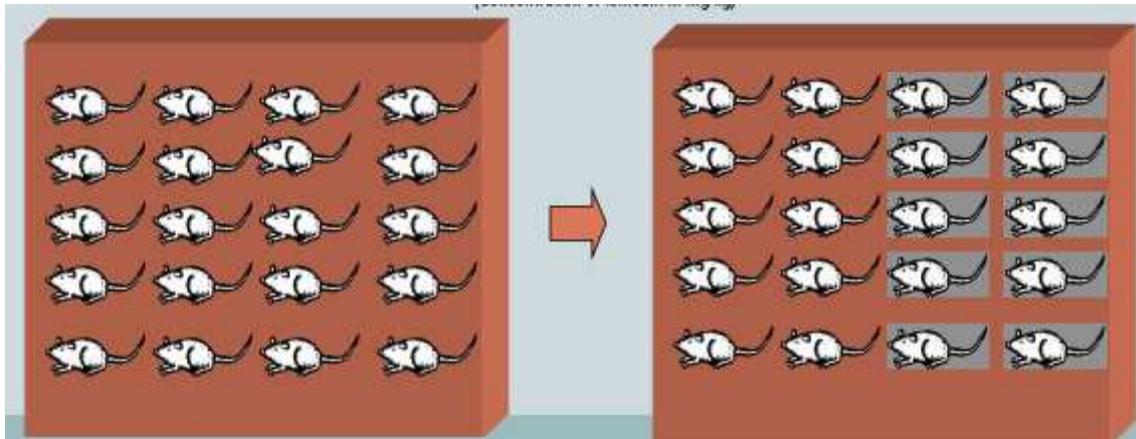
Dose letal (DL_{50})

Concentração Letal a 50% da população



- Uma determinada dose que origina a morte a um organismo denomina-se dose letal.
- Geralmente o efeito tóxico de uma determinada substância num organismo pode ser avaliado pela dose dessa substância que é capaz de provocar a morte de 50% dos indivíduos de uma população-teste, dentro de um período de 14 dias - *Dose Letal (DL_{50})* ou *Concentração Letal (CL_{50})*
- Um **veneno** é uma substância cuja DL_{50} é igual ou inferior a 50mg/Kg de peso corporal.

Veja:



Acima temos a representação da morte de metade da população de ratos. **Saiba interpretar estes dados:** perceba que quanto menor a dose letal, mais perigosa é a substância. Isto porque ao se atingir esta quantidade em 100 indivíduos 50 deles morreriam.

No caso acima, a toxina botulínica é a mais letal, comparando-se os demais parâmetros constantes. Digo isso, pois, este não é o único fator a ser considerado para "matar alguém". É preciso levar em consideração o aspecto exposição.

Por exemplo: mesma a toxina botulínica sendo extremamente tóxica e letal, se eu nunca me expuser a ela não morrerei em função dela.

Ou mais: eu poderia me expor a uma dose muitíssimo menor e ainda assim poderia não morrer. Isso se a exposição ocorresse uma única ou poucas vezes.

Mas se eu me expuser muitas vezes a uma pequena dose eu posso até morrer.

Eu costumo dizer assim para meus alunos:

Se eu tiver um balde e ele precisa ficar cheio de água (no exemplo a água seria o toxicante) para que eu morra isso pode ocorrer em diferentes situações. Vou explicar duas situações extremas. Depois você pode pensar nas demais.

Se minha torneira for de grande calibre e sair muita água por um pequeno intervalo de tempo (alta toxicidade ou alta DL_{50}) o balde se encherá rapidamente. Significa o que? Que posso morrer na primeira exposição.

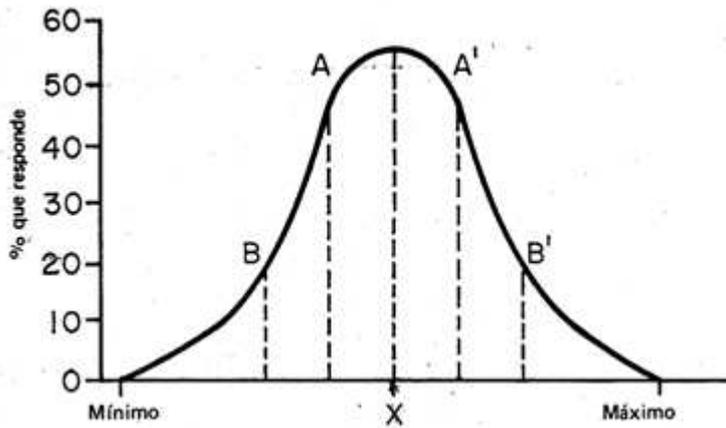
Se minha torneira for de pequeno calibre e sair pouca água por um pequeno intervalo de tempo (pequena toxicidade ou baixa DL_{50}), como se fosse um gotejamento, o balde se encherá muito lentamente. Mas, se encherá, entendeu?

Significa o que? Que posso morrer, mesmo me expondo a pequenas doses, porém me exponho muitas vezes.

Relação dose-resposta ou concentração-resposta:

Descreve a relação entre as características de exposição e o espectro de efeitos tóxicos.

Curva gaussiana teórica e curva sigmoide



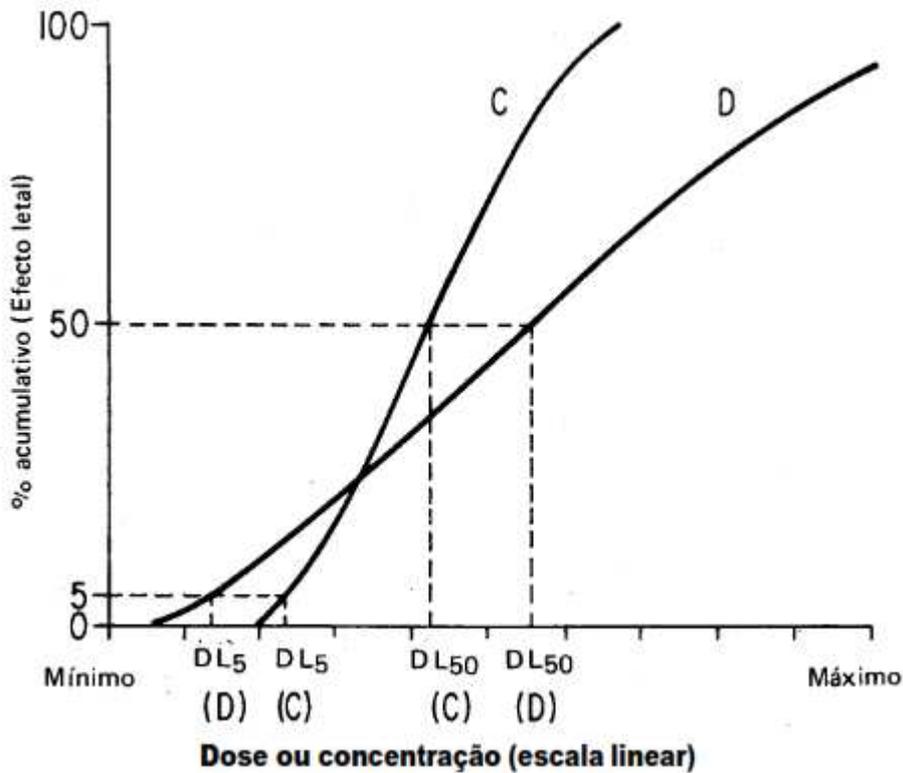
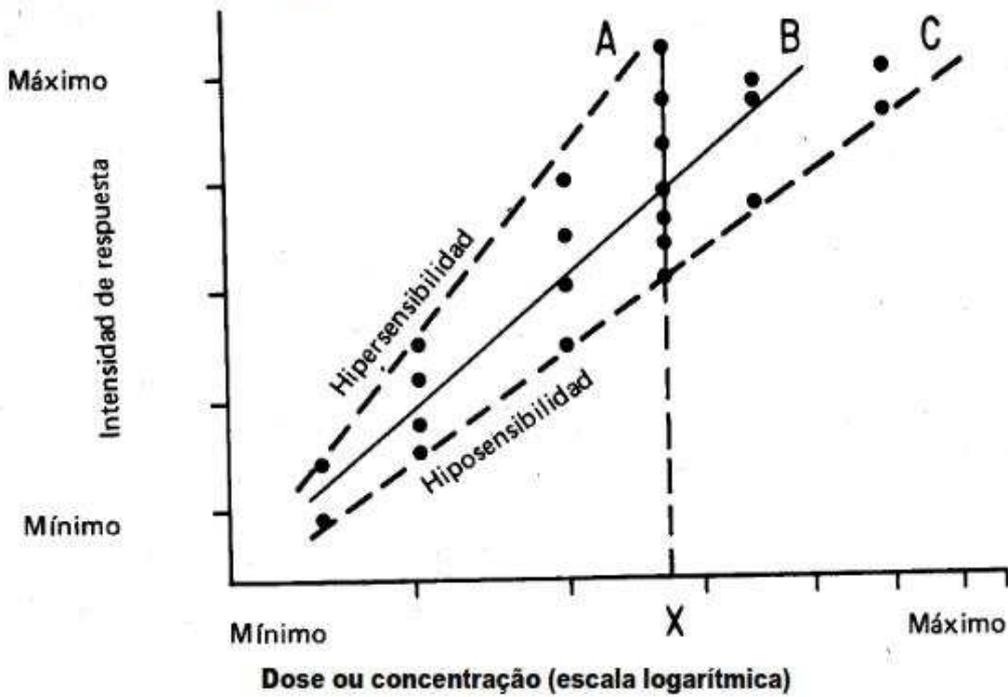
Representação hipotética da relação frequência-resposta através da administração de um agente químico a uma **população uniforme** de espécimes biológicos.

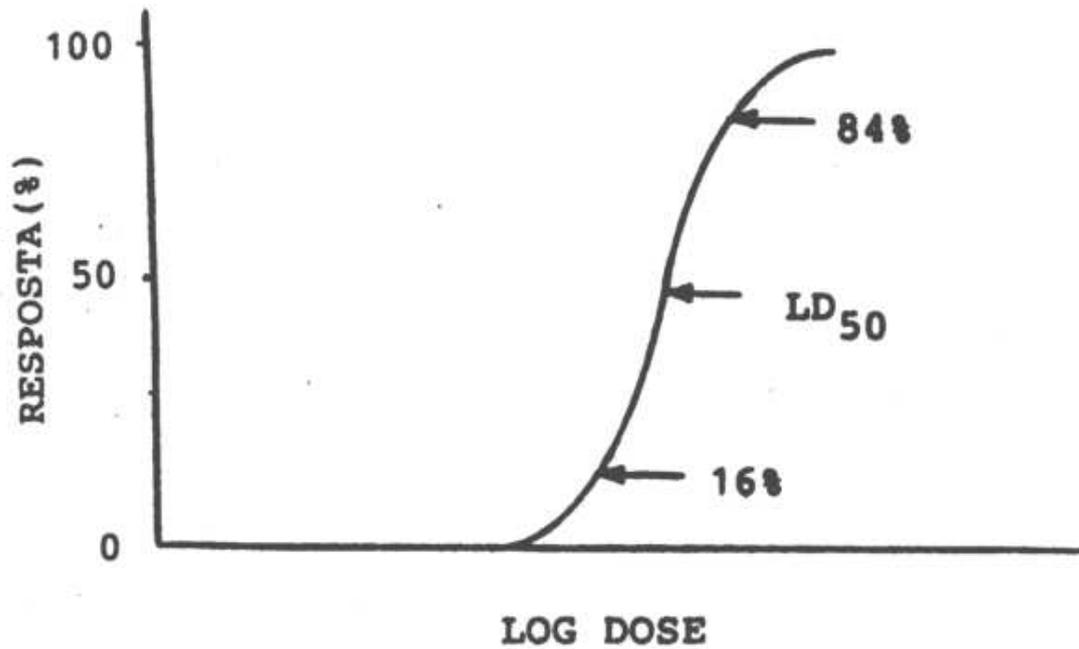
Relação dose-resposta ou concentração-resposta

Mortalidade ou outro efeito tóxico após a exposição a dose/conc. da substância testada.

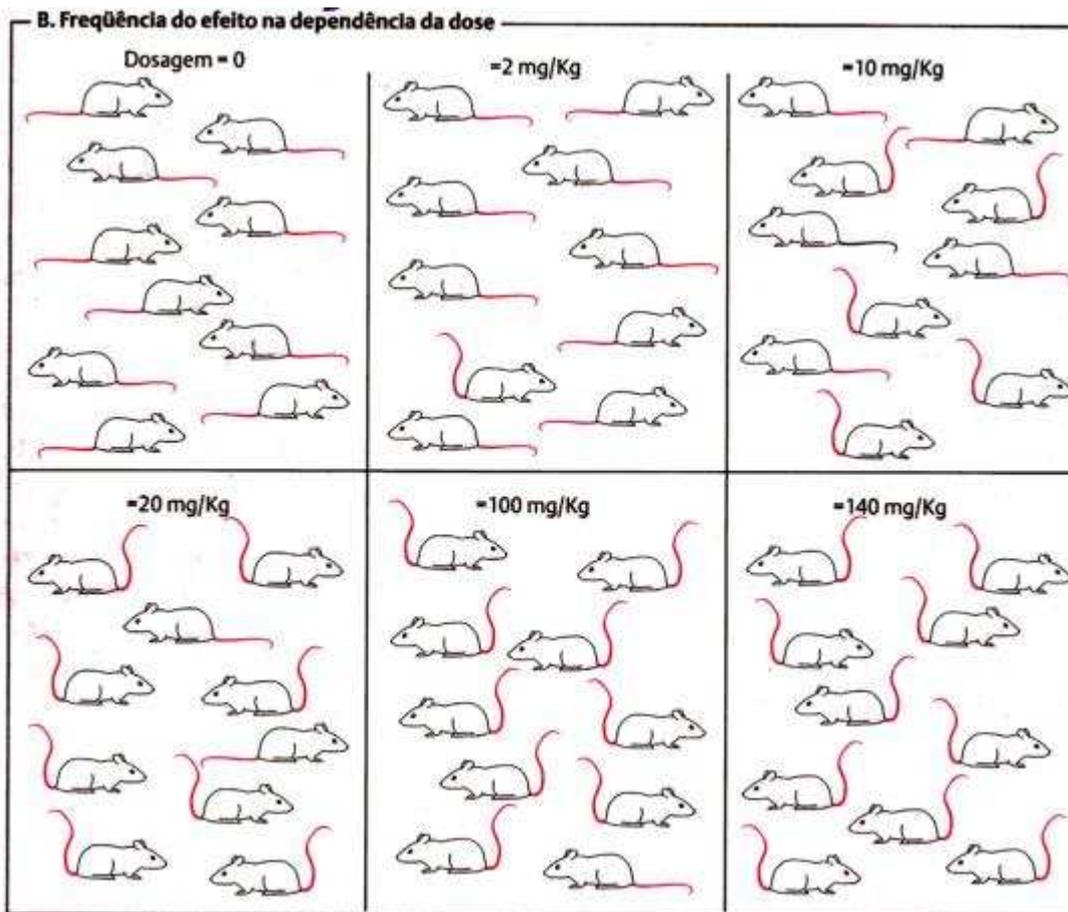
Serve para calcular vários índices:

- DL₅₀ ou CL₅₀,
- Dose ou concentração limite (mínima para produzir uma resposta detectável),
- NOEL (dose em que não se observam efeitos tóxicos).

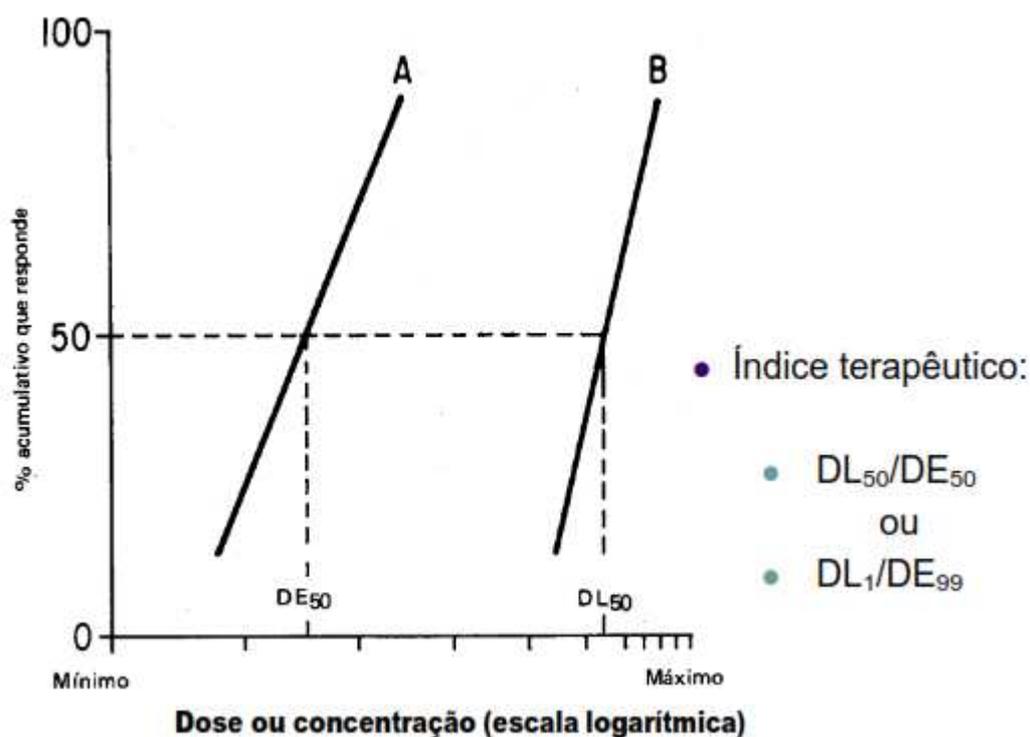
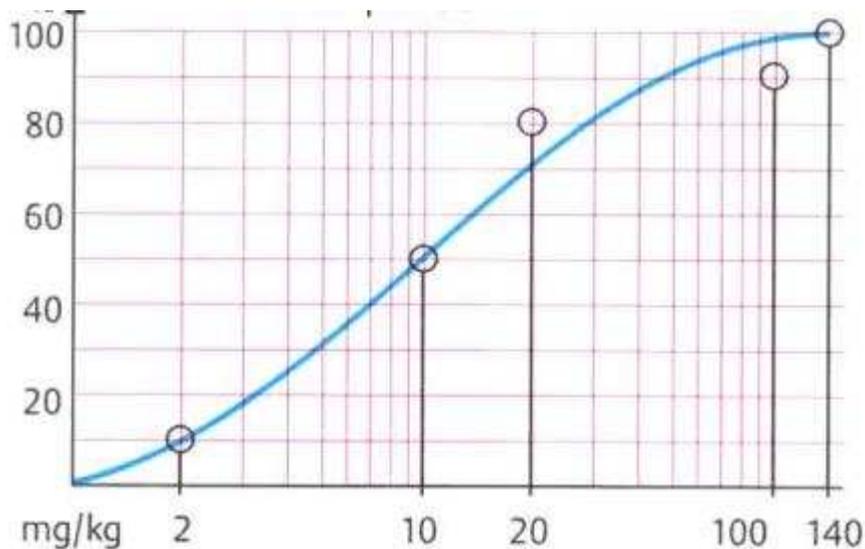




Olho no rabo (cauda) dos ratos, ehehehe:

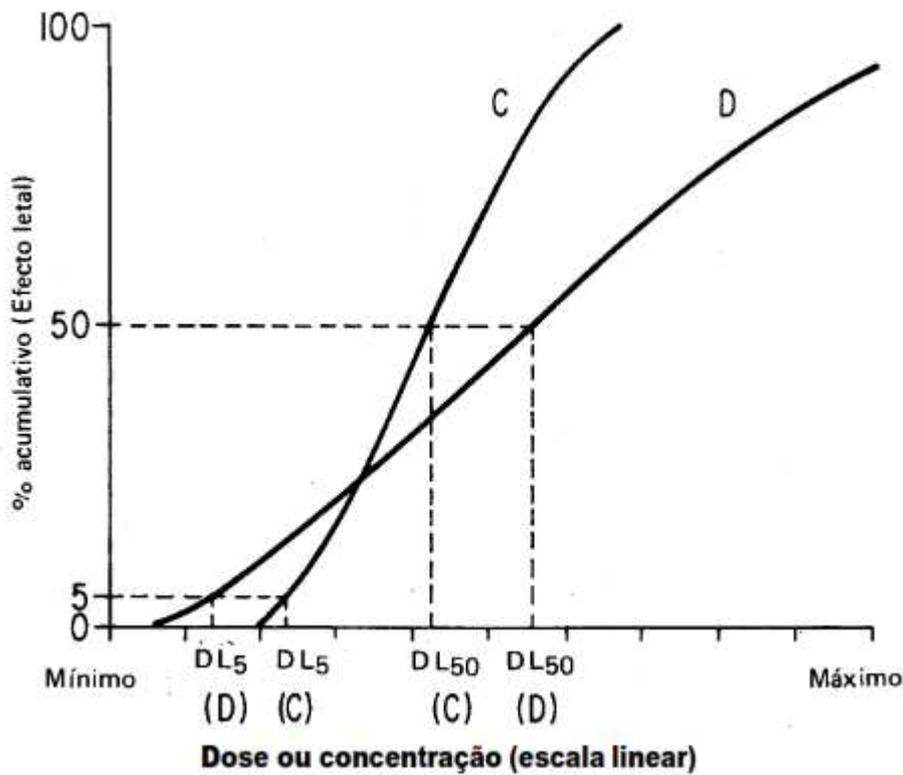


Relação dose-frequência:

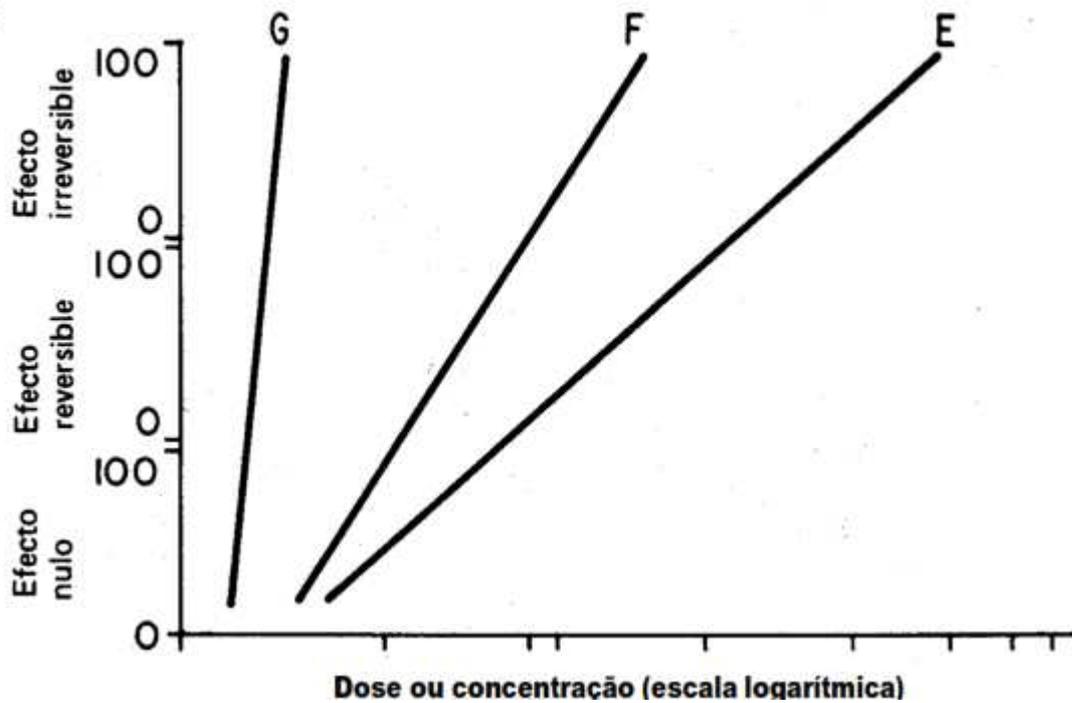


Curvas doses-resposta hipotéticas correspondentes a um medicamento administrado a uma população uniforme de espécimes biológicos.

Curva A representa o efeito terapêutico (por exemplo, anestesia) e curva B o efeito letal.



Curvas doses-resposta hipotéticas para agentes químicos (C e D) administrados a uma população uniforme de espécimes biológicos



Curvas doses-resposta hipotéticas para agentes químicos (G, F e E) administrados a uma população uniforme de espécimes biológicos

Variáveis interferentes da DL ₅₀ relativas aos (às)	
Animais	Espécie, linhagem, idade, sexo, estado nutricional, estados patológicos.
Substâncias	Via, veículo, volume, velocidade de administração.
Instalações	Tipo de gaiola, temperatura ambiente, umidade relativa do ar.
Fatores periódicos	Duração do período de adaptação, ciclo dia e noite, qualidade da ração animal.

Veja um exemplo abaixo, experimental:

Toxicidade aguda oral do carbaril em diferentes animais	
Animais	DL ₅₀ (mg/kg)
Cobaia	280
Camundongo	360-590
Rato	540-720
Coelho	710

DL ₅₀	Condições
Via Oral	Teste de 2 semanas.
Via Dérmica	Teste de 2 semanas. Aplicação no dorso do animal.

CL ₅₀	Condições
Via Respiratória	<p>Curto prazo: ≠ concentrações por 4 horas.</p> <p>Exposições repetidas: exposição diária de 6 horas durante 28 dias.</p> <p>Temperatura: 22 ± 3° C.</p> <p>Substância com diâmetro ≤ 3 μm.</p>

CL ₅₀	
Unidade	
mg/m ³ ou ppm	$\text{mg/m}^3 = \text{ppm} \cdot \text{MM} / 24,45^*$ $\text{ppm} = \text{mg/m}^3 \cdot 24,45^* / \text{MM}$ <p>* Volume (L) de 1g da substância a 25° C em 1 atm.</p>

Classificação de toxicidade*	
Classificação	DL ₅₀ (mg/kg de pc, VO em ratos)
Muito tóxico	menor que 25
Tóxico	de 25 a 200
Nocivo	200 < x ≤ 2000

Contaminantes Ambientais	
Classificação	CL ₅₀ (ppm, 4 horas)
Extremamente tóxicos	x ≤ 50
Altamente tóxicos	50 < x ≤ 100
Moderadamente tóxicos	100 < x ≤ 1000
Pouco tóxicos	1000 < x ≤ 10.000
Praticamente atóxicos	x > 10.000

INTOXICAÇÃO

Processo patológico causado por substâncias químicas endógenas ou exógenas e caracterizado por um desequilíbrio fisiológico, em consequência das alterações bioquímicas no organismo.

É a **manifestação** dos efeitos tóxicos. Evidenciada por sinais e sintomas ou mediante exames laboratoriais.

FASES DA INTOXICAÇÃO

O processo de INTOXICAÇÃO pode ser considerado, para fins didáticos, dividido em quatro fases:

1. Fase de Exposição: É a fase em que as superfícies externa ou interna do organismo entram em contato com o toxicante. Importante considerar nesta fase a via de introdução, a frequência e a duração da exposição, as propriedades físico-químicas, assim como a dose ou a concentração do xenobiótico e a susceptibilidade individual.

2. Fase de Toxicocinética: Inclui todos os processos envolvidos na relação entre a disponibilidade química e a concentração do fármaco nos diferentes tecidos do organismo.

Intervêm nesta fase a absorção, a distribuição, o armazenamento, a biotransformação e a excreção das substâncias químicas. As propriedades físico-químicas dos toxicantes determinam o grau de acesso aos órgãos-alvos, assim como a velocidade de sua eliminação do organismo.

3. Fase de Toxicodinâmica: Compreende a interação entre as moléculas do toxicante e os sítios de ação, específicos ou não, dos órgãos e, conseqüentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático.

4. Fase Clínica: É a fase em que há evidências de sinais e sintomas, ou ainda, alterações patológicas detectáveis mediante provas diagnósticas,

caracterizando os efeitos nocivos provocados pela interação do tóxico com o organismo.



TOXIDADE CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM A DL₅₀

Extremamente tóxica: DL₅₀ < ou = 1 mg/kg

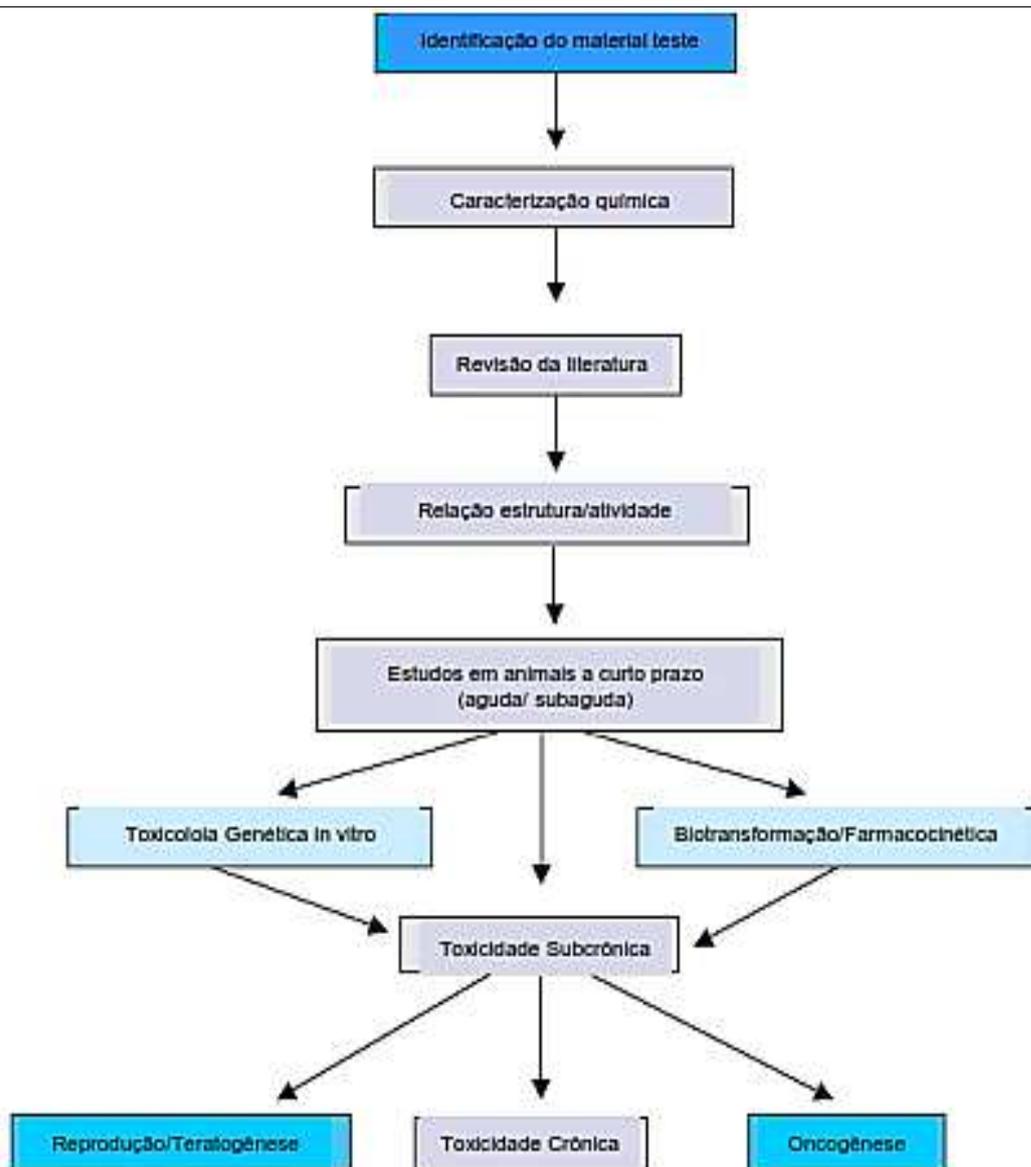
Altamente tóxica: DL₅₀ > 1 a 50 mg/kg

Moderadamente tóxica: DL₅₀ > 50 a 500 mg/kg

Levemente tóxica: DL₅₀ > 0,5 a 5 g/kg

Relativamente não tóxica: DL₅₀ acima de 5 g/kg

Passos da avaliação de toxicidade



Classificação da toxicidade segundo a Comunidade Europeia

<u>Categoria</u>	<u>DL50 oral para ratos (mg/Kg peso corpóreo)</u>
<u>Muito Tóxico</u>	<u>Menor que 25</u>
<u>Tóxico</u>	<u>De 25 a 200</u>
<u>Nocivo</u>	<u>De 200 a 2000</u>

A partir da DL50 é possível estabelecer a dose limite (dose mínima necessária para produzir uma resposta detectável em uma população teste).

CLASSIFICAÇÃO QUANTO A OCORRÊNCIA

Intencionais: suicídio, homicídio, farmacodependência a drogas de abuso, *dopping*

Acidentais: doméstico, ocupacional, farmacodependência a medicamentos

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À INTENSIDADE DOS EFEITOS:

Leve: geralmente é reversível com o término da exposição

Moderada: as lesões podem ser reversíveis e irreversíveis, sem morte ou lesão grave permanente

Grave: há lesão irreversível, podendo levar à morte.

RISCO = TOXIDADE X EXPOSIÇÃO

Termo que traduz a probabilidade estatística de uma substância química provocar efeitos nocivos em condições definidas de exposição.

Exemplo: Substância com alta toxicidade, mas com baixa exposição -> Baixa probabilidade de causar intoxicações.

Mas, podemos ter a situação em que, mesmo tendo baixa toxicidade uma substância pode causar a intoxicação devido às repetitivas exposições.

Probabilidade de que um efeito ou dano seja tolerado por um organismo. Ou seja, que o benefício real trazido pelo uso da substância seja maior do que o risco.



O que é a avaliação do risco?

É um processo sistemático através do qual o perigo, a exposição e o risco são identificados e quantificados

Avaliando os resultados, tal como benefício para a sociedade, ocorre uma tomada de decisão a fim de minimizar o risco ao homem

FATORES QUE INFLUENCIAM A TOXICIDADE:

- a. relacionados ao agente tóxico
- b. relacionados à exposição
- c. inerentes ao organismo
- d. ambientais

Exposição

Leva em consideração a dose, concentração e volume de administração; via, velocidade de administração; duração e frequência da exposição; Tempo de administração; Temperatura.

Já estudamos isto na aula anterior. Mas vamos analisar com mais propriedade estas variáveis.

O Agente

Composição química – pKa , pH, grau de ionização; Características físicas – tamanho da partícula, tipo de formulação, etc.; Presença de impurezas ou contaminantes; Estabilidade e armazenamento do agente; Solubilidade do agente nos fluídos biológicos; Presença de excipientes (adjuvantes, corantes); Tipo de veículo.

O indivíduo

Idade, Sexo; Massa corporal; Presença de patologia orgânica específica; Estado genético – deficiência enzimática, proteica, presença ou ausência de receptores; Estado imunológico; Estado nutricional – dieta alimentar; Estado hormonal – gravidez, menopausa.

INTERAÇÕES de substâncias químicas

TOXICOCINÉTICA

A Toxicocinética permite, com seus parâmetros, avaliar matematicamente os movimentos de agentes tóxicos no organismo. **Podemos citar, como exemplo, a capacidade das substâncias de atravessarem membranas biológicas.**

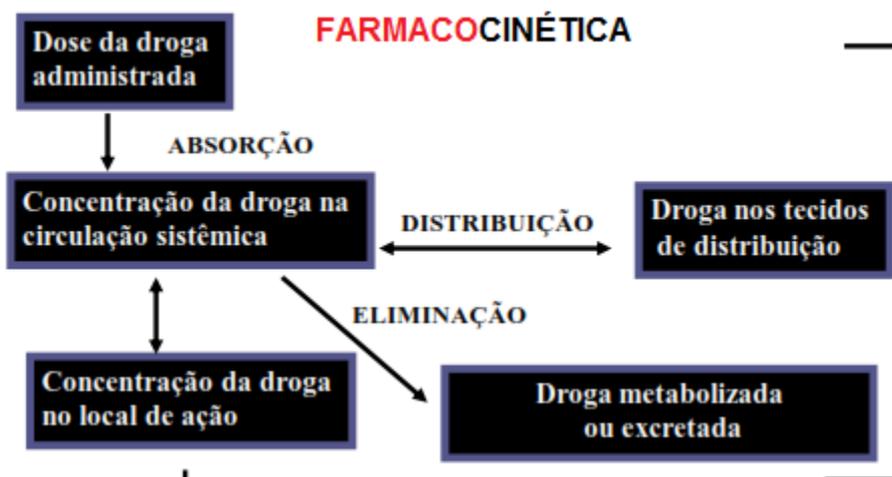
Nessa fase, tem-se a ação do organismo sobre o agente tóxico, procurando diminuir ou impedir a ação nociva da substância sobre ele.

Dela resulta a quantidade de toxicante disponível para interagir com o sítio alvo e, conseqüentemente, exercer a ação tóxica.

A toxicocinética é constituída pelos seguintes passos: absorção, distribuição, biotransformação (metabolismo) e excreção (para você recordar e memorizar: **ADME**).

A movimentação do agente tóxico no organismo, desde a sua entrada até a sua eliminação, envolve a transposição de membranas celulares.

Vamos recordar?

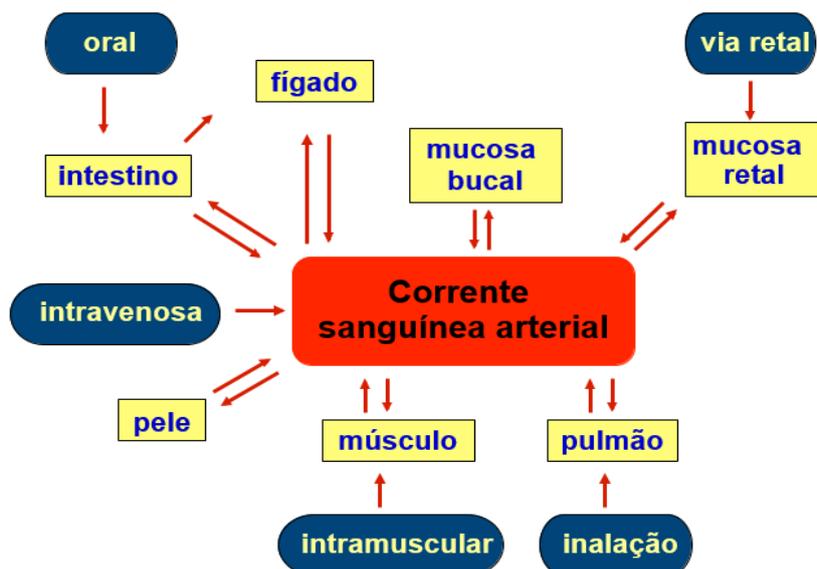


ABSORÇÃO

Para a absorção dos fármacos é necessária a transposição de membrana biológicas. Estas membranas são as do trato gastrointestinal (principal) ou respiratório e vascular. Outras membranas podem estar envolvidas na distribuição dos fármacos no organismo, como as membranas da barreira hematoencefálica.

Então, o passo inicial do processo é a absorção do agente. Isto, para ocorrer deve se dar com a passagem de um meio externo para um meio interno, ou seja, é introduzido no organismo e chegar até a circulação sistêmica.

Veja abaixo as possibilidades de membranas e tecidos que o agente deve "ultrapassar".



A fase farmacocinética de absorção pode ser afetada de forma drástica pela variação das propriedades físico-químicas de um fármaco.

As principais propriedades físico-químicas de uma micromolécula capazes de alterar o perfil farmacoterapêutico são dependentes de sua estrutura química, pois, esta irá influenciar no coeficiente de partição (que expressa a lipofilicidade relativa das moléculas), bem como em seu coeficiente de ionização (expresso pelo valor de pKa, que traduz o grau de contribuição relativa de espécies ionizada e não ionizada).

Outras propriedades também podem influenciar a absorção. Entre estas podemos citar a pressão de vapor; tamanho da partícula; reatividade química; estabilidade química.

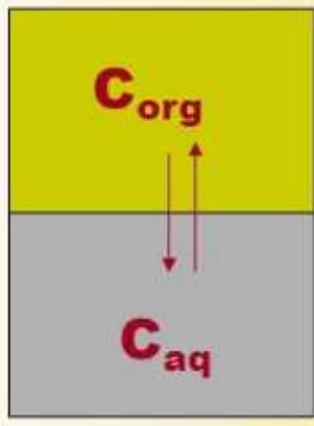
Professor, vamos com calma!!! O que é esta tal lipofilicidade?

É uma grandeza que mede o grau de atração dos fármacos pelos lipídios e pelas regiões hidrofóbicas das macromoléculas.

Como a determinamos?

Na verdade, ela é uma medida de solubilidade relativa de um agente em um solvente lipídico em comparação com sua solubilidade em água. Perceba que nada mais é do que uma relação entre solubilidade do agente em diferentes solventes. Expressamos esta relação pelo log de P. Podemos chamar de COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (logP) de uma substância entre a fase aquosa e fase orgânica.

Suponha que você tenha um meio aquoso e um meio oleoso. Vamos analisar abaixo:



$$K = \frac{C_{org}}{C_{aq}}$$

Então, colocamos uma substância dentro deste sistema e agitamos. Parte dele poderá se dissolver em água e parte dele pode se dissolver em óleo (ou fase orgânica). Determinando quanto se dissolveu em cada uma destas fases, teremos o coeficiente de partição (entendeu? Ele se "parte", se "divide" entre as fases.

Quanto maior o logP maior será a LIPOFILICIDADE.

Lipossolubilidade da substância



Coeficiente de Partição O/A

Barbitúrico	Coeficiente de partição	Porcentagem absorvida
Barbital	0,7	12
Apobarbital	4,9	17
Fenobarbital	4,8	20
Alilbarbital	10,5	23
Butetal	11,7	24
Ciclobarbital	13,9	24
Pentobarbital	28,0	30
Secobarbital	50,7	40
Hexetal	> 100	44

Influência do pH na absorção dos fármacos

Outro fator muito importante é o pH. Vamos ver como isto funciona.

A maioria dos fármacos são ácidos (HA) ou bases fracas (BH⁺) em solução aquosa apresentam-se parcialmente ionizados.

A proporção entre ionizada e não ionizada é determinada pelo pH do local e pelo pK do fármaco.

Lembrando que pK: constante de dissociação, que expressa uma medida da força de interação de um composto com um próton.

Vejamos a análise para um ácido e uma base (orgânicos):

Ácido: HA = não ionizada/ protonizada

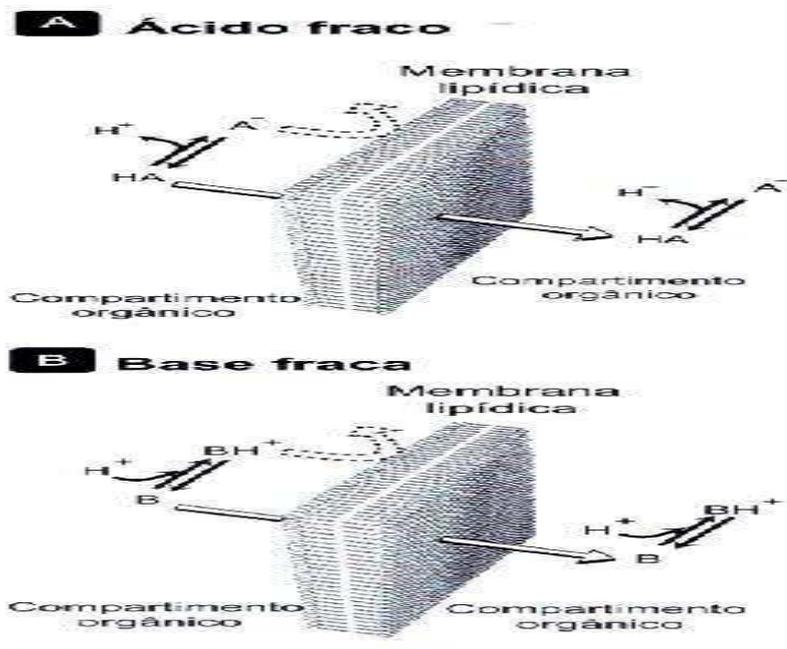
A⁻ = ionizada/ não protonizada

Base: BH⁺ = ionizada/ protonizada

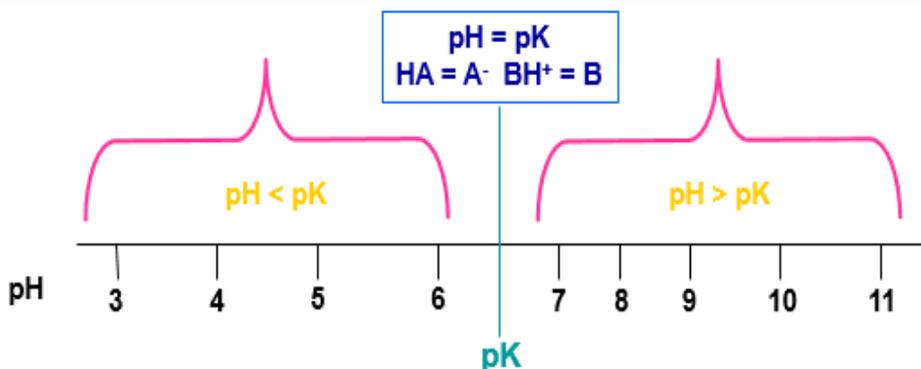
B = não ionizada/não protonizada

A parte não ionizada tem características menos polares e mais lipossolúveis que a parte ionizada. Como as membranas celulares do organismo são lipídicas a parte não ionizada do ácido ou base é facilmente absorvida

Então, visualize:



Então:



pH menor do que o pK: as formas protonizadas HA e BH⁺ predominam (ácidos na forma não ionizada e bases na forma ionizada)

pH maior do que o pK: as formas não protonizadas A⁻ e B⁺ predominam. (ácidos na forma ionizada e bases na forma não ionizada)

Caso você queira determinar alguma relação numérica, pode-se empregar a relação de Henderson-Hasselback.

PARA ÁCIDOS:
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{fármaco ionizado}]}{[\text{fármaco não ionizado}]}$$

Ou

PARA BASES:
$$\text{pH} = \text{pK}_b + \log \frac{[\text{fármaco não ionizado}]}{[\text{fármaco ionizado}]}$$

As drogas podem ser mal absorvidas no intestino quando:

- muito ionizada
- formas não ionizadas não lipossolúveis
- droga instável
- droga insolúvel no pH do conteúdo intestinal.

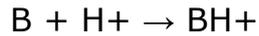
Substâncias químicas utilizadas com fins terapêuticos

- a) Substâncias químicas sem carga (apolar).
- b) Ácidos orgânicos: o pH do meio determina a velocidade de absorção. Se o pH for ácido teremos maior concentração de H⁺. Logo os ácidos orgânicos

estarão na sua forma apolar (menos ionizados, pois, são ácidos fracos. Daí a importância de se entender deslocamento de equilíbrios químicos). Assim, atravessam as barreiras do estômago (melhor absorvidos).

c) Aminas orgânicas (terciárias e quaternárias)

Base fraca:



B (forma molecular)

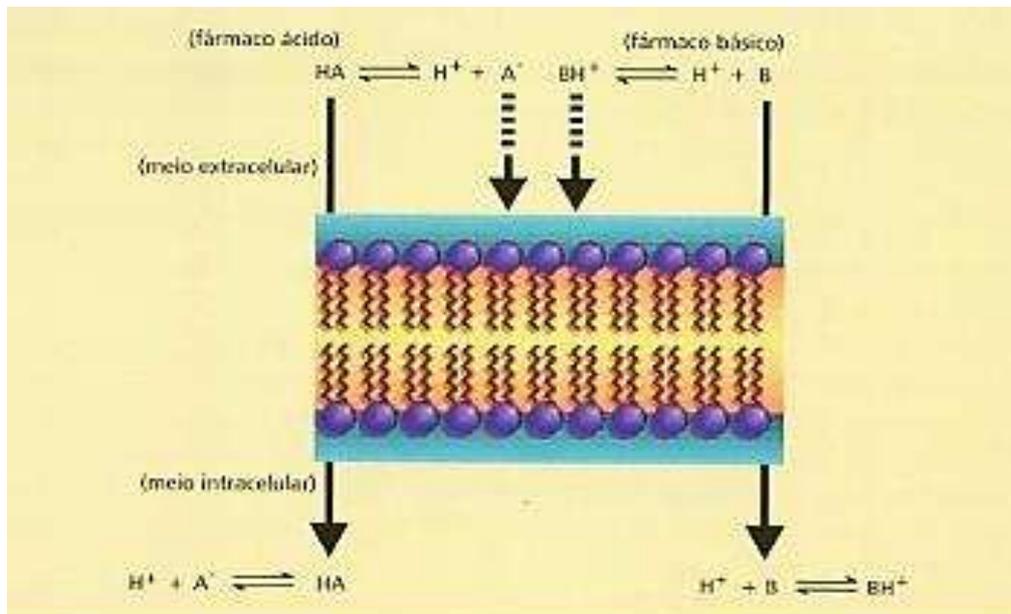
B⁺ (forma protonada)

Se estiver no duodeno teremos um meio com poucos prótons, devido ao pH local: (pH 6,5 – 7,6).

Então, teremos a prevalência de Amina não-protonada e sem carga, resultando em uma configuração apolar, e as moléculas transpõem as barreiras celulares, acarretando maior absorção.

Mas estas no estômago não seriam absorvidas: não ocorre absorção devido a estarem preferencialmente na forma ionizada!!!!

Então, observe a imagem abaixo, para uma dada espécie



Vejamos o pH de alguns compartimentos biológicos:

- Mucosa gástrica – pH = 1

-
- Mucosa intestinal – pH =5
 - Plasma – pH= 7,4.

Memorize as faixas acima, pois, é importante para você raciocinar sobre o estado ionizado ou não de cada espécie química.

Vamos fazer um pequeno teste para treinar.

Vamos considerar o medicamento que tenha o PIROXICAM.

Sabemos que este apresenta $pK_a = 6,3$.

Considere os valores da tabela abaixo e analise o pH e o grau de ionização: lembre-se que quanto maior o grau de ionização menor a absorção.

Tecido	pH	α (%)
Mucosa gástrica	1	0,0005
Mucosa intestinal	5	4,7
Plasma	7,4	92,6
Tecido inflamado	5	4,7

A absorção do agente químico depende de fatores ligados ao agente químico e isto é muito importante. Conhecer as propriedades físico químicas do agente. Pois, dependendo destas o agente pode não ser sequer absorvido.

Imagine tentar administrar uma droga polar, por exemplo, através da pele, na forma de uma solução aquosa. Não será eficaz.

5. QUESTÕES

01. (2011 – CESGRANRIO – Petrobras - Técnico de Enfermagem do Trabalho).

Nas intoxicações por substâncias químicas, a fase representada pela absorção e posterior transformação, distribuição, armazenamento ou eliminação dessas substâncias, não ocorrendo nenhuma interação do poluente com as estruturas do organismo humano, é denominada fase da

- a) exposição.
- b) toxicocinética.
- c) toxicodinâmica.
- d) clínica.
- e) cura.

Resposta: b

FASES DA INTOXICAÇÃO: O processo de INTOXICAÇÃO pode ser desdobrado, para fins didáticos, em quatro fases:

Fase de Exposição: É a fase em que as superfícies externa ou interna do organismo entram em contato com o toxicante. Importante considerar nesta fase a via de introdução, a frequência e a duração da exposição, as propriedades físico-químicas, assim como a dose ou a concentração do xenobiótico e a susceptibilidade individual.

Fase de Toxicocinética: Inclui todos os processos envolvidos na relação entre a disponibilidade química e a concentração do fármaco nos diferentes tecidos do organismo. Intervêm nesta fase a absorção, a distribuição, o armazenamento, a biotransformação e a excreção das substâncias químicas. As propriedades físico-químicas dos toxicantes determinam o grau de acesso aos órgãos-alvos, assim como a velocidade de sua eliminação do organismo.

Fase de Toxicodinâmica: Compreende a interação entre as moléculas do toxicante e os sítios de ação, específicos ou não, dos órgãos e, conseqüentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático.

Fase Clínica: É a fase em que há evidências de sinais e sintomas, ou ainda, alterações patológicas detectáveis mediante provas diagnósticas, caracterizando os efeitos nocivos provocados pela interação do toxicante com o organismo.

02. (2006 – CESGRANRIO – Transpetro - Médico do Trabalho Júnior).

A interação de substância química com moléculas específicas, que causa desde leves desequilíbrios até a morte é denominada:

- a) toxicocinética.
- b) toxicodinâmica.
- c) toxemia.
- d) toxicogênese.
- e) toxicidade.

Resposta B

Fase de Toxicodinâmica: Compreende a interação entre as moléculas do toxicante e os sítios de ação, específicos ou não, dos órgãos e, conseqüentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático.

03. (2014 – IADES – EBSEPH - Técnico em Enfermagem - Saúde do Trabalhador).

O processo da toxicocinética, pelo qual os agentes tóxicos atravessam as membranas e entram na corrente sanguínea, é denominado de

- a) excreção.
- b) distribuição.
- c) biotransformação.
- d) absorção.
- e) ativação metabólica.

Resposta: d

"A absorção pode ser definida como o processo por meio do qual o agente tóxico atravessa as membranas celulares para alcançar a circulação sanguínea."

04. (2014 - INAZ do Pará – BANPARÁ - Médico do Trabalho).

Durante o processo de intoxicação, a fase que corresponde ao comportamento do agente tóxico após o contato com o organismo humano (absorção, distribuição, biotransformação, acumulação e eliminação), chama-se:

- a) Fase de exposição
- b) Fase Toxicodinâmica
- c) Fase Toxicocinética
- d) Efeito tóxico
- e) Fase de Toxicidade

Resposta: c

05. (2010 – CESPE – BRB - Médico do Trabalho).

Considerando os programas de monitorização biológica da exposição humana a agentes químicos, julgue os itens que se seguem.

Para usar um parâmetro biológico como indicador de dose interna, é essencial o conhecimento da toxicocinética do agente químico no organismo humano.

Certo Errado

Resposta: certo

06. (2014 – CESGRANRIO - Banco do Brasil - Médico do Trabalho).

A intoxicação por qualquer agente é constituída pelas seguintes fases: toxicocinética, toxicodinâmica, clínica e de exposição.

A toxicodinâmica representa a fase de

- a) absorção e distribuição do tóxico
- b) absorção, biotransformação e excreção do tóxico

-
- c) aumento da biodisponibilidade do tóxico
 - d) biotransformação do tóxico
 - e) interação das moléculas do tóxico com os sítios de ação

Resposta: E.

- Exposição: Quando o organismo entra em contato com o toxicante, externa ou/e internamente.
- Toxicocinética: Inclui todos os processos envolvidos na relação entre a disponibilidade química e a concentração do fármaco nos diferentes tecidos do organismo. Absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação, excreção.
- Clínica: Sinais e sintomas
- Toxicodinâmica: é o estudo da natureza da ação tóxica exercida por substâncias químicas sobre o sistema biológico, sob o ponto de vista bioquímico e molecular.

07. (2009 – CESPE – FUB - Engenheiro de Segurança do Trabalho).

A toxicologia avalia as lesões causadas no organismo por toxicantes e investiga os mecanismos envolvidos no processo. Procura identificar e quantificar as substâncias tóxicas presentes nos fluidos biológicos e determinar os níveis toleráveis no organismo. Os complexos eventos envolvidos na intoxicação, desde a exposição do organismo ao agente até o aparecimento de sinais e sintomas, podem ser classificados em 4 fases: exposição, toxicocinética, toxicodinâmica e fase clínica. Em conformidade com esse assunto, julgue os próximos itens.

A fase toxicocinética inclui os processos envolvidos na relação entre disponibilidade química e a concentração do fármaco nos diferentes tecidos do organismo. Faz parte dessa fase a biotransformação e a excreção das substâncias químicas.

Certo Errado

Resposta: certo

Fase I – Exposição: corresponde ao contato do agente tóxico com o organismo. Representa a disponibilidade química das substâncias e passíveis de serem introduzidas no organismo.

Fase II – Toxicocinética: consiste no movimento do agente tóxico dentro do organismo. É composta pelos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Todos esses processos envolvem reações mútuas entre o agente tóxico e o organismo, conduzindo à disponibilidade biológica (biodisponibilidade).

Fase III – Toxicodinâmica: corresponde à ação do agente tóxico no organismo. Atingindo o alvo, o toxicante ou o seu produto de biotransformação interage biologicamente causando alterações morfológicas e/ou funcionais, produzindo danos.

Fase IV – Clínica: é caracterizada pelas manifestações clínicas e/ou laboratoriais resultantes da ação tóxica.

08. (2009 – CESPE – FUB - Engenheiro de Segurança do Trabalho).

A toxicologia avalia as lesões causadas no organismo por toxicantes e investiga os mecanismos envolvidos no processo. Procura identificar e quantificar as substâncias tóxicas presentes nos fluidos biológicos e determinar os níveis toleráveis no organismo. Os complexos eventos envolvidos na intoxicação, desde a exposição do organismo ao agente até o aparecimento de sinais e sintomas, podem ser classificados em 4 fases: exposição, toxicocinética, toxicodinâmica e fase clínica. Em conformidade com esse assunto, julgue os próximos itens.

A via de introdução do agente tóxico no organismo, a concentração do xenobiótico e a susceptibilidade individual devem ser considerados na fase de exposição.

Certo Errado

Resposta: certo

Fase de Exposição:

-
- via de introdução
 - duração da exposição
 - intensidade (ou concentração)
 - susceptibilidade individual

09. (2016 – IBFC – EBSERH - Enfermeiro - Saúde do Trabalhador (HUAP-UFF))

Sobre Toxicocinética, analise as afirmativas abaixo, dê valores Verdadeiro (V) ou Falso (F) e assinale a alternativa que apresenta a sequência correta de cima para baixo.

() A fase da absorção consiste na passagem do agente tóxico através das membranas biológicas, alcançando a corrente sanguínea.

() Na fase da absorção, o transporte das substâncias químicas ocorre somente por difusão simples ou passiva.

() Na fase da distribuição, o único local que acumula agente tóxico é a proteína plasmática.

() Conforme o tipo de agente tóxico absorvido, ele pode ser eliminado inalterado ou como produtos de biotransformação.

- a) V,F,V,F
- b) V,V,V,V
- c) F,V,F,V
- d) V,F,F,V
- e) V,V,V,F

Resposta: d

10. (2016 – VUNESP - Prefeitura de Presidente Prudente - SP: Engenheiro de Segurança do Trabalho).

A exposição dos trabalhadores a produtos químicos em sua atividade profissional leva à necessidade de investigar a toxicidade dessas substâncias, assim como a maneira que agem no organismo humano. Essa

é a área de conhecimento de que se ocupa a Toxicologia Industrial, sendo que

a) após uma exposição, as interações entre as substâncias tóxicas e o organismo vivo compreendem duas fases distintas: aquela chamada toxicodinâmica, em que ocorrem os efeitos das substâncias tóxicas no organismo, e a fase toxicocinética, em que se dão os efeitos do organismo nas substâncias tóxicas.

b) a difusão passiva é considerada um mecanismo acessório, de menor importância, que é utilizado raramente pelas substâncias químicas para atravessar as membranas celulares e depende fundamentalmente da espessura da membrana e da área disponível.

c) a metabolização ou biotransformação de uma substância tóxica envolve processos fisiológicos conduzidos por enzimas específicas, aptas a esse tipo de demanda, que normalmente não são mobilizadas pelo organismo.

d) a osmose facilitada consiste em um sistema de transporte mediado por um xenobiótico que tem a capacidade de mover uma molécula através de uma membrana que separe meios com concentrações francamente distintas.

e) um mecanismo cada vez mais aceito como um dos mais comuns da ação tóxica no organismo é a quelatação, que provoca a combinação química de uma estrutura inorgânica com um sal, que está firmemente ligado à estrutura inorgânica.

Resposta: a

Como é uma aula de apresentação não coloquei muitas questões. Mas, teremos uma boa quantidade delas nas aulas.

Hoje paramos por aqui.

Bons estudos.

Prof. Wagner

ESSA LEI TODO MUNDO CONHECE: PIRATARIA É CRIME.

Mas é sempre bom revisar o porquê e como você pode ser prejudicado com essa prática.



1 Professor investe seu tempo para elaborar os cursos e o site os coloca à venda.



2 Pirata divulga ilicitamente (grupos de rateio), utilizando-se do anonimato, nomes falsos ou laranjas (geralmente o pirata se anuncia como formador de "grupos solidários" de rateio que não visam lucro).



3 Pirata cria alunos fake praticando falsidade ideológica, comprando cursos do site em nome de pessoas aleatórias (usando nome, CPF, endereço e telefone de terceiros sem autorização).



4 Pirata compra, muitas vezes, clonando cartões de crédito (por vezes o sistema anti-fraude não consegue identificar o golpe a tempo).



5 Pirata fere os Termos de Uso, adultera as aulas e retira a identificação dos arquivos PDF (justamente porque a atividade é ilegal e ele não quer que seus fakes sejam identificados).



6 Pirata revende as aulas protegidas por direitos autorais, praticando concorrência desleal e em flagrante desrespeito à Lei de Direitos Autorais (Lei 9.610/98).



7 Concurseiro(a) desinformado participa de rateio, achando que nada disso está acontecendo e esperando se tornar servidor público para exigir o cumprimento das leis.



8 O professor que elaborou o curso não ganha nada, o site não recebe nada, e a pessoa que praticou todos os ilícitos anteriores (pirata) fica com o lucro.



Deixando de lado esse mar de sujeira, aproveitamos para agradecer a todos que adquirem os cursos honestamente e permitem que o site continue existindo.