

Tema 2 – Toxicocinética e Toxicodinâmica

Projeto	Pós-graduação
Curso	Enfermagem do Trabalho
Disciplina	Toxicologia
Tema	Toxicocinética e Toxicodinâmica
Professor	João Luiz Coelho Ribas

Introdução

Quando falamos em intoxicação, estamos frente a uma gama de ações e reações do organismo, que vão desde a exposição ao agente tóxico até a sua excreção.

Este tema tem como objetivo definir e discutir a **toxicocinética** e a **toxicodinâmica** relacionadas à exposição do trabalhador a substâncias tóxicas.

Bons estudos!

Problematização

O contato com substâncias tóxicas pode gerar diversos problemas à saúde. E em muitos casos, caberá a você, como futuro enfermeiro do trabalho, diagnosticar primariamente a que se refere essa situação.

A seguir acompanhe uma história que ilustra uma ocorrência desse tipo:

Paulo, 30 anos, analfabeto, sexto filho de uma família humilde. Ele vive com sua esposa, que está grávida de 3 meses de seu primeiro filho, em um pequeno sítio que herdou de seu pai.

Paulo trabalha nas suas terras, mas também presta serviços aos sítios e às fazendas vizinhos. Sua família sempre trabalhou na lavoura. E, ele aprendeu a preparar e a aplicar agrotóxico com seu pai, que havia aprendido com o pai dele. Ele sabe realizar esses processos como ninguém na região.

Como seu pai nunca usou nenhum equipamento especial para proteção, ele também não utilizava, pois achava que era “pura frescura”.

Paulo já havia frequentado algumas palestras de engenheiros agrônomos e até teve visita de um enfermeiro do trabalho do seu município. Ele explicou a Paulo a forma correta de preparar o agrotóxico, a melhor maneira de aplicá-lo e todos os equipamentos e roupas especiais que deveria utilizar.

Ele como sempre, ouviu, mas nunca seguiu as orientações, afinal seu avô sempre trabalhou da mesma maneira e morreu aos 68 anos e seu pai também fazia da mesma forma e morreu aos 66 anos. Ele não via como aquelas dicas poderiam melhorar sua qualidade e expectativa de vida.

No entanto, nos últimos dias, Paulo tem sentido fraqueza e suores intensos, especialmente depois de uma semana com várias aplicações de agrotóxico. Ele atribuiu esses sintomas ao calor, apesar de trabalhar geralmente de calção, sem camisa e chinelo. Paulo também tem sentido cólicas abdominais, que ele atribuía às frutas do pomar que comia no caminho de retorno do trabalho, e tremores musculares, que pensava ser por causa da idade. Há alguns dias, além de todos esses sintomas, começou a apresentar salivação intensa, vômitos e diarreia após voltar do trabalho.

Devido a isso, ele foi à unidade de saúde mais próxima de sua casa, e por coincidência, você estava lá e conversou com ele a respeito dos sintomas que ele estava apresentando.

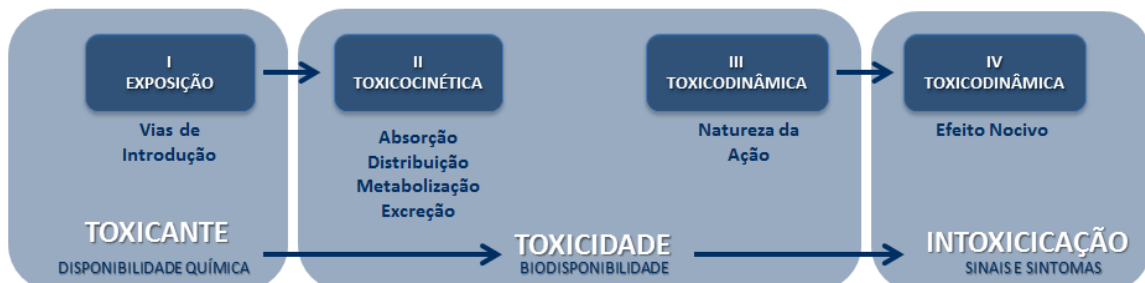
Será que esses sintomas são causados pela exposição ao agrotóxico? E agora, como você vai orientar esse trabalhador?

Calma, não responda agora! Ao final dos estudos deste tema, a gente volta a conversar sobre isso.

O Contato do Elemento Tóxico com o Organismo

Sempre que falamos em toxicologia de qualquer elemento químico, levamos em consideração que nem toda substância tem a capacidade de ser absorvida (seja via oral, cutânea ou pulmonar) e iniciar de fato o que vamos chamar daqui para frente de **toxicocinética**. E, sem ela, especialmente na absorção, não teremos a **toxicodinâmica**.

Sendo assim, uma fase anterior à toxicocinética é a exposição. Que, dependendo do caráter do composto químico, vai definir se apenas haverá o que chamamos de **penetração** e **um efeito local**, ou de **fato a absorção** e **um efeito sistêmico**.



Adaptado de: <<http://toxicologiaufsj.blogspot.com.br/2011/08/o-que-e-toxicologia-analitica.html>>. Acesso em: 06 jan. 2014

Para entender os processos de toxicocinética e toxicodinâmica, analise os dois casos a seguir.

Caso 1

Supomos que o paciente em questão trabalhe em uma marmoraria, e por falta de higiene no trabalho e por não usar EPIs adequados, acaba inalando uma quantidade considerável de sílica, que é uma partícula muito grande para ser absorvida.

Esse é um exemplo claro de uma substância que penetrou no pulmão, mas não foi de fato absorvida. Ou seja, apesar da sílica dar origem a uma Pneumoconiose extremamente grave, que pode levar o trabalhador a morte, não podemos relacioná-la aos conceitos de toxicocinética, nem de toxicodinâmica, pois, por não ser absorvida, não produziu um efeito toxicológico, apenas uma ação local.

Lembre-se sempre que para existir uma toxicodinâmica de fato, é imprescindível a fase **toxicocinética**, e conseqüentemente, haver absorção da substância.

Caso 2

Um frentista entra em contato com o vapor da gasolina na hora de abastecer o carro. Esse vapor, por sua vez, entra em contato com a pele, ou é aspirado. Dessa forma, ele penetra e é absorvido pelo sistema (toxicocinética), podendo originar em uma exposição crônica e problemas como a nefrotoxicidade (toxicodinâmica).

O mesmo raciocínio pode ser utilizado em uma lesão na pele, em que o trabalhador foi desentupir um ralo e acabou espirrando soda cáustica em sua perna. Nesse caso, nada foi absorvido, apenas a ocorreu uma lesão onde houve a penetração do tóxico.

Diferentemente de tudo isso é o caso de solventes, como o **tolueno** utilizado nas colas da indústria de calçados e sapatarias em geral.

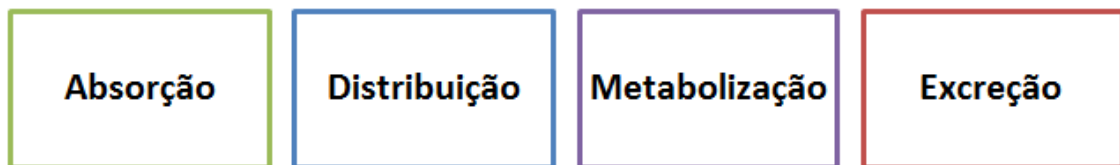
Nesse caso, o tolueno por ser uma molécula pequena e altamente lipofílica. Que além de penetrar na pele ou no sistema respiratório, vai ser

absorvido, iniciando a fase toxicocinética e conseqüentemente à toxicodinâmica, tendo como seu principal alvo o cérebro, ocasionando neurotoxicidade.

TOXICOCINÉTICA

A toxicocinética é “o movimento do elemento tóxico dentro do organismo”.

Ela é dividida em 4 fases principais:



Absorção

A absorção é um fator limitante à toxicocinética e à toxicodinâmica, pois sem ela, não existe tóxico para fazer a distribuição, metabolização e excreção, e muito menos para a fase farmacodinâmica.

O principal detalhe é que, para haver a absorção o tóxico, é necessário que ele seja a lipossolúvel. Portanto, quanto mais lipossolúvel, melhor e maior a absorção.

E claro, o tamanho da molécula também influi, pois, moléculas grandes também são impedidas ou tem dificuldade em serem absorvidas.

Distribuição

É caracterizado pelo processo em que a substância tóxica absorvida se desloca do local da absorção para outras áreas do organismo. Uma vez na corrente sanguínea, o agente tóxico estará disponível para ser transportado pelo organismo para diferentes destinos.

Esses destinos podem ser, por exemplo, o local de ação, onde provocará o efeito tóxico; ou os locais de armazenamento como fígado, rim,

cérebro, ossos e afins, ou órgãos, que vão promover a sua metabolização ou biotransformação.

Essa distribuição é realizada pelas proteínas presentes no plasma, especialmente a albumina, que pode ser um fator determinante para a ação dos elementos tóxicos no organismo. Pois, os agentes ligados à albumina, ou qualquer outra proteína plasmática ou tecidual, não têm capacidade de ir para a fase toxicodinâmica. Diferente da fração livre, que pode promover dose dependente, a ação tóxica sobre o organismo do trabalhador.

Metabolização

A metabolização, também chamada de biotransformação, é responsável por toda a alteração na estrutura química do tóxico que ocorre no organismo.

O grande objetivo da biotransformação dos agentes tóxicos é fazer com que eles se tornem mais hidrossolúveis para serem excretados.

Cabe lembrarmos que, além de tornar o composto mais hidrossolúvel, a biotransformação também é responsável por reduzir a possibilidade de uma substância desencadear uma resposta tóxica, diminuir a quantidade do agente tóxico no tecido e amortizar, de forma significativa, o tempo de permanência desse elemento tóxico no organismo do trabalhador.

No entanto, temos que estar atentos, pois algumas vezes durante o processo de metabolização, pode ocorrer a ativação ou a bioativação dos compostos tóxicos. Quando isso ocorre, o metabólito gerado tem atividade igual ou maior que seu precursor.

O principal órgão envolvido na metabolização é o fígado, mas eventualmente os agentes tóxicos podem ser metabolizados pelo intestino, rins, pulmões, pele, testículos, placenta, entre outros.

Excreção

A excreção é o processo pelo qual a substância, agora hidrossolúvel, é expulsa do organismo.

A principal via de excreção, especialmente dos elementos tóxicos, é a via urinária. Claro que outros locais como a pele e os pulmões também são

responsáveis pela excreção de elementos, mas ainda assim, a via urinária constitui a principal e mais importante via.

Vale a pena lembrar que o estudo e o conhecimento da toxicocinética das substâncias presentes no ambiente do trabalho são importantes para o conhecimento do que chamamos de biodisponibilidade, ou, a quantidade do elemento tóxico que está disponível .

Parâmetros Toxicocinéticos

Por parâmetros toxicocinéticos podemos determinar os indicadores biológicos, que explicitam o evento que está ocorrendo em um sistema ou em uma amostra biológica. Sabendo disso, podemos realizar o que chamamos de monitorização biológica.

Como exemplo, podemos pensar na exposição ao **benzeno**. Sabemos que esse solvente está presente em vários dos derivados do petróleo, inclusive na gasolina. Ele pode ser absorvido pela pele e por inalação; após isso, ele se distribui nos tecidos. Quando chega ao fígado, origina o **ácido trans**, transmucônico, que pode ser detectado na urina do trabalhador. Por esse fato, ele é considerado um biomarcador.

TOXICODINÂMICA

A toxicodinâmica é o estudo do mecanismo de ação toxicológica sobre as funções bioquímicas e fisiológicas dos seres vivos.

O agente tóxico pode agir de uma forma geral sobre o organismo todo, em um determinado tecido, sobre um órgão específico, ou isoladamente em uma célula ou uma molécula.

Seu estudo também é importante por fornecer uma base racional para a interpretação toxicológica (sinais e sintomas no organismo). E, obviamente, para estimar a possibilidade de um agente químico causar um efeito nocivo,

ajudando a desenvolver procedimentos que visem combatê-lo.

Os mecanismos de toxicidade são muitos, por isso, deve-se levar em consideração que muitas vezes podemos estar em frente a mais de um mecanismo responsável pela toxicidade de um agente, ou que eles podem ocorrer ao mesmo tempo ou até mesmo sequencialmente.

Deve-se levar em consideração que muitas vezes encontramos mais de um agente tóxico no ambiente de trabalho. Eles podem interagir entre si e levar tanto a um aumento da toxicidade, quanto a uma redução da toxicidade.

O aumento da toxicidade geralmente está relacionado a interações do tipo adição, sinergismo e potencialização. Já a de redução da toxicidade está relacionada a interações do tipo antagonismo.

- Efeito aditivo (adição): o efeito final é igual à soma dos efeitos de cada agente tóxico envolvido.
- Efeito sinérgico (sinergismo): o efeito final é maior do que a soma dos efeitos de cada agente tóxico em separado.
- Potencialização: o efeito final de um agente tóxico é aumentado quando em combinação com outro agente.
- Antagonismo: o efeito final de um agente tóxico é reduzido, inativado ou eliminado quando se combina com outro agente.

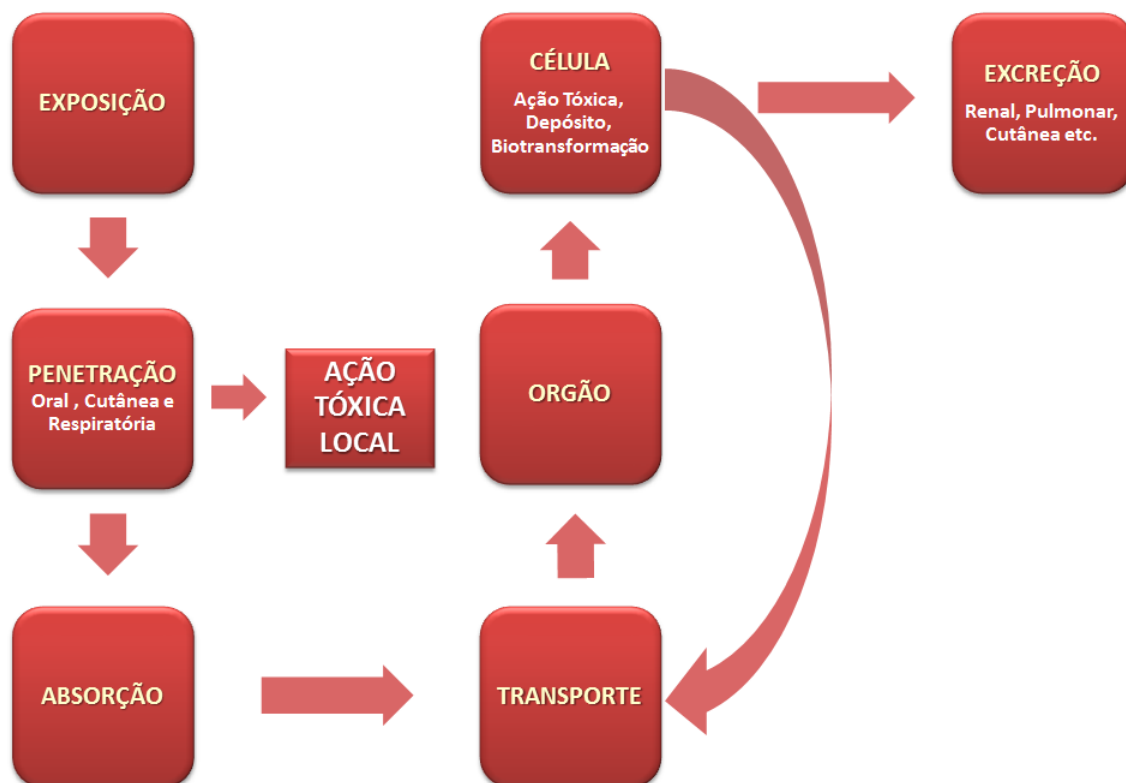
Note, em termos qualitativos, a porcentagem do efeito toxicológico quando ocorre cada tipo de interação.

Tipo de Interação	Efeito Tóxico do Agente A	Efeito Tóxico do Agente B	Efeito Combinado A+B
Adição	20%	30%	50%
Sinergismo	5%	10%	100%
Potenciação	0%	20%	50%
Antagonismo	20%	30%	5%

Fonte: <<http://lcc.nutes.ufrj.br/toxicologia/mlIII.fase3.htm>>. Acesso em: 06 jan. 2014.

Você deve estar atento ao fato de que a ligação química do agente tóxico com o local de atuação pode determinar a gravidade da intoxicação. Pois, quanto mais forte for essa ligação, mais tempo o agente permanecerá ligado, e conseqüentemente, mais efeitos nocivos ele trará ao organismo.

Agora que você sabe como ocorrem os processos de toxicodinâmica e toxicocinética, observe como eles acontecem no organismo:



Adaptado de: <<http://toxicologiaufsj.blogspot.com.br/2011/08/o-que-e-toxicologia-analitica.html>>. Acesso em: 06 jan. 2014.

PROBLEMATIZAÇÃO (APRESENTAÇÃO DE POSSÍVEIS SOLUÇÕES)

- Provavelmente não, e você orientou ao trabalhador a adotar medidas

gerais de higiene no trabalho.

- b.** Provavelmente sim, e você orientou a utilizar sempre os EPIs indicados e medidas gerais de higiene no trabalho.
- c.** Provavelmente sim, e você o orientou sobre a utilização dos EPIs, também sobre as questões relativas à higiene no trabalho, e principalmente sobre os cuidados com a esposa dele que está grávida, para não causar alguma lesão ao feto.

SÍNTESE

Diariamente os trabalhadores estão expostos a substâncias toxicológicas, e a falta de instrução ou o descuido no manejo de materiais de trabalho podem trazer sérios problemas à saúde dele.

Neste tema você aprendeu como a ação toxicológica acontece, e com isso, pôde refletir sobre as formas de diagnosticar os efeitos causados por substâncias tóxicas no organismo.

REFERÊNCIAS

LARINI, L. **Toxicologia**. São Paulo: Manole Ltda.

KLAASSEN, C. D.; WATKINS III, J. B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull**. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2012.

OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

MICHEL, O. da R. **Toxicologia Ocupacional**. São Paulo: Revinter. 2001

Sites Consultados

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) <www.anvisa.gov.br>.

Biblioteca Virtual em Saúde – Toxicologia Brasil
<<http://br.storescompared.net/search/biblioteca+virtual/>>.

Centro de Controle de Doenças (CDC) <www.cdc.gov>.

Ministério do Trabalho e Emprego (TEM) <<http://portal.mte.gov.br/portal-mte/>>.

Sistema Nacional de informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX)
<www.fiocruz.br>.

ATIVIDADES

1. O estudo da toxicocinética visa:
 - a. O entendimento do movimento da substância tóxica no organismo do trabalhador.
 - b. Conhecer a maneira que as substâncias tóxicas agem no organismo do trabalhador.
 - c. Saber como as substâncias podem penetrar no organismo do trabalhador.
 - d. Entender como algumas substâncias são mais, ou menos, tóxicas no contato com o trabalhador.

2. Sílica, benzeno, soda cáustica e carvão em contato com o trabalhador sofrerão um processo de:
 - a. Absorção, absorção, penetração e penetração, respectivamente.
 - b. Penetração, absorção, penetração e absorção.
 - c. Penetração, absorção, penetração e penetração, respectivamente.
 - d. Absorção, penetração, absorção e penetração.

3. A fase toxicocinética engloba:
 - a. Apenas absorção e distribuição.
 - b. Absorção, distribuição, biotransformação e excreção.
 - c. Apenas absorção e excreção.

- d.** Excreção, distribuição e metabolização.
-
- 4.** Um trabalhador que fuma e está em contato no ambiente do trabalho com asbesto, possivelmente desenvolverá um câncer pulmonar mais rápido e de maior gravidade do que se fosse somente fumante, ou apenas se estivesse em contato ocupacional com o asbesto. Esse é um típico caso de interação toxicológica do tipo:
 - a.** Adição.
 - b.** Antagonismo.
 - c.** Potenciação.
 - d.** Sinergismo.
-
- 5.** Em termos toxicológicos, biodisponibilidade pode ser definida como:
 - a.** A quantidade do elemento tóxico disponível dentro do organismo para fazer a ação tóxica.
 - b.** A quantidade do elemento tóxico que está disponível para o processo de distribuição.
 - c.** A quantidade do elemento tóxico excretado.
 - d.** A quantidade do elemento tóxico a ser absorvida.

GABARITO COMENTADO

1. Resposta correta: a. A toxicocinética estuda o movimento das substâncias tóxicas no organismo. E quando se fala em ação de substâncias tóxicas, estamos frente aos estudos toxicodinâmicos e não toxicocinéticos
2. Resposta correta: c. A sílica apesar de provocar grandes danos pulmonares, apenas tem capacidade de penetração no pulmão, não sendo absorvida devido ao seu tamanho. O benzeno sofre um processo de absorção devido a sua alta lipossolubilidade. A soda cáustica é uma substância extremamente alcalina, por isso, apenas leva a danos locais e não tem capacidade de absorção. O carvão, devido ao tamanho apenas penetra, mas não é absorvido pelo organismo.
3. Resposta correta: b. A toxicocinética de fato engloba os estudos da absorção, distribuição, metabolização ou biotransformação e excreção dos elementos tóxicos.
4. Resposta correta: d. Nesse caso estamos frente a uma interação do tipo sinergismo, pois, a chance e a gravidade do câncer de pulmão aumentam quando o trabalhador está exposto às duas substâncias conjuntamente, mais do que expostos a cada uma delas separadamente.
5. Resposta correta: a. A biodisponibilidade toxicológica pode ser definida como a quantidade de elemento tóxico disponível dentro do organismo para fazer a ação tóxica.