

A laboratory setting featuring a rack of test tubes with various colored liquids (purple, blue, yellow, red, green), several glass flasks containing liquids, and several petri dishes containing small, dark, round pills. The background is a soft blue gradient.

KLS

Toxicologia

Toxicologia

Alyne Graziela Teixeira

© 2016 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente

Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação

Mário Ghio Júnior

Conselho Acadêmico

Dieter S. S. Paiva
Camila Cardoso Rotella
Emanuel Santana
Alberto S. Santana
Lidiane Cristina Vivaldini Olo
Cristiane Lisandra Danna
Danielly Nunes Andrade Noé
Ana Lucia Jankovic Barduchi
Grasiele Aparecida Lourenço
Paulo Heraldo Costa do Valle
Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

Revisor Técnico

Ana Claudia Bensusaski de Paula Zurron

Editoração

Emanuel Santana
Lidiane Cristina Vivaldini Olo
Cristiane Lisandra Danna
André Augusto de Andrade Ramos
Erick Silva Griep
Adilson Braga Fontes
Diogo Ribeiro Garcia
eGTB Editora

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

T266t Teixeira, Alyne Graziela
Toxicologia / Alyne Graziela Teixeira. – Londrina : Editora
e Distribuidora Educacional S.A., 2016.
184 p.

ISBN 9788584826940

1. Toxicologia. I. Título.

CDD 615

2016
Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza
CEP: 86041-100 – Londrina – PR
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

Sumário

Unidade 1 Introdução à toxicologia	7
Seção 1.1 - Fundamentos básicos em toxicologia	9
Seção 1.2 - Toxicocinética e toxicodinâmica	19
Seção 1.3 - Avaliação do risco e da toxicidade	29
Seção 1.4 - Efeitos tóxicos	39
Unidade 2 Toxicologia social e medicamentos	51
Seção 2.1 - Medicamentos sintéticos e fitoterápicos	53
Seção 2.2 - Drogas de abuso	63
Seção 2.3 - Doping no esporte	73
Seção 2.4 - Toxicovigilância e farmacovigilância	83
Unidade 3 Toxicologia ambiental	95
Seção 3.1 - Contaminantes ambientais e domissanitários	97
Seção 3.2 - Contaminantes dos alimentos	107
Seção 3.3 - Plantas ornamentais e animais peçonhentos	117
Seção 3.4 - Monitoramento ambiental e biológico	127
Unidade 4 Toxicologia clínica	139
Seção 4.1 - Prevenção de intoxicações toxicologia clínica	141
Seção 4.2 - Tratamento do paciente intoxicado	151
Seção 4.3 - Análise toxicológica de emergência	161
Seção 4.4 - Serviços de toxicovigilância e análises toxicológicas	171

Palavras do autor

Prezado aluno,

Estamos iniciando a disciplina de *Toxicologia*. Esta é uma área da Farmacologia especializada no estudo dos efeitos adversos das substâncias químicas sobre os organismos, que trabalha com diferentes áreas do conhecimento, como: a toxicodinâmica, a toxicocinética, os efeitos tóxicos e os riscos da toxicidade, os medicamentos sintéticos e os fitoterápicos, as drogas de abuso e a dosagem no esporte. Trabalha, ainda, com a toxicovigilância, os contaminantes ambientais e alimentares: as plantas ornamentais e os animais peçonhentos, os riscos da toxicidade, a importância da prevenção nas intoxicações, a forma como tratar o paciente intoxicado, a análise toxicológica de emergência e a importância da farmacovigilância nas análises toxicológicas.

A Toxicologia trabalha com a ação dos agentes tóxicos e com seu impacto no meio ambiente e na saúde, envolvendo, assim, três elementos básicos:

1 - O agente tóxico ou a substância capaz de interagir com um sistema biológico produzindo uma resposta;

2 - O sistema biológico no qual o agente tóxico interage para produzir o efeito;

3 - A resposta biológica (ou o efeito), que pode ser considerada nociva ao sistema biológico com o qual interage.

Esta disciplina apresenta uma série de conceitos fundamentais para o restante do curso. Portanto, é de grande importância que você, aluno, tenha pleno domínio do conteúdo teórico que será apresentado aqui. O contato com o material da pré-aula é muito importante para que você faça melhor proveito das discussões e resoluções de atividades durante a aula mediada.

As competências a serem desenvolvidas nesta disciplina são conhecer e compreender diversos conceitos e áreas de interesse da Toxicologia, bem como identificar múltiplos agentes tóxicos e o seu impacto ambiental, social e médico, além de ser capaz de interagir com os sistemas de vigilância, propor métodos de avaliação do risco, análise toxicológica, condutas clínicas e estratégias de prevenção. Nesta primeira unidade, conheceremos os princípios básicos da Toxicologia, a toxicocinética e a toxicodinâmica, a avaliação do risco e da toxicidade

e os efeitos tóxicos de substâncias diversas.

Na próxima unidade, conheceremos a Toxicologia Social e Medicamentosa, quando veremos os medicamentos sintéticos e fitoterápicos, drogas de abuso, dopagem no esporte, toxicovigilância e farmacovigilância.

Na unidade seguinte, estudaremos a Toxicologia Ambiental, quando aprenderemos sobre os contaminantes ambientais e domissanitários, os contaminantes dos alimentos, as plantas ornamentais e animais peçonhentos e a avaliação do risco e da toxicidade.

Na última unidade, em contato com a Toxicologia Clínica, você irá entender como acontece a prevenção de intoxicações, o tratamento do paciente intoxicado, a análise toxicológica de emergência, os serviços de toxicovigilância e as análises toxicológicas.

Espero que você faça bom proveito da nossa jornada pela Toxicologia. Ao longo do caminho, você terá acesso a informações interessantes sobre situações que já conhece e também sobre outras, com as quais nunca teve contato.

Bons estudos!

Introdução à Toxicologia

Convite ao estudo

Nesta unidade, vamos trabalhar com o tema fundamentos básicos de Toxicologia, com a toxicocinética e a toxicodinâmica dos agentes tóxicos, e também veremos como avaliar o risco e a toxicidade das substâncias e seus efeitos tóxicos. Vamos abordar a história, os conceitos básicos, as áreas de interesse da Toxicologia, os Centros de Toxicologia no Brasil, o metabolismo dos agentes tóxicos no organismo, a relação dose-resposta, os tipos de testes toxicológicos, as doses letais 50%, toxicidades à sua aguda, subcrônica e crônica.

A competência geral desta disciplina é conhecer diversos conceitos e áreas de interesse da Toxicologia, bem como identificar múltiplos agentes tóxicos e o seu impacto ambiental, social e médico, além de ser capaz de interagir com os sistemas de vigilância, propor métodos de avaliação do risco, análise toxicológica, condutas clínicas e estratégias de prevenção.

Nesta disciplina, os objetivos são entender os conceitos e as áreas de interesse da Toxicologia, identificando os múltiplos agentes tóxicos e o seu impacto ambiental, social e médico. Ainda são objetivos da disciplina, interagir com os sistemas de vigilância em saúde, propondo métodos de avaliação do risco, da análise toxicológica, das condutas e de estratégias de prevenção.

Guilherme tem 2 anos, é um garotinho muito esperto e agitado. Ele adora brincar com seus coleguinhas na escola e, quando chega à sua casa, ainda tem energia para praticar suas artes. Um dia, enquanto sua mãe estava no banho, Guilherme abriu uma gaveta do armário e encontrou um frasquinho de Paracetamol Suspensão Oral com sabor de frutas que lhe chamou a atenção. Curioso que é, resolveu experimentar o “suquinho vermelho” e adorou. Não se

contentando com pouco, tomou todo o frasco. Vamos entender ao longo do livro didático o que pode acontecer diante dessa situação?

Em cada seção desta unidade você vai acompanhar o caso de Guilherme e, com a ajuda da Toxicologia, irá entender a resolução das situações-problema, contando, ainda, com o auxílio de materiais pedagógicos, como: o livro didático, a webaula e as leituras que lhe serão sugeridas.

Preparado? Então, vamos começar. Bons estudos!

Seção 1.1

Fundamentos básicos em Toxicologia

Diálogo aberto

Guilherme é um garotinho muito esperto e, de vez em quando, apronta algumas travessuras. Um dia, enquanto sua mãe estava no banho, ele abriu uma gaveta do armário e encontrou um frasquinho de Paracetamol Suspensão Oral com sabor de frutas que chamou a sua atenção. Curioso que é, resolveu experimentar o “suquinho vermelho” e adorou. Não se contentando com pouco, tomou todo o frasco.

Alguns minutos após ter tomado todo o medicamento, Guilherme começou a sentir náuseas. Percebendo seu mal-estar, sua mãe achou estranho o comportamento do garoto e procurou saber a causa desse sintoma. Assim que ela encontrou o frasco de Paracetamol vazio e jogado no chão da cozinha, teve a certeza da causa daquelas náuseas. Rapidamente, levou o garoto ao hospital para um atendimento de emergência. Durante todo o trajeto até lá, Guilherme teve ânsia de vômito e se sentiu cada vez mais debilitado. Com base nessas informações, como as reações sentidas por Guilherme podem estar relacionadas à intoxicação por Paracetamol? Que providências a mãe de Guilherme deveria tomar imediatamente após o ocorrido?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* vão ajudá-lo a entender as intoxicações medicamentosas e a compreender a solução do problema enfrentado por Guilherme.

Não pode faltar

De forma bem resumida, a Toxicologia poderia ser definida como o estudo dos tóxicos. A palavra “tóxico” vem do grego *toxikon*, que era o produto utilizado nas pontas das flechas com a intenção de matar o inimigo ou de caçar algum animal.

Desde os primórdios da humanidade, os conhecimentos da Toxicologia já eram utilizados, muitas vezes ligados à magia e ao poder. Alguns deles foram registrados e são citados até hoje como importantes fatos históricos da Toxicologia, como

o “Papiro de Ebers”, com 800 produtos ativos catalogados por volta de 1.500 a. C. Além de usos para caça e guerra, os venenos foram também utilizados com finalidade política na Antiguidade. Sócrates (470 – 399 a.C.) foi condenado à morte com ingestão de extrato de cicuta.

O médico grego Dioscorides foi o responsável pela primeira classificação de venenos, como o ópio, a cicuta e o digitális, do reino vegetal, e venenos de cobras e sapos, do reino animal. Além desses, também estavam inclusos o arsênio, o chumbo e o cobre, de origem mineral. Acredita-se ainda que as primeiras experiências toxicológicas foram realizadas por Mitridates (120 – 63 a.C.), e de seus experimentos surgiu o Mithridaticum, um antídoto composto por gordura de víbora e enxofre.

A primeira lei que punia os envenenadores parece ter surgido em Roma por volta do século 82 a.C., devido ao grande volume de casos de envenenamento, que chegaram a tomar proporções epidêmicas. No entanto, as discussões sobre mecanismos de ação dos venenos tiveram a contribuição de Avicena, que costumava indicar a pedra de benzoar como antídoto e preventivo de doenças. Assim como o benzoar, as pedras preciosas eram consideradas excelentes antídotos, e, quanto maior o valor da pedra, maior era o poder curativo atribuído a ela.

Durante a Idade Média, a medicina contribuiu com conhecimentos valiosos para a preparação de extratos terapêuticos, assim como métodos para destilar, sublimar e cristalizar, os quais também foram usados com os venenos. Já no Renascimento, algumas personagens marcaram a história, como a madame Toffana e seus cosméticos à base de arsênio, dentre outras. E, mais uma vez na história, algo teve que ser feito para conter os envenenadores. Dessa vez, foi Luís XIV quem estabeleceu uma comissão com a função de punir quem utilizasse veneno com finalidade criminal.

A partir da afirmação de Paracelsus (1493 – 1541), que dizia que a diferença entre um remédio e um veneno era a dose, a Toxicologia passou a ser encarada com olhares mais científicos, e novos conceitos começaram a ser formados, deixando as “poções mágicas” de lado. Com ajuda da Química, a Toxicologia foi se consolidando e, hoje, ela não se limita a apenas estudar os efeitos tóxicos, mas também os mecanismos de ação das substâncias tóxicas, assim como o reconhecimento, a identificação e a quantificação dos riscos com a finalidade de prevenção. As ideias de Paracelsus foram revolucionárias na época e alguns princípios são válidos até hoje.



Pesquise mais

Para conhecer um pouco mais sobre as ideias de Paracelsus (ou Paracelso), você pode consultar o artigo a seguir. Ainda hoje, suas ideias são consideradas válidas, tendo sido muito importantes para a evolução da Toxicologia.

CORRÊA A. D.; SIQUEIRA-BATISTA R.; QUINTAS L. E. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 347-51, 1997. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n4/2026.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2016.

A Toxicologia é multidisciplinar e, por isso, neste início da disciplina, é necessário que se padronizem alguns termos empregados, conforme apresentados a seguir:



Vocabulário

Agente tóxico, toxicante ou xenobiótico: qualquer substância que provoque dano ao organismo, seja por alterar a função de um de seus órgãos ou por levar à morte. Geralmente, é exógena, ou seja, tem sua origem fora do organismo humano, e xenobiótica, por não se conhecer seu papel fisiológico.

Alvo: local específico do organismo onde a droga ou o fármaco tenha ação e apresente uma resposta biológica, como órgãos, receptores ou moléculas.

Antídoto / Antagonista: qualquer agente que consiga neutralizar ou diminuir os efeitos tóxicos das substâncias. Antídoto se opõe à substância tóxica, ao passo que o antagonista impede que o agente tóxico se ligue ao seu receptor.

Droga: substância modificadora do sistema fisiológico sem propriedade terapêutica.

Efeito tóxico ou adverso: é uma reação indesejada a uma substância com potencial tóxico. É importante enfatizar que os efeitos adversos de medicamentos nem sempre são tóxicos, apenas indesejáveis e toleráveis, que podem surgir durante o tratamento. Já os efeitos tóxicos são de maior gravidade, com chances de levar à morte.

Fármaco: substância com estrutura e função bem definida, com propriedades terapêuticas.

Intoxicação: é a manifestação clínica (sinais e sintomas) dos efeitos nocivos e também evidenciados por exames laboratoriais. É um processo de perda do equilíbrio fisiológico que provoca modificações bioquímicas no organismo.

Risco e segurança: o risco inerente de uma substância é a probabilidade de esta causar efeitos tóxicos, dependendo das condições de exposição.

Do mesmo modo, a toxicidade é um valor relativo, pois nem sempre a substância mais tóxica será a de maior risco. Por exemplo, o tolueno é um solvente carcinogênico, ou seja, se o homem estiver exposto a ele, poderá causar-lhe câncer. Em resumo, o risco dependerá principalmente da forma como a substância tóxica é armazenada e se há uma exposição significativa do homem a ela. Consequentemente, podemos definir segurança como a garantia de que uma substância tóxica não causará danos ao indivíduo em quantidade e forma recomendadas de uso.

Toxicidade: capacidade específica de cada substância em causar danos aos seres vivos. Essa capacidade é relativa, já que uma substância com alta toxicidade pode causar danos em baixas doses, ao passo que outra com baixa toxicidade somente causará efeito tóxico em altas doses. A toxicidade das substâncias é determinada através de testes pré-clínicos, ou seja, com o uso de animais em laboratório. Com base nesses experimentos, torna-se possível extrapolar os efeitos tóxicos para o homem.

Toxina: qualquer substância tóxica proveniente de um organismo vivo – animal, vegetal ou micro-organismo.

Veneno: termo popular que indica uma substância tóxica de origem animal ou vegetal com finalidade de defesa, como os venenos ofídicos (de cobras).



Refleta

“Todo efeito tóxico é indesejável e nocivo, mas nem todos os efeitos indesejáveis são tóxicos”.

Você consegue pensar em alguma situação do seu dia a dia que possa se encaixar nessa frase?

Divisão da Toxicologia

Como dito anteriormente, a Toxicologia é multidisciplinar e por isso abrange várias áreas diferentes que podem ser divididas em: Toxicologia Analítica ou Química, Toxicologia Clínica ou Médica e Toxicologia Experimental.

Toxicologia Analítica: dedica-se a identificar e quantificar o agente toxicante em fluidos do organismo, água, solo, ar, entre outros, a fim de dar um diagnóstico ou mesmo de prevenir as intoxicações. Já na área forense, as análises toxicológicas são realizadas para fins médico-legais, e para isso analisa as amostras provenientes do crime em questão. A Toxicologia Analítica também tem papel fundamental na monitoração

de medicamentos utilizados por tempo prolongado, em especial aqueles de baixo índice terapêutico. Amostras do plasma são coletadas periodicamente e analisadas, a fim de corrigir as doses, se for necessário, e garantir a ausência ou o mínimo risco de intoxicação. A Toxicologia Analítica também está presente nas análises de substâncias químicas do ambiente de trabalho e dos indivíduos expostos a elas, com o objetivo de prevenir intoxicações. Na área esportiva, ela é importante para investigar substâncias proibidas em competições, exame mais conhecido como antidoping.



Exemplificando

O lutador brasileiro Anderson Silva foi pego no exame antidoping no início de 2015, fato que decepcionou os organizadores e os fãs do UFC. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/esporte/ufc-183-anderson-silva-e-pego-em-exame-antidoping>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

Toxicologia Clínica ou Médica: realiza o diagnóstico, indicando o melhor tratamento para a intoxicação detectada. A Toxicologia Clínica trabalha juntamente com a Toxicologia Analítica a fim de identificar os agentes toxicantes através de análises laboratoriais e clínicas.

Toxicologia Experimental: ramo voltado ao estudo dos mecanismos de ação das substâncias tóxicas. Mediante rigorosos testes com animais, os efeitos tóxicos das substâncias são elucidados. Quando os estudos são direcionados às agressões ecológicas causadas por herbicidas, por exemplo, dá-se o nome de **Ecotoxicologia**.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise tudo o que foi discutido até agora. Está claro para você o objetivo da Toxicologia, independentemente da especialidade? Lembra-se de como se faz para diagnosticar, tratar e prevenir as intoxicações? Agora, vamos apresentar as áreas em que você poderá atuar como toxicologista.

Áreas de atuação

O profissional que queira trabalhar com Toxicologia pode atuar em diferentes áreas:

Toxicologia ambiental: estuda os efeitos tóxicos de agentes químicos presentes no ambiente, seja na atmosfera, na água, seja no solo e em alimentos contaminados.

Toxicologia de alimentos: estuda as substâncias tóxicas presentes no alimento de origem natural ou artificial. Os alimentos podem ser naturalmente tóxicos ou

contaminados de forma intencional ou acidental, e podem ainda ser adulterados.

Toxicologia de medicamentos: estuda as reações adversas de medicamentos em doses terapêuticas e as intoxicações acidentais ou intencionais.

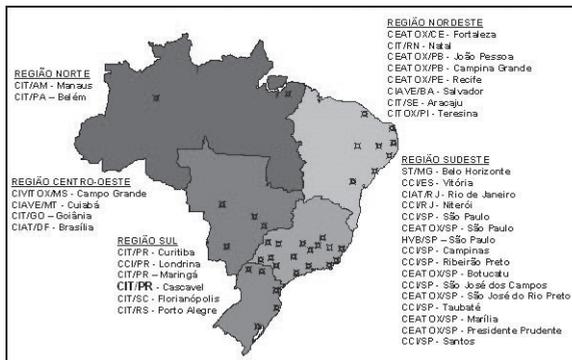
Toxicologia social: estuda os efeitos tóxicos de substâncias psicoativas, como álcool, cocaína e LSD, por exemplo.

Toxicologia ocupacional: estuda as substâncias envolvidas no ambiente de trabalho e avalia a exposição do trabalhador, considerando os limites seguros e observando sinais e sintomas que possa apresentar.

Centros de Toxicologia no Brasil

No Brasil, há vários Centros de Assistência Toxicológica, que prestam atendimento aos mais diversos casos de intoxicação por medicamentos, pesticidas, produtos químico-industriais, dentre outros. Esses centros oferecem serviço gratuito, funcionam 24 horas por dia e contam com um sistema que fornece informações sobre medicamentos e substâncias, bem como suas interações. Estão distribuídos por todo o país e são coordenados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Figura 1.1 | Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica



Fonte: <<http://tc-ead.nutes.ufrj.br/toxicologia/ml.sini.htm>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

O CEATOX de SP, por exemplo, realiza atendimentos ao público em geral e aos profissionais de saúde, fornecendo informações específicas em caso de intoxicações e picadas de animais peçonhentos. Os profissionais desse centro também são treinados para realizar a farmacovigilância dos medicamentos, registrando suas reações adversas que posteriormente serão informadas à Organização Mundial de Saúde. Além dos atendimentos emergenciais, também oferecem atividades educativas, como cursos e palestras para o público em geral e aos profissionais de saúde.

O Hospital Vital Brasil, localizado dentro do Instituto Butantan, é outro exemplo de centro de assistência toxicológica, porém, nesse caso, os atendimentos são direcionados a pacientes picados por animais peçonhentos. Com vasta experiência em atendimentos, ensino e pesquisa, é reconhecido como uma das mais importantes referências em sua área de atuação.



Faça você mesmo

Para complementar seus conhecimentos, leia as reportagens disponíveis no site do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), que abordam os principais riscos da exposição aos agrotóxicos. Disponível em: <<http://sinitox.icict.fiocruz.br/agrot%C3%B3xicos-em-debate>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

Sem medo de errar

Imediatamente após se deparar com a cena do frasco de Paracetamol vazio no chão da cozinha, a mãe de Guilherme decidiu ligar ao Centro de Assistência Toxicológica de sua cidade para obter informações sobre o que fazer. Algumas perguntas foram feitas a ela, como a idade e o peso de Guilherme, o tempo durante o qual ele foi exposto ao produto e quais eram os sintomas apresentados. Após analisar as respostas fornecidas pela mãe, o Centro a informou que o Paracetamol é um produto relativamente seguro, e que seus efeitos tóxicos são raros, porém em altas doses poderia provocar uma intoxicação hepática importante e causar sintomas como os de Guilherme. Assim, as doses de Paracetamol consideradas tóxicas em adultos são de 6 a 7,5 gr., porém a partir de 5gr. por dia, pode causar problemas hepáticos. Em crianças, doses acima de 150 mg/kg de peso já causam intoxicações. Por apresentar uma absorção rápida muito eficiente no trato gastrointestinal, os sintomas de intoxicação por Paracetamol aparecem minutos após sua ingestão.

Voltando ao caso da intoxicação de Guilherme, após fornecer as informações sobre o medicamento, o Centro orientou a mãe a levar o garoto a um pronto atendimento para ser examinado por um médico. No hospital, o médico que atendeu Guilherme solicitou a análise de uma amostra de sangue do garoto e o encaminhou para a realização de uma lavagem gástrica, a fim de diminuir a exposição do menino ao medicamento o mais rápido possível. Em seguida, um antídoto foi administrado em Guilherme para conter a produção de metabólitos tóxicos por seu fígado. No caso de intoxicações por Paracetamol, o antídoto utilizado se chama N-acetilcisteína (fármaco usado como mucolítico, mas também no controle de intoxicações por Paracetamol).



Atenção

Para uma melhor compreensão dos efeitos hepatotóxicos do Paracetamol, leia o artigo disponível em: <<http://rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-4-3.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

Avançando na prática

Diagnóstico Laboratorial da Intoxicação de Guilherme

Descrição da situação-problema

Enquanto Guilherme repousava em sua cama no hospital, seu sangue era analisado pelo laboratório a fim de verificar a dosagem de Paracetamol presente no momento em que ele foi atendido pelo médico. Sua mãe estava preocupada e ansiosa pelo resultado, pois, dependendo da dose de remédio no sangue de Guilherme, ele corria o risco de uma grave intoxicação hepática.



Lembre-se

Em crianças, a ingestão de doses acima de 150 mg/kg de peso já causa intoxicações e pode provocar graves lesões ao fígado.

Resolução da situação-problema

Apesar da grande quantidade de Paracetamol ingerida por Guilherme, essa não foi suficiente para provocar uma intoxicação hepática grave, pois o exame laboratorial detectou um nível razoável do medicamento no sangue do garoto. Após as duas primeiras horas durante as quais Guilherme ficou internado no hospital, mais uma amostra de seu sangue foi coletada e analisada a fim de verificar se o nível de Paracetamol em sua corrente sanguínea estava diminuindo com o passar do tempo. O mesmo procedimento foi realizado após quatro horas desde sua chegada ao hospital. Após todas essas análises, o médico concluiu que o nível plasmático de Paracetamol estava decrescendo e que Guilherme poderia voltar para casa, desde que repousasse e se mantivesse sob os olhares atentos de sua mãe.



Faça você mesmo

Agora, com os conceitos básicos da Toxicologia, faça uma pesquisa de como diagnosticar e tratar intoxicações por outras classes de fármacos, como os antidepressivos.

Faça valer a pena

1. Quais sintomas a seguir fazem parte do quadro clínico das intoxicações por Paracetamol? Indique a alternativa correta:

- I. Febre.
- II. Náuseas.
- III. Dores de cabeça.
- IV. Vômitos.

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) III e IV.
- d) II e IV.
- e) I e IV.

2. Complete as lacunas: Os Centros de Assistência Toxicológica prestam atendimento ____ horas por dia durante ____ dias da semana. O papel desses Centros é fornecer _____ que possam ajudar as pessoas intoxicadas e orientá-las a procurar por _____.

De acordo com a afirmativa acima, qual a alternativa correta?

- a) 8, 5, medicamentos, atendimento médico.
- b) 24, 5, informações, acompanhamento psicológico.
- c) 24, 7, informações, atendimento médico.
- d) 12, 7, medicamentos, acompanhamento psicológico.
- e) 12, 5, informações, atendimento médico.

3. Um toxicologista trabalha realizando análises de amostras provenientes do departamento de Polícia Científica. Sua função é identificar substâncias que possam ajudar a solucionar crimes. Em que divisão da Toxicologia ele atua?

- a) Analítica.
- b) Clínica.
- c) Experimental.
- d) Médica.
- e) Ecotoxicologia.

Seção 1.2

Toxicocinética e toxicodinâmica

Diálogo aberto

Assim como Guilherme, sua mãe é muito curiosa. A intoxicação do garoto despertou não só sua preocupação, como também sua curiosidade em saber mais sobre o que uma intoxicação pode causar e como as toxinas são processadas e eliminadas do nosso corpo.

Maria tem 30 anos e sua principal atividade é cuidar de seu filho, Guilherme. Antes de ser mãe, ela estudou Nutrição, porém não concluiu seus estudos. Como teve uma disciplina voltada ao estudo de intoxicação alimentar, ela já tem uma noção dos termos utilizados pela Toxicologia, o que torna mais fácil sua busca por respostas. Motivada pela curiosidade, iniciou sua busca pela internet, procurando informações que pudessem ser úteis e confiáveis. Encontrou alguns sites e artigos interessantes que abordavam temas como a toxicocinética e a toxicodinâmica, ambas discutidas nesta seção, as quais serão fundamentais para o entendimento de como a intoxicação se processa dentro do nosso organismo, desde a absorção até a excreção dos agentes tóxicos.

Não pode faltar

Para entender o processo de intoxicação humana, é necessário conhecer a interação entre a substância tóxica e o organismo. Para isso, vamos apresentar os diversos processos fisiopatológicos relacionados à intoxicação.

Toxicocinética

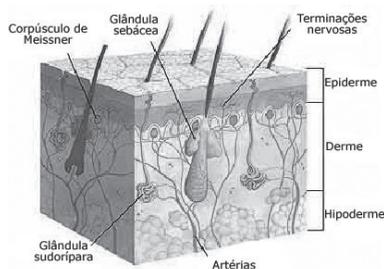
A toxicocinética compreende os mecanismos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção em função do tempo.

Absorção: é o processo da passagem da substância tóxica pelas membranas

celulares até atingir a corrente sanguínea. As principais vias de exposição dos toxicantes são a dérmica, a oral e a respiratória.

Absorção dérmica: a pele é constituída por três camadas: a epiderme (mais externa), a derme (intermediária) e a hipoderme (mais interna). O primeiro contato do toxicante com a pele é pela epiderme. Apesar de relativamente impermeável, ela permite que um grande número de toxicantes atravesse suas camadas e atinja a corrente sanguínea. Algumas substâncias causam efeitos locais, danificando a epiderme, como ácidos e bases. No entanto, esses toxicantes podem ter a atividade estendida mais profundamente e, conseqüentemente, promover efeitos sistêmicos.

Figura 1.2 | Camadas da pele



FONTE: <<http://www.infoescola.com/wp-content/uploads/2010/03/camadas-da-pele.jpg>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

Absorção pela via respiratória: antes de atingir a corrente sanguínea, as substâncias tóxicas atravessam as fossas nasais, faringe, laringe, brônquios, traqueia e, por fim, os alvéolos pulmonares.

Antes de serem distribuídas aos tecidos, as moléculas dos gases se difundem para o sangue, para então iniciar um processo de equilíbrio dinâmico entre as moléculas. O equilíbrio é rapidamente estabelecido com substâncias pouco solúveis, ou seja, as substâncias com alto coeficiente de partição. Coeficiente de partição é a relação entre a solubilidade entre os dois meios, sangue e ar, e é específica para cada gás. Durante o equilíbrio, a quantidade de gás que passa do sangue para o alvéolo é a mesma daquela que passa do alvéolo para o sangue. As substâncias com alto coeficiente de partição passam facilmente do sangue para o ar, enquanto as substâncias com baixo coeficiente de partição fluem com mais facilidade do ar para o sangue. Alguns fatores podem influenciar o fluxo das substâncias conforme o coeficiente de partição. O aumento da frequência respiratória estimula a absorção de substâncias com alto coeficiente de partição, como o clorofórmio, enquanto o aumento da circulação aumenta a absorção das substâncias com baixo coeficiente de partição, como o etileno.

Absorção oral: a absorção das substâncias pode ocorrer no estômago ou no intestino e é dependente do pH, assim como da irrigação sanguínea local e das propriedades físico-químicas dos toxicantes. Em relação ao coeficiente de partição

óleo/água (relação das concentrações da substância em óleo e em água), as substâncias com maior coeficiente, ou seja, mais apolares ou mesmo lipossolúveis, são mais facilmente absorvidas. Já aquelas com baixo coeficiente de partição, ou seja, polares, ou ainda hidrossolúveis, são pouco absorvidas. Além do pH, o pKa (constante logarítmica que mede a força de um ácido em solução) é outro valor importante quando se fala em absorção via oral. Podemos usar o exemplo do ácido benzoico para explicarmos como isso acontece. Por ter um pKa=4,0, esse ácido se ioniza em pH alcalino. Ao contrário da anilina, que é uma substância de pKa=5,0, e razão pela qual se ioniza em pH ácido. Quando as moléculas não se ionizam, elas são mais bem absorvidas, portanto, no caso do ácido benzoico, elas serão mais absorvidas em meio ácido e as da anilina em meio alcalino. A alimentação é um fator determinante para a absorção de substâncias no trato gastrointestinal. O leite pode alterar a absorção de metais como o chumbo, por exemplo. Além disso, os alimentos podem alterar o tempo de esvaziamento gástrico e a motilidade gastrointestinal e influenciar na velocidade e na quantidade de substâncias absorvidas.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você como ocorre a absorção de substâncias pelo organismo? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora vamos detalhar os processos de distribuição, biotransformação e excreção.

Distribuição: o transporte das substâncias no nosso corpo é feito pelo sangue e pela linfa, e alguns fatores podem sofrer interferência, como a ligação à proteína plasmática, diferenças de pH locais e coeficiente de partição O/A das substâncias. Em órgãos como coração, cérebro e fígado, que são altamente irrigados e, por isso, recebem maior volume de fluidos, o equilíbrio da distribuição é alcançado mais facilmente. Já em órgãos como ossos, unhas, dentes e tecido adiposo, o processo é mais lento.

As substâncias de caráter lipofílico, como alguns anestésicos, possuem afinidade pelo tecido adiposo, característica que pode afetar sua distribuição ao sistema nervoso central.



Refleta

Como dito anteriormente, para serem mais bem absorvidas, as substâncias devem estar em seu estado molecular lipossolúvel. E para serem mais bem distribuídas, elas devem estar da mesma forma e não ligadas às proteínas plasmáticas.



Exemplificando

30 dias após ocorrer uma intoxicação por chumbo, esse metal estará depositado nos ossos em grande quantidade (90%) e será liberado lentamente, conforme a concentração plasmática diminui. Essa intoxicação pode durar muito tempo, pois sua meia-vida de eliminação é de 20 a 30 anos.

As proteínas do sangue se ligam a muitas substâncias, e enquanto estiverem ligadas às proteínas plasmáticas, estarão inativas e incapazes de atravessar as membranas celulares. Nessas ligações, que são fracas, estão presentes forças do tipo dipolo-dipolo e de van der Waals. Quando duas substâncias competem pelo mesmo local de ligação das proteínas plasmáticas, ambas não se ligarão, e, com isso, a quantidade de suas moléculas livres aumentará e conseqüentemente aumentarão seus efeitos terapêuticos e tóxicos.

Biotransformação: são reações realizadas pelo organismo com a finalidade de tornar substâncias pouco polares (lipossolúveis) em mais polares (hidrossolúveis) por meio de enzimas. Mas por que transformar substâncias pouco polares em mais polares? Essa pergunta pode ser facilmente respondida se você se recordar de que para serem mais absorvidas as substâncias devem estar em sua forma molecular, ou menos polar. E, por esse motivo, elas tendem a se acumular no organismo. Se essas substâncias não estiverem em sua forma molecular, elas não serão absorvidas e terão mais facilidade para serem eliminadas. Eis a razão pela qual o corpo transforma a estrutura dessas substâncias, e para isso ele dispõe de várias reações, as quais serão apresentadas a seguir.

Tipos de reações: são classificadas reações de fase I e II. As reações de fase I são aquelas em que as substâncias são transformadas em estruturas mais polares. Fazem parte dessa fase as reações de oxidação, redução e hidrólise.

Já nas reações de fase II, alguns cofatores são inseridos às moléculas provenientes das reações de fase I. Nessa fase, ocorrem as reações de glicuronidação, sulfatação, acetilação, metilação, conjugação com a glutatona e com aminoácidos. Por meio dessas reações formam-se compostos altamente polarizados e hidrossolúveis que são prontamente excretados pelos rins.

Excreção: esse processo pode se dar por diferentes vias, porém as mais significativas são a urinária, a fecal e a pulmonar.

Excreção renal: para a formação da urina e a excreção de substâncias, três processos estão envolvidos: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.

Durante a filtração glomerular, todos os elementos do sangue atravessam os capilares, exceto algumas estruturas grandes, como aquelas substâncias ligadas às

proteínas plasmáticas, que, conseqüentemente, permanecem no organismo por mais tempo.

Após a filtração, as moléculas hidrossolúveis são eliminadas com a urina, enquanto as lipossolúveis são reabsorvidas pelo túbulo proximal, voltando à circulação sistêmica.

Excreção pelo trato digestivo: as substâncias tóxicas que não são absorvidas pelo organismo são excretadas pelas fezes. E, com a finalidade de prevenir intoxicação por essas substâncias, o organismo faz uso de um recurso chamado Efeito de Primeira Passagem. Através desse mecanismo, as substâncias absorvidas pelo intestino são encaminhadas para o fígado antes de alcançarem a circulação sistêmica.

Excreção pelos pulmões: gases e vapores são eliminados por esta via. Substâncias altamente solúveis no sangue são eliminadas lentamente pelo pulmão, enquanto as de menor solubilidade são rapidamente eliminadas. O gás etileno, por exemplo, é pouco solúvel no plasma e, por isso, é facilmente excretado pelo pulmão, ao passo que o clorofórmio, por ser mais solúvel no sangue, leva mais tempo para ser eliminado. Se aumentarmos a circulação sanguínea, conseguiremos uma maior eliminação de substâncias pouco solúveis, e se aumentarmos a respiração, eliminaremos com mais rapidez as substâncias altamente solúveis no sangue.

Toxicodinâmica

A Toxicodinâmica estuda a ação tóxica das substâncias no organismo.



Vocabulário

DE50: dose efetiva em 50% dos animais usados em experimentos

DL50: dose letal em 50% dos animais usados em experimentos

IT: índice terapêutico

MS: margem de segurança



Faça você mesmo

As substâncias tóxicas podem provocar intoxicações agudas ou crônicas. Pesquise mais sobre cada uma delas, incluindo em sua pesquisa os termos do vocabulário apresentado a você.

Seletividade de ação: algumas substâncias são seletivas e causam danos a um determinado órgão ou estrutura específica, que é seu alvo de ação. Por exemplo, os antibióticos possuem seletividade quanto aos microrganismos causadores da doença. Já os agrotóxicos são seletivos contra determinados fungos e insetos, ou seja, os insetos absorvem maior quantidade da substância do que o ser humano.

Mecanismos de toxicidade: as substâncias tóxicas possuem diferentes mecanismos moleculares e bioquímicos, através dos quais elas agem em seus alvos e provocam intoxicações. Os mais conhecidos são:

1. Interações de agentes tóxicos com receptores: essa ligação é normalmente reversível e pode ser representada da seguinte forma: $R + S \rightleftharpoons RS$. R: receptor livre; S; substância livre; RS: substância ligada ao receptor. Um exemplo de substâncias que se ligam ao receptor e promovem efeitos biológicos são a atropina e a escopolamina, que, ao se ligarem ao receptor muscarínico, bloqueiam a ação da acetilcolina.



Pesquise mais

Para saber mais sobre as substâncias anticolinérgicas, ou seja, aquelas que bloqueiam a ação da acetilcolina, consulte o site disponível em: http://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/anticolinergicos.htm. Acesso em: 28 mar. 2016.

2. Interferências nas funções e membranas excitáveis: algumas substâncias interferem no trânsito de íons através das membranas celulares. A toxina conhecida como batrotoxina do veneno de sapo, por exemplo, aumenta a permeabilidade das membranas aos íons sódio, provocando arritmias cardíacas.

3. Inibição da fosforilação oxidativa: existem substâncias que são capazes de interferir na síntese de ATP (Adenosina Trifosfato). As consequências da redução do ATP podem ser graves, causando hipertermia, estimulação respiratória e circulatória, náusea, sudorese e coma.

4. Complexação com biomoléculas: as substâncias tóxicas podem se complexar com diferentes biomoléculas, conforme segue:

4.1 Complexação com enzimas: os inseticidas organofosforados são exemplos de inibidores de enzimas, pois inativam as enzimas colinesterases e, conseqüentemente, causam o acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas.

4.2 Complexação com proteínas: essas ligações acontecem na fase II da biotransformação. Por exemplo, o Paracetamol sofre oxidação na fase I, catalisada pelo citocromo P-450 (família de proteínas responsáveis por oxidar substâncias com a finalidade de torná-las mais polares e hidrossolúveis), para

então ser conjugado com sulfato ou ácido glicurônico na fase II.

4.3 Complexação com lipídios: a peroxidação lipídica causa vários danos celulares, podendo levar à morte da célula.

4.4 Complexação com ácidos nucleicos: algumas substâncias podem reagir com o DNA, alterando a expressão gênica e podendo levar à morte ou dar origem a um câncer, por exemplo.

5. Perturbação de homeostase cálcica: o cálcio atua como segundo mensageiro de várias funções vitais dentro das células, como a ativação e a inativação de enzimas. Devido a sua grande importância para as atividades intracelulares, seus danos são diversos e dependem do tecido afetado.

Fatores determinantes da intoxicação: de modo geral, a lesão causada por uma substância tóxica dependerá de sua concentração. Portanto, a toxicocinética possui papel decisivo para que aconteça uma intoxicação, que, por sua vez, depende de fatores como a via de acesso do toxicante ao organismo, das propriedades físico-químicas do agente tóxico, e do estado de saúde do indivíduo exposto, principalmente quanto às funções cardíacas, hepáticas e renais.

Sem medo de errar

Maria estava contente com os resultados de sua pesquisa, porém ainda não estava completamente satisfeita e, por isso, foi até sua antiga faculdade para esclarecer algumas dúvidas com seu professor de Toxicologia.

Uma de suas dúvidas era justamente a respeito do efeito tóxico provocado pelo Paracetamol, que causou tanto desconforto ao seu filho. Por que essa substância intoxicou Guilherme? Seu professor explicou que o responsável pelo dano ao fígado seria um metabólito tóxico do Paracetamol chamado quinoneimina que se liga à glutatona durante seu metabolismo após a ingestão de uma dose elevada do medicamento, o que resulta no aumento de sua toxicidade. Após essa explicação, Maria se lembrou dos artigos que abordavam as reações de fase II da biotransformação, e decidiu ir até a biblioteca para pesquisar outros mecanismos envolvidos na intoxicação.



Atenção

Assim como Maria, procure saber mais a respeito do metabolismo dos fármacos, lendo o artigo: BARREIRO, E. J.; DA SILVA, J. F. M.; FRAGA, C. A. M. Noções básicas do metabolismo de fármacos. **Química Nova**, v. 19, n. 6, 1996. Disponível em: <http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol19No6_641_v19_n6_11.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2016.

Avançando na prática

O interesse de Maria pelos Radicais Livres

Descrição da situação-problema

Em suas aulas de Toxicologia Alimentar durante a faculdade, Maria já tinha ouvido falar em radicais livres, porém nunca havia estudado esse assunto com mais afinco. Devido às suas pesquisas, ela encontrou vários artigos e livros abordando esse tópico dentro da Toxicologia, o que a fez se interessar pelo assunto.

Quando Maria estava lendo sobre mecanismos de toxicidade, ela encontrou vários textos relacionando danos celulares e radicais livres. Mas o que ela ainda não havia entendido era por que os radicais livres são tóxicos.



Lembre-se

Apesar de os radicais livres serem importantes para vários processos fisiológicos, o aumento na produção deles pode acarretar danos ao organismo.

Resolução da situação-problema

Um radical livre é uma espécie altamente reativa, pois possui um ou mais elétron(s) não pareado(s) ocupando orbitais atômicos ou moleculares. São muito instáveis e possuem uma meia-vida muito curta. Alguns metabólitos induzem a peroxidação lipídica que leva à formação de radicais livres no final do processo.

Os radicais livres estão presentes nas reações inflamatórias, mas também atuam como mensageiros para a manutenção de diversas funções celulares. Porém, o equilíbrio entre a produção e a eliminação deve ser regulado, caso contrário haverá a geração de um estado crítico que favorecerá a ocorrência de lesões oxidativas, podendo resultar em morte celular.



Faça você mesmo

Nós abordamos brevemente os mecanismos de toxicidade, entre os quais está a complexação com lipídios. Agora, faça uma pesquisa mais profunda sobre a peroxidação lipídica (ou lipoperoxidação) e a formação de radicais livres, e veja quais são as consequências desse processo biológico.

Faça valer a pena

1. Analise as afirmações a seguir sobre o processo de absorção:

I. A absorção dérmica é a passagem de substâncias através das membranas celulares até atingir a corrente sanguínea.

II. Apesar de relativamente permeável, a pele não permite que um grande número de toxicantes atravesse suas camadas.

III. O equilíbrio dinâmico na absorção respiratória é rapidamente estabelecido com substâncias altamente solúveis.

IV. A absorção das substâncias pode ocorrer no estômago ou no intestino e é independente do pH.

V. As substâncias com maior coeficiente de partição, ou seja, mais lipossolúveis, são mais facilmente absorvidas.

Podemos afirmar que as assertivas CORRETAS são:

a) I e II.

b) I e III.

c) I e V.

d) II e IV.

e) IV e V.

2. Sobre o processo fisiológico de distribuição, é correto afirmar que:

a) Órgãos como o coração, o cérebro e o fígado são pouco irrigados e, por isso, recebem menor volume de fluídos.

b) O transporte das substâncias no nosso corpo é feito pelo sangue e pela linfa.

c) As substâncias de caráter lipofílico não possuem afinidade pelo tecido adiposo.

d) Enquanto as substâncias estiverem ligadas às proteínas plasmáticas, elas estarão ativas.

e) Quando duas substâncias competem pelo mesmo local de ligação das proteínas plasmáticas, ambas se ligarão.

3. Analise as afirmações a seguir sobre o processo de biotransformação:

I. Biotransformação são reações realizadas pelo organismo com a finalidade de tornar substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis.

II. Se uma substância estiver em sua forma molecular, ela não será

absorvida e terá mais facilidade para ser eliminada.

III. As reações de fase I são aquelas em que as substâncias são transformadas em estruturas menos polares.

IV. Fazem parte das reações de fase I as reações de oxidação, redução e hidrólise.

V. Nas reações de fase II, alguns cofatores são inseridos às moléculas provenientes das reações de fase I.

Podemos afirmar que as assertivas INCORRETAS são:

- a) I e II.
- b) I e III.
- c) I e IV.
- d) II e III.
- e) II e V.

Seção 1.3

Avaliação do risco e da toxicidade

Diálogo aberto

Maria começou a recordar de muitos tópicos antes estudados por ela, mas esquecidos por falta de uso, como o estudo da toxicocinética e da toxicodinâmica dos fármacos. Como a intoxicação de Guilherme foi a principal motivação para sua busca por mais informações sobre a toxicidade das substâncias, ela se manteve focada nos efeitos tóxicos dessas substâncias, e encontrou alguns dados importantes que relacionavam a dose ingerida com o efeito apresentado. Em muitos artigos que leu, os autores mencionavam que as diferenças entre o desenvolvimento do organismo e a fisiologia de uma criança e de um adulto podem alterar a resposta tóxica completamente, principalmente na primeira década de vida, quando os órgãos ainda estão se desenvolvendo e não possuem a mesma maturidade de um adulto. Após ter encontrado essas informações, outra pergunta surgiu em sua mente: como identificar a dose tóxica?

Não pode faltar

Toda substância pode ser tóxica, razão pela qual deve-se conhecer a maneira mais segura de utilizá-la, sem que cause riscos à saúde. A intensidade do efeito tóxico de cada substância dependerá de sua concentração e do tempo de exposição a ela, assim como da idade e da condição de saúde em que o indivíduo exposto se encontra. A seguir, vamos abordar como o efeito tóxico está relacionado à dose do toxicante, além dos tipos de testes toxicológicos, a identificação e a caracterização do perigo, assim como a avaliação da exposição e o manejo do risco.

Relação dose-resposta

Dose é a quantidade de uma substância administrada a um indivíduo, geralmente expressa por unidade de peso corpóreo - mg/Kg, por exemplo. Para conhecer a

dose efetiva que pode causar efeitos adversos, deve-se conhecer a toxicocinética da substância tóxica, de acordo com as diferentes vias de exposição. A dose letal (DL_{50}) é o valor obtido através de cálculos estatísticos da dose, em que cada substância pode causar a morte de 50% de organismos vivos em condições experimentais. Quanto menor a DL_{50} de uma substância, mais tóxica ela é. Veja, na tabela a seguir, como a Comunidade Europeia classifica a toxicidade das substâncias.

Tabela 1.1 | Critérios utilizados pela Comunidade Europeia para classificar a toxicidade das substâncias

Categoria	DL_{50} oral para ratos (mg/Kg peso corpóreo)
Muito tóxico	Menor que 25
Tóxico	De 25 a 200
Nocivo	De 200 a 2.000

Fonte: OGA (2008).

Para o cálculo da DL_{50} , dois fatores devem ser considerados: a via de exposição e os excipientes utilizados para a produção da substância testada, pois ambos podem alterar a toxicocinética do toxicante e, conseqüentemente, modificar seu efeito tóxico.

Por que a curva dose-resposta é importante? Porque os dados obtidos através dela são utilizados para determinar qual é a dose necessária para realizar testes de exposição a médio e a longo prazo. Além disso, essa curva também nos fornece o valor de dose mínima necessária para produzir resposta detectável em uma determinada população experimental.

A idade é um fator muito importante quando se trata da toxicidade das substâncias. Devido à diferença entre a fisiologia de crianças e a de adultos, como função renal, peso corpóreo e atividade enzimática, os efeitos tóxicos também são diferentes e se expressam com diferentes doses. Por essa razão, as crianças são mais sensíveis a eles, tanto que as substâncias produzem efeitos maiores e mais prolongados. Determinada dose de um fármaco pode ser ideal para um adulto porém tóxica para uma criança, razão pela qual se deve conhecer a dose terapêutica e a dose letal de acordo com a faixa etária do indivíduo.



Pesquise mais

Para melhor compreender como os fatores farmacocinéticos interferem no efeito terapêutico ou tóxico das substâncias em crianças, leia o artigo: LIBERATO, E. et al. Fármacos em Crianças. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008**: Rename 2006. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. p. 18-25.

Tipos de testes toxicológicos

Além da curva dose-resposta, é necessário conhecer os efeitos tóxicos das substâncias, e para isso são realizados os testes toxicológicos, os quais são conduzidos em laboratório com animais em condições previamente determinadas. Devido a alguns graves acidentes ocorridos no passado quanto ao mau uso de fármacos, os testes toxicológicos tornaram-se uma exigência, além de ainda mais rigorosos. De acordo com a Resolução 1/78 (Diário Oficial 17/10/78) do Conselho Nacional de Saúde, cinco maneiras de ensaios de toxicidade devem ser feitas no Brasil: aguda, subaguda, crônica, teratogenia e embriotoxicidade e, ainda, estudos especiais. Esses testes devem ser realizados para cada nova substância a ser utilizada ou produzida em grande escala. Os estudos podem variar de um país para outro, no entanto devem seguir alguns tópicos básicos: informações preliminares, toxicidade aguda, toxicidade subcrônica (curta duração), toxicidade crônica (longo prazo), mutagênese e carcinogênese, reprodução e embriofetotoxicidade, toxicocinética, efeitos locais sobre a pele e olhos, sensibilização cutânea, e ecotoxicidade.

1. Informações preliminares: tem a finalidade de conhecer a substância a ser testada, como sua estrutura química e suas propriedades físico-químicas (odor, cor, ponto de fusão e ebulição, densidade, solubilidade, entre outros).

2. Toxicidade aguda: intoxicações agudas são consideradas aquelas que ocorrem dentro de 24 horas, seja por uma dose única ou doses múltiplas. Os testes poderão utilizar a via oral, porém outras vias também podem ser utilizadas, dependendo da exposição humana ao toxicante. Os resultados deste tipo de teste também são úteis para conhecer o mecanismo de ação da substância e verificar se seus efeitos são reversíveis.

3. Toxicidade subcrônica: este teste é realizado após exposições repetidas da substância tóxica, devendo ter duração mínima de 21 dias, sendo o mais comum em 90 dias. Sua finalidade é determinar os níveis em que não aparecem os efeitos tóxicos, identificar e caracterizar os órgãos afetados e a intensidade com que foram afetados. Também é verificado se os efeitos perduram após o período de tratamento e se são reversíveis.

4. Toxicidade crônica: são testes com a finalidade de determinar o efeito tóxico após exposição prolongada para doses repetidas da substância em teste. Além disso, permitem também avaliar o potencial carcinogênico da substância. Seguem o mesmo protocolo dos testes de toxicidade subcrônica, porém com duração superior a 3 meses.

5. Mutagênese e carcinogênese: mutagênese é a capacidade de provocar modificações no material genético da célula que as substâncias possuem, fazendo com que essas mutações sejam transmitidas às novas células durante a divisão celular. O principal objetivo desses testes é quantificar o perigo da lesão ao material genético e

a transmissão hereditária dessas mutações. Os testes de carcinogênese são utilizados para avaliar a capacidade que as substâncias têm de produzir câncer.

6. Reprodução e embriofetotoxicidade: a toxicologia da reprodução estuda os efeitos adversos presentes nos sistemas reprodutores masculino e feminino provocados pela exposição às substâncias químicas, ao passo que a embriofetotoxicidade estuda as modificações ocorridas durante o desenvolvimento fetal, entre a concepção e o nascimento. Os testes avaliam a fertilidade e o desempenho para reproduzir, assim como potencial teratogênico, toxicidade perinatal (próximo ao nascimento) e pós-natal, e efeitos sobre o sistema reprodutivo.

7. Toxicocinética: estes testes avaliam absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreção da substância em animais de laboratório, na tentativa de prever seu comportamento no corpo humano.

8. Efeitos locais sobre a pele e os olhos: testes muito utilizados para avaliação de cosméticos. São avaliados parâmetros referentes à irritação de pele (por exemplo, edema e corrosão) e aos olhos (por exemplo, alterações na córnea e íris).

9. Sensibilização cutânea: estes testes são realizados com doses repetidas da substância por um período de uma a duas semanas, com a finalidade de avaliar a capacidade de uma substância induzir reações de sensibilização na pele.

10. Ecotoxicidade: ecotoxicidade é o estudo dos efeitos tóxicos das substâncias no ecossistema. O meio ambiente possui grande quantidade de substâncias com potencial tóxico, porém, quando isoladas, não causam danos. Quando essas substâncias interagem com outros agentes químicos ou sofrem alterações devido às condições climáticas, podem ocorrer danos, como a contaminação de água potável após uma enchente. Por isso, a monitoração dessas substâncias no meio ambiente permite verificar sua distribuição e possíveis transformações desses agentes em produtos de maior ou menor toxicidade. Nesses testes se inclui também a monitoração biológica, que avalia os organismos expostos à toxicidade ambiental, tendo como objetivo a identificação dos níveis tóxicos de substâncias presentes no meio ambiente.



Pesquise mais

Para saber como os testes toxicológicos são realizados com mais detalhes, consulte o "Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos". Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Guia+para+a+Condu%C3%A7%C3%A3o+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+de+Toxicologia+e+Seguran%C3%A7a+Farmacol%C3%B3gica+Necess%C3%A1rios+ao+Desenvolvimento+de+Medicamentos/0afb3f3b-7a32-4232-a7e2-de8ef460c9f7>>. Acesso em: 4 abr. 2016.



Assimile

Antes de continuarmos no estudo da Toxicologia, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro quais são os testes toxicológicos e qual é a finalidade de cada um deles? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos detalhar o processo de avaliação do risco que uma substância pode oferecer.

Identificação e caracterização do perigo

A avaliação do risco é um processo sistemático e científico que caracteriza os efeitos adversos resultados da exposição humana às substâncias tóxicas.

Os termos e métodos utilizados na avaliação do risco foram padronizados, com destaque para as seguintes definições:

Perigo: capacidade da substância em causar um efeito adverso.

Risco: probabilidade de ocorrência de perigo sob condições específicas de exposição.

Avaliação do risco: processo pelo qual o perigo, a exposição e o risco são determinados.

Manejo do risco: processo pelo qual são avaliadas as opções de acordo com a política de cada empresa ou instituição e selecionada a medida regulatória mais apropriada com base nos resultados da avaliação do risco e nos interesses sociais, econômicos e políticos.

Figura 1.3 | Descrição das quatro etapas principais no processo de avaliação do risco



Fonte: OGA (2008).

Na fase da identificação do perigo, verifica-se se a substância estudada pode causar algum dano e determina seus efeitos experimentalmente. Para isso, são utilizados estudos com animais (toxicidade aguda, crônica, carcinogenicidade etc.) que servirão de base para a determinação do limiar de toxicidade. Para a realização desses estudos faz-se necessário seguir alguns guias ou protocolos internacionalmente reconhecidos e todos eles devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais (BPL).



Vocabulário

BPL (Boas Práticas Laboratoriais): é o conjunto de normas relacionadas à organização e às condições sob as quais estudos em laboratórios e/ou campo são planejados, realizados, monitorados, registrados e relatados. Seu objetivo é estabelecer os padrões mínimos para um laboratório funcionar adequadamente.

Carcinogenicidade: é a capacidade de uma substância provocar câncer.

Os estudos clínicos (com humanos) também podem ser utilizados para identificar o perigo de uma substância, com condições de exposição bem controladas. Entretanto, são muito caros, limitam-se a grupos relativamente pequenos (geralmente < 50 indivíduos) e normalmente os grupos mais susceptíveis não são apropriados para o estudo.



Refleta

Todos esses estudos em animais são realizados com o objetivo de prever possíveis respostas ao ser humano. Apesar de serem capazes de mensurar muitos tipos de respostas, existe a incerteza quanto aos efeitos provocados no homem.

Na fase da caracterização do perigo, o objetivo é quantificá-lo previamente, na etapa anterior (Identificação do Perigo). Para isso, é necessário utilizar dados obtidos em experimentos com animais para estabelecer a relação dose-resposta; e então os valores são extrapolados para o ser humano. Alguns fatores de incerteza e/ou variabilidade são utilizados para a obtenção de doses seguras.



Pesquise mais

Para saber mais sobre os fatores de incerteza e/ou variabilidade utilizados para a caracterização do perigo, consulte o seguinte artigo: FERNANDES NETO, M. L.; SARCINELLI, P. N. Agrotóxicos em água para consumo humano: uma abordagem de avaliação de risco e contribuição ao

processo de atualização da legislação brasileira. **Eng. Sanit. Ambient.**, v. 14, n. 1, jan/mar 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/esa/v14n1/v14n1a08>>. Acesso em: 5 abr. 2016.

Avaliação da exposição e Manejo do risco

O objetivo da avaliação da exposição é mensurar a intensidade, a frequência e a duração da exposição do indivíduo à substância. Possui um papel fundamental na avaliação do risco, pois, se não houver exposição, até mesmo uma substância muito tóxica pode não ser uma ameaça. Já a caracterização e o manejo do risco correspondem à última etapa de toda a avaliação e consistem em prever a severidade dos efeitos adversos à população exposta. No processo de manejo do risco, outros aspectos envolvidos são avaliados: importância social do risco; risco mínimo ou aceitável; alternativas para diminuir o risco; entre outros.



Exemplificando

A adição de uma planta transgênica no ecossistema pode causar vários efeitos indesejáveis e, por isso, antes de liberar o cultivo dessas plantas em larga escala, é preciso fazer um estudo do impacto ambiental que inclua a avaliação de riscos, passo a passo e caso a caso. Leia o artigo a seguir e veja como essa avaliação é realizada:

NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Avaliação de riscos ambientais de plantas transgênicas. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 18, n. 1, p. 81-116, 2001. Disponível em: <<http://seer.sct.embrapa.br/index.php/cct/article/view/8833>>. Acesso em: 5 abr. 2016.

Sem medo de errar

Com a pergunta “como identificar a dose tóxica?” em sua mente, Maria recorreu aos livros e encontrou algumas informações que poderiam conduzi-la à resposta desejada. Ela também se recordou de algumas aulas da faculdade em que seu professor mencionava uma tal de DL_{50} .

Como dito anteriormente nesta seção, a DL_{50} é a dose capaz de matar 50% da população em teste e é utilizada para avaliar a toxicidade aguda de uma substância, quanto menor seu valor, mais tóxica ela será. É geralmente expressa em mg/Kg de peso corpóreo e é extraída de uma curva dose-resposta. A partir dessa curva é possível avaliar a dose limite, ou seja, a dose mínima necessária para produzir uma resposta detectável

numa população em teste. Como não é possível determinar a dose limite com precisão absoluta, a menor dose que produz um efeito observável ou a dose em que não são observados efeitos tóxicos são usadas para determinar padrões de dose que serão regulamentados. Porém, a tendência nos dias de hoje é de utilizar testes alternativos, como o de dose fixa, em vez do teste de DL_{50} .



Atenção

Os testes alternativos em animais representam uma grande conquista para a ciência, pois proporcionam considerável melhora para o bem-estar animal. Ainda não é possível a eliminação total do uso de animais, mas graças a algumas técnicas *in vitro*, esse número já está sendo reduzido. Veja maiores detalhes quanto aos diferentes métodos para o teste de toxicidade no artigo: VALADARES, M. C. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a "era do teste DL_{50} ". **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 93-98, 2006. Disponível em: <<http://www.usp.br/bioterio/Artigos/Procedimentos%20experimentais/Alternativa.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2016.

Avançando na prática

A intolerância de Maria ao glúten

Descrição da situação-problema

Há cerca de 10 anos, Maria foi diagnosticada com intolerância ao glúten, o que a fez alterar muitos de seus hábitos alimentares. O glúten é uma proteína encontrada em cereais, como trigo, cevada e aveia, e Maria teve que evitar em sua dieta todos os alimentos em que esses ingredientes estivessem presentes. Mas, para sua surpresa, uma reportagem publicada em uma revista da área da saúde revelou um estudo relacionando resíduos de um agrotóxico nos alimentos e o desenvolvimento da intolerância ao glúten. Seria isso possível?



Lembre-se

Alguns agrotóxicos são capazes de inibir as enzimas do citocromo P-450, o que pode causar sérios danos ao indivíduo exposto a essas substâncias. Conforme estudamos anteriormente, o citocromo P-450 é uma família de proteínas que oxidam as substâncias com a finalidade de torná-las hidrossolúveis para, então, eliminá-las do nosso corpo.

Resolução da situação-problema

Segundo um artigo publicado na revista *Interdisciplinary Toxicology* (Toxicologia Interdisciplinar), a intolerância ao glúten está associada a sintomas que podem ser explicados pelos efeitos conhecidos do agrotóxico glifosato. Esse agrotóxico, ingrediente ativo do herbicida Roundup, da empresa Monsanto, é utilizado na agricultura e chega até as pessoas através dos alimentos. Entre os sintomas da intoxicação causada por essa substância, está a diminuição das enzimas do citocromo P-450, que é uma das características da doença celíaca, também conhecida por intolerância ao glúten. O artigo destaca o aumento do uso do glifosato na agricultura nos últimos anos, o que o tornou o herbicida mais utilizado no mundo.



Pesquise mais

Procure mais informações sobre o uso do agrotóxico glifosato e a incidência da intolerância ao glúten. Sugestão de pesquisa, disponível em: <<http://www6.ensp.fiocruz.br/radis/revista-radis/141/sumula/agrotoxico-e-intolerancia-ao-gluten>>. Acesso em: 6 abr. 2016.

Faça valer a pena

1. Analise as afirmações a seguir sobre a relação dose-resposta:

I. Dose é a quantidade de uma substância administrada a um indivíduo, geralmente expressa por unidade de peso corpóreo (mL/Kg).

II. A dose letal (DL_{50}) é o valor obtido, através de cálculos estatísticos da dose, que cada substância pode causar a morte de 50% de organismos vivos em condições experimentais.

III. Quanto menor a DL_{50} de uma substância, mais tóxica ela é.

IV. A via de exposição e os excipientes utilizados para a produção da substância testada não alteraram a toxicocinética do agente tóxico.

V. O objetivo da curva dose-resposta é fornecer o valor de dose máxima capaz de produzir efeito tóxico sem morte à determinada população experimental.

Podemos afirmar que as afirmações CORRETAS são:

- II e III.
- I e III.
- II e V.
- II e IV.
- IV e V.

2. Sobre os testes toxicológicos, é CORRETO afirmar que:

- a) Os testes toxicológicos não precisam ser realizados para cada nova substância a ser utilizada ou produzida em grande escala.
- b) Para conhecer os efeitos tóxicos das substâncias, são realizados testes toxicológicos.
- c) De acordo com a Resolução 1/78 do Conselho Nacional de Saúde, os testes de toxicidade que devem ser feitos no Brasil são apenas: toxicidade aguda, subaguda, crônica, e teratogenia.
- d) O estudo das informações preliminares tem a finalidade de conhecer a substância a ser testada, sem considerar sua estrutura química.
- e) As propriedades físico-químicas da substância (por exemplo: cor, odor, ponto de fusão e ebulição) não fazem parte do estudo das informações preliminares.

3. Complete as lacunas:

Intoxicações agudas são consideradas aquelas que ocorrem dentro de _____, seja por uma dose única, seja por doses múltiplas. Para o teste de toxicidade subcrônica, são necessárias exposições repetidas da substância tóxica e devem ter duração mínima de _____.

Assinale a alternativa com a sequência de termos que preenchem corretamente as lacunas da sentença anterior.

- a) 24 horas, 21 dias.
- b) 12 horas, 15 dias.
- c) 24 horas, 15 dias.
- d) 12 horas, 21 dias.
- e) 48 horas, 21 dias.

Seção 1.4

Efeitos tóxicos

Diálogo aberto

Dias após sua intoxicação por Paracetamol, Guilherme já estava bem ativo novamente. Maria continuava empolgada com suas pesquisas e decidiu voltar a estudar e finalizar seu curso. Assim que suas aulas começaram, pediu ao seu professor de Toxicologia para ajudá-lo em suas aulas práticas para as turmas anteriores a dela, o que foi aceito prontamente por ele. Sua primeira experiência como monitora foi a de organizar os materiais para o teste de toxicidade aguda de uma aula prática do curso de Farmácia. Tudo era um desafio para ela, pois teria que planejar suas atividades para realizar um bom trabalho. Afinal, como realizar um teste de toxicidade aguda na prática?

Não pode faltar

Os sintomas produzidos por algumas substâncias durante uma exposição aguda são diferentes daqueles apresentados em uma exposição crônica. O benzeno, por exemplo, durante uma exposição aguda, provoca depressão do sistema nervoso central, ao passo que, em uma exposição crônica, pode causar toxicidade para a medula óssea, aumentando o risco de se desenvolver leucemia.

Em alguns casos, os efeitos de uma exposição aguda são retardados e podem ou não ser similares aos efeitos produzidos em exposições em longo prazo. Já as exposições crônicas podem produzir efeitos imediatamente após cada exposição à substância tóxica, e podem produzir efeitos em concentrações mais baixas do toxicante em longo prazo.

Estudo e Avaliação dos Efeitos Tóxicos

O comportamento toxicocinético e a atividade toxicodinâmica determinam a relação entre a dose e os efeitos de uma substância tóxica. Para ambas as avaliações,

toxicocinética e toxicodinâmica, a concentração do agente tóxico é importante. A partir da avaliação toxicocinética de uma substância, é possível conhecer a margem de segurança com que um indivíduo pode expor-se a ela. O efeito tóxico propriamente dito, ou seja, a toxicodinâmica da substância, está relacionado à sua concentração em seu local de ação. Há grande dificuldade em se mensurar esse efeito devido à ampla distribuição dos locais de ação da substância pelo organismo. Para contornar esse problema, foram desenvolvidos métodos em que são coletadas amostras de fluidos orgânicos, como o sangue, por exemplo, que de tempos em tempos, durante um determinado período, têm a finalidade de monitorar a dose da substância na corrente sanguínea em função do tempo.

As respostas biológicas observadas entre indivíduos da mesma espécie geralmente são diferentes das respostas entre indivíduos de espécies diferentes. Isso acontece devido às diferenças metabólicas existentes em cada espécie, que estão relacionadas aos processos toxicocinéticos e toxicodinâmicos. Os efeitos adversos de um fármaco, por exemplo, pode acompanhar sua administração e sua descontinuação, porém em outros casos podem provocar efeitos tardios, aparecendo pela primeira vez após meses ou anos do início do tratamento. Esses efeitos podem estar relacionados ou não com a ação principal do fármaco. Por exemplo, a sedação com ansiolíticos é um efeito adverso de um fármaco relacionado à sua ação farmacológica. Geralmente são reversíveis, e a redução da dose pode resolver o problema. Em alguns casos, os efeitos podem não ser facilmente reversíveis e causar problemas mais graves, como um coma hipoglicêmico provocado pela insulina.



Exemplificando

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são muito populares e estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo. São inibidores de uma enzima chamada COX (ciclooxigenase), que possui duas isoformas: COX-1 e COX-2. Houve questionamento quanto ao uso seguro daqueles AINEs seletivos para a COX-2, já que apareceram evidências sobre o aumento do risco cardiovascular, entre outros efeitos adversos. Para melhor esclarecer esse contexto, leia o artigo a seguir: BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 4, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000400019>. Acesso em: 12 abr. 2016.

Os efeitos adversos não relacionados à ação do fármaco podem ser previsíveis nas seguintes situações:

- Quando o medicamento é tomado em doses excessivas, por exemplo, a hepatotoxicidade causada pelo Paracetamol.

- Quando o medicamento é tomado durante a gravidez, por exemplo, as má-formações no feto causadas pela Talidomida.
- Quando o medicamento é tomado por pacientes predispostos à determinada doença, por exemplo, a hemólise (destruição das hemácias), provocada pela Primaquina, em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase.

Alguns efeitos adversos de fármacos são imprevisíveis porém graves, como é o caso da anemia aplástica causada pelo uso de Cloranfenicol.



Vocabulário

Anemia aplástica: ocorre quando a medula óssea que normalmente produz as células do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas) passa a produzi-las em quantidades insuficientes.

Já as reações idiossincráticas, ou seja, incomuns à ação farmacológica do fármaco, são geralmente iniciadas pelos metabólitos ativos e não pelo fármaco original. Esses metabólitos exercem uma toxicidade indireta que pode ter origem direta ou imunológica. Danos ao fígado e ao rim são exemplos de reações idiossincráticas, que são causadas pelos metabólitos ativos.

Reações idiossincráticas podem ser causadas por qualquer tipo de substância química, fármaco ou não. Os metais pesados como o mercúrio e chumbo têm efeitos sobre o túbulo renal. Concentrações altas desses metais no filtrado glomerular podem danificar as funções dos túbulos renais e produzir a perda de grandes quantidades de moléculas essenciais para o organismo, como glicose e aminoácidos. Se a concentração dos metais for suficientemente alta, poderá provocar a morte das células e modificar a função renal de uma forma geral.

O chumbo age em determinados órgãos-alvo, provocando os sinais e sintomas comuns da intoxicação: cérebro, rins, sistema hematopoiético (formação do sangue), e sistema nervoso periférico. Independentemente de a exposição ser aguda ou crônica, em concentrações baixas ou moderadas, o principal órgão-alvo é o cérebro. O chumbo pode causar encefalopatia de maior e menor grau, de acordo com a intensidade e a duração da exposição, tais como, cefaleia, perda de memória, perda da concentração e atenção em tarefas corriqueiras, alterações de humor, com irritabilidade, depressão, insônia (ou sonolência). Esses sintomas podem progredir para distúrbios de comportamento mais graves (paranoia, delírios e alucinações), alterações da marcha e do equilíbrio (denotando já um comprometimento do cerebelo), agitação psicomotora e, em situações de exposição a altas concentrações, alterações de consciência e coma, precedidos, em alguns casos, de convulsões.



Faça você mesmo

Procure mais informações sobre intoxicações por metais pesados, como mercúrio e cádmio. Foque nos efeitos tóxicos provocados por eles.

Voltando aos efeitos adversos dos fármacos, as reações alérgicas são muito comuns. Os fármacos, em sua maior parte, não são imunogênicos (que induzem uma resposta imunológica), mas, ao interagirem com uma proteína, formam um conjugado que é imunogênico e provocam reações alérgicas. A maioria das alergias corresponde a pequenas erupções cutâneas, porém algumas reações podem ser mais graves, como é o caso das penicilinas, que provocam anafilaxia (rápida reação alérgica com o aparecimento de erupções cutâneas, náuseas, vômitos, dificuldades respiratórias e choque). As reações adversas aos fármacos podem ser mediadas por anticorpos ou por células. As manifestações mais importantes são o choque anafilático, as reações hematológicas, dano alérgico ao fígado, que serão abordadas na próxima unidade, na qual trataremos as intoxicações por fármacos com mais detalhes.



Pesquise mais

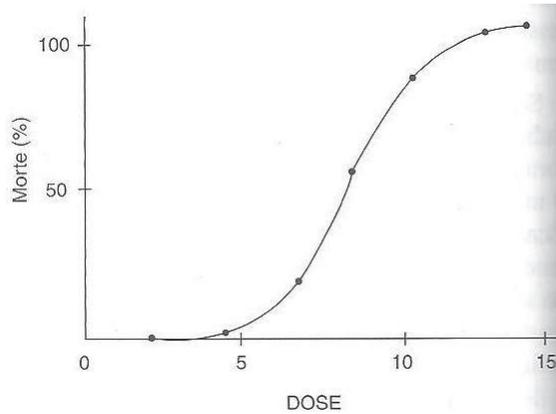
Para melhor compreender como é feita a avaliação da toxicidade de uma planta, por exemplo, leia o seguinte artigo que explica como foi realizado o experimento para avaliação da toxicidade subcrônica do chá das folhas de uma planta popularmente conhecida como “amora-miúra”:

OLIVEIRA, A. C. B. et al. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). **Rev. Bras. Pl. Med.** v. 15, n. 2, p. 244-249, 2013. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Fabricio_Silva3/publication/262439180_Pre-clinical_toxicological_evaluation_of_tea_from_the_leaves_of_Morus_nigra_L_\(Moraceae\)/links/546df43c0cf2bc99c215047d.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Fabricio_Silva3/publication/262439180_Pre-clinical_toxicological_evaluation_of_tea_from_the_leaves_of_Morus_nigra_L_(Moraceae)/links/546df43c0cf2bc99c215047d.pdf)>. Acesso em: 11 abr. 2016.

Estudo e Avaliação das Doses Letais 50%

Como já estudamos anteriormente, a DL_{50} é um valor obtido por meio de cálculos estatísticos da dose com a qual cada substância pode causar a morte de 50% de organismos vivos em condições experimentais. Na figura seguinte, podemos observar a seguinte situação: os grupos expostos a baixas doses não morreram. Nas doses intermediárias, parte do grupo morreu; e no caso daqueles expostos a altas doses, todos os animais do grupo morreram.

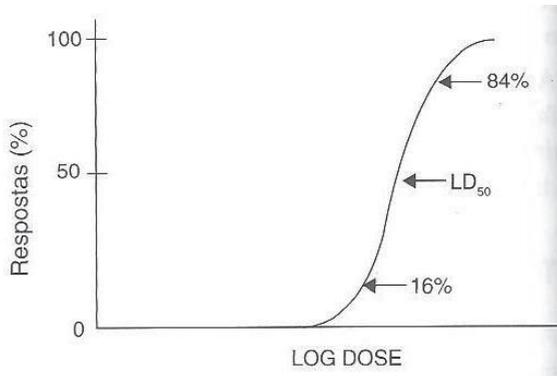
Figura 1.4 | Dose-resposta em teste de toxicidade



Fonte: OGA (2008).

Dando seqüência ao estudo da DL_{50} , muitas vezes ela é apresentada na forma de gráfico de logaritmo da dose versus a resposta. Analisando o gráfico da Figura 1.5, podemos observar que entre o ponto 16% e 84% a curva torna-se praticamente linear, tendo como seu ponto médio a DL_{50} .

Figura 1.5 | Log dose-resposta em teste de toxicidade



Fonte: OGA 2008).

Todos esses dados da relação dose-resposta são obtidos por meio do teste de toxicidade aguda, o que leva ao cálculo da DL_{50} . É importante destacar que, além da avaliação do número de animais mortos, deve-se avaliar o início, a natureza e a duração da intoxicação relacionada à morte.

A tabela abaixo mostra a classificação das substâncias quanto ao grau de toxicidade.

Tabela 1.1 | Classificação quanto à toxicidade

Categoria de toxicidade aguda	DL ₅₀ oral para ratos
Extremamente tóxica	< ou = 1mg/Kg
Altamente tóxica	> 1 a 50 mg/Kg
Moderadamente tóxica	> 50 a 500 mg/Kg
Levemente tóxica	> 0,5 a 5 g/Kg
Praticamente não tóxica	> 5g/Kg

Fonte: <<http://lcc-ead.nutes.ufrj.br/toxicologia/mlil.fase1.htm>>. Acesso em: 13 jun. 2016.



Pesquise mais

Para saber mais como a DL₅₀ é determinada na prática, leia o artigo a seguir:

COSTA, J. P. et al. Avaliação da toxicidade aguda e das alterações histopatológica em camundongos tratados com fitol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 33, n. 3, p. 421-428, 2012. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2036/1266>. Acesso em: 11 abr. 2016.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e avalie o que foi discutido até agora. Está claro que os efeitos tóxicos estão relacionados à toxicocinética e à toxicodinâmica das substâncias? Você foi capaz de compreender o conceito de DL₅₀? A partir de agora, vamos estudar mais detalhadamente as intoxicações aguda, subcrônica e crônica.

Toxicidade aguda, subcrônica e crônica

O tempo e a frequência com que o organismo permanece exposto ao toxicante determina a intensidade do efeito tóxico (agudo, subcrônico ou crônico).

- Toxicidade aguda – contato de curta duração, com rápida absorção do toxicante. A dose administrada pode ser única ou múltipla em um período inferior a 24 horas. Os sintomas apresentados pelos indivíduos intoxicados por agrotóxicos, por exemplo, principalmente nas intoxicações agudas leves e moderadas, como dor de cabeça, mal-estar, fraqueza, tonturas, náuseas e azia, podem ser confundidos com outros problemas de saúde e não serem relacionados aos venenos. Em casos de intoxicação aguda, especialmente aguda grave, não se pode afirmar que os indivíduos intoxicados podem ser curados. Estudos epidemiológicos mostram que no caso dos agrotóxicos organofosforados, por exemplo, indivíduos com apenas uma intoxicação

aguda grave podem ficar com alterações neuropsicológicas permanentes.

- Toxicidade subcrônica – contatos frequentes ou repetidos em um período de um a três meses. Um estudo experimental em ratos adultos observou o aumento do comportamento depressivo quando esses animais eram expostos aos pesticidas metamidofós organofosforados. Os resultados indicaram que a exposição subcrônica a esses pesticidas afeta a transmissão e promove diminuições sinápticas de biomarcadores específicos de serotonina (neurotransmissor também conhecido por 5-HT que representa papel importante no humor e no estado mental humano).
- Toxicidade crônica – contatos repetidos durante um longo período de tempo (meses, anos ou toda a vida). O formol, ou formaldeído, vinha sendo muito utilizado por salões de beleza no Brasil como alisante capilar nas denominadas escovas progressivas (método de alisamento que para alcançar o efeito desejado deve ser feito múltiplas vezes). Devido às exposições repetidas, o formaldeído vai se acumulando no organismo, ou seja, a quantidade eliminada é inferior à quantidade absorvida, e provoca um aumento progressivo na concentração deste tóxico no organismo até níveis capazes de gerar intoxicações graves. Em longo prazo, o formol pode causar câncer nas vias aéreas superiores (nariz, faringe, laringe, traqueia e brônquios) e morte. Outros sintomas que podem ocorrer com a utilização inadequada do formol são edema pulmonar, bronquite, laringite e pneumonia. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso de formol como alisante de cabelo devido a sua toxicidade.



Refleta

Não há substâncias químicas completamente seguras que não provoquem efeitos colaterais ao organismo, porém se as medidas de segurança forem seguidas, como utilização de equipamentos de proteção, respeito à limitação da dose e controle da exposição, poderemos manipulá-las com segurança.

Sem medo de errar

Diante de seu próximo desafio, Maria teria que descobrir por ela mesma como realizar um teste de toxicidade aguda na prática. Para isso, ela buscou informações na literatura e encontrou alguns artigos muito úteis. As metodologias empregadas para a realização desse tipo de teste utilizam animais, os quais recebem doses diferentes da substância ou do extrato a ser estudado. Por exemplo, um dos métodos utilizou grupos de 10 camundongos com peso entre 30 e 50g, que receberam 20, 40, 80, 160, 320 e 500mg/Kg de um extrato vegetal por via intraperitoneal. No grupo controle foi administrado apenas salina. Após 24 horas, foi registrado o número de mortos e a DL_{50} foi calculada. Por meio desses ensaios, é possível determinar o grau de toxicidade de uma substância.



Atenção

Os testes de toxicidade de produtos naturais é um passo fundamental para que as indústrias farmacêuticas consigam lançar novos medicamentos fitoterápicos no mercado. Veja o artigo a seguir que mostra passo a passo como realizar o teste de toxicidade aguda de um extrato vegetal:

BASTOS, I. V.G. A. Estudo fitoquímico e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico bruto de *Caesalpinia echinata* Lam. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 3, 2011. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-3-23.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2016.

Avançando na prática

A queda da imunidade de Maria

Descrição da situação-problema

Maria estava muito sobrecarregada, pois tinha que dividir seu tempo entre cuidar de Guilherme e da casa, ir para a faculdade à noite e trabalhar no laboratório durante o dia, além de seus trabalhos para fazer e provas para estudar. Quase não se alimentava corretamente, e dificilmente fazia algum tipo de exercício físico. Resultado: sua imunidade caiu, e conseqüentemente adquiriu uma infecção por fungos, também conhecida por micose. Foi a um médico que lhe receitou um antifúngico chamado cetoconazol como tratamento. Envolvida como estava em suas pesquisas de Toxicologia, ao se deparar com uma substância química, se questionava quais poderiam ser seus efeitos colaterais. Como de praxe, foi atrás de maiores informações a respeito desse medicamento que o médico acabara de lhe prescrever.



Lembre-se

Não há medicamento sem efeito colateral e, por isso, deve-se avaliar a relação entre o risco e o benefício de determinado fármaco. Portanto, conhecer seus efeitos tóxicos, suas interações medicamentosas, e suas interações com alimentos é muito importante para prevenir intoxicações.

Resolução da situação-problema

De acordo com um informativo divulgado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o cetoconazol oferece grande risco de hepatotoxicidade e seu perfil risco-

benefício é desfavorável para o tratamento de micoses, principalmente considerando outras alternativas terapêuticas que possuem menor grau de toxicidade. Nos Estados Unidos, o FDA (Food and Drug Administration), órgão americano responsável por controlar alimentos e medicamentos, anunciou algumas medidas de segurança quanto ao uso de cetoconazol, e advertiu quanto ao risco desse medicamento causar lesões graves no fígado e problemas nas glândulas suprarrenais e informou que, além disso, pode levar a interações indesejáveis com outros medicamentos.



Faça você mesmo

Para mais informações sobre o cetoconazol, veja o alerta da ANVISA no site disponível em: <<https://farmaceuticort.wordpress.com/2015/07/22/anvisa-alerta-para-o-risco-de-reacoes-hepaticas-graves-associadas-ao-uso-oral-do-cetoconazol/>>. Acesso em: 9 dez. 2016.

Agora, faça um quadro citando outros 3 medicamentos que podem ser considerados tóxicos se usados indiscriminadamente. Busque informações sobre a forma com que estes medicamentos podem atuar no organismo humano e qual(is) órgão(s) podem ser afetados neste tipo de situação.

Faça valer a pena

1. Analise as afirmações a seguir sobre a avaliação dos efeitos tóxicos:

I. O comportamento toxicocinético e a atividade toxicodinâmica não influenciam a relação entre a dose e os efeitos de uma substância tóxica.

II. Somente para a avaliação toxicocinética, a concentração do agente tóxico é importante.

III. A partir da avaliação toxicocinética de uma substância é possível conhecer a margem de segurança com que um indivíduo pode expor-se a ela.

IV. A toxicodinâmica da substância está relacionada a sua concentração em seu local de ação.

V. Devido à ampla distribuição dos locais de ação da substância pelo organismo, não há dificuldade em se mensurar seu efeito.

Podemos afirmar que as afirmações CORRETAS são:

a) I e III.

b) II e III.

- c) III e IV.
- d) I e IV.
- e) IV e V.

2. Sobre os testes toxicológicos, é CORRETO afirmar que:

- a) Para mensurar a concentração de um agente tóxico no organismo em função do tempo, foram desenvolvidos métodos de análise em que amostras de sangue são coletadas de hora em hora, por exemplo.
- b) As respostas biológicas observadas entre indivíduos da mesma espécie geralmente são iguais às respostas entre indivíduos de espécies diferentes.
- c) As respostas biológicas são diferentes entre indivíduos de espécies diferentes devido exclusivamente à atividade farmacodinâmica.
- d) Os efeitos adversos de um fármaco não provocam efeitos tardios.
- e) A sedação provocada por um ansiolítico é um efeito adverso não relacionado à ação farmacológica do fármaco.

3. As reações idiossincráticas, ou seja, _____ à ação farmacológica do fármaco, são geralmente iniciadas pelo(s) _____ .

Assinale a alternativa com a sequência de termos que preenchem corretamente as lacunas da sentença anterior.

- a) incomuns, próprio fármaco.
- b) comuns, metabólitos do fármaco.
- c) comuns, próprio fármaco.
- d) incomuns, metabólitos dos fármacos.
- e) incomuns, anticorpos.

Referências

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, 2013. Disponível em: <http://goo.gl/cw1oSo>. Acesso: 04 abr. 2016.
- BARREIRO, E. J.; DA SILVA, J. F. M.; FRAGA, C. A. M. Noções básicas do metabolismo de fármacos. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, 1996.
- BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000400019. Acesso em: 16 jun. 2016.
- BASTOS, I. V. G. A. et al. Estudo fitoquímico e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico bruto de *Caesalpinia echinata* Lam. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 3, p. 219-222, 2011. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-3-23.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2016.
- Bula Tylenol Criança, Janssen-cilag Farmacêutica Ltda, 2013. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/bula/5211/tylenol_crianca_paracetamol.htm. Acesso em: 09 mar. 2016.
- CORRÊA A. D.; SIQUEIRA-BATISTA R.; QUINTAS L.E. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 347-51, 1997. <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n4/2026.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2016.
- COSTA, J. P. et al. Avaliação da toxicidade aguda e das alterações histopatológicas em camundongos tratados com fitol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 421-428, 2012. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2036/1266. Acesso em: 16 jun. 2016.
- FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz). Agrotóxico e intolerância ao glúten. **Revista Radis – Comunicação e Saúde**, n. 141, p. 6, 2014. Disponível em: http://www6.ensp.fiocruz.br/radis/sites/default/files/radis_141_web.pdf. Acesso em: 16 jun. 2016.
- FUKUSHIMA, A. R.; AZEVEDO, F. A. História da Toxicologia. Parte I – breve panorama brasileiro. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, São Paulo, v. 1, n. 1, 2008.
- LIBERATO, E. SOUSA, P. M.; SILVEIRA, C. A. N.; LOPES, L. C. Fármacos em crianças. In:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional**, Brasília: 2008.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (acetaminofem). **Revista Brasileira de Farmácia** (RBF), Rio de Janeiro, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012.

MACAGNAN, K. K.; SARTORI, M. R. K.; CASTRO, F. G. Sinais e sintomas da toxicidade do formaldeído em usuários de produtos alisantes capilares. **Cadernos da Escola de Saúde**, Curitiba, v.1, n. 4, p. 46-63, [2011].

NETO, M. L. F.; SARCINELLI, P. N. Agrotóxicos em água para consumo humano: uma abordagem de avaliação de risco e contribuição ao processo de atualização da legislação brasileira. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, 2009.

NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Avaliação de riscos ambientais de plantas transgênicas. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, Brasília, v. 18, 1, p. 81-116, 2001.

OGA, Seizi. **Fundamentos de Toxicologia**. 3. ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.

_____. **Fundamentos de Toxicologia**. 4. ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 2014.

OLIVEIRA, A. C. B. et al. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, Campinas, v.15, n.2, p. 244-249, 2013.

PALÁCIO, S. M. et al. Toxicidade de metais em soluções aquosas: um bioensaio para sala de aula. **Química Nova na Escola**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 79-83, 2013.

PRIETO, C. S. DE L. **Neurotoxicidade de pesticidas organofosforados durante o desenvolvimento**: alterações bioquímicas e comportamentais. 2013. 103 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2013.

TORRES, A. R.; OLIVEIRA, R. A. G.; DINIZ, M. F. F. M.; ARAÚJO, E. C. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. **Rev. Bras. De Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n. 4, 373-380, 2005.

VALADARES, M. C. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a "era do teste DL₅₀". **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 3, n. 2, p. 93-98, 2006.

Toxicologia social e medicamentos

Convite ao estudo

Nesta unidade vamos estudar as reações adversas, o tratamento e a prevenção de intoxicações causadas por substâncias lícitas e ilícitas. Vamos discutir qual a prevalência do consumo de drogas no Brasil e conhecer as estatísticas relacionadas às drogas de abuso. Vamos também compreender como são realizados os métodos de dopagem no esporte e que tipo de análise deve ser realizada para esse tipo de controle.

A competência geral desta disciplina é conhecer diversos conceitos e áreas de interesse da Toxicologia, identificar múltiplos agentes tóxicos e o seu impacto ambiental, social e médico, ser capaz de interagir com os sistemas de vigilância, além de propor métodos de avaliação do risco, análise toxicológica, condutas clínicas e estratégias de prevenção.

Nesta unidade, os objetivos são conhecer as reações adversas por medicamentos sintéticos e fitoterápicos, diagnóstico, tratamento e prevenção das intoxicações. Além disso, conhecer as principais drogas de abuso consumidas no Brasil, as substâncias utilizadas na dopagem no esporte e os métodos analíticos para detectá-las.

Dr. Marcos sempre foi um médico muito empenhado e competente, dedicando a maior parte de sua carreira para tratar pacientes com câncer. Ele é um dos mais respeitados médicos de um hospital referência de sua região, razão pela qual é muito requisitado. Há alguns anos, assim que sua rotina diária começou a intensificar-se, ele apresentou sintomas de exaustão e seu trabalho estava sendo comprometido por isso. Sua família e amigos também reclamavam, pois ele nunca tinha disposição para o lazer. Todos esses fatores

foram incomodando o médico, até que um dia decidiu experimentar algo que o tornasse mais disposto para encarar seu dia a dia: foi sua primeira experiência aplicando morfina em si mesmo. Afinal, o que pode acontecer com o indivíduo que utiliza esse tipo de medicação sem fins terapêuticos?

Em cada seção desta unidade você vai acompanhar o dilema vivido pelo Dr. Marcos, e com a ajuda dos conhecimentos em Toxicologia você vai entender e resolver as situações-problema apresentadas. Para isso, você poderá usar diversos materiais pedagógicos como o livro didático, a webaula e as leituras sugeridas ao longo desta unidade.

Preparado? Então vamos começar. Bons estudos!

Seção 2.1

Medicamentos sintéticos e fitoterápicos

Diálogo aberto

Após tomar sua primeira injeção de morfina, Dr. Marcos começou a sentir-se mais disposto, com uma capacidade inesgotável para trabalhar e poder aproveitar seu tempo livre com sua família e amigos. Ao término de seu plantão não sentia mais o cansaço que sentia antes de experimentar a droga. Enfim, encontrara seu “combustível”. A automedicação com morfina tornou-se diária, uma vez que ele sentia-se satisfeito com os resultados e sua vontade em usar a droga só aumentava. Devido ao fácil acesso e à motivação pelo uso da droga, as aplicações deixaram de ser diárias e passaram a ser realizadas duas vezes ao dia. Dr. Marcos já não conseguia iniciar suas atividades do dia sem antes injetar o “combustível” em sua corrente sanguínea. Se por alguma razão ele não conseguisse tomar sua dose diária de morfina, ele sentia-se irritado, ansioso e desmotivado a trabalhar. Dr. Marcos mal podia viver sem a droga, pois sua ausência tinha se tornado insustentável.

Conforme sua dependência à morfina progredia, todos a sua volta começavam a notar que seu comportamento mudara e que seu estado emocional havia sido afetado. Quais alterações físicas e emocionais a morfina teria causado ao médico? Como explicar seu comportamento alterado?

Todos os conteúdos abordados no item “*Não pode faltar*” vão ajudá-lo a entender como ocorre a transição do consumo controlado para a dependência à droga, e você terá condições de responder às questões sobre o comportamento do Dr. Marcos.

Não pode faltar

A Toxicologia Social dedica-se ao estudo dos efeitos nocivos que o uso não terapêutico de fármacos e drogas pode causar, provocando danos ao usuário e à sociedade.

No caso citado no item “*Diálogo aberto*”, por exemplo, a morfina é usada de maneira não terapêutica, pois seu uso é impulsivo e indiscriminado. Devido à falta de

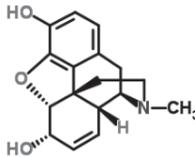
controle do Dr. Marcos sobre o uso da droga, a substância química passou a afetar sua vida pessoal, profissional e a de seus pacientes indiretamente.

Medicamentos naturais e sintéticos

Morfina

A morfina, cuja fórmula molecular é $C_{17}H_{19}NO_3$, é um opiáceo (substância naturalmente encontrada no ópio) e seus efeitos são semelhantes aos dos opioides endógenos (endorfinas e encefalinas), ligantes naturais dos receptores opioides. Assim como os demais opioides, a morfina promove um efeito de bem-estar, sedação e diminuição da dor, razão pela qual é muito utilizada na clínica médica como analgésico e sedativo pré-anestésico.

Figura 2.1 | Estrutura química da morfina



Fonte: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4450907.html?rid=edeeb8-9fe5-445e-a14f-025579f1472e>>. Acesso em: 28 jun. 2016.

A morfina é bem absorvida através de injeções intramusculares e cutâneas. Após absorvida, ela deixa a corrente sanguínea rapidamente em direção aos tecidos e órgãos (como rins, pulmões e fígado) e em menor quantidade aos músculos esqueléticos. A concentração da substância no cérebro é baixa em decorrência da proteção hematoencefálica. A morfina consegue atravessar a barreira placentária e pode causar depressão respiratória, miose (contração da pupila) e síndrome de abstinência em recém-nascidos. Após sua absorção, ela é biotransformada pelo fígado e é eliminada principalmente pelos rins, sendo excretada quase 100% em 24 horas. As intoxicações agudas causadas por doses excessivas de morfina provocam depressão respiratória, depressão do centro vasomotor, causando hipotensão, liberação do hormônio antidiurético e oligúria (diminuição ou ausência da produção de urina). A morfina também provoca constrição dos brônquios, resultado da liberação de histamina, dilatação dos vasos cutâneos, aumentando temperatura, transpiração e hipotensão. Além desses sintomas, a morfina ainda causa constipação devido a sua ação sobre a motilidade gástrica. Em resumo, para se diagnosticar uma intoxicação aguda por morfina basta analisar se as pupilas estão contraídas, se a respiração está deprimida e se o paciente apresenta estado de coma. A insuficiência respiratória pode levar o paciente à morte.

As intoxicações crônicas causam alterações no ciclo menstrual com diminuição

da fertilidade e da frequência respiratória a níveis abaixo da normalidade, normalmente com aumento de pulsação e temperatura. A longo prazo, a morfina pode deprimir o sistema imunológico tornando o indivíduo mais suscetível a infecções.

Quando a morfina é usada por um longo período, doses cada vez maiores são necessárias para se conseguir a mesma resposta fisiológica, ou seja, o usuário desenvolve tolerância ao fármaco. A tolerância aos opiáceos de forma geral é rapidamente desenvolvida, fato incomum a outras drogas. Quanto à dependência, a morfina, assim como outros opiáceos/opioides, provoca compulsão ou desejo incontrolável para tomar o fármaco; síndrome de abstinência caso o fármaco venha a ser retirado abruptamente; agitação, ansiedade, transpiração intensa, calafrio, febre, vômitos, respiração ofegante, perda de apetite, insônia, hipertensão, perda de peso e convulsões durante as crises de abstinência. A maioria das drogas de abuso pelo homem promove um tipo de recompensa, como a sensação de bem-estar causada pela morfina. As primeiras injeções intravenosas provocam uma sensação de prazer muito intensa. Em poucos meses, ocorre adaptação neurofisiológica, e por isso a interrupção abrupta desencadeia uma violenta síndrome de abstinência. Os sinais e sintomas da síndrome de abstinência alcançam um pico entre 36 e 48 horas, mantendo-se com o surgimento de outros efeitos como irritação, inquietude, dilatação da pupila, tremor e arrepio. A síndrome pode durar de 5 a 10 dias, podendo nesse período ocorrer a morte do paciente devido a problemas cardíacos e/ou intestinais. Ao final desse período, com os efeitos mais brandos, o paciente começa a se recuperar.



Pesquise mais

O artigo a seguir aborda o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil.

BALTIERI, D. A.; STRAIN, E. C.; SCIVOLETTO, S.; MALBERGIER, A.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; DE ANDRADE, A. G. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 26, n. 4, p. 259-269, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n4/a11v26n4.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2016.

Barbitúricos

Usados no tratamento da insônia, ansiedade e em crises epiléticas, os sedativos hiptóticos também causam dependência e muitas vezes são utilizados de forma ilícita devido aos seus efeitos sedativo e eufórico, bem como na tentativa de suicídio. Os barbitúricos deprimem o Sistema Nervoso Central (SNC) e potencializam a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), provocando desde uma leve sedação e hipnose até o coma profundo. Os efeitos adversos relacionados ao uso de barbitúricos são depressão cardiorrespiratória, comprometimento das funções das células brancas,

hipocalcemia (baixo nível de cálcio no sangue), disfunção hepática e renal. Os sintomas de intoxicação por barbitúricos de ação longa, como fenobarbital, começam dentro de 2 horas após a ingestão. Se for uma intoxicação leve a moderada o indivíduo apresentará um quadro semelhante ao de embriaguez por álcool. Mesmo se ocorrer uma intoxicação severa, o indivíduo irá se recuperar sem sequelas neurológicas. Cerca de 6,5% dos pacientes com intoxicação aguda por barbitúricos apresentam lesões na pele em forma de bolhas grandes. Caso o indivíduo apresente inconsciência e eritema (rubor) com bolhas, deve-se avaliar se esses sintomas surgiram devido ao uso abusivo de barbitúricos.

O fenobarbital é um anticonvulsivante de ação prolongada (6 a 12 horas) e muito utilizado nos dias de hoje. Além do fenobarbital, outros dois barbitúricos são muito utilizados no Brasil: pentobarbital e tiobarbital, ambos são administrados via intravenosa e são restritos ao uso hospitalar. No entanto, os barbitúricos são um dos grupos de fármacos com maior número de casos de intoxicação devido a sua falta de especificidade no SNC, ao seu baixo índice terapêutico (IT) e à grande ocorrência de interações medicamentosas.

As estratégias para tratar as intoxicações causadas por barbitúricos são:

- Terapia de suporte – estabilizar e manter os sinais vitais. Em razão de a parada respiratória ser a principal causa da morte, primeiramente deve-se adequar a ventilação do paciente.
- Descontaminação do trato gastrointestinal – lavagem gástrica em pacientes conscientes. Os barbitúricos são bem absorvidos por carvão ativado (material poroso que tem a capacidade de purificação).
- Aumento da eliminação – doses repetidas de carvão ativado podem ser utilizadas para reduzir a meia-vida sérica do fenobarbital. Alcalinizar a urina também é uma medida eficiente para aumentar a eliminação do fenobarbital. Nesse caso, com um pKa de 7,2 o fenobarbital terá 96% de suas moléculas na forma não ionizada em pH 7,5, e por isso são facilmente absorvidas. No entanto, se o pH da urina for mais elevado, 85% das moléculas de fenobarbital ficam na forma ionizada e, conseqüentemente, serão mais eliminadas. Para elevar o pH urinário basta administrar uma solução de bicarbonato de sódio no paciente.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são muito populares no mundo todo, e por isso estão entre os fármacos mais prescritos e utilizados. No Brasil, essa classe de medicamentos é regulamentada pela Portaria 344/98 pois precisa de um controle especial. Esses fármacos são utilizados como ansiolíticos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e hipnóticos. São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, porém podem sofrer

influência de alimentos ou de outros medicamentos. A concentração máxima sanguínea desses fármacos é atingida entre 40 minutos e 2,5 horas. Possuem uma boa distribuição nos tecidos além de uma lipossolubilidade suficiente para penetrar no cérebro. A maior parte dos benzodiazepínicos é altamente ligada às proteínas plasmáticas, por exemplo, no caso do diazepam apenas 2% está livre ou não ligado às proteínas, o que significa que essa é a porção ativa do fármaco.

Essa classe de medicamentos sofre intenso metabolismo de primeira passagem. Quanto ao período de ação, alguns possuem ação curta enquanto outros mantêm ação prolongada, dependendo da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) de cada um, assim como a produção de metabólitos ativos. São eliminados preferencialmente pela urina e em menor concentração nas fezes.

Os benzodiazepínicos são uma classe de fármacos muito segura, que não costuma causar intoxicações graves por seu uso isolado. Geralmente as intoxicações ocorrem quando associadas com outros tipos de depressores do Sistema Nervoso Central, como etanol e barbitúricos. A associação com antidepressivos é comum na prática clínica. Os principais efeitos colaterais observados no uso de benzodiazepínicos são sedação e letargia (perda temporária ou completa da sensibilidade e do movimento), comprometimento no tempo de reação e coordenação motora, e por essa razão pacientes usuários de benzodiazepínicos devem ser cautelosos quanto à realização de atividades precisas, que exijam reflexo, como dirigir. A interrupção do uso após tratamento prolongado pode causar a recorrência, que são sintomas da doença manifestando-se novamente; rebote, os sintomas originais retornam com mais intensidade; e abstinência, quando novos sintomas surgem em decorrência da interrupção do tratamento. A interrupção abrupta do tratamento intensifica todos esses sintomas, especialmente nos benzodiazepínicos de $t_{1/2}$ mais curta, ou seja, de ação curta.

Para tratar uma intoxicação aguda é necessária a administração de um antídoto, nesse caso de flumazenil, que é um antagonista seletivo dos receptores de GABA e por isso bloqueia a ação os efeitos dos benzodiazepínicos. Entretanto, esse antídoto deve ser usado somente se a intoxicação for causada unicamente por benzodiazepínicos e deve ser administrado lentamente. Doses altas de flumazenil podem causar agitação e sintomas de abstinência.



Vocabulário

Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$): é o tempo gasto para que a concentração original do fármaco na corrente sanguínea diminua pela metade.



Assimile

Como estudamos na Unidade 1, o efeito de primeira passagem é a biotransformação do fármaco pelo fígado, razão pela qual sua concentração é significativamente reduzida antes de atingir a corrente sanguínea. Esse fenômeno ocorre se o fármaco for administrado por via oral, caso seja administrado por via intravenosa, por exemplo, não sofre efeitos de primeira passagem porque será entregue diretamente no sangue.



Pesquise mais

O artigo a seguir faz uma breve revisão da literatura sobre o uso de benzodiazepínicos na prática clínica diária e no tratamento de distúrbios do sono. COELHO, F. M. S.; ELIAS, R. M.; POYARES, D.; PRADELLA-HALLIMAN, M.; TUFIK, S. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. **Rev. Bras. de Medicina**, v. 63, n. 5, 2006. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3291>. Acesso em: 28 abr. 2016.



Exemplificando

Veja o relato de um golpe muito comum praticado nas noites paulistanas, em que o golpista batiza a bebida alcoólica das vítimas com ansiolíticos, geralmente benzodiazepínicos, com a intenção de roubo e/ou estupro. Esse golpe é conhecido por "Boa noite, Cinderela". Disponível em: <<http://g1.globo.com/Noticias/SaoPaulo/0,,MUL766779-5605,00-TUDO+APAG+OU+DIZ+ADOLESCENTE+VITIMA+DE+GOLPE+EM+BOATE+DE+SP.html>>. Acesso em: 29 abr. 2016.

Medicamentos fitoterápicos

Babosa

As plantas popularmente conhecidas como babosa pertencem ao gênero Aloe e são utilizadas popularmente como cicatrizante. O gel de Aloe é conhecido por aliviar os sintomas e ajudar na cicatrização de queimaduras. Atualmente, é muito utilizado por indústrias de cosméticos, alimentos e medicamentos. Em relação a sua segurança existe uma discussão sobre os riscos e os benefícios de se utilizar babosa como medicamento. Alguns estudos apontam a aloína, presente no látex da planta, como causadora de danos ao DNA e indutora de tumores. Outros estudos afirmam que a aloína é segura desde que utilizada em quantidades pequenas. O uso oral do gel de Aloe pode provocar cólica abdominal e diarreia, porém não há estudos clínicos suficientes para garantir a segurança de produtos contendo Aloe em sua composição. No Brasil,

há medicamentos registrados que utilizam Aloe vera destinados ao uso tópico, como cicatrizantes ou para alívio de queimaduras, e outros de uso oral contendo Aloe ferox que são utilizados como laxantes. Os produtos com Aloe ferox não são recomendados durante a gravidez e lactação, e podem promover cólicas e diarreia se utilizados em altas doses. Seu uso prolongado pode diminuir a motilidade intestinal.

Ginco

Muitos fitoterápicos possuem extrato de Ginkgo biloba em sua composição e são indicados para tratar demência e claudicação intermitente (sensação de câimbra, cansaço e dor muscular). O extrato de ginco pode interagir com outros medicamentos, potencializando, por exemplo, o efeito dos inibidores da MAO (enzima Monoamina oxidase), anticoagulantes (varfarina, aspirina), diuréticos tiazídicos, entre outros. Devido ao seu potencial anticoagulante com o uso crônico (6 a 12 meses), o extrato é contraindicado a pacientes com alteração na coagulação sanguínea. Seus efeitos adversos, embora raros, são distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça e dermatites. Doses altas podem causar diarreia, náusea e fraqueza.



Faça você mesmo

Pesquise a ação farmacológica, efeitos adversos e interações medicamentosas dos fármacos inibidores da MAO, anticoagulantes e diuréticos tiazídicos.



Refleta

"A intoxicação geralmente gira em torno de uma cultura de acesso fácil aos medicamentos, à sobra de produtos armazenados incorretamente em casa. No Brasil, há uma medicalização da doença e um acesso indiscriminado aos fármacos", aponta Murilo Freitas, gerente de Farmacologia do Núcleo de Gestão do Sistema de Notificação e Investimentos em Vigilância Sanitária (NUVIG).

Sem medo de errar

No início, quando Dr. Marcos havia experimentado as primeiras injeções de morfina, sentia-se bem, menos cansado e com disposição para trabalhar como nunca. Nesse estágio seu corpo iniciava um processo de aprendizagem da recompensa pelo uso da droga, e os principais responsáveis por isso são a dopamina e os receptores opioides. Após um período usando a morfina, Dr. Marcos passou a desejá-la com mais intensidade, a ponto de irritar-se quando não podia tê-la no momento desejado. Nesta

fase, os indivíduos desenvolvem alterações neuroquímicas e funcionais específicas. Conforme a dependência progride, surgem os efeitos neuroadaptativos. Ocorre grande liberação de dopamina e peptídeos opioides (endorfina, por exemplo), que ativa o sistema dinorfina, o qual diminui a ação da dopamina por controle retroativo. A dinorfina provoca um estado emocional negativo, fazendo com que o indivíduo se sinta irritado, ansioso e desmotivado para recompensas naturais.



Vocabulário

Controle retroativo (ou inibição retroativa): é um sistema que regula a ação de um neurotransmissor. Neste caso, o sistema dinorfina regula a ação da dopamina.



Atenção

O uso contínuo da droga desequilibra o sistema de recompensa cerebral, e com isso a capacidade do indivíduo de restabelecer-se é comprometida, levando à perda de controle sobre o consumo da droga e ao uso compulsivo.

Avançando na prática

A primeira crise de Dr. Marcos

Descrição da situação-problema

Cientes do problema enfrentado por Dr. Marcos, sua família decide interná-lo em uma clínica para reabilitação. Ele rejeita a ideia no início, mas depois de muita insistência de sua mulher e filhos, reconhece que sua internação seria a melhor solução para seu problema. Seu primeiro dia na clínica foi bem difícil, pois as crises de abstinência começaram a aparecer e a ausência da morfina estava se tornando insustentável. Apesar da equipe bem preparada para atendê-lo Dr. Marcos sofria muito com os sintomas. Que alterações fisiológicas estariam acontecendo nesse momento no organismo do Dr. Marcos?



Lembre-se

Nas etapas mais avançadas da dependência às drogas ocorre a perda do controle do uso, fazendo com que o indivíduo passe a desejar a substância a qualquer custo.

Resolução da situação-problema

Na fase em que Dr. Marcos se encontra, o sistema norepinefrina (neurotransmissor que influencia o humor, a ansiedade, o sono e a alimentação) é recrutado, causando a liberação de corticotrofina e agravando os sintomas desagradáveis da abstinência, os quais, no caso da morfina, são: transpiração intensa, irritação, inquietude, intensa ansiedade, grande perturbação, depressão, alternância de sensação de frio e sudorese excessiva. Esses sintomas podem durar de 5 a 10 dias.



Faça você mesmo

Faça uma pesquisa sobre a ação da corticotrofina e relacione seus efeitos aos sintomas das crises de abstinência às drogas.

Faça valer a pena

1. Os opiáceos são substâncias naturais encontradas no ópio, como a morfina e a codeína. Já os opioides são um grupo mais amplo, pois incluem todos os compostos relacionados ao ópio, naturais ou sintéticos.

A respeito do grupo dos opiáceos e opioides, podemos afirmar que:

- a) Seus efeitos são semelhantes aos dos opioides endógenos (endorfinas e encefalinas).
- b) A morfina promove bem-estar sem causar sedação.
- c) A tolerância aos opiáceos ocorre lentamente.
- d) Não há crise de abstinência se o uso do opiáceo for interrompido abruptamente.
- e) A morfina não causa dependência.

2. A morfina é a principal substância do ópio e tem sido muito usada para o alívio de dores viscerais e intensas.

Sobre as características da morfina, é correto afirmar que:

- a) É mal absorvida e é eliminada pelo rins.
- b) É bem absorvida e é eliminada pelas fezes.
- c) É bem absorvida e é eliminada pelos rins.
- d) Após absorvida, atinge os tecidos lentamente.
- e) Após absorvida, segue em maior quantidade aos músculos esqueléticos.

3. Intoxicações agudas causadas pela morfina são resultados de altas doses administradas acidentalmente ou por dependentes ao uso da droga.

Sobre os sintomas da intoxicação aguda pela morfina, é correto afirmar que:

- a) Provoca apenas depressão respiratória.
- b) Contraí as pupilas.
- c) Provoca hipertensão.
- d) Dilata as pupilas.
- e) Diminui a temperatura corporal.

Seção 2.2

Drogas de abuso

Diálogo aberto

Na clínica de reabilitação, Dr. Marcos conheceu outras pessoas em situações semelhantes às que ele enfrentava, inclusive outros médicos dependentes de drogas. Com a convivência diária e atividades em comum, Dr. Marcos tornou-se muito amigo de Clóvis, um dos pacientes da clínica que também era médico e que também estava se recuperando da dependência química. Assim como Dr. Marcos, Dr. Clóvis era um médico muito requisitado e por isso quase não tinha tempo para a família e amigos. Ele era diretor de um grande hospital de sua cidade, e assumia várias responsabilidades ao mesmo tempo. Sentindo-se sobrecarregado e com sua energia se esgotando, resolveu experimentar um “combustível” que o estimulasse e o tornasse um “superprofissional”, “superpai” e “superamigo”. Foi assim que iniciou sua dependência por cocaína. Quais sinais e sintomas levaram Dr. Clóvis a perceber que estava dependente de cocaína e o fizeram tomar a decisão de internar-se em uma clínica de reabilitação?

Não pode faltar

A Toxicologia Social considera estimulante toda substância capaz de promover euforia, sensação de aumento da capacidade física e mental devido ao estímulo do sistema nervoso central (SNC), desde que utilizada voluntariamente pelo indivíduo com a intenção de obter todos esses efeitos. A cocaína se encaixa perfeitamente nesse quesito e, apesar de proibida, é muito utilizada no mundo todo. De acordo com o Relatório das Nações Unidas sobre o uso de drogas no mundo (UNODC, 2013), houve um aumento no uso de cocaína pela população em geral no Brasil.

Drogas estimulantes do SNC

Cocaína

A cocaína é um alcaloide presente nas folhas da coca, ou mais especificamente, nas

folhas de duas espécies do gênero **Erythroxylum**. O processo de produção da droga inicia-se com a maceração das folhas até se tornarem uma pasta, para depois ser transformada em cloridrato de cocaína ou em sulfato de cocaína, que será consumida por via oral, nasal ou intravenosa.

A cocaína tem forte ação anestésica local e produz efeitos estimulantes no SNC, sendo considerada o mais potente estimulante de origem natural.

A forma de cocaína mais comum encontrada é um pó cristalino (cloridrato de cocaína), produzido por meio da purificação da pasta de coca com ácido clorídrico. A pasta de coca, a qual contém cocaína na forma livre, é consumida pela via inalatória (fumada) e é conhecida pelo nome de crack. Essa pasta possui coloração amarelada, aspecto pastoso e forte odor de solventes orgânicos.

A absorção da cocaína depende da via pela qual está sendo administrada. A maneira mais rápida da droga chegar à corrente sanguínea é fumando-a, devido a sua rápida absorção pelos alvéolos pulmonares. Se fumada, a cocaína leva 8 segundos para produzir seus efeitos, ao passo que pela via intravenosa leva 3,5 minutos e intranasal entre 10 a 15 minutos. A cocaína é distribuída rapidamente e liga-se às proteínas plasmáticas, o que varia de acordo com o pH (77 e 49% respectivamente, em pH sanguíneo 7,0 e 7,8).

Devido ao seu caráter lipofílico, o que a faz permanecer por longo período no organismo, essa droga atravessa a barreira hematoencefálica, acumulando-se no SNC. Também atravessa a placenta e aparece no leite materno. Em estudos realizados sobre a transferência placentária da cocaína, a droga foi detectada no sangue do cordão umbilical, no líquido amniótico (fluido que envolve o feto), urina, cabelo e tecidos de recém-nascidos. Após a utilização de cocaína, os níveis de norepinefrina (NE) e dopamina (DA) elevam-se, porém, em seguida, ocorre redução desses neurotransmissores, o que provoca, respectivamente, estados de euforia e depressão nos usuários da droga. O uso crônico da cocaína provoca grande redução de NE e DA no cérebro, podendo resultar em complicações psiquiátricas. A cocaína também pode ser tóxica para o músculo cardíaco, através de suas ações na redução da recaptação de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e no bloqueio dos canais de Na^+ . Com a inibição do influxo de sódio nas células cardíacas, o impulso nervoso é prejudicado e gera taquicardia e elevação da pressão sanguínea. Além disso, a cocaína provoca o aumento do fluxo de Ca^{+2} através das membranas celulares. O uso crônico da cocaína provoca tolerância aos efeitos da droga, com a diminuição da euforia e alterações fisiológicas.

A dopamina está envolvida com os mecanismos da euforia e da compulsão pelo uso da cocaína, causando a dependência pela droga. A redução desse neurotransmissor, que acontece em seguida ao seu aumento no início da exposição à cocaína, está envolvida com o comportamento alterado do usuário crônico, quando este

autoadministra a droga com a intenção de elevar os níveis de dopamina. A retirada da cocaína após seu uso crônico pode causar fadiga, depressão, irritabilidade, tremores, dores musculares, distúrbios da fome e do sono.



Pesquise mais

Além da tolerância e da dependência causada pela cocaína, um outro fenômeno também acontece, a chamada tolerância reversa ou sensibilização. Leia o texto a seguir no qual esse assunto é abordado, assim como os efeitos do uso contínuo, a intoxicação e as crises de abstinência pelo uso da droga. Disponível em: <http://nupevi.iesp.uerj.br/artigos/crack_abuso.pdf>. Acesso em: 9 maio 2016.

Drogas depressoras do SNC

Etanol

O etanol possui baixo peso molecular, é hidrossolúvel, e rapidamente absorvido pelo estômago e intestino delgado. A concentração máxima no sangue é alcançada entre 30 e 90 minutos após sua ingestão. Após absorvido, é rapidamente distribuído aos tecidos, em maior concentração ao sangue e ao cérebro e em menor quantidade aos ossos e aos tecidos adiposos.

O álcool é metabolizado pelo fígado, onde sofre oxidação, por meio da enzima álcool desidrogenase (AD) que converte o etanol para acetaldeído. O aldeído produzido na biotransformação é oxidado a acetato pela enzima aldeído desidrogenase. A excreção do etanol ocorre principalmente pelas vias renal e pulmonar, e uma pequena fração é eliminada pelo suor e saliva.

O álcool potencializa a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o que provoca um efeito sedativo. Com o uso crônico, o álcool reduz a concentração de GABA no cérebro. O uso crônico também aumenta a síntese e a liberação de noradrenalina, causando uma diminuição da sensibilidade pós-sináptica e conseqüente resistência à noradrenalina. O álcool, assim como outras drogas de abuso, leva ao aumento da concentração de dopamina no núcleo accumbens, que faz parte da via de recompensa no cérebro, e por isso gera prazer e impulsividade.

Alguns fatores como a dose ingerida, a velocidade de absorção, o peso e a sensibilidade do indivíduo ao álcool determinam as alterações no comportamento e nas funções cognitivas (percepção, atenção, memória e linguagem) de uma intoxicação aguda por álcool. Por exemplo, se uma dose de uísque (44 g de etanol) for ingerida com o estômago vazio, produzirá concentrações plasmáticas máximas de 0,6 a 0,9g/L. Se essa mesma dose for ingerida após uma refeição, a concentração

plasmática máxima passa a ser de 0,3 a 0,5 g/L. Os níveis plasmáticos de etanol e os efeitos clínicos apresentados estão intimamente ligados, conforme mostra a tabela a seguir:

Tabela 2.1 | Efeitos do consumo agudo de álcool em um indivíduo sem tolerância

Concentração de álcool no sangue (g/L)	Efeitos
0,2	Atingida após aproximadamente uma dose, provoca sensação de calor e relaxamento.
0,4	A maioria das pessoas sente-se relaxada, alegre e falante; a pele pode ficar ruborizada.
0,5	Despreocupação, vertigem, desinibição e menor controle dos pensamentos podem ser sentidos; o autocontrole e a capacidade de julgamento estão diminuídos; a coordenação pode estar levemente comprometida.
0,8	Comprometimento da coordenação motora e diminuição da velocidade dos reflexos; capacidade para dirigir torna-se suspeita; sensação de dormência das bochechas e dos lábios; os membros começam a formigar até ficarem dormentes.
1,0	Discurso vago, indistinto, com dificuldade na articulação das palavras; os reflexos ficam mais lentos e o controle dos movimentos voluntários são afetados.
2,0	Centros de controle motor e emocional são consideravelmente afetados; fala "pastosa", cambaleante, perda do equilíbrio e visão dupla podem ocorrer.
4,0	Geralmente, o indivíduo está inconsciente; a pele fica fria e úmida.
5,0	Morte por depressão do centro respiratório.

Fonte: Seizi (2014).

Nos casos em que o indivíduo é dependente de álcool, ou seja, em intoxicações crônicas por álcool, ocorrem alterações orgânicas mais graves e irreversíveis em vários órgãos. O álcool causa várias lesões no sistema gastrointestinal, como gastrite e úlcera de estômago e duodeno, além de ser considerado o maior causador de câncer em todo o trato digestivo. No fígado, causa esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), hepatite alcóolica e cirrose, com característica irreversível. O uso crônico do álcool também causa danos aos nervos periféricos dos membros superiores e inferiores, além de alterações no SNC. O uso abusivo de álcool está associado a casos de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. No sistema endócrino-reprodutivo ele causa diminuição da libido, impotência e esterilidade. Mães que fazem uso de álcool durante a gravidez desenvolvem a síndrome fetal que é caracterizada por abortos espontâneos, recém-nascidos de baixo peso, más-formações faciais, como lábio leporino, más-formações de pés e mãos, e retardo mental. Quando o uso crônico do álcool é interrompido abruptamente, pode ocorrer síndrome de abstinência, o que torna o indivíduo ansioso, trêmulo, causando-lhe dificuldades para dormir e desconforto gastrointestinal.



Pesquise mais

O artigo a seguir aborda a síndrome de abstinência ao álcool e seu tratamento: LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S.; JERÔNIMO, C.; MARQUES, A. C. Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, 22 (2): 62-71, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22n2/a06v22n2.pdf>>. Acesso em: 9 maio 2016.

Drogas perturbadores do SNC

Cannabis

Considerada a droga ilícita mais consumida no mundo, a *Cannabis* tem grande popularidade no Brasil. De acordo com o segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (II LENAD), mais da metade dos usuários de maconha no Brasil (adultos e adolescentes) consome a droga diariamente e mais de 60% dos usuários experimentaram a droga pela primeira vez antes dos 18 anos de idade.

O principal fitocanabinóide com efeito psicoativo da *Cannabis sativa* L. é o Δ^9 -THC. (o Delta-9-THC é o mais abundante e potente composto encontrado na maconha). A absorção do Δ^9 -THC é muito rápida pela via pulmonar, alcançando a concentração plasmática máxima dentro de 3 a 10 minutos após fumado. Já pela via oral, sua absorção é lenta e irregular, alcançando a concentração plasmática máxima após 1 a 2 horas. Sua biodisponibilidade oral é muito baixa pois sofre efeitos de primeira passagem no fígado e degradação, devido ao meio ácido do estômago e aos microrganismos presentes no trato gastrointestinal.

O Δ^9 -THC possui alta afinidade pelas proteínas plasmáticas devido a sua alta lipossolubilidade, sendo praticamente insolúvel em água. Após absorvido, é rapidamente distribuído para os tecidos mais vascularizados como cérebro, fígado e coração e, a seguir, é redistribuído novamente, com grande acúmulo em tecidos menos vascularizados e no tecido adiposo. Os canabinoides são capazes de atravessar a barreira placentária e podem ser detectados no leite materno. O Δ^9 -THC é biotransformado pelas enzimas do citocromo P-450, resultando em mais de 20 compostos já encontrados na urina e nas fezes humanas. A toxicidade aguda da *Cannabis* é muito baixa e por isso essa droga não está relacionada a casos de overdose. A dose letal média (DL_{50}) administrada via oral em ratos é de 800 a 1.900 mg/Kg, o que representa um alto valor para causar um efeito letal.

Os efeitos produzidos pela *Cannabis* podem variar de acordo com as condições psicomentais do usuário, experiência prévia, estado de humor, entre outros. De maneira geral, os efeitos causados por *Cannabis* quando inalada em baixas doses são euforia (bem-estar e risos); relaxamento, diminuição da ansiedade e sedação; alteração

da percepção sensorial, com intensificação das sensações e dos sentidos; perda de memória recente; dificuldade de atenção, concentração e tomada de decisões; perda da noção de tempo e de espaço e coordenação motora diminuída. Fisicamente a *Cannabis* também provoca alguns efeitos, como taquicardia dose-dependente reversível; variação da pressão sanguínea; hiperemia das conjuntivas (olhos vermelhos); hipossalivação e boca seca; aumento do apetite (larica).

O uso crônico da *Cannabis* pode causar algumas alterações fisiológicas e psíquicas. De acordo com um grande estudo realizado com mais de 5.000 fumantes, seja de maconha ou tabaco, o uso ocasional ou moderado de maconha (até 1 cigarro por dia) não causa efeitos adversos à função pulmonar, diferentemente do tabaco. Entretanto, com um uso mais intenso da maconha, podem ocorrer diminuição da função pulmonar. O sistema cardiovascular sofre algumas alterações, pois a maconha compromete a transferência de oxigênio aos pulmões, menor transporte de oxigênio pelo sangue e falha na liberação de oxigênio da hemoglobina aos tecidos. Vários estudos apontaram que o uso da *Cannabis* pode aumentar o risco de desenvolvimento de esquizofrenia ou de sintomas psicóticos, principalmente em indivíduos predispostos. O Δ^9 -THC, assim como a maioria das drogas de abuso, ativa o sistema de "recompensa/prazer" do cérebro, e exerce vários efeitos que levam à dependência. Além disso, existe um alto risco para o desenvolvimento de dependência à *Cannabis* se seu consumo for iniciado antes do final da adolescência e pode ser potencializado se associado ao uso de três ou mais drogas (tabaco, álcool, entre outras) anteriormente ao uso de *Cannabis*. O uso crônico também provoca uma neuroadaptação que leva o usuário a desenvolver tolerância à droga e causar a síndrome de abstinência se seu uso for interrompido.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você como as drogas de abuso agem no organismo, sejam elas depressoras, estimulantes ou perturbadoras? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora vamos conhecer a prevalência do consumo de drogas no Brasil, assim como a prevalência de óbitos por grupo químico.

Prevalência do consumo de drogas no Brasil

De acordo com os dados apresentados pelo segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (II Lenad), houve mudança nos padrões de consumo de álcool entre 2006 e 2012, pois ocorreu um aumento de 20% na proporção de bebedores frequentes (que bebem uma vez por semana ou mais), com destaque para as mulheres, que tiveram seu número de bebedoras aumentado de 29% em 2006 para 39% em 2012. Foram também apresentados dados quanto ao uso nocivo, abusivo e dependente de

álcool: enquanto 50% da população não ingere álcool, 32% bebem moderadamente e 16% consomem quantidades nocivas de álcool. De todos os bebedores, 17% apresentaram critérios para abuso e/ou dependência de álcool.

O mesmo relatório mostrou que o número de usuários de cocaína também é significativo no Brasil e representa 20% do consumo mundial da droga. Além disso, 48% dos usuários desenvolveram dependência, ou seja, cerca de 1 milhão de pessoas no Brasil são dependentes de cocaína.

O relatório também avaliou o consumo de maconha no Brasil e mostrou que 37% dos usuários são dependentes da droga e que mais da metade dos usuários experimentaram maconha antes dos 18 anos de idade.

Prevalência de óbitos por grupo químico

Segundo o Sistema Nacional de Informações Toxicológicas – SINITOX, em 2013 ocorreram 4.334 casos de intoxicações por drogas de abuso no Brasil, sendo que 27 resultaram em óbitos. De acordo com o Relatório Brasileiro sobre Drogas, o número de óbitos associados ao uso de drogas entre os anos de 2001 e 2007 evoluiu consideravelmente. Em 2001, a cada 100.000 habitantes ocorriam 3,2 óbitos; em 2007 esse número elevou-se para cerca de 4,3 casos. A droga que mais causou mortes nesse período foi o álcool com 40.618 casos, seguido pelo tabaco com 2.977 casos. A cocaína causou 207 mortes, enquanto que a maconha (representada por canabinoides) causou 52 casos.



Refleta

“A cada 36 horas, um jovem morre vítima de álcool.” (Jornal O Estado de São Paulo, 2015). O uso de álcool é o mais elevado entre todas as substâncias psicoativas, sendo que no Brasil uma em cada dez pessoas possui problemas devido ao abuso do álcool.



Exemplificando

O cantor Alexandre Magno Abrão, o Chorão da Banda Charlie Brown Jr., morreu em 2013 vítima de uma overdose de cocaína, de acordo com o exame necroscópico. O laudo necroscópico do Instituto Médico Legal (IML) afirma que foram encontradas em seu corpo 4,714 microgramas de cocaína por mililitro de sangue, quantidade bastante excessiva até para uma pessoa saudável que estivesse usando essa droga, porém, no caso de Chorão, seu estado físico já estava bastante comprometido, o que o levou à morte.

Sem medo de errar

Conforme relatado no início da seção, Dr. Clóvis sentia-se eufórico logo após usar cocaína, porém mais tarde essa euforia passava e era substituída por um estado depressivo, o que pode ser explicado pela elevação temporária das concentrações de norepinefrina e dopamina com subsequente diminuição a valores abaixo dos normais. Após um longo período de uso, Dr. Clóvis não sentia mais os mesmos efeitos com a dose habitual, o que o levou a aumentar a dose de tempos em tempos. Esse fato pode ser explicado pela tolerância desenvolvida após o uso crônico da cocaína e consequente diminuição dos efeitos eufóricos e fisiológicos. Mais tarde, quando não via mais sua vida sem o uso da cocaína, percebeu que estava dependente da droga.

A cocaína é considerada uma das substâncias com maior potencial de abuso, devido à sua poderosa capacidade de provocar reforço positivo, ou seja, desejo pela droga, produzido pela neurotransmissão de dopamina.



Atenção

A cocaína provoca um aumento dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, isto é, no espaço entre os neurônios onde ocorre a neurotransmissão. Consequentemente, todas as funções que esses neurotransmissores possuem são potencializadas, como a sensação de euforia e prazer.

Avançando na prática

A crise de abstinência de Dr. Clóvis

Descrição da situação-problema

Logo quando o paciente chega a uma clínica de reabilitação, o uso da droga é interrompido para que o tratamento possa ser iniciado, e é nesse momento que o paciente mais sofre. Os primeiros dias de Dr. Clóvis na clínica foram muito difíceis, pois ele se sentia irritado, depressivo, cansado, seu corpo tremia e seus músculos doíam, seu apetite e seu sono estavam completamente descontrolados. A interrupção do uso da cocaína provocava sinais e sintomas muito fortes em seu corpo, porém ele estava ciente de que teria de enfrentar a síndrome de abstinência para se curar. Afinal, que sinais e sintomas Dr. Clóvis estaria sentindo durante sua crise de abstinência?



Lembre-se

Os sinais e sintomas sentidos por Dr. Clóvis são características do reforço negativo provocado pela interrupção do uso da cocaína, o que é um desafio individual muito difícil por conta das neuroadaptações.

Resolução da situação-problema

A crise ou a síndrome de abstinência de cocaína possui fases e diferentes sintomas em cada uma delas. Na primeira fase os sintomas aparecem logo após o uso intenso de cocaína, e sua intensidade é proporcional ao tempo e à duração do uso: "fissura", depressão, agitação e ansiedade, que aos poucos vão se alterando para cansaço e desejo intenso de dormir. Na segunda fase os sintomas aparecem dias após a interrupção do uso da droga. Os sintomas são: diminuição da euforia, tédio e desmotivação geral. A última fase, conhecida por extinção, tem uma duração indeterminada, pois o desejo pela cocaína pode continuar, de maneira bastante variável, durante anos.



Faça você mesmo

Pesquise os efeitos provocados por outras drogas estimulantes do SNC, como, por exemplo, os anfetamínicos e compare seus efeitos com os causados pela cocaína.

Faça valer a pena

1. Sobre os aspectos toxicocinéticos da cocaína, é correto afirmar que:

- A maneira mais rápida da droga chegar à corrente sanguínea é injetando-a.
- Os alvéolos pulmonares absorvem a droga lentamente.
- Se fumada, a cocaína leva 3 minutos para produzir seus efeitos.
- Pela via intravenosa, a cocaína leva 3,5 minutos para produzir efeitos.
- Pela via intranasal, a cocaína produz seus efeitos entre 10 a 15 minutos.

2. A respeito da cocaína, analise as afirmações a seguir:

- A cocaína é distribuída rapidamente e liga-se às proteínas plasmáticas.
- A ligação da cocaína com as proteínas plasmáticas é pH dependente.
- A cocaína não atravessa a barreira hematoencefálica.

Qual a alternativa correta? F= falsa V=verdadeira

- V, F, F.
- V, V, F.
- V, V, V.
- V, F, V.
- F, V, F.

3. Analise as afirmações a seguir sobre a distribuição da cocaína no corpo humano:

- I. Atravessa a placenta.
- II. Aparece no leite materno.
- III. Pode ser encontrada no cordão umbilical.
- IV. Não é detectável no líquido amniótico.

Podemos afirmar que as afirmações CORRETAS são:

- a) I, II e III.
- b) II, III e IV.
- c) I, III e IV.
- d) I, II e IV.
- e) Apenas I e II.

Seção 2.3

Doping no esporte

Diálogo aberto

Após um mês de tratamento na clínica, Dr. Marcos já se sentia melhor e já conseguia lidar com a falta da morfina com menos dificuldade. Ele e Dr. Clóvis estavam tendo ótimos resultados, e juntos apoiavam um ao outro. Um dia, enquanto descansavam após o almoço, encontraram Alex muito apavorado e ansioso, andando de um lado para o outro até que decidiram perguntar-lhe se precisava de ajuda. Alex havia chegado na clínica há menos de uma semana e suas crises de abstinência perturbavam-no muito. Percebendo seu estado, os dois médicos convidaram Alex para uma caminhada enquanto conversavam com ele para tentar entender o que o levou até ali. Alex foi um grande atleta, conquistou várias medalhas em sua trajetória como corredor, competiu em vários países, tinha uma situação financeira muito boa, até que em um dos campeonatos foi pego no exame antidoping devido ao uso de um hormônio proibido chamado eritropoietina (EPO). Conseqüentemente, sua carreira foi afetada. Ele foi suspenso por vários meses, não competia nem treinava mais, o que o levou a um estado de depressão profunda e mais tarde ao uso de drogas, entre as quais a cocaína. Portanto, Alex estava sofrendo as conseqüências de querer sobressair-se no esporte às custas de EPO. Afinal, o que é EPO e por que essa substância atrai atletas como Alex?

Não pode faltar

Desde a antiguidade, o homem busca por maneiras de vencer seus adversários, principalmente no esporte, e para isso utiliza substâncias que potencializem sua força e desempenho nas atividades esportivas. Nos Jogos Olímpicos antigos (de 776 a.C. a 393 d.C.), o atleta podia usar qualquer método para se dopar, pois sua saúde era menos importante que sua vitória. Na Grécia Antiga (800 a.C.), os atletas olímpicos utilizavam substância alucinógenas, chás de ervas e semente de gergelim. Na Roma Antiga, os gladiadores usavam estimulantes associados ao álcool para enfrentar a dor e o cansaço. Na América, os incas usavam folhas de coca (cocaína) com cafeína para conseguirem percorrer a pé uma distância de 1.750 km, em 5 dias. Atualmente, devido à pressão que os atletas sofrem para superar recordes, vários recursos são utilizados

para vencer, sendo eles lícitos ou não.

Substâncias utilizadas na dopagem

1. Esteroides anabólicos androgênicos: a testosterona, o anabolizante mais utilizado pelos atletas, promove o desenvolvimento das características masculinas, a síntese de proteínas e o crescimento muscular. Os efeitos adversos causados pelos anabolizantes incluem hepatite, neoplasias hepáticas, alterações sobre as funções sexuais, hipertensão, alterações cardiovasculares, alterações nos ossos, alterações metabólicas, alterações comportamentais, dependência e síndrome de abstinência.

2. Eritropoietina (EPO): hormônio produzido e secretado pelos rins, a EPO estimula a produção de glóbulos vermelhos, o que conseqüentemente aumenta a capacidade do sangue de transportar oxigênio e pode melhorar o desempenho de esportes de resistência. Entretanto, a EPO pode causar algumas reações tóxicas aos usuários como encefalopatias, distensão vascular, diminuição do fluxo sanguíneo e hipóxia (baixa concentração de oxigênio). Alguns atletas de provas de resistência, como ciclistas e maratonistas, optam por utilizar esse hormônio, porém durante a competição eles perdem muito líquido pelo suor, o que leva a um aumento da viscosidade do sangue e o risco de ocorrer trombose e ataque cardíaco.

3. Hormônio de crescimento (GH): responsável por estimular o crescimento de vários tecidos do corpo, aumentando o tamanho das células e o número de mitoses (processo de divisão celular). Além disso, o GH também estimula a liberação do fator de crescimento tipo insulina (IGF-I) pelo fígado. Os atletas utilizam esse hormônio a fim de aumentar o tecido muscular, porém o efeito de crescimento pode ser observado em mãos, pés, mandíbula, órgãos internos, principalmente no coração. Podem aparecer alterações bioquímicas, como a desregulação da glicose e resistência à insulina, contribuindo para o desenvolvimento de diabetes.

4. Gonadotrofinas: a gonadotrofina coriônica humana (hCG) aparece em sua concentração máxima no sangue e na urina entre a 8ª e a 10ª semana de gravidez, porém no homem e em mulheres não grávidas sua produção é baixa. A hCG estimula a produção endógena de testosterona, porém seu uso abusivo e contínuo pode causar a ginecomastia (crescimento anormal das mamas) em homens adultos e saudáveis, e em mulheres não grávidas não há melhora do desempenho esportivo comprovada.

5. Insulina: a insulina participa do metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios, além de atuar em conjunto com outros hormônios, como o GH. Se usada por indivíduos não diabéticos, pode provocar hipoglicemia letal. Muitos atletas utilizam a insulina associada a esteroides anabolizantes para melhorar seus efeitos, porém ela só é permitida no meio esportivo se for usada por atletas diabéticos, fato que deve ser reportado pelo médico responsável pelo atleta.

6. Corticotrofina (ACTH): a corticotrofina é capaz de aumentar os níveis de

corticosteroides endógenos, substâncias com potente ação anti-inflamatória. Devido à ação anti-inflamatória desses corticoides, eles podem contribuir para aumentar o limiar da fadiga e para a recuperação das lesões físicas e, conseqüentemente, acelerar o retorno do atleta às competições. No entanto, o uso prolongado pode resultar em redução da síntese proteica e, com isso, de massa muscular. Além disso podem causar hipertensão arterial, amenorreia (ausência de menstruação) osteoporose, fraqueza muscular e síndrome psiquiátrica.

7. Agonistas beta-2: possuem atividade broncodilatadora e são utilizados por via inalatória para tratar asma. Se utilizados por via oral, aumentam a resistência e diminuem a fadiga muscular, porém a dose necessária para atingir esse efeito deve ser 10 a 20 vezes maior à utilizada na inalação. Usados por via inalatória, esses fármacos apenas aumentam a função pulmonar, sem alterar o desempenho do atleta não asmático. Todos os fármacos dessa classe são proibidos pela Agência Mundial Antidoping (AMA) apenas por via oral, com exceção do salbutamol e do salmeterol que são permitidos por via inalatória e com justificativa médica de seu uso.

8. Inibidores de aromatase: esses fármacos foram desenvolvidos a partir de alterações na estrutura química da testosterona, visando diminuir os efeitos androgênicos (características masculinas) e aumentar a capacidade anabolizante. A aromatase é responsável por converter hormônios masculinos em hormônios femininos, porém com o uso de inibidores dessa enzima essa ação é inibida. Os principais efeitos colaterais apresentados são riscos cardiovasculares e osteoporose.

9. Moduladores seletivos de receptores estrogênicos (MSRE): são fármacos que se ligam ao receptor estrogênico com ações agonistas e antagonistas, regulando a ação do estrogênio em tecidos específicos. Produzem efeitos indesejados na coagulação sanguínea, nas lipoproteínas plasmáticas, no endométrio, na termorregulação e na visão.

10. Diuréticos: esses fármacos estimulam o organismo a eliminar líquidos e, conseqüentemente, a reduzir o peso corpóreo, razão pela qual são utilizados por atletas de boxe, judô e outros, a fim de atingir o peso da categoria inferior. Os efeitos adversos provocados pelos diuréticos são desidratação, câimbra muscular, redução do volume sanguíneo, doenças renais, hipotensão, alterações do ritmo cardíaco e grande perda de sais minerais.

11. Agentes mascarantes: vários tipos de fármacos fazem parte deste grupo, e todos são utilizados com a finalidade de mascarar o emprego de substâncias dopantes. Os diuréticos são considerados agentes mascarantes porque podem acelerar a eliminação de agentes de dopagem e com isso evitar a detecção dessas substâncias. A probenicida, fármaco utilizado para diminuir o nível de ácido úrico do organismo, também pode ser considerada um agente mascarante pois reduz a excreção de esteroides androgênicos (hormônios que determinam as características masculinas),

como a testosterona. Os efeitos colaterais causados pela probenicida são náuseas, erupções na pele, irritações do estômago e dores de cabeça.

12. Simpatomiméticos: são muito utilizados como agente de dopagem pois aumentam o estado de alerta, provocam sensação de maior energia e melhoram a concentração. No entanto, podem causar efeitos colaterais como taquicardia, anorexia, insônia, irritabilidade, hipertensão, cefaleia, ansiedade e tremor. As anfetaminas, por exemplo, intensificam a atividade cerebral da noradrenalina e da dopamina, aumentando a atenção, a autoconfiança e a concentração do atleta.



Vocabulário

Corticosteroides endógenos: substâncias produzidas pelas glândulas suprarrenais que possuem várias ações importantes no corpo humano, como o equilíbrio de íons e água, e a regulação do metabolismo.



Pesquise mais

A efedrina é uma substância estimulante que despertou o interesse dos atletas. Assim como a pseudoefedrina, pode ser encontrada em formulações farmacêuticas para o tratamento de gripes, resfriados e alergias. Leia o artigo a seguir que relata um caso de morte de um jovem atleta devido ao uso de um suplemento dietético que continha efedrina. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v87n5/04el.pdf>>. Acesso em: 19 maio 2016.

13. Cocaína: não se sabe ao certo se os atletas utilizam cocaína no meio esportivo por divertimento ou para melhorar o desempenho no esporte. Independente do motivo, a cocaína foi a droga de abuso mais utilizada pelos jogadores da Associação de Jogadores da Liga Nacional de Futebol Americano dos Estados Unidos entre 1980 e 1990. Quando utilizada em baixas doses, a cocaína pode melhorar o desempenho no esporte, de forma semelhante às anfetaminas. As chances de abuso da cocaína são muito maiores que as de abuso por anfetaminas, e por isso o usuário tende a aumentar a dose para obter os mesmos efeitos. O uso abusivo pode causar ansiedade, paranoia, alucinações, distúrbios na memória, agressividade e depressão.

14. Narcoanalgésicos: esses analgésicos são de uso controlado e são utilizados por atletas com a finalidade de superar o limite da dor. A morfina é um exemplo de narcoanalgésico. Esses fármacos podem causar efeitos adversos como depressão respiratória e cardiovascular, confusão mental, diminuição da testosterona, e alterações gastrointestinais.

15. Canabinoides: são substâncias encontradas na planta *Cannabis sativa* (maconha). Seu uso no esporte tem a finalidade de reduzir a ansiedade e relaxar o atleta, fazendo com que ele durma melhor. Entretanto, de forma aguda, os canabinoides podem diminuir o desempenho em exercícios de resistência, como o ciclismo, além de diminuir o estado de alerta e o tempo de reação em esportes como o automobilismo, por exemplo. Se utilizados rotineiramente, podem prejudicar o desempenho e a motivação no esporte.

16. Glicocorticoides: o uso desses fármacos no esporte têm a intenção de atenuar sensações de fadiga e impedir a sensação de dor muscular em esforços. Os efeitos adversos provocados pelos glicocorticoides usados a longo prazo são osteoporose, resistência à insulina e doenças cardiovasculares.

17. Etanol: seu uso no esporte está relacionado com a depressão que causa ao sistema nervoso central, principalmente por seu efeito ansiolítico, sendo utilizado com o objetivo de aumentar a autoconfiança. O etanol é proibido em determinados tipos de esporte, como arco e flecha, aviação e automobilismo. Entretanto, o etanol diminui o rendimento em vários tipos de esporte, pois afeta o tempo de reação, a coordenação motora, a precisão e o equilíbrio.

18. Bloqueadores beta-adrenérgicos: são utilizados no esporte devido à capacidade de reduzir a frequência cardíaca (taquicardia emocional), a pressão sanguínea, o suor palmar e o tremor das mãos, razão pela qual podem melhorar o desempenho em alguns esportes. São proibidos em alguns esportes como arco e flecha, jogos de bilhar e golfe. Esses fármacos provocam alguns efeitos colaterais no sistema nervoso central como tontura, sonolência, distúrbios visuais, insônia e depressão.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Estão claros para você os efeitos colaterais provocados pelas substâncias utilizadas no *doping*?

A partir de agora vamos conhecer os métodos de dopagem, assim como os aspectos analíticos no controle de dopagem e a prevalência do *doping*.

Métodos de dopagem

Esses métodos podem ser: manipulação de sangue e seus componentes, manipulação química e física e dopagem genética.

Manipulação de sangue e seus componentes: atletas que necessitem mais da energia proveniente da via aeróbica dependem de um bom transporte de oxigênio que é liberado e utilizado pela atividade dos músculos. A hemoglobina presente nos

glóbulos vermelhos é a transportadora de oxigênio para as células, o que significa que, se houver um aumento dessas células, pode ocorrer uma melhora no transporte de oxigênio no organismo. Pensando nisso, foi desenvolvido um método de transfusão sanguínea com a finalidade de melhorar o desempenho atlético. Esse método consiste em coletar e armazenar o sangue por 4 a 5 semanas e, então reinjetar os glóbulos vermelhos no atleta dias antes da competição. Esse tipo de procedimento apresenta riscos para o atleta, como trombose, septicemia (infecção generalizada) e reações alérgicas.

Manipulação química e física: trata-se da manipulação de amostras de urina do atleta, com a finalidade de adulterar os resultados dos exames. Incluem-se nessa classificação o cateterismo urinário para substituição de urina e/ou a adulteração das amostras. A fim de certificar que a amostra é legítima, existem métodos de identificação em que se realizam a genotipagem (caracterização de parte do DNA) e/ou o perfil metabólico do atleta.

Dopagem genética: a terapia gênica é a transferência de material genético (DNA) por meio de lipossomas, por exemplo, com o objetivo de proporcionar vantagens para os atletas em relação a seus adversários. Genes envolvidos no desenvolvimento muscular, no transporte de oxigênio, na coordenação neuromuscular ou no controle da dor são potenciais candidatos para terapia gênica no esporte (tratamento que utiliza genes sadios por meio de técnicas de DNA recombinante).



Faça você mesmo

Pesquise outros métodos de dopagem que utilizam a manipulação de sangue e seus componentes, além da transfusão sanguínea.

Aspectos analíticos no controle de dopagem

Devido ao fato de ser coletada de forma não invasiva e estar disponível em quantidades suficientes para os testes, a urina é a amostra biológica mais comum nas análises de *doping*. Porém há dificuldades para relacionar a quantidade da droga encontrada na urina com sua concentração na corrente sanguínea, além do fato de que, graças à biotransformação, a droga não estará presente na urina de forma inalterada. Outra desvantagem é que amostras de urina podem ser facilmente trocadas durante o período de espera da coleta. Já as amostras de sangue são mais difíceis de serem adulteradas porque são coletadas por profissionais, além de serem mais fáceis de interpretar em relação às amostras de urina. Para analisar substâncias que não são excretadas em quantidades significativas na urina, o exame de sangue é o melhor método de análise.

O controle sistemático de material fornecido pelo atleta tem sido a maneira mais eficaz de controlar a dopagem nos esportes. Geralmente é realizado no período das

competições ou durante os treinamentos. Outra maneira de fiscalizar a dopagem é por meio do “passaporte biológico” do atleta. Esse passaporte é um histórico dos resultados de exames antidoping com o perfil hematológico (composição do sangue) e esteroidal do atleta.

As análises toxicológicas realizadas para detectar substâncias no controle antidopagem são divididas em duas categorias: triagem e confirmação. As técnicas mais utilizadas como triagem são as cromatográficas (cromatografia em fase gasosa – CG e cromatografia líquida de alta eficiência – HPLC) e os imunoenaios. As amostras positivas na triagem devem ser confirmadas, e as técnicas utilizadas nessa fase é a espectrometria de massas, associada à cromatografia em fase gasosa (CG-MS) ou à cromatografia líquida (LC – MS).

Prevalência da dopagem

Um levantamento realizado em 2003 mostrou que a cocaína e os agentes anabólicos foram os principais agentes de dopagem identificados no Brasil. Os esportes que apresentam a maior quantidade de resultados positivos são fisiculturismo, hipismo, luta de braço, boxe e atletismo. As classes dos esteroides anabólicos, estimulantes, corticosteroides e *Cannabis* são as que possuem o maior índice de dopagem. Entre as principais substâncias identificadas pelos laboratórios credenciados pela AMA em 2005, estão a efedrina, a anfetamina, o salbutamol, a *Cannabis* e a testosterona.



Refleta

Atualmente, há uma inversão de valores, pois a competição tornou-se menos importante que vencer, e isso vem afetando a ética desportiva, induzindo os atletas ao *doping*.



Exemplificando

A dopagem no meio esportivo é mais comum do que imaginamos, e alguns casos tornaram-se famosos. Veja na reportagem na página disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/esporte/os-idolos-do-esporte-brasileiro-pegos-no-doping>>. Acesso em: 16 maio 2016.

Sem medo de errar

Alex utilizou EPO na tentativa de melhorar seu desempenho na corrida, porém seu uso não é isento de riscos. Essa substância estimula a produção de eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue) e, conseqüentemente, a capacidade de transporte

de oxigênio pelo sangue. Com o aumento de eritrócitos, o sangue torna-se mais viscoso e por isso pode causar encefalopatias, distensão vascular, diminuição do fluxo sanguíneo e hipóxia (baixa concentração de oxigênio nos tecidos). Além disso, quando utilizada por atletas de esportes de resistência, como Alex, eles perdem muito líquido do corpo durante a competição pelo suor, tornando o sangue ainda mais viscoso e aumentando o risco de trombose e ataque cardíaco. Seus níveis no sangue diminuem consideravelmente após uma semana, porém seus efeitos biológicos permanecem por mais tempo, pois os eritrócitos produzidos são mantidos na corrente sanguínea por um período de 3 a 4 meses.



Atenção

É possível constatar que houve um aumento da taxa de novos eritrócitos circulantes no sangue em cerca de um a dois dias após o aumento dos níveis de EPO no plasma.

Avançando na prática

O doping e a tragédia

Descrição da situação-problema

Dr. Marcos, Dr. Clóvis e Alex conversaram durante horas e compartilharam suas experiências com drogas. Alex contou aos médicos uma história triste a respeito de um colega de atletismo que se suicidara por conta do uso de drogas. Seu colega chamava-se Carlos, tinha 22 anos de idade, e uma carreira brilhante no esporte, porém sua ambição era maior que sua prudência e estava disposto a fazer qualquer coisa para superar seus limites e vencer todas as competições. Carlos começou a usar testosterona regularmente, autoadministrando injeções desse hormônio. Alex e Carlos treinavam no mesmo clube naquela época e por isso conviviam juntos boa parte do tempo. Alex começou a perceber algumas alterações no comportamento de Carlos, pois ele parecia cada vez mais irritado, agressivo e um pouco esquecido. Com o passar do tempo, todos esses sintomas começaram a se intensificar, provocando crises de paranoia, mania de perseguição, depressão e fúria em Carlos. Na ocasião, Alex tentou ajudá-lo e até sugeriu que fosse a um médico para verificar seu estado de saúde, mas Carlos não quis. Até que um dia, Carlos simplesmente não foi ao treino, o que deixou Alex muito preocupado. Alex ligou várias vezes para ele, mas não obteve resposta. No dia seguinte, o técnico trouxe uma notícia que chocou a todos da equipe de atletismo: Carlos cometera suicídio.



Lembre-se

As alterações comportamentais de Carlos são características do uso abusivo de anabolizantes, que podem se agravar com o passar do tempo.

Resolução da situação-problema

No início do uso de anabolizantes ocorrem mudanças súbitas de humor, euforia, maior confiança, ânimo e aumento da autoestima. Após um longo período de uso de doses altas, as alterações comportamentais tornam-se graves: sentimentos agressivos, comportamento violento, antissocial e ataques de fúria. O indivíduo torna-se mais distraído e esquecido, começa a apresentar confusão mental, paranoia, mania, depressão e propensão ao suicídio. Alguns desses efeitos podem estar relacionados a alterações funcionais da serotonina, hormônio responsável por regular o humor.

Faça valer a pena

1. Sobre os esteroides anabólicos androgênicos, é correto afirmar que:

- a) Promovem o desenvolvimento das características femininas.
- b) Estimulam a síntese de proteínas.
- c) Não provocam efeitos no crescimento muscular.
- d) Podem causar danos ao fígado, mas não afetam o sistema cardiovascular.
- e) Não causam dependência e síndrome de abstinência.

2. A respeito do hormônio de crescimento (GH), analise as afirmações a seguir:

- I. Aumenta o número de mitoses.
- II. Inibe a liberação do fator de crescimento tipo insulina (IGF-I) pelo fígado.
- III. Pode causar diabetes.

Qual a alternativa correta? F= falsa V=verdadeira

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

3. Analise as afirmações a seguir sobre a ação da corticotrofina no corpo humano:

- I. Possui potente ação anti-inflamatória.
- II. Não afeta a síntese de proteínas com o uso prolongado.
- III. Pode causar osteoporose.
- IV. Pode causar amenorreia (ausência de menstruação).

Podemos afirmar que as afirmações CORRETAS são apenas:

- a) I, II e III.
- b) II, III e IV.
- c) I, III e IV.
- d) I, II e IV.
- e) I e II.

Seção 2.4

Toxicovigilância e farmacovigilância

Diálogo aberto

Terminado seu tratamento, Dr. Marcos retornou ao trabalho no hospital e retomou sua rotina, porém desta vez respeitando os limites do seu corpo, sem exageros. Em seu primeiro dia de trabalho, atendeu a uma paciente que tinha começado a tomar medicamento para emagrecer e há alguns dias vinha sentindo que seu coração estava mais acelerado, e por isso estava preocupada. O médico a examinou e percebeu que os batimentos cardíacos da paciente estavam elevados e sua pressão um pouco acima do ideal, razão pela qual pediu para ela responder algumas perguntas. Após o questionário, Dr. Marcos percebeu que essas alterações foram causadas por uma interação medicamentosa entre o medicamento para emagrecer e o antidepressivo que a paciente já utilizava há alguns anos. Qual será a atitude de Dr. Marcos diante dessa situação? Que medidas o profissional da saúde deve tomar frente a um caso de interação medicamentosa?

Não pode faltar

Farmacovigilância

O propósito: a farmacovigilância está focada em detectar, avaliar, compreender e prevenir os efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. Seu campo de atuação inclui produtos fitoterápicos, hemoterápicos, produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas. Além disso, algumas outras questões também fazem parte da farmacovigilância:

- Medicamentos de baixa qualidade.
- Erros de medicação.
- Notificações de perda de eficácia.
- Uso de medicamentos para indicações não aprovadas e para as quais não há base científica adequada (uso *off label*).

- Notificações de casos de intoxicação aguda e crônica.
- Avaliação da mortalidade relacionada a medicamentos.
- Abuso e uso indevido de medicamentos.
- Interações medicamentosas com substâncias químicas, outros medicamentos e alimentos.

Os objetivos da farmacovigilância vão desde melhorar o cuidado com o paciente e a segurança em relação ao uso de medicamentos ou a qualquer intervenção médica, até contribuir para a utilização de forma segura, racional e mais efetiva de qualquer produto ou substância que vise cuidar da saúde. A farmacovigilância também tem por objetivo promover a compreensão, educação e capacitação clínica.

Os parceiros: a colaboração contínua e o comprometimento dos profissionais da saúde são vitais para enfrentar os desafios futuros da farmacovigilância e fazer com que a área continue a se desenvolver. São parceiros da farmacovigilância:

1. A equipe do The WHO Quality Assurance and Safety: Medicines (Garantia de Qualidade e Segurança de Medicamentos da OMS (Organização Mundial da Saúde)): essa equipe é parte do Departamento de Medicamentos, cujo propósito é ajudar a melhorar a saúde das pessoas quanto à disponibilidade, à acessibilidade, à segurança e ao uso correto de medicamentos. A OMS trabalha para cumprir essa missão, orientando os países e implementando políticas de medicamentos. Em resumo, o objetivo da equipe é preservar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, colocando em prática padrões regulatórios e de garantia da qualidade.

2. Uppsala Monitoring Centre (UMC): localizado na cidade de Uppsala na Suécia, esse centro tem a função de administrar a base de dados internacional de notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) recebidas dos centros de cada país. Em 2002, foram registrados quase 3 milhões de notificações de casos. A equipe do UMC trabalha em conjunto com a OMS a fim de motivar a colaboração internacional, fundamental para o desenvolvimento da farmacovigilância.

3. Centros Nacionais de Farmacovigilância: são responsáveis por coordenar a vigilância pós-comercialização de medicamentos. Os centros nacionais são fundamentais para a conscientização pública quanto à segurança dos medicamentos; e muitos deles estão inseridos dentro dos hospitais, faculdades de medicina ou centros de intoxicação e centros de informação sobre medicamentos. Outros ainda contribuem para a capacitação em farmacovigilância e se relacionam à importância das notificações das RAMs, de estudantes universitários e profissionais qualificados da saúde. A responsabilidade da indústria farmacêutica pela segurança dos medicamentos é indispensável e, como os fabricantes, estão em vantagem para monitorar a segurança dos medicamentos no início de seu desenvolvimento e ao longo da vida deles.

Devido aos altos padrões regulatórios determinados nacional e internacionalmente, há um crescimento do número de profissionais na indústria farmacêutica envolvidos com a farmacovigilância. A exigência de monitorização pós-comercialização dos medicamentos pelas autoridades regulatórias também causou certa pressão sobre as indústrias, motivando-as a investir na farmacovigilância de seus produtos.

4. Hospitais e universidades: a farmacologia clínica ao redor do mundo tem contribuído para o desenvolvimento da farmacovigilância, pois várias instituições médicas criaram sistemas de vigilância a reações adversas e erros de medicação em suas clínicas, enfermarias e salas de emergência. Além disso, a maior conscientização e o interesse acadêmico pela farmacovigilância por parte das universidades proporcionaram a expansão do conhecimento científico sobre segurança de medicamentos, pois investiram na capacitação, pesquisa, desenvolvimento de políticas, investigações clínicas, comitês de ética e em serviços clínicos por elas prestados.

5. Profissionais da saúde: ao longo da história da farmacovigilância, os profissionais da saúde vêm participando ativamente e por isso são os principais notificadores de suspeita de casos de RAMs. No início, apenas os médicos eram convidados a notificar os efeitos adversos, entretanto, estudos demonstraram que diferentes categorias de profissionais da saúde observam tipos diferentes de reações referentes a medicamentos. Com a participação de todos os profissionais da saúde envolvidos no cuidado dos pacientes é possível identificar um amplo espectro de complicações relacionadas ao tratamento medicamentoso.

6. Pacientes: ninguém melhor que o paciente para conhecer os reais danos e benefícios dos medicamentos usados. Os profissionais de saúde notificam a descrição feita pelo paciente, juntamente com suas interpretações e mensurações. Normalmente os pacientes que suspeitam de alguma reação adversa deve informar seus médicos para que eles possam notificar ao centro de farmacovigilância. Entretanto, há estudos que indicam que, se as queixas dos pacientes fossem registradas diretamente por eles, o sistema poderia funcionar melhor, em vez de contar apenas com a notificação do profissional.



Assimile

Antes de começarmos a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você a importância do envolvimento dos profissionais da saúde e dos pacientes para o desenvolvimento de uma farmacovigilância eficiente?

A partir de agora vamos conhecer como as agências reguladoras lidam com a vigilância da segurança dos medicamentos.

A regulação de medicamentos: as autoridades reguladoras são responsáveis por, além da aprovação de novos medicamentos, pesquisas clínicas, segurança medicamentosa, e desenvolvimento de canais de comunicação entre todos os envolvidos com a segurança de medicamentos. Para que um novo medicamento possa ser aprovado, ele deve demonstrar boa qualidade, eficácia e segurança. No entanto, a segurança não é absoluta e necessita ser avaliada pelos reguladores responsáveis por determinar os limites aceitáveis de segurança. Alguns efeitos adversos raros, porém graves, não podem ser identificados durante o desenvolvimento do medicamento, etapa anterior ao registro. Na fase de desenvolvimento clínico, o número de indivíduos tratados com o novo medicamento é muito menor que a quantidade de pessoas tratadas após seu registro, ou seja, quando já estiverem disponíveis no mercado. É a partir desse momento que entra em ação a farmacovigilância, que irá registrar e avaliar o novo medicamento numa população muito maior do que aquela anteriormente testada.

As pesquisas clínicas são reguladas de modo que seja mantido o respeito aos assuntos éticos e científicos, como práticas não éticas de recrutamento de pacientes. Para aprovar a condução de pesquisas clínicas, as agências regulatórias analisam a segurança e a eficácia dos novos produtos sob investigação. Medicamentos destinados ao tratamento de doenças como tuberculose, malária, HIV/AIDS e meningite meningocócica do tipo A requerem vigilância mais rigorosa quando introduzidos em larga escala nas comunidades. As pesquisas clínicas estão cada vez mais complexas, e com isso os desafios aos reguladores tornam-se maiores.

Alguns estudos exigem a participação de variados grupos experimentais, sendo necessária até, às vezes, a condução desses estudos em diversos países. No entanto, os comitês de ética dos países envolvidos na mesma pesquisa clínica nem sempre estão cientes das experiências em outros locais internacionais. Na etapa do desenvolvimento de um novo medicamento, a monitorização da segurança durante as pesquisas clínicas é fundamental, e deve cumprir os seguintes itens: coletar informações de reações adversas; avaliar e monitorar os dados clínicos; notificar e comunicar os dados clínicos. Na fase de pós-comercialização, ou farmacovigilância, a segurança é monitorada com o objetivo de cumprir as exigências do registro, conduzir melhorias, ou até mesmo retirar o novo medicamento do mercado. Uma das condições para registro é que haja farmacovigilância minuciosa nos primeiros anos do novo medicamento no mercado. Porém essa monitorização não deve ser restrita aos novos medicamentos, e sim incluir a avaliação de segurança de medicamentos mais antigos e dos genéricos disponíveis ao consumidor. Além das notificações espontâneas, outros aspectos devem ser incluídos, como identificar interações medicamentosas e avaliar o impacto ambiental dos medicamentos.



Exemplificando

Veja a reportagem a seguir sobre a polêmica da distribuição da fosfoetanolamina, uma substância potencialmente eficaz contra o câncer, porém sem testes que comprovem sua eficácia e segurança. Disponível em: <<http://epoca.globo.com/vida/noticia/2015/10/fosfoetanolamina-sintetica-oferta-de-um-milagre-contr-o-cancer.html>>. Acesso em: 01 junho 2016.



Faça você mesmo

Erros de medicação em pacientes hospitalizados e não hospitalizados têm sido frequentes, o que tem contribuído para o aumento do número de internações hospitalares e, às vezes, dos casos de morte. Pesquise e sugira maneiras de como a farmacovigilância pode atuar a fim de minimizar os riscos de reações adversas, seja em casos de erros de medicação, seja em casos de uso indevido de medicamentos por parte do paciente.

Toxicovigilância

A toxicovigilância é o conjunto de ações que objetivam diminuir as situações em que as integridades física, mental e social dos indivíduos podem ser afetadas devido à exposição às substâncias químicas, sendo elas solventes, tintas, esmaltes, inseticidas de uso doméstico, agrotóxicos, entre outras.

A toxicovigilância deve identificar possíveis efeitos tóxicos que podem ocorrer durante todas as etapas de vida de um produto, desde sua produção, passando pela comercialização, transporte, armazenamento chegando à sua utilização. Como toda substância química é potencialmente tóxica, o atendimento da toxicovigilância deve verificar possíveis problemas na composição, na embalagem, nos dizeres do rótulo, na utilização do produto.

A indústria deve ter conhecimento de como seus produtos estão sendo utilizados e se há indivíduos mais sensíveis a eles, a fim de garantir que sejam seguros ao consumidor.

Os centros de toxicovigilância nasceram da necessidade de comunicação entre os detentores das informações, com a finalidade de trocar experiências, padronizar técnicas de laboratório e estabelecer protocolos para identificar e tratar intoxicações. Visando cumprir esses objetivos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT) em 2005.

Uma base de dados com informações confiáveis sobre intoxicações é de

extrema importância para tomada de decisão em tempo hábil e para o planejamento estratégico de ações a serem tomadas pelas vigilâncias epidemiológica e sanitária. Parte dos dados sobre intoxicações e envenenamentos é gerada nos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT), cuja função é fornecer informação e orientação sobre diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção de intoxicações, além da toxicidade das substâncias químicas e biológicas e seus riscos à saúde, bem como prestar assistência ao indivíduo intoxicado. Os dados coletados e registrados pelo CIAT são posteriormente enviados para o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), onde são estabelecidos.



Pesquise mais

Para conhecer melhor a maneira como os CIAT interpretam e registram os eventos a eles notificados, leia o artigo a seguir que ressalta a importância da padronização no registro dos casos. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000700051>. Acesso em: 31 maio 2016.



Reflita

A contribuição da mídia como parceira da farmacovigilância deve ser reconhecida. A mídia é capaz de estimular discussões sobre questões que afetam diretamente a saúde da população, capazes de mudar a opinião pública.



Exemplificando

Veja a reportagem a seguir, que mostra o aumento de queixas relacionadas a medicamentos, disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2015/06/1641646-queixas-ligadas-a-remedios-crescem-20-ao-ano-no-pais.shtml>>. Acesso em: 31 maio 2016.

Sem medo de errar

Diante daquela situação, Dr. Marcos orientou a paciente a suspender o medicamento para emagrecer, já que estava interagindo com o antidepressivo e causando os efeitos colaterais indesejados. Em paralelo, sugeriu que ela procurasse um nutricionista que pudesse ajudá-la com uma dieta específica para emagrecimento associada a exercícios físicos. Além disso, Dr. Marcos preencheu uma ficha de notificação de reações adversas a medicamentos para notificar a ANVISA sobre a interação apresentada entre

os dois fármacos em questão. Por meio dessas notificações é possível identificar as complicações relacionadas ao tratamento medicamentoso do paciente. Para obter uma ampla visão da realidade, todos os setores do sistema de assistência à saúde devem estar envolvidos, tais como hospitais, clínicas, farmácias, etc. Independente de onde os medicamentos estejam sendo usados, os eventos médicos indesejados e inesperados devem ser notificados.



Atenção

Os medicamentos podem proporcionar grandes benefícios assim como grandes riscos à sociedade. Assim, conhecer a percepção do público é essencial para estabelecer um efetivo gerenciamento. Questões como “que riscos são aceitáveis?” devem ser consideradas pelas indústrias farmacêuticas e agências reguladoras, ao se comunicarem com os pacientes e com o público em geral.

Avançando na prática

As consequências do uso abusivo de medicamentos

Descrição da situação-problema

Em um de seus plantões, Dr. Marcos atendeu o caso de um menino que estava com uma pneumonia muito grave, razão pela qual este havia sido encaminhado à unidade de terapia intensiva (UTI) do hospital. Dr. Marcos foi estudar o problema de saúde da criança e, pelo histórico de seu prontuário médico, descobriu que a pneumonia fora causada pelo uso indiscriminado de antibióticos na tentativa de tratar uma simples dor de garganta. Preocupado com a situação do menino, Dr. Marcos procurou a mãe da criança para confirmar algumas informações do prontuário. Ao perguntar à mãe quais medicamentos foram utilizados para tratar a dor de garganta do menino e o porquê desse uso, ele foi capaz de entender a gravidade do problema.



Lembre-se

O uso abusivo de antibióticos pode aumentar a resistência de micro-organismos, comprometendo a eficácia dos tratamentos.

Resolução da situação-problema

A mãe do garoto disse a Dr. Marcos que seu filho estava com a garganta vermelha, inchada e muito dolorida, e como ainda tinha em sua casa alguns comprimidos do antibiótico que usara em um outro momento, decidiu administrá-los ao garoto. Nesse

caso, o garoto não necessitava tomar antibióticos, pois tratava-se de uma inflamação e não de uma infecção. Como o garoto continuou usando o antibiótico sem necessidade, suas bactérias tornaram-se resistentes e, quando a pneumonia apareceu, esse medicamento não funcionava mais. Foi então que a pneumonia se tornou mais grave, e o garoto teve de ser tratado com mais rigor, tomando medicamentos muito mais fortes para conter a doença.

Por conta de casos como esse, a ANVISA tem tomado outras medidas estratégicas para incentivar o uso racional de medicamentos, como o desenvolvimento de ações na área de farmacovigilância por meio do projeto Rede de Hospitais-Sentinela. Esse projeto reúne um grupo de hospitais e unidades de saúde do Brasil preparados para notificar efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos.

Caro aluno, agora que você já estudou e trabalhou com o material didático e sabe como atuam a farmacovigilância e a toxicovigilância na área da farmacologia, assim como também a importância de suas ações tendo a finalidade de evitar casos de reações adversas e intoxicações, crie um pôster educativo sobre a prevenção do uso indevido de medicamentos. Para isso você pode usar tanto o conteúdo abordado até então, como links, textos e artigos científicos, livros didáticos, e a própria internet assim como outros materiais que considerar necessários para ilustrar e trabalhar com este assunto.

Faça valer a pena

- 1.** Sobre o propósito da farmacovigilância, é correto afirmar que:
 - a) Previne os efeitos adversos relacionados a medicamentos.
 - b) Seu campo de ação inclui vários tipos de medicamentos, exceto fitoterápicos.
 - c) Notificações sobre erros de medicação também fazem parte de sua atuação.
 - d) Notificar medicamentos de baixa qualidade não faz parte de sua atuação.
 - e) Apenas interações medicamentosas com outros medicamentos podem ser notificadas.

- 2.** A respeito dos objetivos da farmacovigilância, analise as afirmações a seguir:
 - I. Contribuir para a segurança quanto ao uso de medicamentos.
 - II. Promover o uso racional de qualquer produto que vise cuidar da saúde.
 - III. Favorecer a compreensão, educação e capacitação clínica.

Qual a alternativa correta? F= falsa V=verdadeira

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

3. Analise as afirmações a seguir sobre os parceiros da farmacovigilância:

I. A OMS possui uma equipe que tem o propósito de garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos.

II. O Uppsala Monitoring Centre (UMC) administra a base de dados internacional das notificações de reações adversas a medicamentos.

III. Os Centros Nacionais de Farmacovigilância estão inseridos apenas dentro de hospitais públicos.

IV. Os Centros Nacionais de Farmacologia não capacitam os profissionais em farmacovigilância.

É correto o que se afirma apenas em:

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) I, II e III.
- d) II, III e IV.
- e) I.

Referências

BALTIERI, D. A. et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opióides no Brasil. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 26, n. 4, p. 259-269, 2004.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatório não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 4, 2010.

COELHO, F. M. S. et al. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. **Rev. Bras. de Medicina**, v. 63, n. 5, 2006.

FORTE, R. Y. et al. Infarto do miocárdio em atleta jovem associado ao uso de suplemento dietético rico em efedrina. **Arq. Bras. Cardiol.**, 87, p. 179 – 181, 2006.

GRIZA, F. T.; ORTIZ, K. S.; GEREMIAS, D. GEREMIAS, D. Avaliação da contaminação por organofosforados em águas superficiais no município de rondinha – Rio Grande do Sul. **Quím. Nova**, v. 31, n. 7, p. 1631 – 1635, 2008.

LARANJEIRA, R. et al. Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 22, n. 2, p. 62-71, 2000.

NETO, F. R. A. O papel do atleta na sociedade e o controle de dopagem no esporte. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 7, n. 4, 2001.

SEIZI, O. **Fundamentos de Toxicologia**. 4. ed., Rio de Janeiro: Atheneu. 2014.

OLIVEIRA, A.C.B. et al. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). **Rev. Bras. Pl. Med.** v.15, n.2, p. 244-249, 2013.

SCHEFFER, M.; PASA, G. G.; ALMEIDA, R. M. M. Dependência de álcool, cocaína e crack e transtornos psiquiátricos. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v. 26, n. 3, p. 533 – 541, 2010.

TORRES, A. R. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. **Rev. Bras. Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 373 – 380, 2005.

United Nations Office on Drugs and Crime. UNODC. Disponível em: <<https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2013/06/26-world-drug-report-notes-stability-in-use-of-traditional-drugs-and-points-to-alarming-rise-in-new-psychoactive-substances.html>>. Acesso em: 9 dez. 2016.

Toxicologia ambiental

Convite ao estudo

Nesta unidade vamos estudar os efeitos tóxicos provocados por substâncias químicas produzidas pelo homem que afetam o meio ambiente, assim como as formas de tratamento e prevenção. Discutiremos os efeitos dos poluentes na atmosfera, na água e no solo, os contaminantes dos alimentos, além de intoxicações causadas por domissanitários, plantas ornamentais e animais peçonhentos. Nesta unidade, os objetivos são conhecer e ser capaz de reconhecer os riscos de exposição ambiental e classificar os agentes relacionados.

A competência geral desta disciplina é conhecer diversos conceitos e áreas de interesse da Toxicologia, identificar múltiplos agentes tóxicos e o seu impacto ambiental, social e médico, bem como ser capaz de interagir com os sistemas de vigilância, propor métodos de avaliação do risco, análise toxicológica, condutas clínicas e estratégias de prevenção.

Antonio é agricultor, nasceu no sítio onde foi criado por seus pais, que também eram agricultores. Durante toda a sua vida, conviveu com a cultura de legumes e hortaliças e por isso aprendeu muito sobre a arte de cultivar. Desde criança interessava-se pelas técnicas que sua família usava para ter legumes e hortaliças mais saudáveis e bonitas. Foi por essa razão que, quando se tornou adulto, ingressou na faculdade de agronomia e seguiu carreira, conduzindo os negócios de seu pai. No entanto, a partir da década de 1970, houve uma grande revolução nas lavouras brasileiras, o que afetou os negócios da família de Antonio. Acostumados a cultivar seus legumes e hortaliças da forma mais natural possível, com o mínimo de interferentes químicos, viram-se em um ambiente em que era impossível competir

no mercado sem o uso de agrotóxicos e sementes geneticamente modificadas. Antonio foi bem resistente no início, não aceitando que essas mudanças afetassem sua lavoura. Porém, esse processo foi inevitável, pois, para sobreviver e continuar tocando seu negócio, teve que aderir à nova tendência do mercado, imposta pelas grandes multinacionais produtoras de agrotóxicos. Desde então, apareceram vários casos de intoxicação em seu sítio, e muitos trabalhadores começaram a queixar-se de dores de cabeça frequentes, náuseas e vômitos.

Em cada seção desta unidade você acompanhará os problemas enfrentados por Antonio em seu sítio devido ao uso de agrotóxicos, e com a ajuda dos seus conhecimentos em Toxicologia, será possível entender os conceitos aplicados por meio de materiais pedagógicos, como o livro didático, a webaula e as leituras sugeridas ao longo da Unidade 3, a fim de resolver as situações-problema apresentadas.

Preparado? Então, vamos começar. Bons estudos!

Seção 3.1

Contaminantes ambientais e domissanitários

Diálogo aberto

Um dos trabalhadores mais antigos e dedicados de Antonio começou a sentir alguns desconfortos que antes não sentia. No início ele sofria com muita dor de cabeça e às vezes ia para casa com náusea e um pouco de tontura. Esses sintomas tornaram-se diários e cada vez mais intensos, até que um dia ele teve tremores e sua visão começou a ficar turva. Preocupado com seu estado de saúde, comentou com sua família o que estava acontecendo e sua mulher sugeriu que ele conversasse com Antonio e explicasse a situação para que este pudesse ajudá-lo. No dia seguinte, ele foi ao trabalho com o propósito de conversar com Antonio sobre seus sintomas, porém seu chefe tinha viajado e voltaria em dois dias. Durante esse tempo, os sintomas foram agravando-se até que no meio de sua jornada de trabalho o funcionário desmaiou e foi levado ao pronto-socorro imediatamente. Chegou ao hospital com dificuldade para respirar e com pressão arterial baixa. Foi atendido rapidamente pelo médico, que o examinou e logo percebeu que seus sintomas eram resultado de uma intoxicação por agrotóxicos. Afinal, por que esses produtos utilizados pelo trabalhador na lavoura são tóxicos ao organismo humano?

Todos os conteúdos abordados no item Não pode faltar irão ajudá-lo a entender como os agrotóxicos agem e quais efeitos tóxicos eles podem causar ao homem, e você terá condições de responder à questão sobre a toxicidade dessas substâncias.

Não pode faltar

A Toxicologia Ambiental é uma das áreas da Toxicologia que se dedica a estudar os efeitos tóxicos de poluentes ambientais sobre os organismos vivos, pois todos são relevantes para o equilíbrio dos ecossistemas. Essa área é multidisciplinar e abrange conhecimentos da Biologia, Química, Anatomia, Genética, Fisiologia, Hidrologia, Microbiologia, Ecologia, Geologia, Botânica, Epidemiologia, Estatística, Direito, entre outros. A poluição ambiental envolve vários aspectos, desde a contaminação do ar, da água e do solo até a desfiguração da paisagem, erosão de monumentos e edifícios, além da contaminação de alimentos.

Praguicidas: qualquer produto químico destinado a prevenir, destruir ou controlar qualquer praga causadora de doenças humanas ou de animais, que possa prejudicar a produção, a elaboração, a armazenagem, o transporte ou a comercialização de alimentos (para animais e humanos), produtos agrícolas e madeira. Nesse grupo encontram-se as substâncias destinadas a controlar o crescimento das plantas, agentes para reduzir a queda prematura de frutos, aplicadas antes e após a colheita e para proteger o produto durante o depósito ou o transporte. São classificados de acordo com o tipo de praga a ser combatida e sua estrutura química: **inseticidas** (organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, neonicotinoides), **herbicidas** (cloroacetanilidas, ácidos ariloxialcanoicos, triazinas, ureia e glicina substituída) e **fungicidas** (triazol, ditiocarbamatos, benzimidazol, dicarboximidas). Em relação à toxicidade à saúde humana, podem ser classificados em: Classe I (vermelha) – extremamente tóxica; Classe II (amarela) – altamente tóxica; Classe III (azul) – moderadamente tóxica; e Classe IV (verde) – pouco tóxica.

Os inseticidas organofosforados e os carbamatos são muito utilizados no controle e no combate a pragas, tendo como uma de suas características físico-químicas a alta lipossolubilidade, e por isso são pouco solúveis em água. Quanto à toxicocinética, são absorvidos pela pele, pelos tratos respiratório e gastrointestinal. A absorção cutânea torna-se maior em temperaturas mais elevadas ou na existência de lesões na pele, podendo intoxicar os trabalhadores desprotegidos. Após absorvidos, os organofosforados e os carbamatos são rapidamente distribuídos por todos os tecidos. No caso dos carbamatos, a tendência maior é concentrarem-se nos órgãos e tecidos envolvidos na biotransformação, a qual ocorre principalmente no fígado, produzindo substâncias menos tóxicas e mais polares que serão facilmente eliminadas do organismo. A eliminação desses inseticidas ocorre principalmente pela urina e pelas fezes, sendo que em 48 horas 80 a 90% da dose absorvida é eliminada. Em relação à toxicodinâmica, os organofosforados e os carbamatos inibem a enzima acetilcolinesterase, responsável por hidrolisar a acetilcolina, fazendo com que ocorra um aumento desse neurotransmissor nas terminações nervosas.

Os efeitos provocados pelo aumento de acetilcolina na fenda sináptica são: inicialmente, há um grande estímulo da transmissão nervosa; em seguida, ocorre uma diminuição da transmissão; e, finalmente, acontece uma paralisia das sinapses nervosas nas terminações motoras. Clinicamente, esses sinais e sintomas resultam em bradicardia, hipotensão e dificuldade para respirar. Ainda podem causar espasmos musculares com posterior paralisia. Alguns efeitos sobre o sistema nervoso central também são importantes, como cefaleia, tonturas, agitação, tremores, ansiedade, dificuldade para se concentrar e visão turva. A excitação inicial pode causar convulsões (mais comum em crianças), seguida de depressão, que pode causar perda da consciência e insuficiência respiratória. Muitos organofosforados podem provocar grave desmielinização dos nervos periféricos, causando fraqueza e comprometimento sensorial.

Quando inalados, os organofosforados ou carbamatos provocam seus efeitos rapidamente, iniciando com salivação excessiva e broncoespasmo, seguidos de sintomas periféricos, se o indivíduo for exposto a uma maior concentração. Em intoxicações graves, a respiração torna-se acelerada, ocorrendo falha respiratória e edema pulmonar. A principal causa de morte em intoxicações agudas por organofosforados é a insuficiência respiratória aguda, em que se observam sintomas como depressão do sistema nervoso central, paralisia respiratória, broncoespasmo e aumento de secreções bronquiais. No sistema cardiovascular são observadas bradicardia e hipotensão ou taquicardia e hipertensão, de acordo com o tempo em que os sintomas evoluírem. No trato gastrointestinal os sintomas são náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. No trato geniturinário ocorre incontinência urinária e, em alguns casos, os organofosforados podem causar doenças renais. Na pele ocorrem sudorese, palidez e reações de hipersensibilidade, como urticária. No sistema endócrino pode ocorrer hiperglicemia em crianças com intoxicação grave, decorrente de uma pancreatite aguda.

O tratamento das intoxicações agudas por organofosforados e carbamatos pode ser dividido em procedimentos gerais ou procedimentos mais específicos, de acordo com a gravidade de cada caso. De modo geral, em casos graves, deve-se desobstruir e aspirar as secreções, mantendo as funções respiratória e cardiovascular, incluindo uma boa oxigenação para evitar convulsões. Se o paciente estiver em coma, é necessário realizar intubação orotraqueal e ventilação mecânica (respiração por aparelhos). Deve-se realizar lavagem gástrica, sem provocar vômito, pois esses praguicidas normalmente são formulados com solventes orgânicos, cujos vapores, ao serem inalados ou aspirados, podem levar ao desenvolvimento de pneumonite química. De modo mais específico, administra-se atropina ao paciente, um fármaco anticolinérgico (compete pelos mesmos receptores da acetilcolina) e que atua no tratamento dos sintomas da intoxicação por praguicidas inibidores da enzima acetilcolinesterase.



Vocabulário

Acetilcolina: neurotransmissor amplamente distribuído no sistema nervoso autônomo, bem como em certas regiões cerebrais.

Desmielinização: é a perda da bainha de mielina, uma capa que reveste os axônios. A bainha de mielina permite que o estímulo elétrico saia do corpo da célula nervosa e chegue mais rapidamente ao local que deve ser estimulado, semelhante aos fios elétricos que utilizamos em nosso dia a dia.

Hidrolisar: quebrar uma molécula pela ação da água.

Intubação orotraqueal: é o procedimento realizado pelo médico para inserir um tubo na traqueia do paciente através da laringe, por onde será realizada a respiração por meio de aparelhos.

Solventes orgânicos: são substâncias orgânicas com propriedade de solubilizar, dispersar ou diluir outras substâncias. Geralmente, são líquidas à temperatura ambiente e possuem diferentes graus de volatilidade (capacidade do solvente de evaporar) e lipossolubilidade. Os solventes podem ser utilizados no ambiente de trabalho puros ou em misturas e representam um grande risco à saúde do trabalhador. As características físico-químicas de um solvente são importantes para determinar o risco tóxico advindo do seu uso, por exemplo, a lipossolubilidade e o coeficiente de partição óleo/água podem interferir na toxicocinética dos solventes. Além disso, a pressão de vapor de um solvente caracteriza a volatilidade deste e pode variar com a temperatura. Assim, quanto maior a pressão de vapor, maior a volatilidade do solvente, razão pela qual esse é um valor essencial para o conhecimento e controle da potencial exposição ocupacional a determinado solvente. O ponto de ebulição, a densidade e a velocidade de evaporação do solvente também são dados importantes a serem considerados no momento de uma avaliação de risco iminente. O tolueno, por exemplo, é um solvente altamente reativo, liberado durante a refinação de petróleo em gasolina, e serve de solvente para óleos, borrachas, resinas, carvão, piche, entre outros materiais. Também é usado como diluente para tintas e vernizes. Sua absorção ocorre principalmente por via pulmonar, e, apesar de não ser muito solúvel no sangue, é rapidamente absorvido dentro dos 15 primeiros minutos de exposição. Sua absorção aumenta quando os trabalhadores expostos estão exercendo atividades que exijam esforço físico. O tolueno líquido é rapidamente absorvido através da pele, devido à sua lipossolubilidade, porém em pequena quantidade, em função de sua volatilidade. Sua distribuição no organismo é bastante rápida e tende a concentrar-se principalmente no cérebro, após absorção pulmonar, e no fígado, após absorção oral. O tolueno é capaz de atravessar a placenta e pode ser encontrado no leite materno. Cerca de 80% do tolueno absorvido sofre biotransformação pelo fígado. Sua excreção do organismo é rápida, ocorrendo entre 18 e 24 horas após a exposição. O tolueno é neurotóxico, causando euforia e tremores em baixas concentrações, alucinações e convulsões em concentrações mais elevadas, e também é irritante para a pele e as mucosas. Além disso, pode causar danos aos rins e fígado em altas concentrações. Em casos de intoxicação aguda, os sintomas são semelhantes aos causados pelo etanol e incluem euforia, dor de cabeça, pressão forte no peito, fraqueza, fadiga e náusea. Quando a exposição é mais severa, podem ocorrer distúrbios da visão, tremores, confusão mental, andar cambaleante, paralisia e convulsões. Em casos mais graves, pode causar morte por arritmias cardíacas, depressão do SNC, asfixia, insuficiência renal e hepática. Em intoxicações crônicas, o tolueno pode causar anorexia, astenia (perda ou diminuição da força física), hematúria (presença de sangue na urina), albuminúria (presença de albumina na urina) e uremia (excesso de ureia no sangue). O tratamento da intoxicação visa eliminar ou diminuir os sintomas. Se o tolueno for ingerido, deve-se realizar lavagem gástrica, sem provocar vômito. Se ocorrer contato com a pele, deve-se lavar o local com água por no mínimo 15 minutos, sem usar sabão.



Assimile

O risco tóxico dos solventes orgânicos é bastante variável, pois muda de acordo com suas propriedades físico-químicas e outros fatores que podem interferir nas fases de intoxicação, como a toxicocinética e a toxicodinâmica.

Poluentes da atmosfera: a camada de gases que envolve nosso planeta é a atmosfera e, para fins didáticos, ela pode ser dividida em: troposfera, estratosfera, mesosfera, termosfera e exosfera. Os poluentes da atmosfera podem ser classificados como primários e secundários. Os primários são lançados diretamente da fonte de emissão, como o monóxido de carbono. Já os secundários são formados na atmosfera pela reação química entre poluentes primários e componentes naturais da atmosfera, como o ácido sulfúrico.

A grande maioria dos poluentes é formada pelas indústrias e pelos veículos automotores. Dentre os combustíveis utilizados nos veículos, o diesel é o mais poluidor, seguido da gasolina. O etanol é o menos tóxico ao meio ambiente, pois os veículos que o utilizam como combustível emitem de 3 a 4 vezes menos monóxido de carbono. No entanto, o etanol estimula a plantação de cana-de-açúcar e isso acarreta o aumento da queima da palha da cana, lançando altas concentrações de monóxido de carbono e outros gases tóxicos. Os principais efeitos nocivos causados pela poluição atmosférica podem ser agudos, como lacrimejamento, dificuldade de respiração e diminuição da capacidade física, ou crônicos, como alteração da acuidade visual, alteração da ventilação pulmonar, asma, bronquite, doenças cardiovasculares, enfisema pulmonar e câncer do pulmão. O monóxido de carbono (CO) é um gás inodoro e incolor que apresenta efeito asfíxiante devido à formação de carboxiemoglobina (COHb), possui meia-vida na atmosfera de 1 a 2 meses e pode ser transportado por milhares de quilômetros. Intoxicações agudas podem ser fatais, pois o CO tem grande afinidade pela hemoglobina (240 a 300 vezes maior que a do oxigênio), formando COHb, que não transporta oxigênio para as células. A exposição ao CO afeta a acuidade visual, o aprendizado, a capacidade de trabalho e aumenta os casos de infarto cardíaco agudo entre idosos.



Exemplificando

Um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro em área próxima a uma recicladora de baterias automotivas mostrou concentrações de chumbo no ar atmosférico variando de 0,07 a 183,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ em amostras distando 25 a 500 metros da fonte de emissão. Considerando o valor limite de 1,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ estabelecido pela agência de proteção ambiental norte-americana (USEPA) para chumbo no ar, constatou-se que em 50% das amostras coletadas a 25 metros da indústria esse limite havia sido ultrapassado.

Artigo disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/226/227>>. Acesso em: 10 jun. 2016.

Contaminantes da água e do solo: a água na sua fonte de origem pode ser contaminada por substâncias naturais, como sódio, arsênio e mercúrio, ou por produtos químicos fabricados pelo homem, como os praguicidas. Essas substâncias podem chegar à fonte de água por meio da chuva ou pela infiltração do solo. Altas concentrações de alguns elementos químicos na água para beber são preocupantes, como o perclorato, por exemplo, um derivado do hipoclorito utilizado para desinfetar a água e que afeta o funcionamento da tireoide humana. A Portaria n. 2.914/2011 do Ministério da Saúde regulamenta limites máximos permitidos de contaminantes na água para consumo humano.

O fluoreto é um elemento natural e faz parte da composição de vários minerais. Rochas, solo, água, ar, plantas e todos os animais possuem fluoreto em diferentes concentrações. As fontes de fluoreto são variadas, como lavas de vulcões, fumaça da queima de carvão e atividades industriais. O fluoreto também pode ser obtido por meio dos alimentos, pela água de beber e pelas pastas dentais. É considerado um componente normal da água e está presente em águas superficiais e subterrâneas, de acordo com aspectos geológicos, químicos e características físicas do local, como: consistência do solo, porosidade das rochas, pH e temperatura. No solo, a concentração de fluoreto aumenta com a profundidade; nas plantas, ele varia de acordo com o conteúdo do solo, da água e do ar do local. A adição de fertilizantes à base de fosfato ao solo aumenta a concentração de fluoreto em sua superfície. As vias de absorção de fluoreto são a gastrointestinal, a respiratória e a dérmica. No entanto, a principal delas é a gastrointestinal, pois absorve cerca de 96% do fluoreto ingerido. O fluoreto tende a acumular-se nos ossos e é eliminado pela urina, pelas fezes, pelo suor, pela saliva, por secreções como lágrima e leite, e através dos pelos e unhas. Seu principal efeito tóxico, a longo prazo, é a fluorose óssea, que ocorre em locais onde há alta concentração de fluoreto na água e no solo. Essa doença provoca um aumento na densidade óssea e pode ser agravada pela deficiência de cálcio e malnutrição, porém esse processo é reversível com a redução da exposição ao fluoreto. A exposição crônica ao fluoreto também causa alterações nos dentes, desde a coloração do esmalte até a diminuição de formação do esmalte e da dentina. Porém, o fluoreto pode prevenir o aparecimento de cárie em baixas concentrações.



Pesquise mais

A reportagem a seguir é baseada em um documentário que explica a origem do fluoreto e o grande potencial tóxico desse mineral ao qual todos nós estamos expostos em nosso dia a dia. Disponível em: <<http://super.abril.com.br/blogs/ideias-verdes/entenda-a-polemica-sobre-a-fluoretacao-da-agua/>>. Acesso em: 16 jun. 2016.

Domissanitários: a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) define os produtos saneantes domissanitários como substâncias ou preparações destinadas à higienização e odorização de ambientes domiciliares, coletivos e/ou públicos; para utilização por qualquer pessoa, para fins domésticos; para aplicação ou manipulação por pessoas ou entidades especializadas, para fins profissionais. De acordo com essa definição, são saneantes domissanitários os desinfetantes, detergentes, agentes de limpeza e os inseticidas, raticidas e repelentes domésticos.

Os detergentes são produtos domésticos de limpeza que possuem surfactantes em suas fórmulas. Os surfactantes são agentes capazes de diminuir a tensão superficial da água, facilitando a limpeza, sendo classificados de acordo com sua carga elétrica: aniônicos, catiônicos ou não iônicos. Os mais tóxicos são os catiônicos, usados como desinfetantes e germicidas. Soluções concentradas podem causar irritação cutânea, porém são pouco absorvidas pela pele. Se ingeridas, essas soluções podem irritar a mucosa digestiva intensamente, causando dores, náuseas e vômitos. Os desinfetantes são utilizados para destruir os microrganismos, sendo baseados em agentes liberadores de cloro, compostos de amônia, óleo de pinho, compostos fenólicos e formaldeído. Os produtos liberadores de cloro possuem hipoclorito de sódio em suas formulações, cujo principal efeito tóxico é a irritação ou corrosão da pele e mucosas. Se as soluções de hipoclorito forem ingeridas, podem causar dores na boca, esôfago e estômago, confusão mental, delírio, coma, hipotensão arterial e choque. Compostos à base de amônia liberam o gás amônia (NH_3), o qual, se for inalado, pode causar irritação das vias aéreas superiores, pneumonite química e edema agudo do pulmão. O contato com a pele provoca queimaduras intensas ou dermatite de contato. Atualmente esse tipo de desinfetante é proibido para uso domiciliar, sendo substituído por compostos quaternários de amônio.



Faça você mesmo

Pesquise sobre outros tipos de desinfetantes para uso doméstico, como os produtos à base de óleo de pinho, os compostos fenólicos e o formaldeído, focando seus efeitos tóxicos.



Refleta

“Se vamos conviver tão intimamente com esses produtos químicos – comendo-os, bebendo-os e levando-os a nossa medula óssea – é melhor que conheçamos algo sobre sua natureza e poder.”

Extraído do livro **Silent Spring**, de Rachel Carson, escrito em 1962.

Sem medo de errar

Os sintomas apresentados pelo trabalhador da lavoura de Antonio são característicos de uma intoxicação grave por agrotóxicos organofosforados. Esse quadro clínico é resultado do acúmulo de acetilcolina nas fendas sinápticas, decorrente da inibição da enzima que degrada a acetilcolina, a acetilcolinesterase. Inicialmente, aparecem sintomas como cefaleia, tonturas, tremores e visão turva, que podem ser seguidos por fraqueza muscular, fadiga, câimbras e depressão do centro respiratório. Esse quadro inclui dificuldade para respirar, hipotensão e bradicardia, como no caso aqui apresentado, porém, dependendo da evolução dos sintomas, podem ocorrer taquicardia e hipertensão. A maior causa de morte por intoxicação aguda por organofosforados é a insuficiência respiratória aguda, devido aos seguintes sintomas: depressão do sistema nervoso central, paralisia respiratória, broncoespasmo e/ou aumento das secreções bronquiais.



Atenção

A exposição a longo prazo aos organofosforados provoca cefaleia, fraqueza, sensação de peso na cabeça, diminuição da memória, alerta e atenção, alterações do sono, irritabilidade e perda do apetite. Além disso, essas substâncias também causam alterações psíquicas, tremores nas mãos e outros distúrbios neurológicos.

Avançando na prática

O perigo também mora ao lado

Descrição da situação-problema

Antonio retornou de viagem e logo sentiu falta de um de seus trabalhadores; foi quando soube do ocorrido. Muito preocupado com seu funcionário de longa data, resolveu visitá-lo ainda no hospital. Chegando lá, encontrou-se com o médico, que lhe chamou a atenção e o alertou sobre o potencial tóxico das substâncias utilizadas na lavoura que poderiam resultar em mais casos de intoxicação. Antonio agradeceu pela atenção, mas ainda estava preocupado por tudo o que se passava em seu sítio. Voltou ao trabalho, porém sua mente não estava focada. Ele não parava de pensar no que tinha acontecido e no que ainda poderia ocorrer, razão pela qual resolveu investigar a situação dos sítios da redondeza para saber se seus colegas enfrentavam algo parecido e o que poderia fazer para melhorar. Para sua surpresa, a situação ao seu redor era ainda mais preocupante. Numa comunidade próxima à sua, várias pessoas foram hospitalizadas após uma "chuva" de agrotóxico. Logo, surgiram perguntas em sua mente: afinal, em que mundo queremos viver? Num mundo intoxicado por agrotóxicos ou num mundo em que sejam usadas técnicas alternativas de plantio?



Lembre-se

Na década de 1970, Antonio teve que adequar sua lavoura em função da tendência de mercado, usando agrotóxicos e sementes geneticamente modificadas. No entanto, antes desse período, seu sítio utilizava técnicas mais naturais, evitando ao máximo o uso dessas substâncias químicas no plantio.

Resolução da situação-problema

Uma das crianças dessa comunidade afetada pela “chuva” de agrotóxico, realizada por um avião, começou a reclamar de dores nos pés e foi levada ao hospital. O médico que a atendeu disse que a dor do menino era consequência da má-circulação do sangue causada por intoxicação devido ao agrotóxico a que fora exposto. A criança não sobreviveu e a população local ficou muito assustada e preocupada com o que estava acontecendo e com os riscos que outras pessoas estariam correndo. Assim também estava Antonio, ele sentia que algo deveria ser feito para mudar essa situação. Por isso, buscou ajuda de colegas da universidade e pesquisadores da área, e foi quando conheceu a Agroecologia, que é a produção natural do alimento. Antonio descobriu que por meio de alternativas menos agressivas ao meio ambiente ainda é possível ter alimentos saudáveis e livres de agrotóxicos, com o uso de adubos naturais, por exemplo. Você sabia que a minhoca é o melhor adubo que a natureza oferece? O solo se torna fértil, favorável ao plantio de diferentes produtos. Os biofertilizantes podem ser usados como inseticida e adubos, e podem ser produzidos no próprio sítio do agricultor. Essas e outras técnicas sustentáveis de plantio motivaram Antonio a iniciar várias mudanças em sua propriedade, pensando sempre no bem-estar e na qualidade de vida das pessoas.

Faça valer a pena

1. Praguicida é qualquer produto químico destinado a prevenir, destruir ou controlar qualquer praga causadora de doenças humanas ou de animais.

Sobre a classificação dos praguicidas, podemos afirmar que:

- a) O grupo dos organofosforados é classificado como fungicida.
- b) Ureia e triazinas são classificadas como inseticidas.
- c) Os carbamatos são classificados como herbicidas.
- d) Os compostos de Classe I (vermelha) são altamente tóxicos.
- e) Os compostos de Classe III (azul) são moderadamente tóxicos.

2. Os compostos organofosforados e os carbamatos são muito utilizados no controle e no combate a pragas.

Sobre a absorção desses compostos, é correto afirmar que:

- a) São absorvidos pela pele, pelos tratos respiratório e gastrointestinal.
- b) Não são absorvidos pela pele.
- c) A absorção cutânea é maior em temperaturas mais baixas.
- d) A presença de lesões na pele pode diminuir a absorção.
- e) A temperatura não interfere na absorção cutânea.

3. Após absorvidos, os organofosforados e os carbamatos são rapidamente distribuídos por todos os tecidos.

Sobre a toxicocinética desses compostos, podemos afirmar que:

- a) A eliminação ocorre exclusivamente pelas fezes.
- b) A eliminação ocorre exclusivamente pela urina.
- c) Os carbamatos concentram-se nos órgãos envolvidos na biotransformação.
- d) Apenas 50% da dose absorvida é eliminada em 48 horas.
- e) Após 24 horas, 90% da dose absorvida é eliminada.

Seção 3.2

Contaminantes dos alimentos

Diálogo aberto

Na seção anterior, conhecemos Antonio e os problemas que ele vem enfrentando em seu sítio devido ao uso de agrotóxicos. Como Antonio estava indignado com aquela situação, decidiu procurar por colegas de profissão e pesquisadores da área a fim de tornar o cultivo de seus alimentos mais sustentável e menos agressivo ao meio ambiente. Em uma das reuniões com seus parceiros no combate aos agrotóxicos, reencontrou um antigo colega de faculdade, o Paulo, com quem compartilhou algumas histórias. Paulo era um dos melhores alunos da classe, sempre gostou de estudar e por isso optou por seguir a área da pesquisa acadêmica. Antonio contou a Paulo sobre os últimos acontecimentos em seu sítio e disse estar preocupado: gostaria de encontrar alternativas para solucionar aqueles problemas. Paulo o tranquilizou, afirmando que o ajudaria nessa missão. Ele também comentou sobre os problemas dos rios brasileiros quanto à contaminação por metais pesados, que é um grande desafio. Nos rios que atravessam regiões de garimpo, a contaminação por mercúrio é preocupante e tem causado muitas intoxicações. Afinal, quais efeitos tóxicos o mercúrio pode causar aos seres humanos?

Não pode faltar

Agentes tóxicos

Mercúrio: é liberado por meio da atividade vulcânica, de erosão e da mineração. Outras importantes fontes de emissão de mercúrio são as usinas geradoras de energia que utilizam combustíveis fósseis, a produção de cloro e soda, os incineradores de lixo, entre outras atividades industriais. A grande utilização de mercúrio pelas indústrias provocou considerável aumento da contaminação ambiental, em especial da água e dos alimentos. O que torna essa situação ainda pior é o chamado Ciclo do Mercúrio. O mercúrio inorgânico, ou elementar (Hg_{++}), é biotransformado por bactérias em mercúrio orgânico, ou metilmercúrio (podendo ser representado como $\text{H}_3\text{C-Hg}^+$ ou MeHg), que se acumula no ecossistema, chegando a atingir altos níveis nos peixes.



Exemplificando

No Japão, na década de 1950, houve um desastre ambiental na baía de Minamata, onde foram registradas centenas de casos de intoxicação por metilmercúrio bioacumulado no ecossistema. Para maiores informações, leia o texto disponível em: <<http://www.jica.go.jp/brazil/portuguese/office/news/2012/20120515.html>>. Acesso em: 22 jun. 2016.

Os ventos são capazes de carregar o mercúrio por longas distâncias, e eventualmente o levam até rios, lagos e oceanos. No Brasil, a maior incidência de contaminação por mercúrio concentra-se na região amazônica, e em outras regiões de mineração, devido à exploração do ouro.



Pesquise mais

"Embora se saiba que é um elemento natural à crosta terrestre, a concentração global de mercúrio aumentou 300% no pós-revolução industrial."

Para conhecer mais sobre esse assunto, leia a reportagem a seguir e entenda a preocupante situação mundial quanto à contaminação ambiental por mercúrio, assim como as medidas para controlar o uso desse metal nas atividades industriais e no garimpo brasileiro. Disponível em: <<http://amazonia.org.br/2013/02/brasil-apoia-controle-sobre-merc%C3%BArio-no-garimpo-mas-sem-proibir-o-uso/>>. Acesso em: 22 jun. 2016.

O mercúrio é depositado no solo e na água, e parte dele é reemitida à atmosfera em sua forma elementar (Hg^0). No entanto, o último depósito de mercúrio é na forma de sulfeto, altamente insolúvel, que se sedimenta em rios, lagos e oceanos. Os principais alimentos contaminados por mercúrio são os peixes provenientes do mar, como o lúcio e a perca, ou as grandes espécies do oceano, como o atum e o peixe-espada. Grande parte do MeHg, cerca de 95%, é completamente absorvida pelo organismo humano, enquanto a absorção gastrointestinal de sua forma inorgânica é de apenas 7%. Após atingir a corrente sanguínea, o MeHg penetra nos eritrócitos, sendo que mais de 90% liga-se à hemoglobina e, além desta, liga-se parcialmente às proteínas plasmáticas. A maior concentração de mercúrio total no organismo humano é encontrada nos rins e fígado, representando cerca de 80% de MeHg. Após o consumo de peixes contaminados por MeHg, cerca de 20% do mercúrio acumula-se no cabelo, na forma inorgânica. Devido à sua lipossolubilidade, o MeHg atravessa a barreira hematoencefálica e placentária, podendo ser facilmente transferido ao feto, inclusive ao seu cérebro. O MeHg possui uma meia-vida no organismo que varia de

20 a 70 dias, com meia-vida média no cabelo de 65 dias. A meia-vida de eliminação do organismo é em torno de 70 a 80 dias, e é realizada principalmente pelas fezes, como mercúrio inorgânico. A forma inorgânica do mercúrio Hg^{++} tem grande afinidade por grupos funcionais que contenham nitrogênio, razão pela qual se liga preferencialmente às diversas proteínas presentes no organismo, em especial à glutatona e à cisteína, causando um de seus efeitos tóxicos: o bloqueio de enzimas. Além das proteínas, também liga-se a cofatores e hormônios.



Vocabulário

Cofatores: moléculas necessárias para o funcionamento de uma enzima, por exemplo, as vitaminas.

Como dito anteriormente, o mercúrio é um elemento neurotóxico (pois atravessa a barreira hematoencefálica) e, por isso, pode prejudicar as funções do sistema nervoso. O feto pode sofrer problemas de desenvolvimento psicomotor, caso a mãe ingira alimentos contaminados, uma vez que o metal é transferido através da placenta e do leite materno. Durante a gravidez, o mercúrio pode provocar abortos, além de malformação neurológica do feto, e também diminuir a motilidade dos espermatozoides. Crianças intoxicadas apresentam sintomas como deficiência da linguagem (fala tardia), da memória, de atenção e autismo. O mercúrio pode causar efeitos neurológicos, como a demência observada no mal de Alzheimer, deficiência de atenção, tremores dos dedos, danos na visão e audição, distúrbios sensoriais e aumento da fadiga. Além disso, afeta o sistema imunológico, podendo alterar a resposta dos linfócitos dos indivíduos expostos ao metal, mesmo em baixas doses. Aos rins, o mercúrio pode causar nefrite (inflamação no rim), como observado na população de Minamata, no Japão, após exposições a doses elevadas do metal, levando à morte. O MeHg pode causar efeitos tóxicos ao sistema cardiovascular, por exemplo, bradicardia, pulso irregular e alterações no eletrocardiograma, pois o metal está relacionado ao desenvolvimento de doença inflamatória do coração (miocardite). A função motora de indivíduos expostos também é comprometida, apresentando fadiga muscular.

Agentes tóxicos

Chumbo: a contaminação dos alimentos ocorre em áreas industriais, diminuindo à medida que se afasta das fontes de exposição. O meio aquático também é afetado, pois os organismos que nele vivem captam o chumbo presente na água e no sedimento. Os peixes, os mariscos e os camarões são exemplos de seres aquáticos que podem ser contaminados por chumbo. Já os vegetais captam o chumbo pelas raízes e pela deposição de material contendo o metal finamente particulado no vegetal. Portanto,

a qualidade do ar está diretamente relacionada com os teores do metal nos alimentos. Em vegetais como o espinafre e a cenoura, 73 a 95% da concentração de chumbo encontrada é atribuída à sua deposição atmosférica. Alguns utensílios domésticos, como os de cerâmica ou metálicos, podem transferir o chumbo de sua composição aos alimentos. O vinho também pode ser contaminado por chumbo por meio do cultivo das uvas ou pela liberação do metal pelas rolhas, resultando na contaminação durante a transferência da bebida.



Pesquise mais

Leia o texto a seguir e conheça interessantes casos de intoxicação causada por chumbo através do vinho ao longo da história. Disponível em: <<http://www.academiadovinho.com.br/biblioteca/chumbo.htm>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

Os alimentos de origem animal também podem ser contaminados por chumbo, caso no qual o metal tende a acumular-se nos ossos. Por essa razão, quando carnes com ossos são assadas, ocorre migração de uma pequena quantidade de chumbo. Os grãos moídos podem ser contaminados por chumbo proveniente do equipamento de moagem. As plantas medicinais também oferecem riscos caso possuam altos níveis de metais. Além disso, o leite e seus derivados podem apresentar contaminação por chumbo, como é o caso dos queijos, cujos níveis do metal variam conforme a origem do leite, a área geográfica e o processo de produção.

Há vários fatores que influenciam a absorção do metal, como a solubilidade dos sais de chumbo e seus complexos; se o indivíduo intoxicado está alimentado ou em jejum; e o tempo em que o alimento contaminado é transportado no trato gastrointestinal. As secreções e enzimas do trato gastrointestinal desempenham função significativa ao converterem o metal em uma forma mais absorvível. Verifica-se que existe uma certa adaptação ao chumbo, pois quanto maior sua ingestão, menos metal é absorvido. Em adultos saudáveis, a absorção do chumbo é de 4 a 11%, enquanto em crianças esse valor aumenta para 45 a 50% e pode variar de acordo com o estado nutricional.

A gravidez, a lactação e a osteoporose promovem a liberação de chumbo armazenado nos ossos para a corrente sanguínea, que reflete a dose absorvida e as exposições anteriores. Mulheres grávidas requerem atenção especial, pois o chumbo pode atravessar a barreira placentária, afetando o desenvolvimento do feto, e as crianças também merecem cuidados adicionais, já que são mais suscetíveis ao metal. A concentração de chumbo nos ossos aumenta com a idade, fato observado pela diferença de sua distribuição em adultos (94%) e em crianças (73%). Além dos ossos, o chumbo acumula-se em outros órgãos, como fígado (33%), sistema musculoesquelético (18%), pele (16%) e cérebro (2%). A excreção do chumbo ocorre principalmente pela via urinária e pelas fezes, e há uma baixa eliminação pelo suor,

saliva, cabelo, unhas e leite materno.

O chumbo provoca efeitos tóxicos em vários órgãos do corpo humano devido à sua ampla distribuição. Ele pode elevar a pressão sanguínea, sintoma que está relacionado com a diminuição da filtração glomerular, ocasionada por disfunções renais. O metal afeta também o sistema musculoesquelético, causando fraqueza, câimbras e dores nas articulações. O fígado sofre os efeitos tóxicos do chumbo, pois este inibe a formação do citocromo P-450 e por isso diminui a atividade das enzimas hepáticas. Também causa danos ao cristalino dos olhos, prejudicando suas funções. O principal efeito tóxico do chumbo no sistema nervoso é a alteração da função intelectual de crianças, interferindo em suas habilidades de aprendizado e memorização. O metal pode provocar abortos e partos prematuros, mesmo em níveis moderados de exposição. E, por fim, é considerado um elemento carcinogênico ao ser humano, graças à ocorrência de mutações.

Agentes tóxicos

Cádmio: é utilizado pela indústria para a fabricação de baterias, de ligas resistentes à corrosão e de pigmento de cor para tintas e plásticos. As regiões próximas às indústrias de fundição são as mais contaminadas por cádmio, e os alimentos são a principal fonte de exposição para os indivíduos que não trabalham diretamente com o metal. A contaminação por cádmio pode também ser proveniente das cinzas produzidas pela queima de combustíveis fósseis e lixos urbanos, ou ainda pelos fertilizantes fosforados. A captação de cádmio pelas plantas é maior em solo cujo pH é mais baixo, ou seja, mais ácido. Por essa razão, as chuvas ácidas favorecem o aumento da concentração de cádmio nos alimentos.

Os utensílios domésticos de cerâmica utilizados para armazenar alimentos podem provocar a contaminação por cádmio, principalmente se esses alimentos forem líquidos e tiverem caráter ácido. O gado também pode ser contaminado pelo cádmio através da ingestão de pastagens e água contaminadas, ocorrendo o acúmulo do metal em altas concentrações nos rins e fígado do animal. Os seres aquáticos absorvem o cádmio em sua forma orgânica, devido à sua facilidade para atravessar as membranas biológicas. Crustáceos, como o caranguejo e a lagosta, possuem elevadas concentrações de cádmio, podendo causar graves intoxicações à população que os consome.

A absorção gastrointestinal do cádmio pelo homem é de cerca de 5% da quantidade ingerida, podendo variar em função da saúde de cada indivíduo. Em pessoas saudáveis, a absorção de metal é de 3 a 7% do total ingerido, enquanto em pessoas com deficiência de ferro esse valor aumenta para 15 a 20%. O cádmio possui grande afinidade pelas metalotioneínas, que são proteínas de baixo peso molecular, formando um complexo com estas, que o transportam pelo plasma, sendo distribuído a vários

órgãos. Quando chegam até os rins, são filtrados pelos glomérulos e reabsorvidos pelo túbulo proximal, onde a proteína é separada do metal. Essa ligação da proteína com o cádmio previne os efeitos tóxicos do metal na forma livre.

Durante a gravidez, os riscos de o cádmio atingir o feto são maiores no início da gestação. A longo prazo, o cádmio tende a acumular-se nos rins e no fígado, representando cerca de 75% da quantidade absorvida pelo indivíduo. A concentração de cádmio eliminada pelas fezes é aproximadamente a mesma excretada pela urina. O cádmio possui uma meia-vida de 10 a 35 anos no organismo humano e pode afetar a função dos rins, levando à morte. Nos ossos, o cádmio provoca a chamada doença Itai-itai, considerada endêmica no Japão, nas proximidades do rio Jinzu, região centro-oeste do país. Esse rio foi contaminado pelo cádmio proveniente de uma mina, e era usado para irrigar as plantações de arroz, as quais também foram contaminadas. A ingestão desse arroz intoxicou muitas pessoas da região, provocando diversas mortes. Essa doença é a forma mais avançada de danos ósseos, caracterizando-se pelas múltiplas fraturas espontâneas dos ossos, principalmente de mulheres idosas.



Pesquise mais

Leia o texto a seguir e conheça casos de intoxicação por cádmio em diferentes regiões do planeta, inclusive a famosa doença de Itai-itai ocorrida no Japão, no final da década de 1960. Disponível em: <<https://www.ecodebate.com.br/2009/08/21/um-veneno-chamado-cadmio/>>. Acesso em: 27 jun. 2016.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdos, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro como os metais pesados mercúrio, chumbo e cádmio podem intoxicar os seres humanos? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos conhecer algumas toxinas naturais dos alimentos e a forma como determinar os agentes tóxicos ao homem.

Toxinas naturais em alimentos

1. Tetrodotoxina (TTX): principal toxina encontrada nos peixes baiacus, principalmente nas vísceras e na pele. Essa toxina age nas células nervosas, bloqueando os potenciais de ação, podendo ocorrer nos nervos periféricos motores, sensoriais e autonômicos, além de ação depressora do centro nervoso e vasomotor do tronco encefálico.

2. Micotoxinas: são metabólitos secundários naturais produzidos por fungos em

produtos como o trigo, milho, amendoim, café e castanha-do-brasil. Seus efeitos tóxicos podem ser agudos, como danos renal e hepático, ou crônicos, como câncer de fígado, teratogênese (malformação do feto), com sintomas que vão desde uma simples irritação na pele até a imunossupressão, defeitos congênitos e morte.

3. Glicosídeos cianogênicos: algumas plantas possuem a capacidade de produzir compostos cianogênicos em quantidade suficiente para defenderem-se contra insetos. Dentre essas plantas existem alguns vegetais e frutas comestíveis, como a mandioca-brava, ameixa, damasco, maçã e pêsego. Porém, as maiores concentrações da toxina estão armazenadas em partes que, normalmente, não são ingeridas, como o caroço e as sementes.

4. Glicosinolatos: também conhecidos por tioglicosídeos, estão presentes em vários vegetais, como repolho, couve-flor, abóbora, alho, espinafre e brócolis. Os compostos glicosinolatos também conferem sabor picante aos condimentos.

5. Glicoalcaloides: são compostos supostamente relacionados ao mecanismo de defesa das plantas contra insetos e microrganismos, e estão presentes em várias espécies de batatas. As maiores concentrações dessa toxina estão na casca e nos brotos dos tubérculos.

6. Oxalatos: estão presentes em várias plantas, hortaliças e vegetais, como espinafre, ruibarbo, beterraba, cenoura, feijão, alface, amendoim e cacau. Esses compostos são nocivos se ingeridos em excesso em um curto período de tempo, causando intoxicação aguda, ou se ingeridos em concentrações menores por um período mais longo, por meio de uma alimentação não diversificada, resultando numa intoxicação crônica.

7. Nitratos: estão presentes nos vegetais com a função de fornecer nitrogênio para seu crescimento, e podem ser encontrados no solo, na água, em alimentos de origem vegetal e animal. São formados por meio do processo de oxidação a partir do íon amônio. Alguns exemplos de vegetais constituídos por nitratos são beterraba, alface, espinafre, batata, cenoura, couve e repolho. Os nitratos podem provocar câncer se a exposição do homem a esses compostos for uma exposição contínua, devido às chances de formar nitrosaminas (compostos orgânicos com potencial de induzir o câncer).

Determinação de agentes tóxicos: para verificar a presença de um agente tóxico em determinado alimento, inicialmente são realizados bioensaios (testes em animais). Após a identificação do agente por meio de análises cromatográficas, este deve ser isolado para testes toxicológicos (toxicidade aguda e crônica, mutagênese, entre outros). A etapa de avaliação da segurança dos alimentos estabelece os níveis do agente tóxico aos quais a população pode estar exposta. O consumo alimentar pode ser avaliado individualmente, com a finalidade de obter dados sobre os tipos de alimentos consumidos por cada indivíduo, por meio de entrevistas pessoais. A

exposição a determinado alimento também pode ser avaliada sob o ponto de vista de vendas, pela análise dos tipos de alimentos mais vendidos em certa região. A partir do número de vendas de um alimento específico, calcula-se seu consumo *per capita*, com o que é possível estimar o grau de exposição a um determinado agente tóxico.



Refleta

Quando estudamos Toxicologia, percebemos que a maior parte dos agentes tóxicos é produzida pelo homem, razão pela qual ficam aqui algumas questões para reflexão: Qual o tamanho do impacto ambiental decorrente do aumento de consumidores no planeta? Como será a qualidade de nossos rios, mares e oceanos até o fim do século XXI? Qual será a condição atmosférica que enfrentaremos daqui a algumas décadas?

Sem medo de errar

Conforme relatado no início da seção, o amigo de Antonio comentava sobre a preocupante situação dos rios brasileiros devido à contaminação por mercúrio. O mercúrio é um elemento neurotóxico, motivo pelo qual pode prejudicar as funções do sistema nervoso, causando a demência observada no mal de Alzheimer, deficiência de atenção, tremores dos dedos, danos na visão e audição, distúrbios sensoriais e aumento da fadiga. Nas crianças, pode afetar a linguagem, a memória, a atenção e provocar autismo. Aos rins, o mercúrio pode causar nefrite, levando o indivíduo à morte. Durante a gravidez, pode provocar malformações fetais e abortos. O mercúrio também afeta o sistema imunológico, o sistema cardiovascular e as funções motoras.



Atenção

O mercúrio presente no ar pode ser captado pelas folhas dos vegetais, e estes passam a ser fontes de exposição desse metal.

Avançando na prática

A intoxicação por mercúrio

Descrição da situação-problema

Pedro trabalhou durante quase 20 anos na linha de produção de uma fábrica de lâmpadas fluorescentes. Pouco tempo antes de aposentar-se, começou a sentir muita fraqueza, cansaço, teve que ser submetido a um transplante de rins e começou a tomar vários medicamentos por causa disso. Pedro foi exposto ao mercúrio durante

esses anos de trabalho, pois o metal era utilizado para a fabricação das lâmpadas. Por que a exposição ao mercúrio provocou esses sintomas em Pedro?



Lembre-se

Os sinais e sintomas sentidos por Pedro são característicos de uma intoxicação crônica ao mercúrio, já que foi exposto ao metal por quase 20 anos.

Resolução da situação-problema

Pedro teve que ser submetido ao transplante de rins porque o mercúrio pode causar nefrite (inflamação no rim) em razão do seu grande acúmulo nesse órgão. Os mesmos sintomas foram observados na população de Minamata, no Japão, após exposição a doses elevadas de chumbo, o que pode levar à morte em alguns casos. A fraqueza e o cansaço são decorrentes dos efeitos neurotóxicos, afetando as funções motoras e levando a uma fadiga muscular.



Faça você mesmo

Pesquise possíveis interações dos metais pesados estudados nesta seção com outras substâncias químicas e seus efeitos no organismo humano.

Faça valer a pena

1. Sobre as fontes de exposição do mercúrio, é correto afirmar que:

- É liberado exclusivamente pelas usinas geradoras de energia.
- A atividade de mineração não libera mercúrio.
- É liberado por meio da atividade vulcânica, de erosão e da mineração.
- É liberado exclusivamente pela mineração.
- Todas as fontes de mercúrio são de origem natural.

2. A respeito do ciclo do mercúrio, analise as afirmações a seguir:

- O mercúrio orgânico é biotransformado por bactérias em mercúrio inorgânico.
- O mercúrio inorgânico é biotransformado por bactérias em mercúrio orgânico.

III. O metilmercúrio acumula-se no ecossistema, em grandes quantidades nos peixes.

Considere V para as afirmativas verdadeiras e F para as falsas. Qual a alternativa correta?

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

3. Analise as afirmações a seguir sobre a contaminação ambiental por mercúrio:

I. Os ventos não são capazes de carregar o mercúrio por longas distâncias.

II. Uma das regiões brasileiras com maior incidência de contaminação por mercúrio é a região amazônica, devido à exploração do ouro.

III. Uma vez depositado no solo e na água, o mercúrio não é reemitido à atmosfera.

IV. O último depósito de mercúrio é na forma de sulfeto, que se sedimenta em rios, lagos e oceanos.

As afirmações CORRETAS são:

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) III e IV.
- d) II e IV.
- e) I e III.

Seção 3.3

Plantas ornamentais e animais peçonhentos

Diálogo aberto

Antonio havia voltado para seu sítio repleto de novas ideias para promover uma lavoura mais sustentável e evitar novos casos de intoxicação por agrotóxicos. Com a ajuda de seu amigo Paulo, essas ideias seriam implementadas em breve, sendo necessário haver apenas algumas adequações e investimentos. Um dos galpões do sítio estava sendo reformado, pois, além de muito antigo, não tinha espaço suficiente para armazenar os produtos e utensílios utilizados pelos trabalhadores. A reforma duraria alguns meses e já havia gerado uma grande quantidade de entulho, que estava no sítio esperando a coleta há um bom tempo. Um dia, após o expediente, Antonio resolveu dar uma volta por seu sítio e observar com calma todas as alterações que estavam acontecendo. O que deveria ser um momento relaxante, tornou-se doloroso e preocupante: Antonio foi picado por um escorpião. Imediatamente começou a sentir uma dor muito forte no pé, onde fora picado. Seu coração começou a bater mais rapidamente, sua respiração ficou mais acelerada e Antonio suava mais do que em dias de muito trabalho braçal. Tentou correr para sua casa, mas a dor o impedia, por isso gritou por socorro. Por sorte, um de seus trabalhadores havia esquecido algo no sítio e voltara para buscá-lo quando ouviu os gritos de Antonio, então correu até ele e rapidamente o levou a um pronto-socorro. O que poderia ter atraído os escorpiões? Quais as consequências de um acidente como esse? Que medidas devem ser tomadas?

Não pode faltar

Plantas ornamentais: são aquelas cultivadas em vasos ou jardins residenciais, que apresentam um risco relativamente pequeno quanto à sua toxicidade. As espécies da família Araceae provocam irritações e estão presentes nos acidentes por plantas mais comuns. Sua toxicidade deve-se principalmente à presença de cristais de oxalato de cálcio, responsáveis pela ação mecânica irritativa. Além disso, também possuem outras substâncias tóxicas, como o ácido oxálico e as saponinas. Se ingerida ou mastigada, a planta provoca intensa irritação da mucosa, causando edema dos lábios, língua e

palato, com dor, queimação, hipersalivação e dificuldade para engolir. Devido ao grande edema que pode afetar a faringe e as cordas vocais, o indivíduo não consegue falar. São exemplos de plantas dessa família: *Dieffenbachia picta* (popularmente conhecida como comigo-ninguém-pode) e a espécie *Zantedeschia aethiopica* (popularmente conhecida como copo-de-leite).

Algumas plantas podem provocar distúrbios gastrointestinais quando ingeridas, causando cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Esses sintomas podem ser intensos ao ponto de provocar graves alterações hidroeletrólíticas e levar a óbito. A espécie *Ricinus communis*, popularmente conhecida como mamona, possui uma substância chamada ricina, considerada uma das mais potentes toxinas de origem vegetal.



Exemplificando

A ricina, uma proteína altamente tóxica encontrada na mamona, ficou muito conhecida por ser usada em tentativas de assassinato, inclusive do presidente dos EUA. Acesse o site disponível em: <<http://oglobo.globo.com/mundo/presente-na-mamona-ricina-pode-matar-em-36-horas-8145958>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

Várias espécies da família Solanaceae são tóxicas devido à presença de alcaloides semelhantes à atropina, que, por essa razão, apresentam efeito anticolinérgico, provocando sintomas como pele seca, hipertermia, mucosas secas, rubor de face, pupilas dilatadas, taquicardia, retenção urinária, distúrbios do comportamento, agitação psicomotora, confusão mental e alucinações. A espécie *Brugmansia suaveolens*, popularmente conhecida como trombeta, é um exemplo de planta dessa família.

Algumas espécies da flora brasileira possuem ação cardioativa, isto é, provocam distúrbios cardíacos, como alteração do ritmo do coração. Além disso, provocam distúrbios neurológicos, como tontura, alteração do equilíbrio, midríase (dilação da pupila), torpor (inatividade física e mental) e coma. O contato do látex com a mucosa digestiva causa dor e queimação na boca, hipersalivação, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. A ação tóxica dessas plantas deve-se aos glicosídeos cardioativos. A espécie *Thevetia neriiifolia*, cujo nome popular é chapéu-de-napoleão, é um exemplo de planta com ação cardioativa.

Plantas que possuem glicosídeos cianogênicos em sua composição também causam intoxicações. É o caso da *Hydrangea sp.*, popularmente conhecida como hortênsia. Se ingerido, esse tipo de planta provoca distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Os sintomas evoluem para distúrbios neurológicos, como torpor, contratura dos masseteres (músculos da mastigação),

midríase e coma. Também causa distúrbios respiratórios e cardiovasculares que terminam em hipotensão e óbito.

Plantas como a *Senecio brasiliensis*, conhecida com o nome popular de flor-das-almas, são comuns na América do Sul e causam intoxicação aguda caracterizada por hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e do baço), hemorragia, ascite (barriga d'água) e necrose hepática. Casos graves podem levar a óbito.

Distúrbios cutâneos são sintomas característicos de plantas do gênero *Euphorbia*, como a *Euphorbia milii*, ou coroa-de-cristo. Essas plantas possuem ésteres diterpênicos em sua composição e por isso provocam lesões na pele, desde simples eritema até vesículas e pústulas (bolhas com pus). Essas lesões são pruriginosas e, às vezes, dolorosas. O contato do látex com os olhos pode causar inchaço das pálpebras, diminuição da acuidade visual e conjuntivites. Em casos mais graves, pode provocar cegueira temporária.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você que plantas com finalidade decorativa e que são aparentemente inofensivas também podem ser tóxicas? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos conhecer algumas toxinas ou peçonhas produzidas por pequenos animais, também conhecidos como animais peçonhentos.

Animais peçonhentos

Escorpião: o maior número de casos de acidentes com animais peçonhentos envolve escorpiões. No ano de 2013 foram registrados 5.903 casos no Brasil, de acordo com o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). Os motivos que levam ao aumento do número de acidentes com escorpiões são o desequilíbrio ecológico, a falta de saneamento básico, atraindo insetos que alimentam os escorpiões, e grande quantidade de lixo e entulho, oferecendo um ambiente perfeito para se alojarem. No Brasil, as espécies mais importantes são do gênero *Tityus*: *T. trivittatus*, *T. cambridgei* e *T. metuendus*. A toxina do escorpião desse gênero possui várias substâncias com atividade biológica, e muitas delas também possuem propriedades farmacológicas.

As proteínas com atividade inflamatória e as neurotoxinas são as substâncias responsáveis pela manifestação dos sintomas apresentados pelas vítimas. As neurotoxinas atuam sobre os canais iônicos das membranas celulares, principalmente sobre os canais de sódio (Na⁺). A ação das neurotoxinas sobre os canais de sódio promove grande liberação de neurotransmissores, como catecolaminas (adrenalina e noradrenalina, por exemplo) e acetilcolina, resultando na estimulação do sistema

nervoso autônomo simpático e parassimpático. Os efeitos farmacológicos das neurotoxinas sobre o sistema digestório podem causar cólicas, dor abdominal, vômitos e diarreia. Essas substâncias também possuem efeito cardiotoxico, agindo diretamente sobre o coração, alterando os batimentos cardíacos e provocando arritmias e taquicardias. O aumento da pressão arterial, somado aos efeitos cardíacos, pode causar edema agudo de pulmão e levar o indivíduo à morte. A ação parassimpática sobre o sistema respiratório pode provocar um aumento da frequência respiratória, tornando-a acelerada e profunda com intervalos de apneia (respiração interrompida), podendo complicar-se pelo aumento das secreções brônquicas e pulmonares. Sobre o sistema nervoso central, as neurotoxinas podem causar tremores, espasmos musculares, agitação, confusão mental, cefaleia e convulsões.

A dor provocada pela picada do escorpião é imediata e intensa, e o tratamento varia de acordo com o grau de severidade do acidente. Em casos mais leves, podem surgir sintomas como vômitos, ansiedade e agitação, e o tratamento tem o objetivo de amenizar os sintomas com o uso de analgésicos e anestésicos locais. O paciente deve permanecer no hospital por no mínimo 6 horas para prevenir que os sintomas tornem-se mais graves. Nos casos em que a gravidade é considerada moderada, além dos sintomas anteriormente citados, pode ocorrer sudorese, aumento da pressão arterial, taquicardia e taquipneia (respiração acelerada), que devem ser tratados administrando-se por via intravenosa 2 a 3 ampolas de soro específico (antiescorpiônico ou antiaracnídeo). Em intoxicações graves, os sintomas já mencionados são mais intensos, somados à hipotermia, taquicardia e bradicardia com presença de arritmias, tremores e espasmos musculares, cuja evolução pode levar à insuficiência cardíaca e edema agudo de pulmão. O tratamento é feito com administração de soro específico por via intravenosa (4 a 6 ampolas), com monitoramento intensivo a fim de observar a evolução dos sintomas.

Animais peçonhentos

Cobras e serpentes: existem cerca de 400 espécies de serpentes peçonhentas no mundo e 62 delas estão no Brasil. Destas, 32 são do gênero *Bothrops* (jaracacas, jararacuços, cotiaras e urutus), 6 do gênero *Crotalus* (cascavel, boicininga, boiquira, maracá), 22 do gênero *Micrurus* (coral verdadeira) e 2 do gênero *Lachesis* (surucucu, pico-de-jaca). 73,5% dos acidentes ofídicos notificados no Brasil são causados por serpentes do gênero *Bothrops*. As espécies do gênero *Crotalus* somam 7,5% dos casos, enquanto *Lachesis* e *Micrurus* correspondem a 3% e 0,7% respectivamente.

As serpentes do gênero *Bothrops* possuem hábito noturno, preferem ambientes úmidos e sombreados, e o interior de celeiros (devido ao abrigo e à facilidade por encontrar roedores, suas principais presas). Apresentam comportamento agressivo quando se sentem ameaçadas e costumam picar os humanos, normalmente nos pés, tornozelos, pernas, mãos e antebraço. No Brasil, podem ser encontradas as espécies *B. alternatus*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi*, a e *B. atrox*. A toxina dessas

serpentes são proteínas com atividade proteolítica, ou seja, enzimas que digerem proteínas. Algumas delas agem decompondo o colágeno, principalmente aquele presente no endotélio (tecido que reveste os vasos e as cavidades internas), e com isso alcançam maior absorção e distribuição sistêmica da toxina, promovendo processos hemorrágicos. Além disso, são capazes de esgotar os fatores de coagulação sistêmica, comprometendo o processo de coagulação. Outras proteases (enzimas que quebram proteínas) possuem atividade pró-inflamatória e necrótica (provocam necrose, ou morte do tecido). As enzimas indutoras de processo inflamatório promovem a liberação de substâncias vasodilatadoras, como a histamina e a bradicinina, provocando sintomas como edema (inchaço) e vermelhidão.

Após a picada da serpente, sua toxina causa a destruição das proteínas e dos vasos sanguíneos presentes na área, além de grande liberação de fatores pró-inflamatórios, levando à inflamação e necrose. Inicia-se um processo de dor intensa, grande inchaço, podendo causar a isquemia (falta de abastecimento de sangue) de vasos e nervos próximos, comprometendo a irrigação dos tecidos da área afetada, intensificando o processo de necrose e inflamação. Paralelamente, o tecido lesado permite maior absorção da toxina, facilitando a ação de seus fatores de coagulação e levando à formação de trombos, podendo provocar isquemia de outros órgãos, como o rim. Alguns fatores podem influenciar a gravidade do acidente com serpentes, assim como outros animais peçonhentos. A idade da vítima e a relação peso corpóreo/toxina injetada são muito relevantes, razão pela qual os acidentes ofídicos com crianças são sempre muito preocupantes do ponto de vista clínico. Nos casos em que os sintomas são leves, a vítima apresenta dor local, edema, equimoses (extravasamento de sangue), hemorragias discretas ou ausentes, com aumento do tempo de coagulação. Nos casos em que as manifestações clínicas são moderadas, os sintomas são dor intensa, hemorragias locais ou sistêmicas, hematúria (presença de eritrócitos na urina), aumento do tempo de coagulação, edema e equimoses que afetam áreas próximas à da picada.

Nos casos graves, aparecem dor, edema, equimoses, bolhas, isquemia de vasos e nervos, além de sintomas sistêmicos, como hipotensão arterial, oligúria (ausência ou diminuição da urina), hemorragia e choque. O tratamento é feito com soro antiofídico. Nos casos em que a serpente é identificada, usa-se soro específico. A dose administrada varia de acordo com a gravidade do acidente: em casos leves, utilizam-se de 2 a 4 ampolas de soro por via intravenosa (IV); em casos moderados, administram-se de 4 a 8 ampolas pela mesma via; e em casos graves, até 12 ampolas também por via IV. Além disso, a hidratação IV e o uso de analgésicos e antibióticos também podem fazer parte do tratamento. Em casos de necrose do tecido afetado, são realizadas a fasciotomia e a remoção do tecido necrosado.



Vocabulário

Fasciotomia: procedimento cirúrgico no qual a fáscia (tecido que envolve os músculos) é cortada para aliviar a pressão, permitindo tratar a perda de circulação na área afetada.



Pesquise mais

Leia o texto a seguir e conheça mais sobre intoxicações provocadas por acidentes com outros tipos de serpentes, como as espécies dos gêneros *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1460>>. Acesso em: 6 jul. 2016.

Animais peçonhentos

Aranhas: existem cerca de 40.000 espécies de aranhas identificadas no mundo. Esses animais costumam abrigar-se em árvores ou locais altos, onde possam tecer suas teias, em buracos no solo, em fendas de árvores, sob pedras e entulhos, e em locais domiciliares, especialmente nos quais possam encontrar suas principais presas, como borboletas, gafanhotos e baratas. Os principais gêneros de interesse médico, causadores de intoxicações, são *Phoneutria* (aranha-armadeira, aranha-das-bananas), *Loxosceles* (aranha-marrom), *Latrodectus* (viúva-negra) e *Atrax* (aranha-teia-de-funil). Geralmente os acidentes com aranhas não provocam óbitos, mas deixam sequelas importantes.

As aranhas do gênero *Phoneutria* possuem hábitos noturnos, e durante o dia buscam por locais escuros, como reentrâncias de plantas, buracos, sapatos, entre as roupas, dentro de móveis etc. A toxina dessas aranhas é formada por substâncias neurotóxicas, que possuem atividade sobre os canais de Ca^{+2} e de Na^{+} . Quando ativam os canais de Na^{+} , promovem a liberação de catecolaminas, podendo provocar taquicardias e arritmias, motivo pelo qual também são consideradas cardiotoxícas. Logo após a picada, surgem sintomas como dor intensa, edema, rubor, classificados como leves, sendo necessário apenas tratamento sintomático. O soro antiaracnídeo é necessário quando a vítima apresentar sintomas de uma intoxicação moderada, como dor muito intensa, náuseas, vômitos, dor abdominal, sudorese e alterações cardiovasculares (hipertensão e taquicardia). Nesse caso, devem ser administradas de 2 a 4 ampolas por via IV (intravenosa). Em casos graves, em que a vítima apresente, além dos sintomas anteriormente citados, vômitos frequentes, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e conseqüente edema pulmonar, devem ser utilizadas de 5 a 10 ampolas de soro antiaracnídeo.



Pesquise mais

Leia o texto a seguir e conheça mais sobre intoxicações provocadas por acidentes com outros tipos de aranhas, como as espécies dos gêneros *Loxosceles* e *Latrodectus*. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/aranhas_2.htm>. Acesso em: 6 jul. 2016.



Refleta

É comum encontrarmos na literatura o uso do termo “animais venenosos” referindo-se às serpentes e aranhas, em vez do uso correto do termo “animais peçonhentos”. A explicação é que a peçonha é uma toxina produzida por órgãos glandulares especializados, e o veneno é uma substância constitutiva do tecido animal, como a tetrodotoxina presente no peixe baiacu.

Sem medo de errar

A presença dos entulhos provenientes da obra no sítio de Antonio é um dos fatores que atraiu escorpiões para o local, já que oferece um alojamento perfeito. Além disso, os escorpiões possuem hábitos noturnos, ou seja, saem durante a noite à procura de alimento. Antonio foi picado após o expediente, durante sua caminhada pelo sítio, por volta das 19 horas, momento em que o escorpião deixara seu alojamento em busca de comida. Acidentes com escorpiões com grau de severidade moderada, como no caso de Antonio, podem causar dor imediata e intensa no local da picada, sudorese, náuseas, vômitos, agitação, aumento da pressão arterial, taquicardia e taquipneia (respiração acelerada). Em casos como esse, a vítima deve ser levada imediatamente para um pronto-atendimento, onde será administrado soro antiescorpiônico ou soro antiaracnídeo.



Atenção

A ocorrência de acidentes com escorpiões aumentou 87% no Brasil entre os anos de 2003 e 2009, segundo o Ministério da Saúde. Entre os motivos para esse grande aumento estão o desequilíbrio ecológico, a falta de saneamento básico e a presença de lixo e entulho.

Avançando na prática

A bela que também é uma fera

Descrição da situação-problema

Em homenagem a sua mãe, Antonio cultivou um jardim exclusivo de hortênsias. Dona Hortência ficou muito feliz com a dedicação de seu filho para com aquele jardim, até que um dia seu netinho de 2 anos colocou a flor na boca. Assim que ela viu aquilo, saiu correndo em sua direção a fim de retirar a planta da boca do menino, mas ele havia mastigado e engolido parte da flor. Imediatamente, Dona Hortência ligou para que a ambulância fosse buscar o garoto acidentado, pois seu filho não estava no sítio naquele momento. Muito aflita, acompanhou seu netinho até o hospital, onde ele recebeu os primeiros socorros. Qual seria o quadro clínico apresentado pela intoxicação por essa planta, cujo nome científico é *Hydrangea sp.*?



Lembre-se

Os sinais e sintomas sentidos pelo netinho de Dona Hortência são característicos de plantas que possuem glicosídeos cianogênicos.

Resolução da situação-problema

As plantas que possuem em sua composição glicosídeos cianogênicos provocam distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Os sintomas podem evoluir para distúrbios neurológicos, como torpor, contratura dos masseteres, midríase e coma. Podem também ocorrer distúrbios respiratórios e cardiovasculares, que terminam em hipotensão e óbito.



Faça você mesmo

Pesquise outras plantas que também possuam glicosídeos cianogênicos em sua composição e procure por casos de intoxicação por elas no Brasil.

Faça valer a pena

1. Sobre as plantas ornamentais da família Araceae, é correto afirmar que:

- Provocam irritações e são os acidentes por plantas menos comuns.
- Provocam irritações e são os acidentes por plantas mais comuns.
- Seus cristais de oxalato de cálcio amenizam a ação mecânica irritativa.
- Provocam intensa irritação da mucosa somente se forem ingeridas.
- Não causam edema de faringe.

2. A respeito das espécies da família Solanaceae, analise as afirmações a seguir:

- São tóxicas devido à presença de alcaloides semelhantes à atropina.
- Apresentam efeito anticolinérgico.
- Apresentam efeito colinérgico.

Considere V para as afirmativas verdadeiras e F para as falsas. Qual a alternativa correta?

- V, V, F.
- V, F, V.
- V, V, V.
- V, F, F.
- F, V, F.

3. Algumas espécies da flora brasileira possuem ação cardioativa, isto é, provocam distúrbios cardíacos, como alterações do ritmo do coração.

Analise as afirmações a seguir sobre as espécies de plantas brasileiras com ação cardioativa:

- Thevetia neriifolia* (chapéu-de-napoleão) é um exemplo de planta com ação cardioativa.
- Podem causar distúrbios neurológicos.
- Seu látex causa irritação à mucosa sem provocar diarreia.
- Sua ação tóxica deve-se à presença dos glicosídeos cardioativos.

É correto o que se afirma apenas em:

- a) I e II.
- b) I, II e III.
- c) I, III e IV.
- d) II, III e IV.
- e) I, II e IV.

Seção 3.4

Monitoramento ambiental e biológico

Diálogo aberto

Quando Antonio decidiu promover mudanças em seu sítio, ele pediu ajuda para seu colega de profissão. Paulo concordou em ajudá-lo, e uma das providências sugeridas por ele foi o monitoramento ambiental do sítio. Ele explicou a Antonio que nem sempre é possível excluir por completo a causa das intoxicações, mas seria fundamental monitorar a exposição a fim de controlar os fatores de risco. Paulo também esclareceu que vários desses fatores deveriam ser considerados durante o monitoramento ambiental, tais como: o tipo de atividade exercida pelos trabalhadores, a movimentação destes e dos materiais pelo local de trabalho e o ritmo de produção dos funcionários. Antonio estava muito motivado com sua nova estratégia e por isso estava disposto a contribuir para que o monitoramento ambiental fosse realizado da melhor forma possível. Entretanto, ele estava sobrecarregado organizando a parte financeira, cotando novos insumos e participando das atividades da Associação dos Produtores de sua região, da qual é presidente. Portanto, Antonio e Paulo deveriam planejar como realizar todo o monitoramento do sítio, distribuindo tarefas e responsabilidades. Afinal, como proceder para concluir essa tarefa com sucesso?

Não pode faltar

Monitoramento ambiental: a exposição do trabalhador a um agente químico pode provocar uma doença ocupacional, desde que haja agressão à pele, penetração, absorção, e sua chegada aos locais de ação em quantidade e tempo suficientes para provocar o efeito tóxico.

O risco de uma substância é tão importante quanto sua toxicidade, já que a toxicidade é a capacidade do agente de provocar um efeito tóxico em seu local de ação, e o risco representa as chances desse agente de penetrar no organismo e atingir o local de ação com uma concentração suficiente para provocar seu efeito. Isso quer dizer que uma substância pode ter grande toxicidade, apresentando baixo risco, e outra com toxicidade moderada pode oferecer um grande risco. A exposição ocupacional ocorre quando o trabalhador é exposto ao agente químico em decorrência de sua

atividade profissional, resultando em uma intoxicação a curto, médio ou longo prazo. As condições de trabalho e a maneira como o trabalhador manipula a substância são determinantes para a exposição ocupacional, razão pela qual alguns fatores devem ser considerados, como as tarefas exercidas, o local de trabalho, a quantidade de trabalhadores possivelmente expostos, a movimentação destes e dos materiais pelo local de trabalho, as condições de ventilação, exaustão, temperatura e pressão atmosférica, e o ritmo de produção. Para que a avaliação do risco aconteça, deve-se seguir uma estratégia de amostragem, determinando alguns itens importantes, como os equipamentos necessários para a coleta e análise da substância, uma equipe para coleta e acompanhamento para correta interpretação dos resultados, e os critérios estatísticos para definir uma amostragem adequada de trabalhadores. Os fatores que podem interferir na exposição ocupacional e a estratégia de amostragem devem ser adequadamente estudados para que possam ser reproduzidos no futuro, refletindo a exposição ocupacional dos trabalhadores durante todo o período de existência da empresa e podendo ser comparados ao longo do tempo.

Limites de exposição ocupacional: os limites de tolerância a agentes químicos aos quais os trabalhadores ficam expostos são estabelecidos pela Norma Reguladora nº 15 (NR-15), anexo 11, o qual define o grau de insalubridade de acordo com os limites de tolerância de cada substância. Essa norma também determina um adicional ao salário do trabalhador em decorrência de sua condição insalubre de trabalho, podendo corresponder a 10, 20 ou 40% do salário-mínimo, conforme o grau de insalubridade. A entidade americana ACGIH (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) atualiza e publica anualmente sua lista de *Threshold Limit Values* (TLV), que são os valores-limite de agentes químicos e físicos aos quais os trabalhadores podem estar expostos sem que, supostamente, sejam prejudicados. A Associação Brasileira de Higiênistas Ocupacionais (ABHO) realiza a tradução, a edição e a distribuição do livreto dos TLV no Brasil e em outros países de língua portuguesa.



Pesquise mais

Acesse a Norma Reguladora (NR-15) na íntegra e veja o anexo nº 11, o qual caracteriza o grau de insalubridade das substâncias por limites de tolerância. Disponível em: <http://www.trtsp.jus.br/geral/tribunal2/LEGIS/CLT/NRs/NR_15.html>. Acesso em: 10 jul. 2016.



Exemplificando

O artigo a seguir mostra que o uso do mercúrio em amálgama dentário pode oferecer riscos toxicológicos tanto aos profissionais quanto aos pacientes e faz um levantamento bibliográfico sobre as recomendações de entidades nacionais e internacionais quanto ao uso desse metal e seus limites de exposição ocupacional. Disponível

em: <<http://www.scielo.org/pdf/csc/v13n2/a29v13n2.pdf>>. Acesso em: 12 jul. 2016.

Há diferentes tipos de TLVs (valores-limite de exposição ocupacional):

- **TLV-TWA** (*Time Weighted Average* – média ponderada pelo tempo): é um valor usado para substâncias que causam efeito a médio e longo prazo, podendo ter um curto período acima ou abaixo do TLV, mas na média deve estar abaixo do limite estabelecido. Por exemplo, o TLV-TWA do benzeno é 0,5 ppm.

- **TLV-STEL** (*Short Term Exposure Limit* – limite de exposição de curto período): são concentrações a que os trabalhadores podem estar expostos em curtos períodos de tempo sem sofrerem danos. São valores complementares ao TLV-TWA, pois não o substituem. Podem ocorrer por apenas 15 minutos, 4 vezes ao dia, com intervalos de 60 minutos. Algumas substâncias possuem TLV-STEL específicos, porém, outras não. Para estas, usa-se como regra geral multiplicar seu TLV-TWA por 3. Por exemplo, o TLV-STEL específico do benzeno é 2,5 ppm.

- **TLV-C** (*Ceiling* – teto ou limite máximo): substâncias com elevada toxicidade a curto prazo possuem teto-limite, ou seja, a concentração não pode ser ultrapassada em momento algum. Por exemplo, o TLV-C do acetaldeído é 25 ppm.

O nível de ação (NA) é o nível de concentração ambiental a partir do qual o trabalhador é considerado exposto ao agente químico. O NA é considerado 50% do Limite de Exposição Ocupacional (TLV-TWA, TLV-STEL, e TLV-C). Se a concentração ambiental de determinado agente químico alcançar o NA, deve-se iniciar o Monitoramento do Ambiente de Trabalho, o Monitoramento Biológico e a Vigilância da Saúde, conforme a legislação brasileira NR-7 e NR-9.

Cada substância tem um limite de exposição ocupacional (LEO) específico, no entanto, existem centenas delas espalhadas no ambiente de trabalho, o que torna difícil mensurar os valores encontrados e avaliar se a concentração aferida é excessiva ou não. Podemos usar como exemplo dois solventes num mesmo ambiente em concentrações diferentes, éter etílico com 180 ppm e éter fenílico com 5 ppm. Num primeiro momento, supomos que o solvente com menor concentração oferece menos risco, mas se considerarmos os respectivos limites de exposição ocupacional, a situação se inverte, pois o limite do éter etílico é de 400 ppm e o do éter fenílico é de apenas 1 ppm. Portanto, para melhor apresentar esses resultados, utilizamos o índice de exposição (IE), que é calculado dividindo-se a concentração do agente químico obtida no ambiente pelo seu correspondente LEO. Na prática, dizemos que o IE é a porcentagem em que a concentração obtida está em relação ao limite de exposição do agente químico investigado.

Frequência da monitorização: para os setores ou atividades que possuem valores

abaixo do nível de ação (NA), recomenda-se que o monitoramento ambiental seja realizado a cada dois anos. Se a concentração do agente químico estiver entre o nível de ação e o LEO, é recomendável avaliar o ambiente anualmente ou duas vezes ao ano, de acordo com a toxicidade e a variação dos resultados encontrados. Nos casos em que os resultados estiverem acima do nível de ação, principalmente acima do LEO, recomenda-se reavaliar o ambiente apenas após a implantação de medidas de controle. Por exemplo, o cloro na forma líquida usado numa estação de tratamento de água deve ser avaliado 24 horas por dia, pois um pequeno vazamento pode causar a morte de um trabalhador.



Pesquise mais

Acesse a Norma Regulamentadora (NR-9) na íntegra, a qual obriga a elaboração e a implementação do programa de prevenção de riscos ambientais por todas as empresas. Disponível em: <<http://www.guiatrabalhista.com.br/legislacao/nr/nr9.htm>>. Acesso em: 10 jul. 2016.

Monitoramento biológico: a avaliação biológica complementa a avaliação ambiental em vários aspectos, pois consegue detectar particularidades no trabalho do indivíduo que possam aumentar ou diminuir sua exposição, e que não aparecem na avaliação ambiental. Enquanto a avaliação ambiental ocupa-se em avaliar a exposição do trabalhador naquele dia específico, a avaliação biológica avalia a exposição prévia, por horas, dias ou semanas. Além disso, a avaliação ambiental limita-se a verificar a absorção do agente químico pela via respiratória, no entanto, é possível ocorrer absorção por outras vias. E, por fim, cada trabalhador deve ser avaliado individualmente, devido às características particulares de cada um quanto ao metabolismo, à fisiologia e a estados patológicos, variáveis que somente podem ser avaliadas por exames médicos periódicos, sem amostragem, isto é, de todos os indivíduos expostos. Portanto, o monitoramento biológico consiste em detectar os agentes presentes no ambiente de trabalho e/ou seus produtos de biotransformação nos tecidos, nas secreções e no ar expirado dos indivíduos expostos. Essas avaliações são consideradas indicadores biológicos ou bioindicadores, pois avaliam a exposição e o risco à saúde do trabalhador, tendo como base de comparação valores de referência, como o Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP), no caso do Brasil. O monitoramento biológico também é útil para avaliar a eficiência das medidas de proteção pessoal, como máscaras e luvas.

No entanto, o monitoramento biológico tem algumas limitações, por exemplo, o número limitado de indicadores disponíveis frente ao número sempre crescente de substâncias utilizadas pela indústria. É necessário ter conhecimento sobre os aspectos toxicocinéticos e toxicodinâmicos do agente, porém essas informações ainda são escassas. Além disso, possíveis interferências na biotransformação dessas substâncias

são pouco notadas ou, às vezes, ignoradas. Outra dificuldade enfrentada pelo monitoramento biológico é a de avaliar substâncias com efeito irritante no local de absorção ou que são pouco absorvidas. Nesse caso, a dose interna não é representativa do risco à saúde, sendo, por isso, necessário relacionar os níveis ambientais com a intensidade dos efeitos locais.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você o papel de cada monitoramento e o fato de que ambos são complementares entre si? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos conhecer os procedimentos para a realização da vigilância da saúde e alguns indicadores biológicos.

Vigilância da saúde: A chamada *Health surveillance*, ou vigilância da saúde, pode ser definida como uma atividade sanitária praticada pelo médico do trabalho com o objetivo de detectar as alterações do estado de saúde dos trabalhadores em relação a um agente químico por meio de exames médicos periódicos, efetuados com a intenção de prevenir, individualizar e intervir nos danos ocupacionais.

A vigilância da saúde avalia o estado de saúde e identifica os indivíduos que possam apresentar alterações funcionais precoces, e por isso tem características preventivas. Além de seu aspecto preventivo, a vigilância da saúde também possui objetivos como estimar a ocorrência de doenças ocupacionais, estimular estudos sobre epidemiologia ocupacional, pesquisar maneiras para eliminar as causas de danos e doenças decorrentes do trabalho e avaliar a eficiência das medidas preventivas planejadas.

Indicadores biológicos: são parâmetros que permitem acompanhar a evolução de eventos e o comportamento de um agente tóxico no organismo. Também são úteis para detectar uma doença precocemente, já que seus níveis vão aumentando de acordo com a intensidade da exposição.

- Indicadores biológicos de dose interna: representam, indiretamente, a concentração de determinada substância no local de ação dentro do organismo. São produtos de biotransformação excretados na urina dos trabalhadores expostos, e estão relacionados à concentração da substância química presente no ambiente de trabalho. Por exemplo, o ácido fenilmercaptúrico é um dos produtos do metabolismo do benzeno. Entretanto, muitos deles não são seletivos, ou seja, não representam apenas a exposição a determinado agente químico, tornando a interpretação dos resultados mais complexa. Para evitar esse problema, recomenda-se analisar a substância química inalterada nos fluidos biológicos.

- Indicadores biológicos de efeito: servem para mostrar efeitos biológicos ainda não nocivos, isto é, não associados a danos celulares. Seu uso é baseado no conhecimento de sua toxicodinâmica, ou seja, de seu mecanismo de ação tóxica no órgão-alvo ou crítico, às vezes incerto, e por isso sua utilização é limitada.

- Indicadores biológicos de suscetibilidade: permitem identificar trabalhadores suscetíveis a determinado agente químico, pois são capazes de evidenciar alterações na absorção, na distribuição, nas interações com macromoléculas, e a capacidade de produzir modificações no organismo. Por exemplo, esse tipo de indicador pode evidenciar moléculas capazes de desenvolver câncer de bexiga, como é o caso dos metabólitos de algumas aminas aromáticas.

A interpretação dos resultados pode ser feita com base individual ou com base em grupo. A interpretação com base individual é realizada quando os bioindicadores são específicos e seus níveis apresentam baixa variabilidade individual. Já a interpretação com base em grupo leva em consideração a maioria dos resultados. Se todos os trabalhadores do grupo apresentam valores abaixo do limite de exposição, a situação é aceitável. Porém, se a maioria dos resultados estiver acima do limite, é necessário melhorar as condições de trabalho, de forma a diminuir a exposição do trabalhador ao agente químico. Para a interpretação dos resultados, são considerados dois tipos de valores: os limites biológicos de exposição e os valores de referência. Os limites biológicos de exposição são valores que não representam risco à saúde da maioria dos trabalhadores, servindo apenas como níveis de advertência, e podem ser obtidos a partir dos limites de exposição ambiental, relacionando-se os níveis de exposição ao agente químico e ao teor do bioindicador, ou por meio da relação entre a concentração do bioindicador e os efeitos biológicos. Também podem ser estabelecidos por meio de estudos epidemiológicos, clínicos e toxicológicos que acompanham os trabalhadores expostos por longo prazo, 8 horas por dia, 5 dias por semana, por toda a vida profissional, e abaixo dos limites encontrados não são observados efeitos adversos. No entanto, são valores difíceis de serem obtidos com confiança.

Os valores de referência são fundamentais para o monitoramento biológico do agente químico quando seu bioindicador está presente no material biológico, mesmo que não haja exposição ocupacional. Por essa razão, os níveis do bioindicador de indivíduos expostos devem ser confrontados com os níveis do mesmo bioindicador de indivíduos saudáveis e não expostos, desde que suas características sejam semelhantes ao grupo exposto para que não influenciem os valores de referência do bioindicador.



Pesquise mais

Acesse a Norma Regulamentadora (NR-7) na íntegra, a qual obriga a elaboração e implementação do programa de controle médico de saúde ocupacional por todas as empresas. Observe o Quadro I, que apresenta os parâmetros para o controle biológico da exposição ocupacional a alguns

agentes químicos. Disponível em: <<http://www.mtps.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR7.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2016.



Refleta

Há uma grande diversidade de riscos presentes no local de trabalho, e os agentes químicos representam a maioria dos riscos normalmente encontrados, seja pela frequência de uso, seja pelo grande número de substâncias existentes. Atualmente, são conhecidas mais de 70 milhões de substâncias químicas diferentes, das quais 300.000 são utilizadas na indústria.

Sem medo de errar

O monitoramento ambiental é essencial quando se planeja prevenir os riscos à saúde do trabalhador, e é exigido pela Norma Regulamentadora n. 9 (NR-9), a qual estabelece os parâmetros mínimos e diretrizes gerais para a execução do programa de prevenção de riscos ambientais. Porém, esse programa não deve ser feito isoladamente, pois precisa estar adequadamente combinado com o monitoramento biológico. A Norma Regulamentadora n. 7 (NR-7) determina os parâmetros mínimos e as diretrizes gerais para a execução do programa de controle médico de saúde ocupacional. Essa norma apresenta os parâmetros que devem ser seguidos para o controle biológico de determinado agente químico, como o indicador biológico, o valor de referência e o tipo de amostragem. A partir das informações dessas duas normas regulamentadoras, é possível estabelecer uma estratégia de monitoramento eficiente, de forma a prevenir e acompanhar possíveis riscos aos quais os trabalhadores possam estar expostos.



Atenção

Além dos agentes químicos, os agentes físicos também podem ser nocivos ao trabalhador (ruído, calor e radiações ionizantes), assim como os mecânicos (esforço físico) e os biológicos (microrganismos).

Avançando na prática

A cronotoxicologia na prática

Descrição da situação-problema

Paulo combinou com Antonio que planejaria as ações para monitorar os riscos ocupacionais em seu sítio devido à exposição dos trabalhadores aos agentes químicos

utilizados na lavoura. Paulo é um pesquisador e, como tal, conta com a ajuda de uma equipe que realiza várias análises laboratoriais. Uma das analistas de seu laboratório foi convidada a participar do monitoramento do sítio de Antonio justamente porque estava pesquisando a influência de turnos de trabalho estendidos na suscetibilidade e resistência dos trabalhadores a contaminantes no ambiente. Paulo achou que a pesquisa dessa analista poderia ser útil no planejamento da amostragem dos indivíduos expostos. Qual seria a importância dessa pesquisa para o monitoramento dos trabalhadores de Antonio, considerando que eles trabalham 12 horas por dia?



Lembre-se

O ritmo biológico de nosso organismo é capaz de influenciar nossas atividades durante o dia, motivo pelo qual turnos estendidos de trabalho devem ser considerados no planejamento de avaliações ambientais e biológicas.

Resolução da situação-problema

O ritmo biológico exerce influência sobre a resposta dos trabalhadores aos vários tipos de substâncias químicas a que estão expostos. Por essa razão, a pesquisa dessa analista teria importância na realização da coleta de amostras, pois a resposta dos indivíduos aos testes pode variar de acordo com a hora do dia. Os funcionários do sítio de Antonio trabalham em turnos estendidos de 12 horas, o que também pode afetar a suscetibilidade e a resistência dos trabalhadores a toxicantes no ambiente de trabalho. Portanto, esses fatores devem ser considerados e avaliados durante o monitoramento para que este seja eficiente.

Faça valer a pena

1. Sobre as exposições ocupacionais às substâncias químicas, é correto afirmar que:
 - a) O risco de uma substância química é mais importante que sua toxicidade.
 - b) A toxicidade de uma substância química é mais importante que seu risco.
 - c) O risco de uma substância química é tão importante quanto sua toxicidade.
 - d) Se uma substância tiver uma grande toxicidade, seu risco também será grande.
 - e) As exposições ocupacionais ocorrem somente a longo prazo.

2. As condições de trabalho e a maneira como o trabalhador manipula a substância são determinantes para a exposição ocupacional, e por isso alguns fatores devem ser considerados.

São fatores interferentes da exposição ocupacional:

I. A movimentação dos trabalhadores e dos materiais pelo local de trabalho.

II. A quantidade de trabalhadores possivelmente expostos.

III. O ritmo de produção.

Considere V para as afirmativas verdadeiras e F para as falsas. Qual a alternativa correta?

a) V, V, F.

b) V, V, V.

c) V, F, V.

d) V, F, F.

e) F, V, F.

3. Analise as afirmações a seguir sobre os limites de exposição ocupacional:

I. São estabelecidos pela NR-15.

II. A lista de TLV (*Threshold Limit Values*) é atualizada semestralmente pela entidade americana ACGIH (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*).

III. A Associação Brasileira de Higienistas Ocupacionais (ABHO) realiza a tradução dos livretos de TLV.

IV. Os TLV são os valores-limite de agentes químicos e físicos aos quais os trabalhadores podem estar expostos sem que, supostamente, sejam prejudicados.

É correto o que se afirma apenas em:

a) I, II e III.

b) II, III e IV.

c) I e III.

d) I, III e IV.

e) I, II e IV.

Referências

AMORIM, L. C. A. O uso dos biomarcadores na avaliação da exposição ocupacional a substâncias químicas. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, Belo Horizonte, v. 1, n. 2, p. 124-132, out./dez. 2003. Disponível em: <<http://www.nesc.ufrj.br/cursos/saudetrab/rbmt04.biomarcadores.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

BRASIL. Ministério do Trabalho. **Portaria SSST nº 22**, de 26 de dezembro de 1994. Norma Regulamentadora n. 15 – Atividades e Operações Insalubres. Disponível em: <<http://sislex.previdencia.gov.br/paginas/05/MTB/15.htm>> Acesso em: 22 ago. 2016.

BRASIL. Ministério do Trabalho. **Portaria SSST nº 24**, de 29 de dezembro de 1994. Norma Regulamentadora n. 7 – Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional. Disponível em: <<http://sislex.previdencia.gov.br/paginas/05/MTB/7.htm>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

BRASIL. Ministério do Trabalho. **Portaria SSST nº 25**, de 29 de dezembro de 1994. Norma Regulamentadora n. 9 – Programa de Prevenção de Riscos Ambientais. Disponível em: <http://acesso.mte.gov.br/data/files/FF8080812BE914E6012BEA44A24704C6/p_19941229_25.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2016.

CAPITANI, E. M.; PAOLIELLO, M. M. B.; ALMEIDA, G. R. C. Fontes de exposição humana ao chumbo no Brasil, **Medicina**, Ribeirão Preto - SP, v. 42, n. 3, p. 311-8, 2009. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2009/vol42n3/Simp6_Fontes_%20exposicao_humana_chumbo_Brasil.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2016.

CAPORAL, F.R.; COSTABEBER, J.A. Agroecologia. Enfoque científico e estratégico. **Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável**, v. 3, n. 2, abr./jun. 2002. Disponível em: <<http://www.pvnocampo.com.br/agroecologia/agroecologia.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

CAVALIERE, M. J. et al. Miotoxicidade por organofosforados. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 267-272, 1996. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v30n3/5072.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

FERNANDES, L. H.; MAINIER, F. B. Os riscos da exposição ocupacional ao cádmio. **Revista Eletrônica Sistemas e Gestão**, v. 9, n. 2, p. 194-199, 2014. Disponível em: <<http://www.revistasg.uff.br/index.php/sg/article/viewFile/V9N2A3/SGV9N2A3>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

FRAZÃO, P.; PERES, M. A.; CURY, J. A. Qualidade da água para consumo humano e concentração de fluoreto. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 964-73,

2011. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v45n5/2584.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

GRIGOLETTO, J. C. Exposição ocupacional por uso de mercúrio em odontologia: uma revisão bibliográfica. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, n. 2, p. 533-542, mar./abr. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v13n2/a29v13n2.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

MARTINS, T.D.; GERON, V. L. M. G. Plantas ornamentais tóxicas: conhecer para prevenir acidentes domésticos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, São Paulo, v. 5, n.1, p. 79-98, jan./jun. 2014. Disponível em: <<http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/viewFile/222/167>> Acesso em: 22 ago. 2016.

OGA, SEIZI. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014.

OKADA, I. A. et al. Avaliação dos níveis de chumbo e cádmio em leite em decorrência de contaminação ambiental na região do Vale do Paraíba, Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 140-143, 1997. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v31n2/2106.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

SANDINI, T. M. et al. Senecio brasiliensis e alcalóides pirrolizidínicos: toxicidade em animais e na saúde humana. **Revista Biotemas**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 83-92, jun. 2013. Disponível em: <<https://periodicos.ufsc.br/index.php/biotemas/article/view/2175-7925.2013v26n2p83/24697>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

SANTANA NETO, P. L. et al. Envenenamento fatal por baiacu (Tetrodontidae): relato de um caso em criança. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Recife – PE, v. 43, n.1, p. 92-94, jan./fev. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n1/a20v43n1.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2016.

Toxicologia clínica

Convite ao estudo

Olá, caro aluno. Bem-vindo à Unidade 4 deste livro didático.

Nesta unidade, vamos estudar as medidas de prevenção, controle e vigilância das intoxicações no Brasil. Vamos discutir como abordar e prestar o tratamento inicial de indivíduos intoxicados, assim como as medidas preventivas contra as intoxicações. Nesta unidade, os objetivos são conhecer e identificar diferentes métodos e estratégias de atendimento ao paciente intoxicado e ser capaz de sugerir consultas de emergência.

A competência geral desta disciplina é conhecer diversos conceitos e áreas de interesse da Toxicologia, bem como identificar múltiplos agentes tóxicos e o seu impacto ambiental, social e médico, bem como ser capaz de interagir com os sistemas de vigilância, propor métodos de avaliação do risco, análise toxicológica, condutas clínicas e estratégias de prevenção.

Teremos como base para nosso estudo a seguinte situação: Amélia é médica toxicologista e trabalha em um Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT) há alguns anos e, assim, ela decidiu dedicar-se ao estudo da Toxicologia Clínica, pois percebeu que era uma área muito interessante, porém carente de profissionais especializados no assunto. Ela encara sua profissão como um desafio, pois, apesar de existir uma ampla literatura científica na internet, as informações são complexas, diversificadas e variam muito quando se trata de qualidade, razão pela qual devem ser interpretadas de forma crítica. Além disso, com o crescimento industrial pós-guerra, houve um aumento considerável da exposição da população aos produtos químicos, levando a muitos casos de intoxicações, afetando diretamente o trabalho de médicos toxicologistas. Os médicos têm, por sua vez, a missão de diagnosticar e tratar os efeitos nocivos de novas substâncias presentes no meio ambiente que afetam diretamente a saúde das pessoas. A Dra. Amélia entende que a Toxicologia Clínica é uma área relativamente nova e que

precisa ser estimulada, por isso, além de atender aos pacientes do CIAT e de atuar como professora em uma universidade, desenvolve pesquisas sobre os efeitos tóxicos de vários agentes químicos, fazendo ainda a prevenção, o diagnóstico e o tratamento dos pacientes intoxicados.

Em cada seção desta unidade, você vai acompanhar o trabalho da Dra. Amélia e, com a ajuda dos conhecimentos de Toxicologia Clínica, você vai entender os conceitos aplicados e resolver as situações-problema apresentadas por meio de materiais pedagógicos como: o livro didático, a webaula e as leituras sugeridas ao longo desta unidade.

Preparado? Então, vamos começar. Bons estudos!

Seção 4.1

Prevenção de intoxicações toxicologia clínica

Diálogo aberto

Dra. Amélia supervisiona uma equipe de profissionais e estudantes que atuam em várias áreas, entre elas medicina, farmácia, enfermagem e biologia, responsáveis por atender às chamadas telefônicas e às solicitações de consultas no hospital onde estão instalados. As principais atribuições da equipe são as de fornecer informações sobre os primeiros socorros e medidas de prevenção de intoxicações e envenenamentos. Além disso, também são responsáveis por coletar, notificar e divulgar os dados de interesse clínico das ocorrências atendidas.

A prevenção de intoxicações está entre as prioridades da equipe de Dra. Amélia, a qual tem se dedicado a criar um programa em parceria com a Secretaria Municipal da Saúde com o objetivo de implementar ações capazes de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde, assim como de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente. Para a execução desse projeto, não só a equipe de Dra. Amélia, mas todos os funcionários envolvidos no programa da Secretaria Municipal da Saúde terão que ser devidamente treinados.

Afinal, quais devem ser as principais estratégias de um programa de prevenção e controle de intoxicações?

Todos os conteúdos abordados no item *Não pode faltar* irão ajudá-lo a entender como a vigilância das intoxicações pode melhorar a saúde pública de forma geral, evitando gastos com internações que são, muitas vezes, desnecessárias. Além disso, você será capaz de entender as principais estratégias utilizadas para reduzir os casos de intoxicações intencionais e não intencionais.

Não pode faltar

A toxicologia clínica agrega duas áreas do conhecimento: a toxicologia e a medicina, ou seja, abrange os fundamentos e normas que orientam a prática de cada uma delas. É uma área da medicina fundamentada nos conhecimentos da Toxicologia a fim de

contribuir para a manutenção da saúde das pessoas expostas às substâncias químicas e a proporcionar a cura àqueles que estiverem intoxicados. Considerando que todo o planeta está exposto aos agentes químicos, os objetivos da Toxicologia Clínica são: a prevenção de danos, a avaliação clínica, o diagnóstico de doenças provocadas por substâncias químicas, o prognóstico de cada situação e o tratamento das intoxicações.

No Brasil, a Toxicologia Clínica vem sendo praticada há cerca de 50 anos, e seus centros de informação e assistência toxicológica tem se desenvolvido por meio da experiência acumulada por seus profissionais durante esses anos. Os médicos, farmacêuticos e enfermeiros que trabalham nesses centros conquistaram um saber diferenciado, o qual é compartilhado por meio de estágios, iniciação científica, trabalhos de pesquisa ou até mesmo pelo ensino da disciplina nas universidades. A Toxicologia Clínica, na prática, necessita da contribuição de vários profissionais da área da saúde e de outras áreas do conhecimento, pois envolve muitas funções e atribuições. Profissionais como médicos veterinários, biólogos, químicos, agrônomos, cientistas ambientais, entre outros, podem contribuir para os estudos em Toxicologia Clínica.

As ações de prevenção e controle das intoxicações fazem parte da vigilância em saúde. No Brasil, instituições como a ANVISA e as secretarias de saúde estaduais e municipais são responsáveis por regular, normatizar, controlar e fiscalizar a área de vigilância sanitária. As ações de vigilância sanitária abrangem medidas para eliminar, reduzir ou prevenir os riscos à saúde da população e também de intervir nos problemas sanitários consequentes do meio ambiente, incluindo o ambiente de trabalho. De acordo com a Lei n. 8.080/90, a qual regula as ações do Sistema Único de Saúde (SUS), a vigilância epidemiológica é



(...) um conjunto de ações que propiciam o conhecimento e detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes da saúde individual ou coletiva, com finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos. (BRASIL, 1990)

Os CIATs são responsáveis por registrar seus atendimentos em um banco de dados que será utilizado como referência para o conhecimento de intoxicações causadas por substâncias químicas.

O Sistema Nacional de Informações Toxicofarmacológicas (SINITOX), por sua vez, tem como responsabilidade coletar dados sobre intoxicações e reações adversas a fármacos, elaborar estatísticas de morbidade e fornecer informações aos órgãos do governo responsáveis por regulamentar o setor. A saúde do trabalhador está diretamente relacionada às ações de prevenção e vigilância, área que vem sendo regulamentada a fim de implementar medidas de proteção dessa categoria quanto aos

agentes químicos aos quais está exposta. Um exemplo é a Norma Regulamentadora n. 7 (NR 7), que obriga a elaboração e implementação do Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), por todas as empresas, com a finalidade de promover e preservar a saúde de seus empregados. A exposição da população de forma geral aos agrotóxicos é um assunto polêmico no Brasil, mas que felizmente vem evoluindo em relação à implementação de ações que visam à saúde dos indivíduos expostos, não se limitando somente aos trabalhadores.

A população das cidades também está sujeita à ação tóxica de praguicidas como os inseticidas, rodenticidas (para combater roedores) e herbicidas. Muitas vezes, esses produtos são usados inadequadamente, levando à exposição da população a produtos altamente tóxicos e vendidos de forma ilegal, como ocorre há vários anos com o "chumbinho". De acordo com a Portaria n. 104/GM/MS, publicada em 25 de janeiro de 2011, todos os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados e registrados no Sistema de Agravos de Notificação (Sinan). Os casos suspeitos incluem indivíduos expostos a substâncias químicas (agrotóxicos, medicamentos, produtos de uso doméstico, cosméticos e higiene pessoal, produtos químicos de uso industrial, drogas, plantas, alimentos e bebidas), e aqueles que apresentem sinais e sintomas de intoxicação e/ou alterações laboratoriais compatíveis.

O Programa Municipal de Prevenção e Controle das Intoxicações (PMPCI), criado pela Secretaria Municipal de São Paulo, é um exemplo de um projeto que visa promover a vigilância das intoxicações no município. Esse programa é estruturado por quatro áreas: pela Assistência, pelo Laboratório de Análises Toxicológicas, pela Vigilância das Intoxicações e pela Educação Continuada e Pesquisa (encontre mais detalhes sobre cada área no link disponível no quadro Pesquise mais, logo a seguir).



Pesquise mais

Conheça os objetivos e as áreas do Programa Municipal de Prevenção e Controle das Intoxicações de São Paulo no link disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=202659>. Acesso em: 4 ago. 2016.

Para estimular as notificações das intoxicações no município, foi necessário sensibilizar os profissionais da saúde quanto à relevância do agravo, assim como divulgar os conhecimentos essenciais para a vigilância e assistência às intoxicações. Para isso, foram elaborados cursos de capacitação, reuniões técnicas e grupos de trabalho. Além disso, materiais informativos sobre notificação e investigação dos casos foram fornecidos, assim como também foram criados fluxos de trabalho. No início, foram priorizadas duas situações de grande gravidade e relevância para serem investigadas: os óbitos suspeitos de intoxicação e as intoxicações decorrentes do uso do "chumbinho".

Para avaliar as ações do programa, foi estabelecido um plano a fim de monitorar as notificações realizadas no SINAN e supervisionar as investigações prioritizadas, utilizando indicadores de produção e de qualidade. Para avaliar a produção, foram comparados os números de casos notificados no SINAN e nas unidades notificadoras. Para controlar a qualidade, foram monitorados alguns campos específicos da ficha de investigação de intoxicação exógena do SINAN.

Durante a fase de implantação do programa, foi criado o Manual de Vigilância (vide no link disponível no quadro *Pesquise mais* logo a seguir). Esse manual traz orientações de como proceder ao atendimento, acompanhamento, notificação e investigação dos casos suspeitos de intoxicação.



Pesquise mais

Veja na íntegra o Manual de Vigilância de Intoxicações do Programa Municipal de Prevenção e Controle das Intoxicações de São Paulo no link a seguir, disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/manual_pmpci_1348855965.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2016.



Assimile

O conceito de vigilância em saúde engloba ações de prevenção em todos os seus campos de atuação: sanitário, epidemiológico, ambiental e saúde do trabalhador.



Exemplificando

O estudo apresentado no artigo a seguir serve de exemplo de como os dados reportados ao CIAT podem ser avaliados. Nesse caso, foram analisados os dados registrados no CIAT do Distrito Federal referentes às intoxicações por agrotóxicos ocorridas no período de 2004 a 2007. Artigo disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000900017>. Acesso em: 4 ago. 2016.

O objetivo da vigilância das intoxicações é conhecer as características do agravo para poder sugerir e adotar medidas de prevenção e controle. A intoxicação é considerada um problema de saúde global pela Organização Mundial da Saúde (OMS). De acordo com os dados da OMS, as intoxicações não intencionais estiveram entre as principais causas de morte no mundo em 2004, das quais 90% ocorreram em países de baixa e média renda, grupo no qual o Brasil está incluso. O abuso de drogas e álcool está entre os fatores de risco para o suicídio, o qual provoca a morte de

quase um milhão de pessoas ao ano. A doença mental também é um fator de grande importância quando o assunto é suicídio. A análise dos dados de 2011 e 2012 obtidos por meio das notificações no SINAN mostra uma tendência semelhante à apresentada pela OMS. Portanto, a prevenção e o tratamento adequado da depressão e do abuso de álcool e drogas poderiam ser estratégias eficazes para diminuir os casos de suicídio. Com a finalidade de melhorar o atendimento em saúde mental, o Ministério da Saúde vem colocando em prática a Política Nacional de Saúde Mental, por meio dos Centros de Atendimento Psicossocial (CAPS), bem como serviços residenciais terapêuticos e centros de convivência e cultura, por exemplo, estimulando tratamentos em que o paciente esteja junto da família e da comunidade, e não mais internado.

Segundo o SINITOX, os medicamentos são a principal classe de agentes tóxicos, especialmente quando se trata de intoxicação de crianças menores de quatro anos de idade. Os motivos pelos quais os medicamentos causam intoxicações são, primeiramente, a tentativa de suicídio, seguido por acidente individual e, por fim, pelo uso terapêutico. Os psicotrópicos (benzodiazepínicos, antidepressivos e anticonvulsivantes) são a classe de medicamentos com mais casos de intoxicação. Na sequência estão os analgésicos, tendo como o paracetamol como seu principal representante.

Nos casos de tentativa de suicídio, os medicamentos são responsáveis pelo maior número de internações hospitalares. No entanto, os agrotóxicos são os principais causadores de mortes (veja os gráficos com esses dados na webaula). Uma medida com potencial para diminuir a frequência de intoxicações e óbitos seria limitar o acesso e a disponibilidade às substâncias tóxicas. O cancelamento do registro do produto Temik 150 no Brasil pode ser usado como exemplo, já que esse era o único produto no país que continha a substância aldicarbe, principal componente do raticida “chumbinho”, cujo uso e comércio são ilegais. O registro desse produto foi cancelado graças ao Ato n. 54, de 9 de outubro de 2012, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).



Pesquise mais

Veja mais informações sobre o “chumbinho” no site da ANVISA, por meio do link disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=219201&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=chumbinho&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_assetEntryId=2861019&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_type=content. Acesso em: 8 ago. 2016.

Outra medida estratégica para prevenção e controle de intoxicações seria controlar a disponibilidade dos medicamentos ao público de forma geral, como a utilização de embalagens de segurança para proteção das crianças e a venda de medicamentos fracionados, a fim de evitar o estoque de medicamentos nas residências. A RDC n. 80, de 11 de maio de 2006, determina as normas para a prescrição e dispensação de medicamentos fracionados, assim como sua rotulagem e embalagem, e as boas práticas para fracionamento de medicamentos em farmácias e drogarias.



Faça você mesmo

Pesquise sobre a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), cujo objetivo é orientar a população quanto ao descarte dos medicamentos usados, estejam eles vencidos ou não.

Entre as tarefas do programa de prevenção implantado em São Paulo estão:

- Educar a população para evitar exposições tóxicas, tarefa realizada junto às atividades da saúde da família.
- Trabalhar em conjunto com a vigilância sanitária a fim de controlar a comercialização de produtos tóxicos.
- Trabalhar em conjunto com a vigilância ambiental, a fim de notificar e investigar intoxicações relacionadas ao ambiente.
- Trabalhar em conjunto com setores parceiros, como assistência farmacêutica e saúde mental, de forma que seja possível controlar a exposição aos medicamentos.
- Aprimorar o Centro de Controle de Intoxicação (CCI), investindo em equipamentos, comprando insumos para o laboratório e realizando a manutenção do estoque de antídotos.
- Capacitar toda a rede de atenção à saúde para diagnosticar e tratar os casos de intoxicação.



Refleta

O trabalho de prevenção às intoxicações é amplo e deve ser realizado por todos os profissionais de saúde, com o objetivo de alertar a população desde o uso inadequado de medicamentos até aos riscos de exposição a produtos químicos dentro da própria residência.

Sem medo de errar

Dra. Amélia e sua equipe têm se dedicado à criação de um programa de prevenção de intoxicações em parceria com a Secretaria Municipal da Saúde. Para que eles pudessem planejar, organizar e operacionalizar todo o esse trabalho, o primeiro passo foi obter informações sobre os casos de intoxicações ocorridos no município em um determinado período de tempo. Dessa forma, eles puderam conhecer o comportamento das intoxicações e, a partir dessas informações, iniciaram as propostas de prevenção e controle. As informações foram obtidas por meio das notificações registradas no banco de dados do CIAT e demais unidades de saúde que prestaram atendimento aos casos de intoxicação, como o CCI. Todas as informações coletadas foram analisadas estatisticamente, gerando gráficos e relatórios para que no final do processo, eles pudessem obter o perfil epidemiológico dos casos registrados. Então, a equipe começou a elaborar as medidas para prevenir esses casos, como, por exemplo, os de abuso e tentativa de suicídio utilizando medicamentos psicotrópicos. Para esses casos, foram propostas melhorias no atendimento aos pacientes com depressão, incluindo acompanhamento médico e orientação quanto ao uso dos medicamentos.

De acordo com os dados, foram nascendo as propostas de prevenção e controle das intoxicações, as quais foram construindo o programa municipal.



Atenção

A implantação de um programa de prevenção e controle de intoxicações leva um tempo para se firmar e representar de fato a realidade do município. Conforme os dados obtidos por meio das notificações que vão sendo analisados, a equipe vai conhecendo melhor o perfil epidemiológico das intoxicações e, com isso, construindo estratégias mais eficientes para preveni-las.

Avançando na prática

Prevenir para não ter que remediar

Descrição da situação-problema

Logo no início do expediente de um dia de trabalho no CIAT, Dra. Amélia atendeu uma paciente gravemente intoxicada por psicotrópicos. A paciente tinha 47 anos, morava sozinha em um apartamento e vinha enfrentando a depressão por alguns anos, razão por que fazia tratamento psiquiátrico. Foi levada ao CIAT pela vizinha, que a encontrou caída no chão do banheiro há pelo menos 1 hora. A vizinha relatou não ter observado venenos ou embalagens de medicamentos vazias no local. Dra. Amélia a

examinou e percebeu que a pressão arterial estava baixa, mas com frequências cardíaca e respiratória normais. A paciente não conseguia responder verbalmente, mas estava respondendo a estímulos dolorosos. Dra. Amélia solicitou análises toxicológicas para confirmar os agentes responsáveis pela intoxicação da paciente. O caso foi notificado no sistema e, assim como os demais atendidos, será analisado e contribuirá para o programa de prevenção e controle do município. Nesse caso, que medida preventiva poderia ser proposta para evitar esse tipo de intoxicação?

Resolução da situação-problema

Esse caso clínico caracteriza-se por um coma decorrente do uso abusivo de psicotrópicos.



Lembre-se

O perfil epidemiológico das intoxicações de uma determinada cidade vai sendo construído com os dados que alimentam o sistema da rede de atendimento. A partir dessas informações, a equipe responsável por analisá-las poderá propor medidas de prevenção e controle para evitar recorrências.

Devido à depressão, a paciente já fazia uso de benzodiazepínicos há alguns anos. No entanto, as análises toxicológicas revelaram a presença de levomepromazina (antipsicótico e sedativo), que havia sido adicionado ao tratamento recentemente. A paciente relatou que estava tendo muita insônia e resolveu tomar doses maiores dos medicamentos para dormir. Foi então que ela entrou em coma e desmaiou no banheiro de seu apartamento. Temos aqui dois problemas envolvidos: a automedicação e uma depressão maltratada. A paciente deveria ter sido mais bem orientada quanto ao uso de medicamentos psicotrópicos. Uma das medidas preventivas para evitar situações como essa seria encaminhar a paciente aos diversos serviços públicos dedicados à saúde mental, como o CAPS, os serviços residenciais terapêuticos e os centros de convivência e cultura, por exemplo, que muitas vezes não são devidamente valorizados e aproveitados. Todos os profissionais de saúde deveriam alertar os pacientes quanto ao risco da automedicação. Se forem necessárias maiores informações sobre os medicamentos, o farmacêutico poderá responder às dúvidas e orientar a pessoa quanto à administração e às possíveis interações medicamentosas.

Faça valer a pena

1. “É primordial o aperfeiçoamento do sistema de vigilância das intoxicações exógenas de forma a torná-lo capaz de gerar informações mais fidedignas à realidade.” (JESUS; BELTRÃO; ASSIS, 2012).

Quais instituições a seguir são responsáveis pela normatização, controle e fiscalização da área de vigilância sanitária no Brasil?

- a) ANVISA e IBAMA.
- b) ANVISA e CIAT.
- c) Secretarias de saúde municipais e estaduais.
- d) CIAT e CCI.
- e) ANVISA e INMETRO

2. “A notificação é ferramenta imprescindível à vigilância epidemiológica, por constituir fator desencadeador do processo informação-decisão-ação.” (TEIXEIRA et al., 2014).

De acordo com a Portaria n. 104/GM/MS, de 25 de janeiro de 2011, todos os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados e registrados no Sistema de Agravos de Notificação (SINAN).

Com relação a casos considerados casos suspeitos de intoxicação, quais afirmações são verdadeiras (V) e quais são falsas (F)?

- I. Indivíduos expostos a produtos de higiene pessoal.
- II. Indivíduos expostos a cosméticos.
- III. Indivíduos que apresentem sintomas de intoxicação e, obrigatoriamente, alterações laboratoriais compatíveis.

Assinale a alternativa que representa a ordem correta, de acordo com o enunciado.

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

3. O Programa Municipal de Prevenção e Controle das Intoxicações, criado pela Secretaria Municipal de São Paulo, é um exemplo de um projeto que visa promover a vigilância das intoxicações no município.

Sobre esse programa, considere as afirmações a seguir:

I. É estruturado por três áreas: pela assistência, pelo laboratório de análises toxicológicas e pela vigilância das intoxicações.

II. O SINAN é utilizado para monitorar as notificações.

III. Possui um manual com orientações sobre o atendimento, acompanhamento, notificação e investigação dos casos suspeitos de intoxicação.

IV. As intoxicações decorrentes do uso do “chumbinho” foram priorizadas no início do programa

É correto o que se afirma apenas em:

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) I e IV.
- d) III e IV.
- e) II e IV.

Seção 4.2

Tratamento do paciente intoxicado

Diálogo aberto

Na seção anterior, conhecemos Dra. Amélia, médica e professora atuante na área de Toxicologia Clínica. Como profissional muito exigente, faz questão de treinar sua equipe de forma que todos possam oferecer o melhor atendimento ao paciente intoxicado. Para isso, sempre que ocorre um caso de emergência, os estudantes plantonistas a acompanham no atendimento e ela vai explicando cada etapa da avaliação clínica, desde as primeiras abordagens até o diagnóstico final e tratamento. Dessa forma, os estudantes têm a oportunidade de entender um caso clínico de forma geral, como aconteceu em um dos atendimentos prestados a uma jovem de 22 anos que chegou ao CIAT com intensa ansiedade e agitação, conduzida por um familiar que a socorreu.

Afinal, como deve ser a abordagem e o controle inicial do paciente intoxicado? Como proceder nesse caso citado, por exemplo?

Não pode faltar

Avaliação clínica e tratamento inicial do paciente intoxicado: o diagnóstico de intoxicações talvez seja o mais complicado e desafiador da prática médica. Por isso, o toxicologista clínico deve ter a habilidade de um detetive, pois deverá saber reunir fragmentos de informações recebidas por diferentes fontes, em tempos diversos, tendo que se conformar com a ausência de detalhes das reais situações e com amostras em condições precárias para testes toxicológicos.

A palavra diagnóstico vem do grego *diagnostikós*, referente a *diágnosis*, que significa a capacidade de distinguir ou reconhecer. Desde Hipócrates, considerado o pai da medicina, o termo vem sendo usado para o conjunto de atos médicos que possibilitam reconhecer situações, condições ou problemas de saúde. Os médicos definem o diagnóstico a partir da observação clínica, seguindo determinadas etapas, e formulando hipóteses sobre a doença. Na prática, esse processo é dividido em etapas

sequenciais para facilitar o raciocínio. É claro que, numa emergência, o que dita a ordem desse processo é a evolução do agravo ou da doença. Veja os sete passos para a execução do processo de diagnóstico:

1. Fazer uma lista dos sinais (observados no exame clínico), dos sintomas (queixas do doente) e dos resultados de exames laboratoriais.
2. Localizar os achados do item 1 anatomicamente.
3. Interpretar os achados do item 1.
4. Formular hipóteses sobre a origem da doença.
5. Testar as hipóteses (exames adicionais podem ser necessários).
6. Definir o diagnóstico com o máximo de certeza que os dados permitirem.
7. Desenvolver um plano em que será registrado cada problema, exame, avaliação adicional de um diagnóstico, consulta com especialista, alterações de medicação, entre outros itens.

A maior parte dos indivíduos intoxicados de forma aguda não espera apresentar os sintomas para buscar socorro. A abordagem ABCDE, que veremos adiante, permite iniciar o suporte à vida num momento de emergência, independentemente do lugar onde o paciente se encontra. O uso de equipamentos de proteção individual (EPI) é imprescindível para proteger o profissional antes do contato físico com o paciente intoxicado.

Inicialmente, o socorrista deve avaliar e tratar as vias aéreas comprometidas, a ventilação pulmonar e a estabilidade hemodinâmica. Em seguida, deve realizar o controle da temperatura apenas aquecendo ou resfriando o corpo do paciente ou o ambiente, a fim de evitar o uso de antitérmicos (vide procedimentos na tabela da webaula). A descontaminação da pele das mucosas seria o próximo passo. Ambas podem ser realizadas por meio de lavagem corporal, cavidade oral, nariz e olhos com água corrente em abundância. Para evitar o agravamento de lesões causadas por exposições a agentes cáusticos e corrosivos, nesses casos, a roupa do paciente deve ser retirada e descontaminada delicadamente. Alimentos e bebidas não devem ser oferecidos, e medicamentos só devem ser administrados por indicação médica. É recomendado entrar em contato com o CIAT mais próximo do local para obter orientações, incluindo ou não a necessidade de atendimento hospitalar. Se houver necessidade de o paciente ser levado a um serviço médico de emergência, o mesmo deverá permanecer em local seguro e confortável enquanto aguarda o transporte. É importante coletar materiais suspeitos antes de deixar o local, como embalagens vazias, restos de vômitos, cartas, bilhetes etc., pois serão úteis para a investigação do caso.

Os pacientes intoxicados por agentes cáusticos e corrosivos sentem muita dor e

ansiedade e, nesses casos, os melhores medicamentos são os analgésicos opioides, por serem mais potentes. Se não puderem ser usados, associar outros analgésicos a um benzodiazepínico, a fim de diminuir a ansiedade e promover relaxamento muscular até que sejam examinadas a gravidade e a extensão das lesões.

As alterações da temperatura corpórea podem gerar complicações letais. A hipertermia (temperatura acima de 40 °C) pode ser provocada por medicamentos neurolépticos (*fenotiazinas e butirofenonas*), por drogas de abuso (anfetamina, cocaína, dextrometorfano, êxtase), outros adrenérgicos, anticolinérgicos e serotoninérgicos, salicilatos e hormônios tireoidianos. A hipotermia (temperatura abaixo de 35 °C) está relacionada com o uso de substâncias sedativo-hipnóticas (incluindo álcool), opioides, *fenotiazinas*, hipoglicemiantes orais e monóxido de carbono.



Faça você mesmo

Observe que o texto acima destaca as fenotiazinas tanto em casos de hipertermia como em quadros de hipotermia. Os fenotiazínicos são os medicamentos preferidos para o tratamento inicial de pacientes alcoolizados e agitados, porém a pressão arterial deve ser observada, pois esses medicamentos podem causar hipotensão ortostática. Pesquise sobre o mecanismo de ação desses medicamentos, incluindo as alterações de temperatura destacadas acima, e as características da hipotensão ortostática.

A hipertermia deve ser tratada o mais rapidamente possível com medidas de resfriamento corporal e/ou do ambiente, por meio de aplicação externa de água ou solução fisiológica fria. Também deve ser feita hidratação intravenosa (IV) com solução salina isotônica. Já a hipotermia deve ser tratada de acordo com a gravidade. Em casos leves (temperaturas de 32 °C a 35 °C), pode ser tratada com aquecimento externo; em casos moderados, com aquecimento interno; em casos graves, os procedimentos são bastante invasivos e só podem ser realizados em UTI.

Quando o paciente apresenta hipotensão e choque, e nem sempre a causa da intoxicação é conhecida, o tratamento deve ser iniciado para reverter a hipoxemia (baixa concentração de oxigênio no sangue), suprir a perda de fluidos e eletrólitos e controlar a temperatura corporal ao mesmo tempo. Para isso, deve-se administrar oxigênio e solução salina isotônica, manter as pernas do paciente elevadas, rebaixando seu tronco e sua cabeça em decúbito lateral esquerdo para melhorar a respiração, o retorno venoso e a perfusão dos tecidos. A glicemia deve ser verificada, e a hipoglicemia, tratada imediatamente. Em casos mais graves, podem ser necessárias a intubação orotraqueal e a administração de aminas vasoativas (dopamina e norepinefrina). Em casos de intoxicação aguda por inibidores da acetilcolinesterase, como os organofosforados, por exemplo, deve-se administrar atropina para conter a

hiperestimulação parassimpática (veja o slide *Principais síndromes tóxicas* da webaula). Os efeitos típicos da síndrome colinérgica muscarínica, como salivação, hipersecreção brônquica e sudorese, podem não ser observados no momento da avaliação clínica devido à desidratação do paciente, principalmente em crianças pequenas. Nesses casos, dois sinais são importantes: a pupila contraída sem reflexo fotomotor e a presença de diurese (produção de urina pelo rim).

As intoxicações provocadas por ácidos fortes podem causar quadros maciços de acidose metabólica. São exemplos de substâncias que podem causar acidose metabólica: analgésicos (ibuprofeno, paracetamol, salicilatos), álcoois (etanol, metanol), cianetos, cocaína, ferro e monóxido de carbono. Os pacientes intoxicados por essas substâncias desenvolvem hipocalcemia, sangramento, perfuração de alças intestinais, fistulas, peritonite, infecção e septicemia (infecção geral grave do organismo). O tratamento inicia-se com a infusão de solução salina isotônica e suporte ventilatório. Se o pH sanguíneo estiver $\leq 7,10$, é utilizado bicarbonato de sódio para ajustá-lo.

Os pacientes gravemente intoxicados geralmente apresentam insuficiência renal devido à necrose tubular aguda. Para evitar esse tipo de complicação, algumas medidas podem ser tomadas, como repor os fluidos e eletrólitos perdidos; usar antídotos em intoxicações por cianeto (nitrito), metais (quelantes) e isoniazida (piridoxina); controlar a agitação, hipertermia e convulsões. As convulsões de origem tóxica podem ser tratadas inicialmente com diazepam IV e fenobarbital para a manutenção.

Algumas complicações como as infecções, a desnutrição e a atrofia muscular podem gerar estados de coma muito prolongados, razão pela qual, quanto antes for iniciada a nutrição adequada e a fisioterapia, melhor será o controle das complicações, reduzindo a extensão e a gravidade das sequelas.



Pesquise mais

Leia o artigo a seguir e conheça os benefícios e os prejuízos da terapia com bicarbonato de sódio nas acidoses metabólicas. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/jbn/v31n4/v31n4a08.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2016.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você a importância da avaliação clínica do paciente intoxicado para seu tratamento inicial? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos conhecer algumas abordagens e práticas para a avaliação clínica das intoxicações.

Abordagem ABCDE: é um método para avaliação clínica e tratamento inicial de indivíduos seriamente doentes e que necessitam de atendimento de emergência. Pode ser utilizado em qualquer lugar, sem qualquer equipamento apropriado, ou então nos serviços médicos de emergência, como nas unidades de terapia intensiva (UTI). A abordagem ABCDE é basicamente um fluxo de procedimentos utilizados para salvar vidas, com o objetivo de ganhar tempo para diagnosticar e tratar casos emergentes. Esse método consiste em examinar a via aérea (airway), a respiração (breathing), a circulação (circulation), a incapacidade (disability), e a exposição (exposure) (veja o slide *Abordagem ABCDE* da webaula). A abordagem ABCDE permite que o socorrista reconheça os sinais clínicos que normalmente precedem a parada cardíaca e, com isso, inicie o tratamento do paciente.

Algumas substâncias (veja o slide *Avaliação clínica e tratamento inicial* da webaula) possuem efeitos tóxicos tardios ou podem continuar sendo absorvidas e, por isso, o paciente deve ser reavaliado periodicamente, evitando que seu quadro clínico evolua para complicações como convulsões, hipoglicemia, instabilidade hemodinâmica e respiratória. Portanto, os pacientes expostos a substâncias químicas ou picada de animais peçonhentos devem ser observados por, no mínimo, 6 horas.

Quando o paciente apresenta alterações do estado mental, o diagnóstico torna-se um desafio, devido às diversas possibilidades de causa. O paciente em coma não responde a manobras feitas para acordá-lo. Se o coma for superficial, ele responderá a estímulos nocivos com vários reflexos, mas se o coma for profundo, ele não reagirá à dor. A avaliação neurológica é um método que permite encontrar a causa da alteração do estado mental na maioria dos casos.

A escala de coma de Glasgow é o método mais utilizado para avaliação do estado mental. Foi desenvolvida por professores de neurocirurgia da Universidade de Glasgow com o propósito de avaliar danos cerebrais recentes. Trata-se de um sistema de pontuação simples que permite quantificar a evolução (de 3 a 15) por meio da avaliação da abertura ocular, da resposta verbal e da resposta motora aos estímulos (veja a escala completa na webaula). A diminuição do nível de consciência é uma complicação grave e comum nas intoxicações e pode variar desde a sonolência até o coma.



Exemplificando

O artigo a seguir relata um caso de intoxicação intencional por “chumbinho” provocada por um grupo de detentos como tentativa de fuga. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/viewFile/1966/1934>>. Acesso em: 21 ago. 2016.

A anamnese ou história clínica deve ser o próximo passo, logo após a estabilização do paciente. Essa etapa corresponde a de uma entrevista claramente estruturada, cujo objetivo é coletar informações sobre o paciente, sua relação com o ambiente físico e

social, condições de saúde atuais e pregressas, tratamentos realizados, antecedentes familiares, hábitos e condições de vida. Algumas informações são essenciais para avaliar a exposição ao agente químico, tais como:

1. Agente suspeito: aspectos físicos (cor, odor, sabor etc.), nome comercial, dados da embalagem, forma de apresentação, composição química.
2. Exposição: dose, frequência, tempo e duração, via de administração (oral, respiratória, dérmica etc.).
3. Motivo da ocorrência: acidental ou intencional.
4. Sintomas antes e depois da ocorrência e as medidas usadas para conter a exposição ou os sintomas.
5. Antecedentes clínicos e psiquiátricos individual e da família.
6. Histórico farmacológico individual e de familiares próximos.
7. Atividade profissional, de lazer, hábitos e passatempos individuais e familiares.

Todas essas informações podem ser complementadas por consultas a outros médicos que assistiram ou ainda assistem o paciente. Em casos de exposição ocupacional, informações sobre o ambiente e processos de trabalho podem ser obtidas por meio de contato com colegas e visitas ao local de trabalho.

O exame clínico do paciente é imprescindível para definir o diagnóstico de intoxicação aguda, principalmente quando não há informações sobre a exposição, ou quando elas não parecem confiáveis, quando os exames complementares são demorados, quando ainda não estão disponíveis ou ainda quando o diagnóstico é inconclusivo. Essa etapa é realizada quando o paciente já está estabilizado, permitindo ao médico e sua equipe dedicarem-se aos detalhes do caso.

Os exames complementares incluem hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfato, bicarbonato e lactato), glicemia, análises de urina, análises de função e lesão hepática e renal.

Os testes toxicológicos, como as análises qualitativas e quantitativas em fluidos biológicos (por exemplo, de etanol, paracetamol, fenobarbital etc.), são importantes e úteis nos casos de emergência.



Vocabulário

Fístula: canal anormal que liga dois órgãos entre si ou um órgão ao exterior, por onde circulam matérias orgânicas, produtos de secreção ou pus.

Intubação orotraqueal: é um procedimento de suporte avançado de vida

em que o médico introduz um tubo na traqueia do paciente.

Peritonite: inflamação do peritônio, que é uma membrana que reveste a cavidade abdominal e também algumas vísceras.

Suporte ventilatório: método de suporte para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda.



Refleta

O conhecimento de diversas áreas como biologia, química, física e farmacologia contribui para o desenvolvimento do raciocínio, mas nos momentos mais difíceis, o que mais conta é a combinação da sensibilidade com a experiência prática do profissional.

Sem medo de errar

Dra. Amélia examinou a paciente e identificou os seguintes sinais e sintomas: frequência cardíaca 140 bpm, pressão arterial 140/70 mmHg, temperatura corporal 39,8 °C, pulmões livres, respiração acelerada, muita agitação e tremores nas mãos, olhar fixo com pupilas reativas à luz, resposta motora normal, sudorese e diurese intensas. Tendo feito a avaliação inicial, e interpretando o quadro clínico, Dra. Amélia suspeitou de uma síndrome adrenérgica por substâncias de abuso. O tratamento inicial da paciente foi a administração de solução salina e diazepam IV. A paciente ficou em observação enquanto Dra. Amélia aguardava os resultados dos exames solicitados, entre eles, tomografia da cabeça, análises toxicológicas no sangue e na urina para agentes de ação adrenérgica, como a cafeína e a cocaína.

Como podemos perceber, nesse caso a Dra. Amélia seguiu os três primeiros passos em busca do diagnóstico: verificou os sinais e os sintomas, interpretou os achados no exame clínico e formulou sua hipótese: síndrome adrenérgica por substâncias de abuso. Simultaneamente, ela procedeu a abordagem ABCDE, iniciando o tratamento inicial da emergência com a infusão de solução salina e diazepam. A partir dos exames solicitados pela médica, ela poderá confirmar o diagnóstico com mais certeza.



Atenção

Vários agentes podem causar alterações de estado mental, hipertermia e taquicardia, atuando no sistema nervoso central (SNC) e no periférico. Um mesmo agente químico pode apresentar mecanismos de ação diferentes,

dadas a complexidade do sistema nervoso e a ampla capacidade de ação de uma substância. Por essa razão, o diagnóstico de uma intoxicação torna-se desafiador.

Avançando na prática

Dedicação além do consultório médico

Descrição da situação-problema

Dra. Amélia adora sua profissão, e salvar vidas é sua principal missão como médica toxicologista. Além do seu trabalho remunerado tanto no CIAT como na universidade, ela ainda dedica seu tempo a fazer ações de caridade. Quando não tem plantões aos finais de semana, ela trabalha em uma entidade que oferece apoio emocional e prevenção do suicídio, atendendo voluntária e gratuitamente todas as pessoas que precisam desse tipo de ajuda. Após alguns anos de experiência na área de Toxicologia Clínica, ela percebeu que grande parte dos pacientes atendidos foram intoxicados devido à tentativa de suicídio. Foi então que surgiu a ideia de participar como voluntária nessa entidade com a finalidade de ajudar essas pessoas e evitar novos casos de intoxicação. No entanto, é preciso saber lidar com as frustrações em alguns casos.



Lembre-se

A facilidade de acesso a agentes extremamente tóxicos contribui para a tentativa de suicídio.

A anamnese realizada pelo profissional da saúde tem o objetivo de coletar informações do paciente para investigação da causa da intoxicação, como, por exemplo, o motivo da ocorrência.

A primeira frustração de Dra. Amélia como voluntária nessa entidade começou em seu primeiro atendimento. Ela atendeu uma paciente muito depressiva, que enfrentava problemas com o marido nos últimos tempos. Não havia tentado suicídio, mas já havia cogitado a ideia.

Desde o primeiro atendimento, Dra. Amélia depositou grande esforço e confiança nessa paciente. Até o dia que a paciente não apareceu, e Dra. Amélia foi informada de que ela havia ingerido uma dose excessiva de álcool e tentado o suicídio com "chumbinho" e, infelizmente, faleceu. A partir desse momento, Dra. Amélia percebeu que, mesmo após anos de experiência como médica, ainda tinha dificuldades para lidar com frustrações, principalmente por atender vários pacientes predispostos à morte por suicídio.

Faça valer a pena

1. A palavra diagnóstico remonta à palavra grega *diagnosis*, que significa a capacidade de distinguir ou reconhecer. Sobre o processo de diagnóstico, é correto afirmar que:

- a) Inicialmente, o médico deve fazer uma lista de sinais e sintomas, desconsiderando os resultados de exames laboratoriais nesse momento.
- b) A interpretação dos achados do exame clínico e dos exames laboratoriais é a última etapa do processo.
- c) É preciso testar as hipóteses formuladas, solicitando exames adicionais se forem necessários.
- d) Independentemente da emergência, a ordem do processo é sempre a mesma.
- e) Para definir o diagnóstico, o médico não precisa seguir etapas.

2. A abordagem ABCDE (via aérea, respiração, circulação, incapacidade, disfunção neurológica e exposição) tem como objetivo iniciar o suporte à vida num momento de emergência.

Sobre essa abordagem, considere as afirmações a seguir:

- I. Inicialmente, o socorrista deve avaliar e tratar as vias aéreas comprometidas, a ventilação pulmonar e a estabilidade hemodinâmica.
- II. O socorrista deve realizar o controle da temperatura apenas aquecendo ou resfriando o corpo do paciente ou o ambiente, a fim de evitar o uso de antitérmicos.
- III. Alimentos e bebidas leves podem ser oferecidos ao paciente.
- IV. O socorrista deverá entrar em contato com CIAT somente se for necessário atendimento hospitalar.

É correto o que se afirma apenas em:

- a) I e II.
- b) I, II e III.
- c) II, III e IV.
- d) I, II e IV.
- e) III e IV.

3. Algumas complicações clínicas podem acontecer em decorrência da intoxicação, entre elas as alterações da temperatura corpórea, que podem ser fatais. Sobre essas alterações, podemos afirmar que:

- a) Considera-se hipertermia a temperatura acima de 40 °C e hipotermia a temperatura abaixo de 30 °C.
- b) A hipertermia pode ser provocada por medicamentos neurolépticos e por drogas de abuso.
- c) A hipotermia é causada apenas por medicamentos sedativo-hipnóticos (incluindo álcool).
- d) Para tratar a hipertermia é necessário apenas aplicar água fria externamente.
- e) Todos os níveis de gravidade da hipotermia devem ser tratados em UTI.

Seção 4.3

Análise toxicológica de emergência

Diálogo aberto

Como dito na Seção 4.1, Dra. Amélia também é professora universitária e realiza pesquisa sobre os efeitos tóxicos de vários agentes químicos. Em uma de suas aulas de Toxicologia Clínica, Dra. Amélia propôs um estudo de caso para os alunos discutirem, pesquisarem e indicarem métodos de diagnóstico e tratamento. O caso tratava de uma intoxicação pelo herbicida “paraquat”, muito utilizado na agricultura, mas também muito perigoso, o qual pode causar intoxicações fatais.

Segue a descrição do caso proposto: o paciente foi intoxicado pela ingestão de uma grande dose de “paraquat”, tendo apresentado edema pulmonar agudo, oligúria (redução do volume de urina), insuficiência hepática e renal. O desafio foi responder à seguinte questão: como proceder ao diagnóstico, incluindo as análises toxicológicas, e propor um tratamento adequado para esse paciente?

A partir dos conhecimentos adquiridos nesta seção, você também será capaz de responder à questão do desafio acima.

Não pode faltar

Análises toxicológicas de urgência: a identificação e a quantificação da substância tóxica são importantes para diagnosticar a intoxicação. Em ambos os casos, o agente tóxico necessita ser analisado o mais rápido possível, pois o tratamento adequado do paciente intoxicado depende do resultado dessas análises em tempo hábil. Existem muitas substâncias químicas às quais estamos expostos, porém poucas delas possuem metodologia analítica estabelecida.

Afinal, quais devem ser as características de uma análise de emergência? Para que se obtenha a melhor identificação e detecção de forma rápida, as análises devem atender a três principais fatores: simplicidade, flexibilidade e velocidade. Precisam ser relativamente simples, mantendo-se precisas, sensíveis e o mais específicas possível para avaliar a matriz escolhida. Além disso, devem ser adaptáveis ou flexíveis,

considerando que, nos casos de emergência, as amostras são únicas e devem ser analisadas rapidamente.

Algumas análises podem ser usadas como triagem de substâncias para avaliar o paciente suspeito de intoxicação, como a cromatografia em camada delgada (CCD). Essa é uma técnica relativamente barata, rápida e permite analisar várias amostras ao mesmo tempo. Alguns testes fornecem resultados imediatos, como o de identificação de "paraquat" na urina, adicionando-se ditionito de sódio diluído em solução alcalina. A mudança de coloração da amostra para azul confirma a presença de "paraquat" na urina. Os testes imunocromatográficos em urina ou saliva também são boas alternativas, pois são rápidos. Alguns possuem leitores automatizados, e são úteis para detectar a presença do abuso de drogas ou medicamentos, como os benzodiazepínicos e barbitúricos.

De forma geral, as técnicas são complementares, sejam elas simples, sejam elas avançadas. Entre as metodologias que utilizam tecnologia mais avançada em um laboratório de análises toxicológicas estão a cromatografia em fase gasosa (CG); a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE); e a espectrofotometria UV, de absorção atômica ou de infravermelho.



Faça você mesmo

Observe que o texto acima cita várias técnicas que utilizam tecnologia mais avançada, que faz parte da rotina de análises de um laboratório de Toxicologia. Pesquise mais sobre cada uma dessas técnicas e descubra que tipo de análise elas podem realizar e como podem contribuir para o diagnóstico de uma intoxicação.



Exemplificando

Veja a aplicação prática do teste de triagem imunocromatográfico no estudo do artigo a seguir. Todas as amostras de urina coletadas passaram pelo teste de triagem; as que obtiveram resultado positivo foram submetidas à confirmação, utilizando metodologia por CG-MS (espectrômetro de massa associado a um cromatógrafo em fase gasosa). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000601843>. Acesso em: 31 ago. 2016.

Quando se conhece o agente tóxico e quando os sinais e sintomas da intoxicação são bem definidos, a triagem de tal agente não é necessária, bastando apenas avaliar alterações bioquímicas que a substância tóxica possa alterar. Entretanto, há substâncias presentes no mercado que não possuem metodologia específica para

identificação em matrizes biológicas, não permitindo sua identificação, bem como de seus metabólitos. Um exemplo de análise bioquímica para detectar a presença de um agente tóxico no sangue é a medida de metemoglobina (veja explicações no quadro *Pesquise mais*, a seguir). Essa metodologia é usada para identificar substâncias como sulfonas, nitritos, nitratos, fenóis, naftaleno etc.



Pesquise mais

Leia o artigo a seguir e conheça o método de diagnóstico, os sinais e os sintomas da metemoglobinemia, síndrome clínica causada pelo aumento da concentração de metemoglobina no sangue. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000600011>. Acesso em: 3 set. 2016.

Apesar de práticos e rápidos, os testes imediatos podem fornecer resultados que sejam falso positivo ou falso negativo, razão pela qual devem ser acompanhados de outras metodologias para confirmação do diagnóstico.

Esquemas de triagem: são utilizados em diferentes situações, conforme descrições a seguir:

1. Quando se tem pouca ou nenhuma informação sobre o histórico do paciente e/ou do agente tóxico, e o quadro clínico do paciente não se encaixa nas principais síndromes tóxicas. Nesses casos, a busca pelo agente tóxico desconhecido deve ser realizada por meio de uma abordagem concisa e planejada, denominada Análise Toxicológica Sistemática (ATS). A ATS consiste na procura de agentes potencialmente tóxicos em diferentes matrizes biológicas (sangue, plasma, tecidos). Casos como esse pedem uma triagem completa, com a solicitação de análises de urgência, que podem ser realizadas por meio de testes imediatos e cromatográficos (por exemplo, a CCD), que deverão ser complementados por outras técnicas quantitativas.

2. Quando se desconhece o agente tóxico, existe um histórico da intoxicação, e as manifestações clínicas do paciente sugerem uma das síndromes tóxicas. Nesses casos, a triagem analítica deve ser mais seletiva, sendo conduzida de acordo com possíveis agentes tóxicos que podem estar provocando os sinais e sintomas apresentados.

3. Quando se conhece o agente tóxico, existe uma história de intoxicação, e a sintomatologia é compatível com o toxicante suspeito. Em casos como esse, a triagem é realizada com o objetivo de confirmar a presença do agente tóxico relatado, assim como identificar outras possíveis substâncias que possam também estar envolvidas, mas seus efeitos não são notados devido aos efeitos mais visíveis do agente conhecido. Algumas dessas substâncias ocultas podem ser mais perigosas do que o agente conhecido. Podemos citar como exemplo situações em que o benzodiazepínico é a substância conhecida, e o paracetamol é a outra identificada.

As matrizes biológicas mais utilizadas nas análises de urgência são a urina, o sangue, o lavado gástrico, o aspirado gástrico e o vômito. Qualquer tipo de material que tenha sido encontrado próximo ao paciente, como por exemplo comprimidos, xaropes, resíduos em copos e colheres, também devem ser analisados. Uma matriz biológica pode conter uma grande variedade de substâncias; por isso, a metodologia escolhida deve permitir a identificação de vários agentes em uma única extração. Para a extração de substâncias, o mais prático é separá-las por grupos, conforme seu caráter ácido, básico ou neutro; ainda, solventes orgânicos podem ser utilizados para extraí-las de soluções aquosas. Por isso, é importante conhecer o máximo de informações físico-químicas sobre o agente investigado.

A fim de avaliar a evolução de uma intoxicação, é necessário monitorar o paciente repetindo as análises de tempos em tempos predeterminados. Por exemplo, para monitorar pacientes intoxicados por dapsona, além da dosagem sanguínea da substância, é preciso também verificar o nível de metemoglobinemia, a qual leva à formação de metabólitos tóxicos, os quais devem ser acompanhados até a alta do paciente.

Importância dos resultados das análises: por que o resultado de uma análise toxicológica é importante?

- a) Exclui ou confirma o diagnóstico de uma intoxicação, permitindo ao médico reavaliar o paciente.
- b) Identifica o agente tóxico, auxiliando o médico na escolha do tratamento mais adequado e específico ao paciente.
- c) Permite monitorar intoxicações graves até a alta do paciente.
- d) Possibilita ao médico prever a evolução da intoxicação (um prognóstico mais provável).

Para o sucesso das análises, alguns fatores são fundamentais, como a execução da ATS, de forma a detectar os agentes presentes; a experiência do analista para realizar e interpretar qualquer tipo de análise de emergência; e o bom relacionamento entre o analista e o médico envolvido no caso, para que possam trabalhar em parceria a fim de obter um diagnóstico preciso.

Falta de correlação entre os resultados analíticos e a suspeita de intoxicação: existem alguns fatores que dificultam a interpretação dos resultados e a confirmação de uma intoxicação:

- Anamnese incompleta – situações em que o paciente ou a pessoa que o acompanha omite certas informações importantes para a investigação do caso. Por exemplo, um paciente chega ao serviço de emergência por abuso de álcool e cocaína e admite o uso do álcool, mas nem ele nem seu acompanhante mencionam a cocaína.

- Material biológico inadequado – conhecendo o toxicante, a dosagem de seu nível sanguíneo deve ser planejada de acordo com seu pico plasmático. Por exemplo, se a coleta de sangue do paciente intoxicado por paracetamol for feita duas horas depois da ingestão, o valor encontrado na análise não irá condizer com a realidade, pois o pico plasmático do paracetamol ocorre após quatro horas.

- Material biológico mal acondicionado – as condições com que as amostras chegam ao laboratório são essenciais para um bom resultado analítico. Por exemplo, amostras enviadas ao laboratório para dosagem alcoólica sem a devida refrigeração e vedação podem gerar resultados irreais. Assim, como o acondicionamento da amostra, a coleta também é muito importante, pois, nos casos de emergência, ela é única, visto que a biotransformação no organismo é contínua, e a cada horário de coleta, obtêm-se resultados analíticos diferentes.

- Envolvimento de vários agentes tóxicos – geralmente, as tentativas de suicídio envolvem mais de uma droga de abuso e, em alguns casos, medicamentos depressores do sistema nervoso central. Por exemplo, usuários de cocaína costumam também abusar do álcool, o que provoca a formação do cocaetileno, substância formada no fígado com efeitos mais tóxicos que a própria cocaína.

- Presença de outras patologias – interações medicamentosas entre fármacos destinados a tratar diferentes patologias usados simultaneamente. Por exemplo, um paciente que toma fenitoína para tratar epilepsia e ácido acetilsalicílico para diminuir o nível de ureia no sangue pode sofrer uma intoxicação por fenitoína. Isso acontece porque esses dois fármacos competem pelos mesmos sítios de ligação e, devido à maior afinidade do ácido acetilsalicílico pelo ligante, a fenitoína é deslocada. Com o aumento do número de moléculas livres de fenitoína, ocorre a manifestação de sua toxicidade.

- Síndrome de abstinência – profissionais menos experientes podem confundir os sintomas de uma síndrome de abstinência alcoólica, por exemplo, com o uso de alucinógenos ou estimulantes do sistema nervoso central, já que, em ambos os casos, o paciente apresenta alucinações, tremores e convulsões.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você que o sucesso de uma análise toxicológica de emergência depende da experiência da equipe do laboratório, da condição das amostras coletadas e do bom entrosamento entre o médico e o analista? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos conhecer algumas medidas para conter a evolução dos sintomas de uma intoxicação.

Após a avaliação inicial, o tratamento para manutenção da vida do paciente e a confirmação laboratorial da intoxicação, deve-se iniciar a execução de medidas direcionadas para diminuir a absorção do agente tóxico e conter os efeitos por ele provocados, utilizando-se antídotos ou aumentando a excreção do agente absorvido. Essas medidas são:

Descontaminação do trato gastrointestinal (TGI):

Vários métodos são utilizados para diminuir ou impedir a absorção de substâncias tóxicas. No passado, era comum o uso de substâncias eméticas (que provocam vômito), purgativos (laxantes) oleosos e salinos, medidas caseiras (mostarda em pó, salmoura e detergentes) para induzir o vômito tanto em ambiente doméstico como hospitalar.

Com o passar do tempo, essas medidas foram sendo alteradas para métodos menos invasivos e agressivos.

O **xarope de ipeca**, obtido a partir das plantas do gênero *Cephaelis* (*C. ipecacuanha* e *C. acuminata*), é utilizado para a indução de vômitos, devido à presença de alcaloides (emetina e cefalina) em sua composição, que provocam irritação gástrica e estimulação do sistema nervoso central (SNC). No entanto, seu uso permanece controverso, pois pode causar efeitos adversos, como vômitos persistentes por mais de uma hora, broncoespasmo, sangramento esofágico e bradicardia. Por isso, o xarope de ipeca não deve ser empregado rotineiramente em unidades de emergência.

A **lavagem gástrica** é outro método também utilizado para descontaminação gástrica, porém é mais invasivo que o uso de agentes eméticos. Assim como o xarope de ipeca, a lavagem gástrica não deve ser utilizada de forma rotineira, mas, caso seja necessária, deve ser realizada por profissionais experientes.

O **carvão ativado** tem sido empregado como medida de descontaminação gastrointestinal na maioria dos casos de intoxicação, adsorvendo muitas substâncias químicas. É obtido pelo superaquecimento (600 °C a 900 °C) de material orgânico (madeira, casca de coco) e ativação com vapor ou ar quente para aumentar sua capacidade de adsorção, já que esse processo produz uma fina rede de poros altamente adsorvente. Os principais fatores interferentes no processo de adsorção são a polaridade da substância, o pH do meio e a quantidade de carvão ativado utilizada.

Seu uso é indicado em intoxicação por substâncias comprovadamente adsorvidas por carvão ativado, e também não deve ser rotineiro, principalmente se a ingestão do agente tóxico tiver ocorrido há mais de uma hora do atendimento.

Para diminuir a absorção de substâncias pouco ou não adsorvidas pelo carvão ativado, é utilizada a irrigação intestinal completa, por meio da administração de

soluções isotônicas de lavagem por via oral ou via sonda nasogástrica.

O uso de **catárticos** (laxantes) é controverso, pois não há estudos consistentes que certifiquem que a sua administração, isolada ou em múltiplas doses, associados ou não ao carvão ativado, possa reduzir a biodisponibilidade dos agentes tóxicos ou melhorar o quadro clínico dos pacientes intoxicados.

Uso de antídotos:

Antídotos ou antagonistas específicos são substâncias químicas capazes de impedir a ação de outra substância mais tóxica, reduzindo seus efeitos nocivos. São indicados em casos em que sua ação é específica frente ao agente tóxico; em condições clínicas que justifiquem o seu uso (intoxicações graves); quando a concentração sanguínea do toxicante encontra-se em níveis potencialmente tóxicos ou letais; e quando os benefícios terapêuticos superem os riscos, pois os antídotos também possuem sua toxicidade.

Eliminação dos agentes tóxicos:

Podem ser métodos que aceleram os processos fisiológicos dentro do organismo, como: a diálise gastrointestinal, a administração de resinas e a eliminação renal; ainda há métodos de remoção extracorpórea, como a hemodiálise.

A **diálise gastrointestinal** é a administração de doses múltiplas de carvão ativado, fazendo com que a mucosa intestinal funcione como membrana dialítica. São administradas doses de 0,5 g/Kg a cada duas horas ou 1 g/Kg a cada quatro horas, permitindo a absorção de substâncias que insistem em permanecer no trato gastrointestinal. A administração de resinas de troca catiônica é utilizada para captar cátions, como o lítio e o ferro. Os métodos de eliminação renal exigem que os rins estejam funcionando bem, e são realizados com a infusão intravenosa (IV) de soluções cristaloides (soros), com ou sem diuréticos, provocando diurese forçada. A alcalinização da urina ($\text{pH} \geq 7,5$) é feita por meio da infusão de bicarbonato de sódio, e é utilizada para tratar pacientes com intoxicação moderada ou grave por salicilato, e que não pode ser submetido à hemodiálise, ou em casos de intoxicação pelo herbicida *ácido 2,4-diclorofenoxiacético* (2,4-D).

A remoção extracorpórea de agentes tóxicos utiliza técnicas mais sofisticadas e, para isso, necessita de equipamentos modernos e profissionais qualificados, sendo a hemodiálise o método preferido para a maioria dos casos de intoxicação. Entretanto, para garantir a eficiência da hemodiálise, o agente tóxico deve atender a alguns critérios: ter baixo peso molecular (<500 daltons), pequeno volume de distribuição, baixa ligação proteica e ser hidrossolúvel, como a amoxicilina, o fenobarbital, o paracetamol, o "paraquat", e os salicilatos.



Refleta

O Brasil é o 5º maior produtor de medicamentos e o 8º maior consumidor do mundo, sem contar outros tantos compostos químicos disponíveis no mercado, aos quais estamos expostos rotineiramente, mostrando o grande desafio analítico das análises de emergência em Toxicologia (OGA, 2014).

Sem medo de errar

O caso proposto pela Dra. Amélia se encaixa nas características do esquema de triagem n. 3 do item *Não pode faltar*, apresentado anteriormente nesta mesma seção. Portanto, sendo o agente tóxico conhecido e os sinais e sintomas compatíveis com o toxicante suspeito, o paciente deve ser submetido a uma triagem para confirmar a presença do “paraquat”.



Lembre-se

O método para identificar o “paraquat” na urina do paciente utiliza uma solução alcalina de ditionito de sódio. Quando essa solução é adicionada na urina, ocorre a mudança de coloração da amostra para azul, confirmando a presença de “paraquat”.

Para reduzir a absorção e diminuir os efeitos tóxicos do “paraquat”, o médico poderá encaminhar o paciente para a realização de descontaminação gastrointestinal, por meio de uma lavagem gástrica. Para eliminar a dose que já tenha sido absorvida e que se encontra na corrente sanguínea do paciente, poderá ser realizado um método de remoção extracorpórea, como a hemodiálise.



Atenção

A hemodiálise é um recurso utilizado para salvar vidas em situações graves, como no caso de intoxicações por “paraquat”, por exemplo. É um método invasivo, necessita ser aplicado em centros especializados e demanda alto investimento em equipamento e qualificação profissional.

Avançando na prática

Juntando as peças do quebra-cabeça

Descrição da situação-problema

Dra. Amélia atendeu uma garota de 15 anos chamada Daniela, com sintomas claros de síndrome sedativo-hipnótica, como hipotermia, hipotensão e bradicardia. Foi

levada até o CIAT por uma amiga, que a encontrara desmaiada no chão de seu quarto. A amiga não sabia ao certo o que poderia ter acontecido, mas suspeitou de tentativa de suicídio, já que, no dia anterior, Daniela havia dito que estava prestes a confirmar que algo mudaria seus planos para o futuro. Dra. Amélia procedeu ao atendimento inicial e imediatamente solicitou análises toxicológicas ao laboratório. Quais análises Dra. Amélia deve solicitar, nesse caso?



Lembre-se

No caso de Daniela, não se conhece o agente tóxico, porém seus sintomas sugerem uma síndrome sedativo-hipnótica. Nesse caso, a triagem analítica deve ser mais seletiva, sendo conduzida de acordo com possíveis agentes tóxicos que podem estar provocando os sinais e sintomas apresentados.

Resolução da situação-problema

Por se tratar de uma síndrome sedativo-hipnótica, Dra. Amélia solicitou análises para detectar barbitúricos, benzodiazepínicos e etanol. Porém, nesse caso em especial, por se tratar de uma garota de apenas 15 anos, que tinha um possível histórico de tentativa de suicídio e que havia comentado com a amiga que em breve algo poderia mudar sua vida, Dra. Amélia suspeitou de que a garota poderia estar grávida. Por essa razão, a médica também solicitou uma dosagem hormonal para confirmar a gravidez. Caso fosse confirmada, teria que tomar alguns cuidados especiais, pois alguns agentes químicos podem também atravessar a barreira placentária e causar malformações no feto.

Faça valer a pena

1. No Brasil, os medicamentos são apontados como a principal causa das intoxicações nas últimas décadas, o que aumenta o desafio dos laboratórios de análises toxicológicas de desenvolverem metodologias analíticas para a identificação e quantificação rápida de fármacos. Sobre as análises toxicológicas de urgência, assinale a alternativa correta:

- a) A cromatografia em camada delgada pode ser utilizada como triagem de substâncias tóxicas.
- b) As desvantagens da cromatografia em camada delgada é que ela é uma técnica cara e lenta.
- c) Os testes imunocromatográficos em urina ou saliva são boas alternativas, mas são demorados.
- d) A cromatografia em fase gasosa (CG) não pode ser utilizada em análises toxicológicas de urgência.

e) Os testes imediatos são práticos e confiáveis, não necessitando de outras metodologias para confirmar o resultado.

2. A escolha do método de triagem é muito importante, pois define a série de compostos que serão analisados. Alguns esquemas de triagem são utilizados para direcionar as análises em diferentes situações.

Avalie as afirmações a seguir:

I. Quando se tem pouca informação sobre o agente tóxico e quando o quadro clínico do paciente não se encaixa nas principais síndromes tóxicas, faz-se uso da abordagem denominada Análise Toxicológica Sistemática (ATS).

II. Quando se desconhece o agente tóxico e quando os sintomas do paciente sugerem uma das síndromes tóxicas, a triagem analítica deve selecionar possíveis agentes tóxicos causadores dos sintomas apresentados.

III. Quando se conhece o agente tóxico e quando a sintomatologia é compatível com o toxicante suspeito, a triagem tem o objetivo de confirmar a presença do agente tóxico.

IV. As análises de triagem não têm o objetivo de identificar outras possíveis substâncias além do agente conhecido.

Assinale a alternativa que contém apenas as afirmações corretas:

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) I, II e III.
- d) III e IV.
- e) I, II, III e IV.

3. A disponibilidade cada vez maior de novos compostos no mercado tem ampliado o trabalho dos laboratórios de análises toxicológicas de urgência, não só pelo desenvolvimento de novas metodologias, mas também pela melhoria de métodos já existentes, que trazem bons resultados com baixo custo. Sobre a importância dos resultados das análises, é correto afirmar que:

- a) Apenas confirmam o diagnóstico de uma intoxicação.
- b) Não permitem ao médico fazer um prognóstico mais provável.
- c) Não possibilitam monitorar intoxicações graves.
- d) Auxiliam o médico no uso de tratamento mais específico ao paciente.
- e) Não excluem a possibilidade de uma intoxicação.

Seção 4.4

Serviços de toxicovigilância e análises toxicológicas

Diálogo aberto

Olá, aluno. Nesta seção, abordaremos a seguinte situação: Dra. Amélia propôs uma atividade bastante dinâmica aos seus alunos: pesquisar e visitar diferentes centros de assistência toxicológica no Brasil. A universidade ajudaria nas despesas com transporte e hospedagem. Em troca, os alunos deveriam apresentar o trabalho no evento científico anual organizado pelos próprios alunos e professores. Para a realização desse trabalho, os três grupos predefinidos deveriam pesquisar informações sobre cada centro escolhido, abordando os tópicos estudados anteriormente na disciplina. Os destinos escolhidos foram: Goiânia, Florianópolis e Salvador. Ao final do trabalho, os três grupos iriam se reunir e comparar as informações obtidas, como o funcionamento, a rotina de atendimento e os métodos utilizados por cada centro.

Será que todos trabalharam da mesma forma? Você terá a resposta no final deste livro didático, mas poderá acompanhar o resultado da pesquisa dos alunos no conteúdo do item *Não pode faltar*, a seguir.

Não pode faltar

Centro de Informações Tóxico-Farmacológicas de Goiás (CIT): é o centro de referência em Toxicologia do estado de Goiás, e está localizado na cidade de Goiânia, onde funciona com plantões ininterruptos de 24 horas desde 1986. Esse centro possui um acervo especializado, que é disponibilizado para consultas e pesquisas, constituindo o Centro de Documentação Toxicológica e a Biblioteca Especializada em Vigilância Sanitária e Toxicologia. O centro faz parte da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT), que é coordenada pela ANVISA e assessorada pela Fiocruz.

O centro conta com uma equipe multiprofissional responsável por várias atribuições, entre elas:

- A orientação e a notificação dos casos de intoxicações atendidos pelo médico ou pelo plantonista por telefone.
- O controle e a distribuição de soros antipeçonhentos às unidades regionais de saúde de Goiás.
- A assessoria técnica aos órgãos públicos do estado de Goiás.
- A compilação dos dados epidemiológicos e estatísticos no Sistema Nacional de Informação em Vigilância Sanitária (SINAVisa), Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) e o envio de relatórios anuais para o SINITOX.
- A manutenção do cadastro de informações referentes a produtos disponíveis no mercado.
- A produção de material didático e a capacitação dos profissionais de saúde para prevenir, diagnosticar e tratar as intoxicações.
- A organização de palestras educativas nas escolas e comunidades em geral, objetivando esclarecer e conscientizar a população sobre os riscos de intoxicações e como preveni-las.

Sua rotina de atendimento consiste em atender diversos casos de intoxicações, destacando-se seu papel importante no atendimento e nas orientações às vítimas da intoxicação radioativa, provocada por um acidente ocorrido em 1987 na cidade de Goiânia, expondo a população ao céσιο-137. Esse acidente foi atendido e diagnosticado pela equipe do centro, que imediatamente notificou a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e conduziu as primeiras ações epidemiológicas e o isolamento e/ou internação das vítimas. Além disso, o centro manteve os cinco pontos de maior radioatividade isolados até a chegada da equipe da CNEN.



Pesquise mais

Para saber mais sobre o desastre ocorrido em Goiânia devido à exposição ao céσιο-137, acesse o link disponível em: <<http://www.cesio137goiania.go.gov.br/index.php?idEditoria=3823>>. Acesso em: 10 set. 2016.

Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT): o centro é referência na área de Toxicologia Clínica no estado de Santa Catarina, e realiza atendimentos 24 horas por dia, por telefone e/ou presencial. Está localizado junto ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina em Florianópolis desde sua criação, em 1984. O centro presta informações específicas em caráter de urgência aos profissionais de saúde, principalmente médicos da rede hospitalar e ambulatorial, além de informações de caráter educativo e preventivo à população em geral. Sua equipe é multidisciplinar, composta por médicos, farmacêuticos, médica-

veterinária, bióloga, professores e técnicos administrativos, além de estudantes da área de saúde (medicina, farmácia, biologia). O centro tem como objetivo geral

(...) sistematizar, ampliar e difundir o conhecimento técnico-científico no campo da toxicologia, visando à prevenção, ao controle e ao tratamento adequado dos acidentes, riscos e danos de natureza toxicológica provocados por medicamentos, domissanitários, animais peçonhentos, plantas tóxicas, cosméticos, produtos químicos industriais, agrotóxicos, poluentes industriais e quaisquer outras substâncias potencialmente agressivas ao ser humano. (CENTRO DE INFORMAÇÕES..., 2016)

Entre as atividades desempenhadas pela equipe do centro, destacam-se o auxílio no diagnóstico e no tratamento das intoxicações a partir do seguinte:

- Fornecimento de dados aos profissionais de saúde.
- Orientação à população em geral quanto aos primeiros socorros em casos de exposição a um agente tóxico.
- Acompanhamento dos casos de intoxicação até a resolução deles.
- Assessoria técnica aos órgãos públicos na área de Toxicologia Clínica.
- Capacitação profissional na área da Toxicologia.
- Palestras educativas com o objetivo de prevenir acidentes tóxicos.
- Elaboração de relatório mensal dos acidentes tóxicos atendidos.
- Parceria com os departamentos de Botânica e Microbiologia/Parasitologia da UFSC (Universidade Federal de Santa Catarina) para identificar animais peçonhentos e plantas tóxicas.
- Produção de materiais educativos sobre animais peçonhentos, produtos químicos, plantas tóxicas etc.

O centro também dispõe de um site com dados para consulta, como estatísticas gerais sobre o número de atendimentos registrados em determinado período (veja um exemplo na webaula). O site também traz informações de como realizar os primeiros socorros em diversas situações, como em casos de ingestão ou inalação de algum agente químico tóxico, assim como medidas a serem tomadas em casos de acidentes com animais peçonhentos. Além disso, o site também oferece informações sobre os principais agentes tóxicos (animais, agrotóxicos, plantas tóxicas, fungos e medicamentos).



Exemplificando

Veja exemplos do material educativo produzido pelo CIT de Santa Catarina e disponibilizado no site do próprio centro: Disponível em: <http://www.cit.sc.gov.br/site/?page_id=1293>. Acesso em: 10 set. 2016.

Centro Antiveneno da Bahia (CIAVE): o Ciave é o centro de referência estadual para intoxicações exógenas no estado da Bahia. Presta assistência a pacientes e orientação toxicológica especializada em plantões ininterruptos.

Criado em 1980, está localizado junto ao Hospital Geral Roberto Santos em Salvador, e é considerado centro de excelência em Toxicologia no Brasil. Funcionando há mais de 30 anos, o CIAVE tem alcançado avanços significativos na prestação de assessoria especializada em Toxicologia para serviços públicos e privados, estudantes e profissionais de saúde e à população em geral nas diversas situações de emergências tóxicas, além de orientação das medidas preventivas contra intoxicações.

A média anual de atendimentos desse centro é de aproximadamente 7.500 ocorrências tóxicas, além de mais ou menos 10.000 notificações registradas através do SINAN de acidentes por animais peçonhentos ocorridos em todos os municípios do Estado (CENTRO ANTIVENENO DA BAHIA, 2016).

Além dos atendimentos, o centro promove as seguintes ações:

- Cursos anuais de Toxicologia Básica para estudantes e profissionais.
- Estágio, com duração de um ano, a estudantes das áreas de Medicina, Medicina Veterinária, Farmácia, Biologia, Psicologia e Enfermagem.
- Treinamento de emergencistas e agentes comunitários por meio de seus projetos de descentralização de atividades e de capacitação, abrangendo vários municípios da Bahia.
- Elaboração e distribuição de material informativo sobre os principais grupos de agentes tóxicos para profissionais de saúde e de educação, estudantes e a população em geral.

Sua equipe multidisciplinar tem como principal missão a toxicovigilância e, para isso, participa de várias ações em parceria com outros órgãos, públicos e privados, com o objetivo de identificar, investigar e prevenir os riscos tóxicos.

Entre as atividades de parceria, destacam-se a normatização, regulação e controle de atividades relacionadas à toxicologia da Bahia; descentralização e apoio à rede estadual de saúde nas atividades da área de toxicologia; consulta e acompanhamento psicológico de pacientes após tentativas de suicídio por intoxicação; e acompanhamento ambulatorial de pacientes depressivos por meio de seu Núcleo de Estudo e Prevenção ao Suicídio (NEPS).



Pesquise mais

O NEPS é pioneiro no Brasil em prestar atendimento psicológico aos pacientes que tentaram suicídio por intoxicações. Veja mais detalhes no link disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/ciave/index.php?option=com_content&view=article&id=378&Itemid=283>. Acesso em: 10 set. 2016.

De forma geral, todos os pacientes com histórico de tentativa de suicídio e abuso de drogas devem receber apoio social e psiquiátrico; por isso a importância do NEPS. Pacientes com potencial suicida somente devem ter alta se forem rigorosamente observados (no mínimo, por 72 horas) e, posteriormente, devem ser encaminhados para serviços de tratamento e recuperação especializados, a fim de evitar óbitos e reincidências.

Além do NEPS, o CIAVE ainda conta com um laboratório de análises toxicológicas de urgência; uma farmácia que armazena e distribui antídotos, medicamentos de suporte e soros antipeçonhentos; um laboratório de animais peçonhentos; um jardim de plantas tóxicas; e um setor de Toxicologia Veterinária. É um dos três centros no Brasil que presta esse tipo de serviço, dentre os 35 centros de informação e assistência toxicológica existentes no país.

O setor de Toxicologia Veterinária realiza estudos epidemiológicos das intoxicações dos animais atendidos pelo centro e elabora ações preventivas e terapêuticas com o objetivo de controlar as intoxicações em animais domésticos de pequeno, médio e grande portes, como também nos animais silvestres. Além disso, presta atendimento aos animais intoxicados, coleta material para realização de análises toxicológicas, acompanha a evolução clínica dos animais intoxicados, entre outras atividades. O centro também possui programas de toxicovigilância e farmacovigilância, e auxilia, assim, a reduzir os casos de intoxicação no estado da Bahia.



Assimile

Antes de começar a abordar mais conteúdo, é importante que você pare e analise o que foi discutido até agora. Está claro para você o papel de cada CIAT apresentado nesta seção? Se estiver tudo bem, podemos prosseguir. A partir de agora, vamos obter uma visão geral dos CIATs existentes no Brasil.

Uma visão geral dos CIATs no Brasil: de acordo com a estimativa da OMS, ocorrem 12 mil casos de intoxicação no Brasil diariamente. Considerando que de cada 1.000 pacientes intoxicados um morre, concluímos que 12 brasileiros morrem intoxicados por substâncias químicas todos os dias.

As iniciativas de prestar atendimento à população exposta a riscos tóxicos no

Brasil surgiram na década de 1970, desvinculadas de políticas públicas. Nasceram a partir da necessidade local, pela determinação de profissionais da saúde em oferecer um atendimento adequado aos casos de intoxicação, causados principalmente pela expansão industrial da época, a qual foi responsável por introduzir novas substâncias químicas no Brasil. O primeiro centro foi implantado na cidade de São Paulo, e tornou-se referência na área.

Cada CIAT reflete as características da instituição a que está vinculado (universidades, secretarias estaduais ou municipais de saúde), além de outros fatores que também os diferem, como o espaço físico em que está instalado e as atividades que oferece.

Os centros que oferecem atendimento presencial aos pacientes intoxicados devem estar vinculados a um hospital. Os benefícios que os CIATs oferecem à sociedade superam os custos com a manutenção de seus serviços.

De acordo com estudos do CIAT do Rio Grande do Sul, o custo para sua manutenção é de cerca de R\$ 1.000.000,00 por ano. Segundo dados do IBGE, em 2004, a população do RS era de 10.630.979 habitantes, o que nos leva a concluir que o custo de uma informação toxicológica *per capita* naquele estado era menor que R\$ 0,10. Portanto, os serviços prestados pelos CIATs representam uma grande economia dos recursos financeiros públicos, pois evitam a utilização dos serviços públicos de saúde e social para atendimento e acompanhamento do paciente intoxicado (AZEVEDO, 2006).



Refleta

Os dados registrados pelos CIATs são muito importantes para a ANVISA, pois é por meio deles que a Agência poderá conhecer o impacto de novos produtos comercializados à saúde pública, tomando as providências necessárias para conter o agravo, como proibição de venda, alterações de formulação, restrições de uso, entre outras medidas.

Sem medo de errar

Os CIATs no Brasil foram criados em momentos e em condições diferentes. Por isso, possuem algumas diferenças entre si. Cada CIAT reflete as características da instituição a que está vinculado, além de outros fatores que também os diferem, como o espaço físico em que está instalado e as atividades que oferece (veja o quadro comparativo na webaula). Por essa razão, eles não trabalham exatamente da mesma forma, embora tenham algumas atividades em comum. Os três CIATs estudados nesta seção foram criados em tempos diferentes, sendo o CIAVE o mais antigo (1980), seguido pelo CIT de Santa Catarina (1984), e finalmente o CIT de Goiás (1986). O CIAVE oferece um serviço

de assistência toxicológica mais amplo que os outros dois, destacando-se o NEPS. No entanto, todos eles possuem plantões ininterruptos, fornecendo informações úteis que poderão salvar vidas num momento de emergência.



Atenção

A ANVISA definiu os CIATs como sendo

(...) unidades especializadas que tem a função de fornecer informação e orientação sobre diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção das intoxicações, assim como a toxicidade das substâncias químicas e biológicas, e os riscos que elas oferecem à saúde, bem como prestar assistência ao paciente intoxicado. (AZEVEDO, 2006)



Avançando na prática

A teoria na prática

Descrição da situação-problema

Caio, um dos alunos de Dra. Amélia, conseguiu um estágio no CIAT e colocando em prática todos os conhecimentos adquiridos em aula sobre a Toxicologia Clínica. Durante seu estágio, ele terá a oportunidade de vivenciar as diferentes atividades prestadas pelo CIAT, desde o atendimento de emergência até a rotina de análises toxicológicas. No primeiro momento, as atividades do estágio são as de acompanhar e notificar o atendimento ao paciente intoxicado. Em seu primeiro acompanhamento, ele esteve junto do caso de uma criança intoxicada por ácido acetilsalicílico (AAS), administrado pela própria mãe. O médico plantonista examinou a criança e solicitou alguns exames laboratoriais para confirmar a intoxicação. Nesse momento, Caio lembrou-se de uma das aulas da Dra. Amélia sobre os riscos da automedicação em crianças. Afinal, qual seria o risco em administrar AAS a uma criança?



Lembre-se

Crianças não são adultos pequenos. Seus órgãos ainda estão em desenvolvimento e, por isso, os medicamentos para tratá-las são diferentes dos indicados para adultos.

Resolução da situação-problema

Os salicilatos (incluindo o AAS) foram considerados responsáveis por provocar uma doença hepática em crianças denominada síndrome de Reye. Essa síndrome é muito rara, grave e fatal se não for diagnosticada precocemente. Há controvérsias a respeito, com o argumento de que essa síndrome está mais associada a erros inatos do metabolismo do que aos efeitos tóxicos do AAS. Na década de 1970, a maioria das crianças com febre e doença viral eram tratadas com AAS em altas doses por mais de três ou quatro dias, apresentado maior risco de desenvolver a doença. Por essa razão, a partir da década de 1980, o AAS deixou de ser recomendado e a queda da síndrome de Reye foi significativa. Portanto, é possível associar uma elevada ingestão de AAS à síndrome de Reye.



Faça você mesmo

Realize um trabalho de extensão em uma comunidade ou bairro de sua cidade sobre o uso de práticas não científicas no atendimento ao paciente intoxicado, tendo como proposta realizar a análise crítica através da elaboração de um documento abordando todos os pontos principais.

Faça valer a pena

1. O Centro Antiveneno da Bahia foi criado no ano de _____, atende cerca de _____ casos de intoxicação ao ano, além de uma média de _____ notificações de acidentes por animais peçonhentos, ocorridos em todos os municípios do Estado.

Qual a alternativa completa corretamente os espaços?

- a) 1982, 5.700, 1.000.
- b) 1984, 7.000, 10.000.
- c) 1981, 7.500, 10.000.
- d) 1985, 5.000, 1.000.
- e) 1980, 7.500, 10.000.

2. Analise as afirmações a seguir sobre o Centro de Informações Tóxico-Farmacológicas de Goiás:

- I. Não produz material didático sobre intoxicações.
- II. Funciona com plantões 24 horas desde 1986.
- III. Possui uma biblioteca especializada em vigilância sanitária e toxicologia.

IV. Não oferece atendimento por telefone, apenas presencial.

É correto o que se afirma apenas em:

- a) I e II.
- b) II e III.
- c) III e IV.
- d) I e IV.
- e) II e IV.

3. O Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina é referência na área de Toxicologia Clínica no estado de Santa Catarina, realizando atendimentos 24 horas por dia. Sobre esse centro, podemos afirmar que:

- a) Visa à prevenção, ao controle e ao tratamento dos acidentes provocados apenas por medicamentos e animais peçonhentos.
- b) Não dispõe de um site com dados para consulta on-line.
- c) Está localizado junto ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis, desde sua criação, em 1984.
- d) Produz material didático, mas não oferece capacitação profissional na área da toxicologia.
- e) Oferece palestras educativas, mas não produz material didático sobre intoxicação.

Referências

AMARAL, R. A.; MALBERGIER, A.; ANDRADE, A. G. Manejo do paciente com transtornos relacionados ao uso de substância psicoativa na emergência psiquiátrica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 32, s. 2, p. 5104-5111, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s2/v32s2a07.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2016.

AZEREDO, F. S. et al. Intoxicações por “chumbinho” (aldicarb) provocada por detentos em agência prisional (GO) para tentativa de fuga. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, v. 2, n. 2, p. 29-31, 2005.

AZEVEDO, J. L. S. **A importância dos centros de informação e assistência toxicológica e sua contribuição na minimização dos agravos à saúde e ao meio ambiente no Brasil**. 2006. 127 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Sustentável)-Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília, DF. 2006.

BRASIL. **Lei n. 8.080** de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm>. Acesso em: 28 set. 2016.

_____. Ministério do Trabalho, **Portaria SSST n.º 24**, de 29 de dezembro de 1994, Norma Regulamentadora n. 7 – Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional.

_____. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC n. 80** de 11 de maio de 2006. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/fraciona/rdc_80.htm>. Acesso em: 28 set. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria n. 104** de 25 de janeiro de 2011. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Disponível em: <http://www.aparecida.go.gov.br/documentos/legislacao/Fiscal_de_Saude_Publica/Portaria%20n.%20104-2011%20-%20Define%20as%20terminologias%20adotadas%20em%20legislacao%20nacional.pdf>. Acesso em> 9 dez. 2016.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Ato n. 54** de 9 de outubro de 2012.

CENTRO ANTIVENENO DA BAHIA. 2016. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/ciave/>>. Acesso em: 28 set. 2016.

CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA. 2016. Disponível em: <<http://www.cit.sc.gov.br/site/>>. Acesso em: 28 set. 2016.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba – PR, v. 15, n. 3, p. 272-278, 2005.

COSTA, S. H. N. et al. Prevalência do uso de drogas psicotrópicas em unidades da polícia militar. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1843-1849, 2015.

CRUZ, Simone de F. **Centro de Informação Toxicológica de Goiás – CIT**. 2014. Disponível em: <<http://www.visa.goias.gov.br/pagina/ver/7526/toxicologia---cit>>. Acesso em: 28 set. 2016.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. Cromatografia: um breve ensaio. **Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 7, p. 21-25, maio 1998. Disponível em: <http://zeus.qui.ufmg.br/~valmir/Artigo_Cromatografia.pdf>. Acesso em: 28 set. 2016.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para a realização de estudos epidemiológicos. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 25-38, 2007.

FRACETO, L. F.; LIMA, S. L. T. Aplicação da cromatografia em papel na separação de corantes em pastilhas de chocolate. **Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 18, 2003. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc18/A10.PDF>>. Acesso em: 28 set. 2016.

JESUS, H. S.; BELTRÃO, H. B. M.; ASSIS, D. M. Avaliação do sistema de vigilância das intoxicações exógenas no âmbito da saúde do trabalhador no Brasil entre 2007 e 2009. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 4, 2012.

MARTINS, E. H. C. et al. Intoxicações por aldicarb no estado da Bahia, Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Salvador – BA, v. 29, n. 1, p. 77-88, 2005.

NASCIMENTO, T. S. et al. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 6, p. 651-664, 2008.

OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

OLIVEIRA, M. F. et al. Análise do teor de cocaína em amostras apreendidas pela polícia utilizando-se a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência com detector UV-Vis. **Eclética Química**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 77-83, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/eq/v34n3/08.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2016.

PORTA, G. Hepatotoxicidade pelo AAS. **GED – Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 30, n. 1, jan./mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/GED.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2016.

REBELO, F. M. et al. Intoxicação por agrotóxico no Distrito Federal, Brasil, de 2004 a 2007 – análise da notificação ao Centro de Informação e Assistência Toxicológica. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 8, p. 3493-3502, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n8/a17v16n8.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2016.

ROCHA, P. N. Uso de bicarbonato de sódio na acidose metabólica do paciente gravemente enfermo. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 297-306, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v31n4/v31n4a08.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2016.

TEIXEIRA, J. R. B. et al. Intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola em estados do Nordeste brasileiro, 1999-2009. **Epidemiologia e Serviço da Saúde**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 497 - 508, jul./set. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.5123/S1679-49742014000300012&pid=S2237-96222014000300497&pdf_path=ress/v23n3/1679-4974-ress-23-03-00497.pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 set. 2016.



ISBN 978-85-8482-694-0



9 788584 826940 >