

Aula 00

*ANVISA (Especialista em Regulação e
Vigilância Sanitária - Área 3) Toxicologia*

Autor:

James Cabral Vieira

28 de Agosto de 2024

Sumário

Introdução ao Estudo da Toxicologia	6
1 - Considerações Iniciais	6
2 - Conceitos básicos em toxicologia	6
3 Classificação dos agentes tóxicos.....	10
3.1 Campos de estudo e áreas de atuação da toxicologia.....	11
4 Avaliação toxicológica.....	13
4.1 Exposição ao agente tóxico.....	17
4.2 Relação Dose-Resposta e Dose-Efeito.....	17
Questões Comentadas.....	18
Lista de Questões.....	27



APRESENTAÇÃO DO CURSO

Iniciamos nosso **Curso de Toxicologia** para o concurso da **ANVISA (Especialista em Regulação – Área 2)** em teoria e questões.

Devido a extensão do assunto e a sua importância para os concursos da área de perícia e de saúde, fizemos uma abordagem atual e precisa para que você absorva o essencial apenas. Desse modo, você evitará uma sobrecarga de informações que, para as principais bancas de concursos das áreas supracitadas, não possuem relevância alguma.

Assim, o material foi recém elaborado, baseado em referências bibliográficas de autores mais atualizados, sem deixar de focarmos no histórico de questões que foram cobradas em concursos dos últimos 4 anos. Tudo isso para que você não desvie um passo sequer dos assuntos mais relevantes de Toxicologia.

Trata-se de um curso completo, apto para ser estudado em vista deste edital. Os assuntos serão tratados para atender aquele que está iniciando os estudos na área, como aquele que está estudando há mais tempo. Os conceitos serão expostos de forma didática, com explicação claras e objetivas dos assuntos.

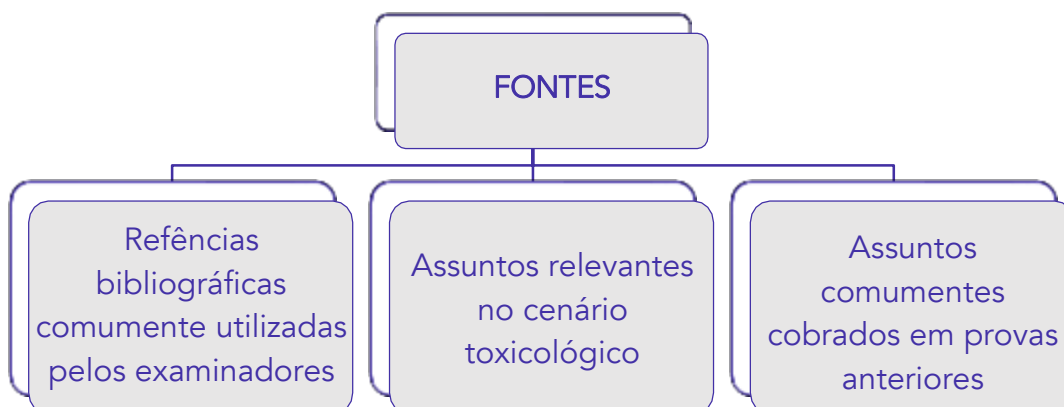
A metodologia de estudo proposta baseia-se no Método EPL2R, ou seja, o aluno irá num primeiro momento **explorar** o material do curso, descobrindo seu conteúdo (seria a primeira leitura do material). Após ler as explicações e as questões comentadas, é natural que surjam dúvidas! Você irá listá-las, grifá-las no texto ou organizá-las em tópicos, feito isso, leve sua dúvida para o Professor, é a hora de **perguntar**! Após tiradas as dúvidas, você voltará a **ler** aos assuntos que as geraram.

Não se engane, essa é a etapa mais importante da metodologia, pois diferente de "explorar", que significa descobrir o conteúdo e entendê-lo, a leitura agora tem o intuito de analisar de forma profunda e fixar os pontos que você perguntou.

Após retiradas suas dúvidas e ter compreendido o conteúdo de fato, é hora de **rememorar**. Para isso, resolva questões sobre o assunto, mapas mentais e/ou resumos esquemáticos também ajudam. Por fim, chegamos na etapa **repassar**. Nela, você irá fazer uma última análise completa para ter certeza de que não restou dúvida alguma!



Sendo assim, podemos afirmar que as aulas levarão em consideração as seguintes “fontes”.

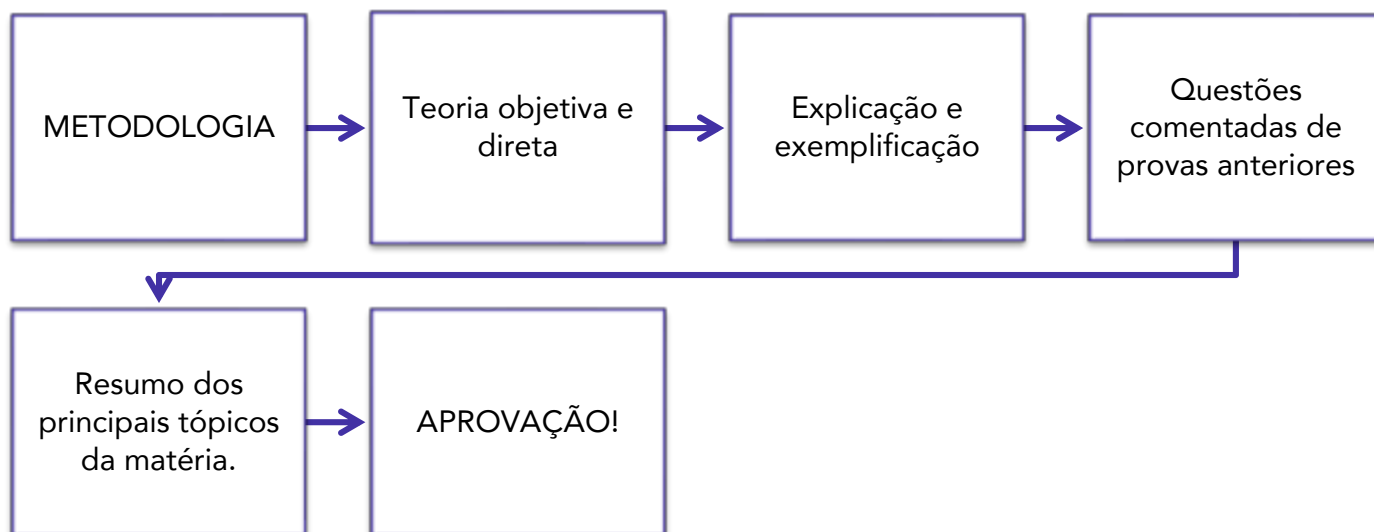


Para tanto, o material será permeado de **esquemas, gráficos informativos, resumos, figuras**, tudo com a pretensão de “chamar atenção” para as informações que realmente importam.

Com essa estrutura e proposta pretendemos conferir segurança e tranquilidade para uma **preparação completa, sem necessidade de recurso a outros materiais didáticos.**

Finalmente, destaco que um dos instrumentos mais relevantes para o estudo em .PDF é o **contato direto e pessoal com o Professor**. Além do nosso **fórum de dúvidas**, estamos disponíveis por **e-mail** e, eventualmente, pelo **Facebook**. Aluno nosso não vai para a prova com dúvida! Por vezes, ao ler o material surgem incompreensões, dúvidas, curiosidades, nesses casos basta acessar o computador e nos escrever. Assim que possível respondemos a todas as dúvidas. É notável a evolução dos alunos que levam a sério a metodologia.

Assim, cada aula será estruturada do seguinte modo:



Prontos para começar? Então, vamos lá!

APRESENTAÇÃO PESSOAL

Antes de irmos pra cima do conteúdo, vou me apresentar a vocês. Eu me chamo James Cabral Vieira. Mais conhecido como Cabral! Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) no final de 2011. Mestre em Ciências Farmacêuticas também pela UFMS. Minha pesquisa foi na área de Controle de Qualidade de Medicamentos, mais especificamente em métodos analíticos de determinação de fármacos e seus produtos de degradação. Tenho duas pós-graduações, uma em "Farmácia Clínica e Hospitalar" e a outra em "Farmacologia Aplicada à Prática Clínica".

Minha relação com os concursos vem desde que me formei. Minha primeira aprovação em concurso público foi para o cargo de farmacêutico na Prefeitura Municipal de Campo Grande-MS, minha terra natal. Minha segunda aprovação foi no concurso da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), para o cargo de técnico em laboratório no curso de farmácia no campus de Sinop-MT. Por fim, conquistei minha tão sonhada aprovação no concurso da Força Aérea Brasileira. Isso foi em 2020, quando atingi o 1º lugar geral dentre os farmacêuticos de todas as especialidades que concorreram naquele ano.

Já lecionei em cursos de pós-graduação presencial e a distância, mas há alguns estou lecionando exclusivamente para concursos.

Para mim, é uma honra fazer parte da sua jornada! Meu compromisso será guiá-lo rumo à vitória, e farei isso da melhor maneira. Deixarei abaixo meus contatos para quaisquer dúvidas ou sugestões.

E-mail: prof.farmacabral@gmail.com

Instagram: [@cabraljcv](https://www.instagram.com/cabraljcv)



CRONOGRAMA DE AULAS

Vejam os a distribuição das aulas:

AULAS	TÓPICOS ABORDADOS	DATA
Aula 01	Conceitos de toxicologia e avaliação da toxicidade	03/11/23
Aula 02	Fases da intoxicação: exposição, toxicocinética e toxicodinâmica.	03/11/23

Essa é a distribuição dos assuntos ao longo do curso. Eventuais ajustes poderão ocorrer, especialmente por questões didáticas. De todo modo, sempre que houver alterações no cronograma acima, vocês serão previamente informados.



INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA TOXICOLOGIA

1 - Considerações Iniciais

Na aula de hoje vamos estudar a **espinha dorsal da toxicologia**, ou seja, iniciaremos com importantes conceitos, princípios e definições. Será uma aula bem conceitual, mas vocês irão perceber que questões conceituais caem bastante em prova, além de ser de suma importância o entendimento dos princípios da toxicologia.

O Edital da última prova trouxe o assunto da seguinte forma "**Conceitos de toxicologia**", vejam que o conteúdo foi inicialmente apresentado de uma forma ampla, sem subtópicos, uma vez que há uma infinidade de conceitos e definições dentro do estudo da toxicologia. Então pode ser que o examinador traga questões bem básicas ou se aprofunde um pouco mais e da mesma forma abrangerá conceitos e definições. É por isso, que eu optei por trazer o assunto de forma mais completa.

2 - Conceitos básicos em toxicologia

A toxicologia é uma ciência multidisciplinar que cada vez mais vem ganhando espaço, além de, historicamente, acompanhar a evolução da civilização.

Trata-se de uma ciência cujo intuito é **prevenir, diagnosticar e tratar alguém intoxicado**. Para tanto, é necessário que de pronto já tenhamos alguns conceitos bem sedimentados para que haja o entendimento da matéria.

Na toxicologia **estudamos efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo**. Mas a pergunta é, o que são efeitos nocivos? o que pode ser ou não nocivo ao organismo. Pois bem, se formos considerar de um modo geral, qualquer substância pode ser nociva dependendo das condições de exposições e/ou das condições de quem está sendo exposto.

O postulado de Paracelso (*Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus Von Hohenheim*) nos diz: "Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja um veneno. A dose correta é que diferencia o veneno do remédio".

Desse modo podemos considerar que **toda substância tem potencial tóxico!** Isso depende das condições do indivíduo, do tipo e tempo de exposição da substância e concentração (dose).

Na toxicologia, consideramos tanto o aspecto **quantitativo**, quanto o aspecto **qualitativo** para avaliarmos se alguma substância pode ou não ser nociva ao nosso organismo. E o que isso quer dizer? Que em termos **quantitativos** basicamente **todas** as substâncias podem nos fazer mal, já do ponto de vista **qualitativo** nem todas. É por isso que a **avaliação da toxicidade** depende dos dois parâmetros, além claro, das condições de uso, tempo de exposição e características individuais daquele que está sendo exposto.



Uma substância nociva, é uma substância que de alguma maneira possui um potencial de causar dano em um organismo biológico.

Em toxicologia usamos frequentemente a palavra **xenobiótico**, que nada mais é que uma substância considerada **ESTRANHA** ao nosso organismo, em modo mais estrito uma substância que não tem um papel fisiológico conhecido. "Xenos" vem do grego: estranho, então trata-se de uma substância estranha ao nosso sistema biológico.

TOXICOLOGIA → ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações das substâncias químicas com o organismo, com a finalidade de prevenir, diagnosticar e tratar a intoxicação.

- No âmbito da **prevenção** o estudo da toxicologia é direcionado à definição dos limites de segurança como indicadores (DL 50, LEO, NOEL, LOEL etc.), que veremos mais adiante.
- No âmbito do **diagnóstico** são realizados exames de análises toxicológicas. Exames preventivos, e exames para constatação.

Tratamento: toda substância utilizada para tratar é chamado de antídoto, contraveneno ou antagonistas.

A **toxicologia geral** estuda a relação entre os efeitos das substâncias químicas sobre os sistemas biológicos. Esses efeitos, vão desde aqueles considerados benéficos, ou desejados, até os adversos ou indesejados. Trata-se de um estudo bem abrangente, no entanto, para a nossa finalidade vamos nos concentrar somente no estudo dos **efeitos indesejados**.

Droga: qualquer substância química que pode promover alterações biológicas.

- ✓ Droga efeito benéfico: fármaco
- ✓ Droga efeito maléfico: tóxico
- ✓ Droga efeito inerte: substância placebo

Em algumas literaturas há a distinção de drogas e fármacos, essa distinção não é pacífica, mas é bom que o candidato saiba que existe.

Fármaco: difere da droga, pois essa é toda substância de estrutura química definida, capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, em **benefício** do organismo receptor.

E aí o aluno pergunta: qual conceito levarei pra prova? A resposta é: leve os dois conceitos! Droga no sentido **amplo**, e droga no sentido mais **estrito** (diferindo do fármaco).

Lembre-se que o fármaco tem uma **finalidade específica de modificar um efeito patológico**, e também que o fármaco não deixa de ser uma droga, no entanto, o conceito de droga não abarca apenas os fármacos, mas também todas as outras substâncias que são capazes de modificar o sistema fisiológico, **seja para reverter um estado patológico, seja para promover um estado patológico**.

Agente tóxico: é a substância química estranha de estrutura definida capaz de induzir efeitos tóxicos sobre o organismo.



Toxina: se refere a uma substância nociva produzida por sistemas biológicos, como plantas, animais, fungos ou bactérias.

Toxicante é usado para classificar substâncias tóxicas (ou seus subprodutos) produzidas em decorrência de atividades humanas (antropogênica).

Veneno: agente capaz de produzir uma resposta prejudicial em um sistema biológico. Praticamente todas as substâncias químicas conhecidas têm o potencial de produzir lesão ou morte caso estejam presentes em quantidade suficientes.

Toxicidade: é a capacidade que uma substância tem de produzir um efeito tóxico, uma vez que alcança um ponto suscetível dentro ou na superfície do corpo. A toxicidade é classificada conforme o tempo para se manifestar (imediate ou tardia), o lugar onde se manifesta (local ou sistêmica) e o tipo de lesão que causa nos tecidos (reversível ou irreversível).

Intoxicação: **resultado clínico** dos danos produzidos por um agente tóxico.

Tolerância: Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da tolerância são apenas parcialmente compreendidos. No entanto, os termos **tolerância, dependência e abstinência** podem ser explicados de acordo com as suas ações no sistema biológico.

A tolerância refere-se à diminuição do efeito de uma droga com o uso contínuo. Dois mecanismos principais são responsáveis pela tolerância: um deles deve-se a uma redução da quantidade de substância tóxica a atingir o local no qual o efeito tóxico é produzido (**tolerância disposicional**) e o outro é devido a uma diminuição da resposta ao produto químico.

Taquifilaxia ou **dessensibilização** é a tolerância rapidamente adquirida, logo após a administração de uma substância química.

Também pode ocorrer o oposto, quando administramos uma substância qualquer de maneira repetida a **curva da dose-resposta estará desviada para a esquerda** (em relação a curva de referência, que é a curva de dose resposta característica - também chamada de controle), no caso da **sensibilização**, uma dose menor irá desencadear uma resposta maior.

Efeito Aditivo: quando duas ou mais substâncias químicas são administradas simultaneamente, ocorrendo a soma dos efeitos de cada agente de forma isolada (p. ex.: $2 + 2 = 4$).

Efeito Sinérgico: são administradas simultaneamente, pode ocorrer o chamado efeito aditivo. Ele representa a soma dos efeitos de cada agente de forma isolada (p. ex.: $2 + 2 = 20$).

Potencialização: ocorre quando a uma substância sem efeito tóxico sobre um órgão ou sistema é adicionada outra substância química tóxica – o resultado final é um efeito muito mais tóxico (p. ex., $0 + 2 = 10$). O isopropanol, por exemplo, não é hepatotóxico, mas quando administrado em conjunto com o tetracloreto de carbono, a hepatotoxicidade deste último é muito maior do que quando ele é administrado sozinho.



Antagonismo: ocorre quando duas substâncias administradas em conjunto interferem uma no efeito da outra, neutralizando-a de algum modo. Existem quatro tipos principais de antagonismo: funcional, químico, disposicional e receptor. Veja logo abaixo:

- ✓ **Antagonismo funcional ou fisiológico:** ocorre quando duas substâncias químicas equilibradas produzem efeitos opostos sobre a mesma função fisiológica. Por exemplo: a queda acentuada da pressão arterial durante a intoxicação com barbitúricos pode ser antagonizada pela administração intravenosa de um agente vasopressor como adrenalina ou metaraminol.
- ✓ **Antagonismo químico ou inativação:** ocorre quando uma reação química entre dois compostos produz um produto final menos tóxico. Quelantes de metais, por exemplo, diminuem a toxicidade de íons metálicos, e antitoxinas antagonizam a ação de toxinas de animais diversos.
- ✓ **Antagonismo disposicional:** ocorre quando a absorção, a distribuição, a biotransformação ou a excreção de uma substância química é alterada de modo que a concentração e/ou a duração da permanência do produto químico no órgão-alvo são diminuídos.
- ✓ **Antagonismo de receptores:** ocorre quando duas substâncias que se ligam ao mesmo receptor produzem um efeito menor quando administradas em conjunto do que quando são somados seus efeitos de maneira separada (p. ex., $4 + 6 = 5$). Antagonistas de receptores são denominados bloqueadores.

Antídoto: é um fármaco (substância única ou mistura) que age dentro do organismo para neutralizar o efeito do veneno, e também dos casos de intoxicação por medicamento, antagonizando-o de modo químico, disposicional, funcional ou nos seus receptores.

Para exemplificar, pode-se citar o soro *antiofídico*, que é um medicamento composto por *anticorpos*, usado para neutralizar a ação das toxinas presentes no veneno de serpentes peçonhentas; e o fármaco *naloxona*, usado para reverter os casos de intoxicação, acidental ou não, por opioides.

Dependência física: também chamada de dependência fisiológica, está relacionada com os sinais e sintomas FÍSICOS que são oriundos da falta da droga (abstinência). Os mecanismos envolvidos muitas vezes são iguais aos que causam a tolerância.

Quando o uso da droga é interrompido, o sistema biológico provoca efeitos inversos aos que ocorrem na presença da droga. Exemplo: a interrupção abrupta do uso de sedativos provoca insônia, ansiedade e agitação.

Dependência psicológica: aqui a situação é mais complexa que pode ocorrer inclusive com substâncias que não causam tolerância ou dependência física. A dependência psicológica ocorre sempre que uma droga afeta o sistema de recompensa encefálico. As sensações agradáveis produzidas causam o desejo de continuar usando a droga. Quando o uso da droga é interrompido, as adaptações ocorridas no sistema de recompensa encefálico manifestam-se como disforia e "fissura" pela droga

Adicção: esse termo refere-se ao comportamento compulsivo de uso e procura de uma substância que altera as atividades normais e leva o indivíduo à dependência. Quando dizemos que uma substância tem um alto poder de adicção, significa que aquela droga, tem uma "capacidade maior" de causar dependência no usuário.



Idiosincrasia: é uma reatividade anormal a uma substância química, determinada geneticamente. Essa reação anormal pode assumir a forma de uma hipersensibilidade, ou seja, o indivíduo responde de forma extrema a doses baixas, ou ainda pode assumir uma forma de insensibilidade extrema, na qual o indivíduo responde pouco com altas doses. Esses polimorfismos genéticos podem ser de ordem farmacocinética ou farmacodinâmica.

Então, mais uma vez reforçando o conceito de que o estudo da toxicologia é baseado em **três pontos** fundamentais: **1) Agente tóxico (AT); 2) Sistema biológico; e 3) Efeito tóxico**

Esse é o tripé nas quais os estudos se baseiam. A classificação dos agentes tóxicos pode ser feita de várias maneiras:

Analisando suas **características físicas:** gases, vapores e sólidos.

Em suas **características químicas**, de acordo com sua **estrutura**, como por exemplo: alcaloides, aminas, ácidos etc.

E ainda de acordo com sua **ação tóxica**, como as divisões feitas por agentes psicoativos, nefrotóxicos, hepatotóxicos e etc.

3 Classificação dos agentes tóxicos

A classificação dos agentes tóxicos é um tanto quanto diversa, isso porque há várias classificações que podem ser usadas de acordo com o órgão alvo, os efeitos relacionados, a origem, a estrutura química, os campos de estudos, as áreas de atuação, mas lembrando sempre que todos convergem para o mesmo ponto: **a análise do fenômeno da intoxicação!**

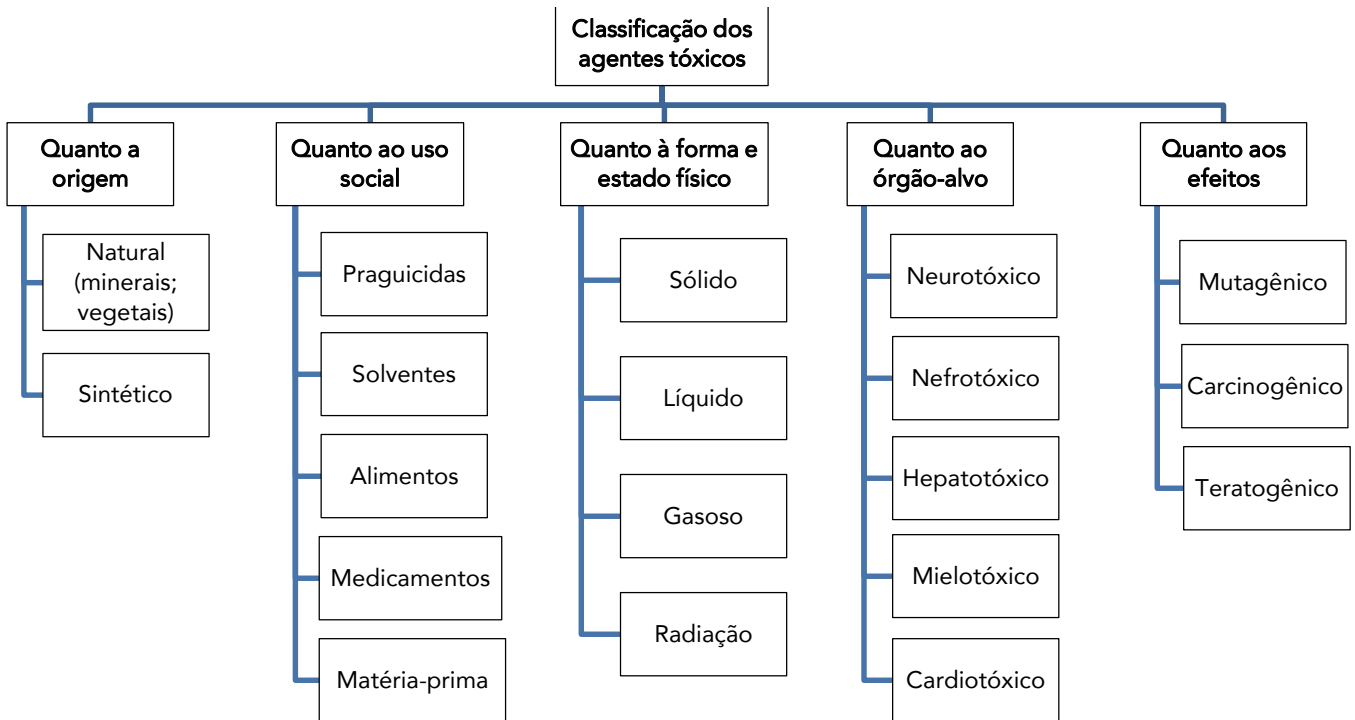
Aqui vale uma observação: o **agente mutagênico pode ser químico, físico ou biológico**, e são espécies capazes de causar uma mutação no DNA, ou seja, modificar o DNA, causando danos nas quais não é possível reparar no momento da replicação celular, e desse modo, esse dano será repassado para as gerações posteriores, podendo resultar em morte do embrião, anormalidades congênitas entre outros.

A **carcinogênese** é um processo de conversão de uma célula normal em uma célula maligna, e **os agentes carcinógenos** são aqueles que induzem esse processo. Geralmente é preciso **repetidas exposições** aos carcinógenos para que haja desenvolvimento de tumores malignos.

A carcinogenicidade pode ser por **mecanismos genotóxicos** (quando interagem diretamente com o material genético), e por mecanismos **não genotóxicos** que incluem mecanismos de citotoxicidade com regeneração acompanhada de aumento na síntese de DNA, imunossupressores e promotores de expressão de oncogênese.

Iremos observar aqui, algumas das classificações mais recorrentes:





3.1 Campos de estudo e áreas de atuação da toxicologia

A toxicologia abrange uma vasta área de conhecimentos, e profissionais de diversas formações podem atuar no estudo dessa ciência. A divisão em campos de estudo é feita da seguinte maneira:

- **Toxicologia analítica ou química:** nada mais é que as análises toxicológicas, é o campo de trabalho que detecta por meio de variados testes e métodos, a presença e concentração de um agente tóxico em uma determinada amostra, que poderá ser um fluido biológico, água, ar, solo e etc.

O objetivo precípua é de prevenir ou diagnosticar as intoxicações. Esse campo de estudo busca métodos exatos, precisos de adequada sensibilidade para a correta identificação do toxicante. Nesse campo é imperioso o conhecimento **de química analítica e instrumental**.

Na toxicologia, basicamente temos duas áreas importantes para a medicina: a **toxicologia forense**, e a **toxicologia clínica**. A primeira reúne química analítica com toxicologia fundamental, e dedica-se aos aspectos médico-legais relacionados com as substâncias químicas.

No aspecto **forense**, as análises toxicológicas são usadas na detecção e identificação de agentes tóxicos para fins médico-legais em material biológico ou materiais diversos como água, alimentos, medicamentos, drogas comercializadas no mercado ilícito, entre outras, envolvidas em ocorrências policiais/legais.

A **toxicologia clínica** enfatiza as doenças causadas ou associadas unicamente às substâncias tóxicas. Os toxicologistas clínicos tratam dos pacientes expostos aos agentes tóxicos e desenvolvem novas técnicas para o diagnóstico e o tratamento dessas intoxicações.



O termo forense, refere-se à foro, que antigamente era designado às praças pública nas antigas cidades romanas, que servia de ponto de reunião e onde funcionava o mercado, realizavam-se assembleias populares e **juízos**. A toxicologia forense, seja em qualquer campo de estudo terá uma relação **direta ou indireta com infrações penais**, visando a esclarecer e a provar sua ocorrência.

Esse campo de estudo também relaciona-se com o **monitoramento terapêutico**, sobretudo nos casos em que o paciente está sendo tratado com substâncias de baixo índice terapêutico, e **monitoramento biológico**, que estão mais ligados às exposições no âmbito ocupacional e ambiental, esse monitoramento é realizado com o fim de obter dados referente ao grau de exposição dos trabalhadores ou da população em geral, nesse tipo de monitoramento busca-se a detecção do toxicante, do seu metabólito ou ainda de qualquer outra mudança bioquímica que possa indicar que o indivíduo foi exposto. O monitoramento biológico também pode ser usado em diversas outras situações, mas no âmbito da toxicologia destaca-se o **monitoramento ocupacional e no controle de antidopagem**.

- **Toxicologia clínica ou médica:** trata-se do **diagnóstico das intoxicações**. Para o indivíduo que tenha sido exposto a um agente toxicante. Em alguns casos é possível a utilização de antídotos específicos que são capazes de reverter ou minimizar os efeitos de uma substância tóxica. Esse campo de estudo, trabalha em conjunto com a toxicologia analítica que tem grande importância no auxílio desse diagnóstico.
- **Toxicologia experimental:** Esse ramo cuida dos estudos em **condições controladas**, que nos ajudam a entender a ação tóxica de um xenobiótico, seus possíveis efeitos clínicos, o grau de letalidade ou nocividade. É nesse ramo, que entra a **avaliação da toxicidade**.

A avaliação da toxicidade é um estudo controlado *in vitro* e *in vivo*, que avalia a dose tóxica letal (DL50) e outros parâmetros que veremos mais adiante.

Perceba que os campos de estudos são de acordo com uma área específica de conhecimento. Temos também uma outra divisão didática que se refere às **áreas de atuação**. E lembrando sempre que o objeto de estudo dessa ciência será sempre a **INTOXICAÇÃO** e assuntos relacionados: como risco, mecanismos de ação, e vários outros fatores inerentes à intoxicação.

Temos basicamente 5 áreas de atuação da toxicologia:

1. Toxicologia ambiental
2. Toxicologia ocupacional
3. Toxicologia de alimentos
4. Toxicologia de medicamentos
5. Toxicologia social

A **Toxicologia Ambiental** é uma área que estuda a interação das substâncias químicas com o organismo biológico por meio de exposições que poderá ocorrer pelo ar, pela água ou por meio de alimentos através de várias vias, sobretudo pela via pulmonar, oral e tópica.

A **Toxicologia Ocupacional** é a área que analisa as exposições no âmbito laboral, aqui entra os campos de



estudo da toxicologia analítica - por meio do **monitoramento ambiental e biológico, e da toxicologia clínica**.

Então veja pessoal, que essas divisões são didáticas, uma vez que a análise toxicológica no seu sentido macro, demanda diversas áreas da ciência.

A **Toxicologia de Alimentos**, como o próprio nome já diz, analisa possíveis riscos de intoxicação por meio dos alimentos.

A **Toxicologia de Medicamentos**, estuda principalmente os efeitos adversos e colaterais, bem como as consequências do uso inadequado do medicamento, em doses ou intervalos maiores do que os recomendados, também avalia possíveis interações entre medicamento/medicamento; medicamento/alimento, medicamento/outras substâncias. Nesse ramo a avaliação toxicológica é bastante importante.

A **Toxicologia Social**, conhecimento sobre os efeitos toxicológicos de um composto que afeta os produtos de consumo, medicamentos, os processos de fabricação, as medidas de regulamentação etc. No âmbito social, a toxicologia torna-se cada vez mais influente com implicações legais relevantes. Basicamente, esse campo de estudo está relacionado com os efeitos nocivos do uso não-médico de drogas ou fármacos, causando prejuízo ao indivíduo e à sociedade.

Outros autores ainda acrescentam dentro de áreas de atuação a **Toxicologia do desenvolvimento**, que estuda os efeitos adversos sobre organismos em desenvolvimento que podem resultar da exposição a agentes químicos ou físicos antes da concepção (pai ou mãe), durante o desenvolvimento pré-natal ou após o nascimento até a época da puberdade. E, também, a **Toxicologia Reprodutiva**, que estuda a ocorrência de efeitos adversos no sistema reprodutivo masculino ou feminino que possam resultar da exposição a agentes químicos ou físicos.

4 Avaliação toxicológica

A avaliação toxicológica visa fornecer dados sobre a toxicidade de uma substância. Quando falamos em toxicidade estamos nos referindo à propriedade que os agentes tóxicos têm de causarem danos ao nosso sistema biológico. Esses danos podem ser **reversíveis ou irreversíveis**.

Será **irreversível** quando o organismo **não tiver a capacidade de restabelecer a homeostase**, ou ainda, quando não houver um antídoto. Do mesmo modo, será **reversível** quando houver a **possibilidade de restabelecimento da homeostase pelo organismo** ou ainda, quando houver um antídoto capaz de reverter o quadro.

A reversibilidade ou não de uma lesão irá depender de seu órgão alvo. Se o órgão alvo **tiver capacidade de regeneração provavelmente a lesão será reversível**, um exemplo é o nosso tecido hepático que possui uma ótima capacidade (em regra) de regeneração. Já agentes tóxicos que possuem tecido-alvo como o cérebro por exemplo, causará lesões irreversíveis, uma vez que esse tecido não possui capacidade de se regenerar.



Atenção para a diferença de toxicidade para intoxicação - a **toxicidade** é uma propriedade dos agentes tóxicos, a **intoxicação** é um estado na qual o organismo já sofreu a ação tóxica.

A toxicidade pode ser imediata ou retardada, será imediata quando após uma única exposição ao agente tóxico (**exposição aguda**), o indivíduo desenvolve rapidamente as reações, e será retardada quando os efeitos tóxicos ocorrem após o decurso de algum tempo (**crônico**).

A toxicidade de uma substância poderá ser avaliada de várias formas, dentre elas, o **TEMPO** em que as reações começam a aparecer:

Aguda: É aquela em que os efeitos tóxicos em animais são produzidos por uma única ou por múltiplas exposições a uma substância, por qualquer via, por um curto período, inferior a um dia. Geralmente as manifestações ocorrem rapidamente.

Subcrônica: É aquela em que os efeitos tóxicos em animais produzidos por exposições diárias repetidas a uma substância, por qualquer via, aparecem em um período de aproximadamente 10% do tempo de vida de exposição do animal ou alguns meses.

Crônica: é aquela em que os efeitos tóxicos ocorrem após repetidas exposições, por um período longo de tempo, geralmente durante toda a vida do animal ou aproximadamente 80% do tempo de vida.

A toxicidade também pode ser avaliada conforme seu **LOCAL** de ação no organismo em:

- ✓ **Toxicidade Local:** aquela em que os efeitos tóxicos ocorrem no sítio do primeiro contato entre o agente tóxico e o sistema biológico. Os materiais altamente radioativos produzem efeitos locais.
- ✓ **Toxicidade Sistêmica:** Os efeitos sistêmicos necessitam de absorção e distribuição de uma substância tóxica a partir do seu ponto de entrada para um local distante, onde os efeitos deletérios são produzidos.

Para algumas substâncias, ambos tipos de efeitos podem ocorrer, local e sistêmico. Grande parte das substâncias que produzem toxicidade sistêmica normalmente provoca sua maior ação em apenas um ou dois órgãos, que são referidos como os **órgãos-alvo** da toxicidade. O órgão-alvo de toxicidade, muitas vezes, não é o local de maior concentração do agente químico, ou seja, **armazenamento**.

A **avaliação toxicológica** envolve a análise de dados toxicológicos, essa análise tem por objetivo **determinar critérios para o uso seguro de uma substância**, uma vez que todas as substâncias podem ter um efeito nocivo.

Esses testes lançam mão de uma **curva dose-resposta** nas quais são feitos os exames de toxicidade aguda, subcrônica e crônica, esses exames podem ser in vivo (em animais) ou in vitro.

Então percebam, quando se estuda a toxicidade de uma determinada substância, **há uma série de etapas a serem cumpridas**. Essas etapas podem ser divididas em duas grandes famílias: os estudos pré-clínicos e



os estudos clínicos. A fase pré-clínica são testes toxicológicos em animais, é imediatamente anterior a pesquisa clínica.

Nesses testes ocorre a **avaliação de risco**, que fornecerá informações de perigo, a capacidade que a substância tem de causar um efeito tóxico. Trata-se de um processo sistemático por meio do qual se identifica e quantifica o perigo/exposição e risco.

PERIGO: trata-se de capacidade de o agente causar uma intoxicação.

EXPOSIÇÃO: assim como o perigo, é necessário saber como essa substância irá ser utilizada, ou seja, qual o nível de exposição ele promoverá.

RISCO: é uma probabilidade. A toxicidade somada à forma de uso, resulta em uma probabilidade de haver uma intoxicação.

Os estudos toxicológicos **analisam efeitos adversos resultados da exposição e outros fatores como o benefício para a sociedade**. Envolve tomada de decisão (manejo do risco):

- ✓ Custo benefício
- ✓ Nível de segurança
- ✓ Auxílio na definição de atividades prioritárias.

O conhecimento da toxicidade das substâncias químicas é geralmente obtido por **experimentos em laboratórios** utilizando animais, com o objetivo de fornecer informações referentes aos efeitos tóxicos e, principalmente, para **avaliar riscos** que possam ser extrapolados ao homem.

A avaliação da toxicidade pode ser feita "*in vitro*", "*Ex vivo*" e "*in vivo*".

- ✓ **In vitro** – Sem tecidos humanos.
- ✓ **Ex vivo** - Com tecidos humanos, fora do corpo, feito com partes do corpo ou cultura de células.
- ✓ **In vivo** – Testes pré-clínicos e clínicos, são os testes em animais e cobaias.

Esses estudos oferecem vários parâmetros como por exemplo a **DL50** ou a **CL50** avaliada nos estudos de **toxicidade aguda**. Parâmetros muito cobrados em prova e que veremos agora!

DL50 – dose letal 50: é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para **matar 50% de uma população em teste** (normalmente medida em miligramas de substância por quilograma de massa corporal dos indivíduos testados), geralmente é utilizada para substância em que é possível quantificar a dose administrada com precisão. Ex. **via oral**, via dérmica, intravenosa, etc.

CL50 – concentração letal 50: refere-se à concentração de um produto químico no ar ou na água que leva à **morte de 50% dos indivíduos num tempo pré-estabelecido**, é para substância em que a exatidão da dose administrada fica mais comprometida, pois não se consegue ter precisão na quantidade, ex. via inalatória.



A avaliação de toxicidade aguda por meio da DL50 é utilizada para **consultas rápidas**, qualitativas que visam obter informações sobre a toxicidade intrínseca da substância. O problema é que esse é um parâmetro muito variável. Aqui, temos que considerar a figura do "**RISCO**" toxicológico, esse sim um importante fator a ser considerado, pois **o RISCO é uma avaliação matemática de todos os fatores que podem influenciar na toxicidade** de um agente tais como: estrutura química; tempo de exposição e concentração do agente químico; e características diversas dos organismos biológicos, tais como: idade, sexo, doenças pré-existentes, etc..

Dessa forma, a avaliação toxicológica é feita por estudos da **toxicidade aguda, toxicidade subcrônica ou subaguda e toxicidade crônica**. Esse estudo é feito no teste de **SEGURANÇA**, quando da pesquisa de uma determinada substância.

Lembrando aqui, quando vamos estudar uma substância, fazemos os testes de **EFICÁCIA** e os testes de **SEGURANÇA**.

Nos testes de **eficácia**, temos a fase pré-clínica e a fase clínica constituídas de 4 etapas. Nos testes de **segurança** temos a fase pré-clínica I, pré-clínica II e fase clínica. Veja nos esquemas a seguir:

Fase I: Avaliação inicial em humanos. Voluntários sadios (de 20 a 80). O objetivo básico é testar a segurança e tolerabilidade, bem como a farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD). No organismo.

Fase II: Estudo terapêutico piloto. Primeiro teste controlado em pacientes (de 100 a 200) com a condição a ser tratada. Tem o objetivo de fornecer informações preliminares sobre a eficácia, ou seja, avalia o potencial da medicação. Determina a segurança a curto prazo e estabelece a dose-resposta, para demonstração do efeito desejado e as reações adversas mais comuns.

Fase III: É também chamada de fase confirmatória, porque os achados das fases anteriores serão postos à prova em situações tão próximas da realidade assistencial em que o futuro medicamento será utilizado. Na Fase III, devem ser determinados os índices de eficácia e segurança do novo fármaco e, para isso, exige a realização de estudos randomizados, duplos-cegos e comparativos (com mais de 800 participantes), em que ele deve ser comparado com outro já conhecido e já utilizado na mesma indicação. Estudos de farmacoeconomia.

Fase IV: é chamada de pós-registro, pós-comercialização, ou de vigilância. Os objetivos principais são a farmacovigilância, efeito em populações especiais, segurança a longo prazo e novos comparadores.

Lembram que a toxicidade de uma substância poderá ser avaliada de várias formas, dentre elas, o **TEMPO** em que as reações começam a aparecer, e para isso se realizam os testes de toxicidade aguda, subcrônica e crônica! Então, dentro da realização desses testes temos alguns conceitos importantes, dentre eles os conceitos de **NOAEL** (*No Observed Adverse Effect Level*) e **LOAEL** (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) que são parâmetros dos testes de toxicidade subcrônica. Veremos isso com detalhadamente mais adiante!



4.1 Exposição ao agente tóxico

Os efeitos tóxicos produzidos pelas substâncias só irão se manifestar se essas substâncias alcançarem locais específicos em tempo suficiente para produzir efeito. Para isso é necessário que haja um contato, **uma portade entrada** entre o agente tóxico e o indivíduo exposto, esse contato é a **exposição**.

Essas condições de saúde do indivíduo são os fatores **INTERNOS** que podem **alavancar ou amenizar** uma intoxicação: fatores genéticos, estado nutricional, gênero, idade etc.

Os fatores internos dependem do próprio organismo, nesse caso estamos tratando da **variedade biológica**.

O **tempo de exposição** também é algo extremamente relevante quando estamos avaliando o grau de toxicidade de um agente. Por exemplo, o cianeto, em baixas doses, com tempo de exposição curto é altamente tóxico ao nosso organismo podendo ser letal.

Desse modo dividimos esse **tempo em exposições** agudas, subagudas e crônicas.

Exposições agudas, são exposição em que o indivíduo ficou por um período relativamente curto com o toxicante (no máximo 24 horas) ou ainda que teve apenas um único contato com o agente tóxico.

Exposições subagudas, são exposições nas quais o indivíduo ficou exposto a repetidas doses por período inferior a 1 mês.

Exposição subcrônicas são exposições na qual o indivíduo foi exposto por repetidas vezes durante 1 a 3 meses.

Exposições crônicas são situações em o indivíduo permanece por longos períodos (superior a 10% do seu tempo de vida) em contato com o agente tóxico, essa exposição pode durar meses ou anos. Geralmente isso ocorre no ambiente de trabalho. Mas podemos ter exposições crônicas fora do ambiente laboral, um exemplo são as exposições crônicas oriundas da poluição atmosférica.

4.2 Relação Dose-Resposta e Dose-Efeito

É a base fundamental das relações quantitativas entre exposição a um agente tóxico e a incidência de um efeito adverso é a avaliação dose-resposta

Do ponto de vista prático, existem dois tipos de relações dose-resposta: (1) a **relação dose-resposta individual**, que descreve a resposta de um organismo individual a diferentes doses de uma substância química, muitas vezes referida como uma resposta "graduada", porque o efeito medido é contínuo entre intervalos de doses; e (2) uma **relação dose-resposta quântica**, que caracteriza a distribuição de respostas diante de doses diferentes em uma população de organismos individuais.

O **EC50**, que é a concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo (Emáx). O EC50 de uma curva de dose-resposta *graduada* representa a concentração do composto para qual 50% do efeito é



observado.

O **índice terapêutico (IT)** é definido como a relação entre a dose necessária para produzir um efeito tóxico e a dose necessária para obter a resposta terapêutica desejada. Por exemplo, o IT de um fármaco é uma declaração aproximada sobre a segurança relativa de um medicamento expressa como a razão da DT (historicamente a DL) e a dose efetiva (terapêutica): $IT = (DT50) / (DE50)$. Um IT baixo condiz com drogas que podem atingir níveis tóxicos com extrema facilidade, tais como a *digoxina* e a *varfarina*.

Potência versus Eficácia: Para comparar os efeitos tóxicos de duas ou mais substâncias químicas, a dose-resposta e os efeitos tóxicos de cada produto químico devem ser estabelecidos. Potência, portanto, refere-se ao intervalo de dose.

QUESTÕES COMENTADAS

1. (AOCP – 2021) Todas as substâncias, naturais ou sintéticas, são potencialmente tóxicas. Em outras palavras,
- podem produzir efeitos adversos de forma limitada apenas à condição da concentração da dose.
 - não são capazes de desenvolver efeitos adversos no organismo humano.
 - são capazes de desenvolver unicamente efeitos tóxicos, independentemente da concentração da dose.
 - podem produzir efeitos adversos para a saúde em alguma condição de exposição e concentração da dose.
 - são capazes de desenvolver efeitos farmacológicos, porém não são capazes de desenvolver intoxicação.

Comentários:

Alternativa A está incorreta: não depende apenas da concentração da dose, mas também das condições de exposição, como o tempo e a frequência.

Alternativa B está incorreta: são capazes de produzir efeitos adversos para a saúde humana em alguma condição de exposição (tempo e frequência) e de concentração da dose.

Alternativa C está incorreta: as condições de exposição (tempo e frequência) e a dose são fatores que determinam os efeitos tóxicos das diferentes substâncias.

Alternativa D está correta!

Alternativa E está incorreta: são capazes de produzir efeitos tóxicos e adversos para a saúde humana em determinadas condições de exposição e doses.

2. (FGV – 2022) A intensidade da resposta de um indivíduo a uma dada dose de um fármaco pode mudar durante o curso da terapia; nesses casos, a capacidade de resposta em geral diminui como



consequência da administração continuada do fármaco, produzindo um estado de tolerância relativa aos efeitos do fármaco.

Quando a capacidade de resposta diminui rapidamente, logo após a administração de um fármaco, esse fenômeno é chamado de

- a) hipersensibilidade.
- b) idiosincrasia.
- c) dose tóxica mediana (TD 50).
- d) dose letal mediana (LD 50).
- e) taquifilaxia.

Comentários:

Alternativa A: Reações de hipersensibilidade geralmente referem-se a alergias ou outras reações imunológicas a fármacos.

Alternativa B: Reações idiosincrásicas se apresentam como uma resposta incomum ao fármaco. São observadas com pouca frequência na maioria dos pacientes e muitas vezes são causadas por diferenças genéticas na metabolização do fármaco.

Alternativa C: *dose necessária à produção de um efeito tóxico particular em 50% de animais é chamada de dose tóxica mediana (TD50), ou seja, em um grupo de 100 animais, por exemplo, se uma dose de 2mg resultasse em efeitos tóxicos em 50 deles, essa dose seria a TD50.*

Alternativa D: é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para matar 50% de uma população em teste

Alternativa E é o gabarito da questão: Quando a capacidade de resposta diminui rápido, logo após a administração de um fármaco, diz-se que está sujeita a taquifilaxia.

3. (IESES - 2021) A toxicologia Analítica assumiu, nos últimos anos, uma conotação de ciência Forense, mas é importante lembrar que seu uso abrange outras áreas. A toxicologia vem se desenvolvendo e aprimorando com o objetivo de garantir e promover a segurança da humanidade e dos demais seres vivos no planeta. Com a nova luta para proteger a Terra a atividade de toxicologia ganhou força e passou a ser cada vez mais solicitada pelos órgãos vigilantes.

A respeito da toxicologia avalie os termos básicos na sessão I e associe com as definições na sessão II:

Sessão I: I. Agente Tóxico. II. Veneno. III. Xenobiótico. IV. Droga. V. Fármaco.

Sessão II: A. Agente tóxico de origem exclusivamente animal, capaz de alterar ou destruir as funções vitais. B. Substância química estanha ao organismo que não possui papel fisiológico conhecido. C. Entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente sua função, podendo levá-lo à morte. D. Substância de estrutura química definida, capaz de explorar ou modificar o sistema fisiológico em benefício do organismo receptor. E. Substância capaz de explorar ou



modificar o sistema fisiológico ou estado patológico, com ou sem intenção de beneficiar o organismo receptor.

É correta a associação descrita em:

- a) I C - III A - II B - IV E - V D.
- b) I C - II A - III B - IV E - V D.
- c) II C - I A - IV B - V E - III D.
- d) II C - VI A - V B - III E - IV D.

Comentários:

Resposta letra B ! Observe que a questão aborda algumas definições em toxicologia, mas nada não fora daquilo que temos visto na aula. Neste caso, a banca considerou que veneno é o agente tóxico de origem exclusivamente animal, o que engloba também o conceito de toxina! Veja também que a diferença entre fármaco e droga está no fato de que os fármacos possuem estrutura química bem definida e agem em benefício do organismo receptor. Já as drogas podem ou não beneficiar o organismo receptor, como vimos anteriormente.

4. (IDECAN – 2021) A respeito dos agentes tóxicos, assinale a afirmativa INCORRETA.

- a) O objeto de estudo da toxicologia são os agentes tóxicos e seus efeitos sobre os sistemas biológicos.
- b) Um mesmo agente tóxico pode variar na sua ação tóxica de acordo com o sistema biológico que será intoxicado. Espécies diferentes podem apresentar quadros clínicos distintos.
- c) Cada agente tóxico promove apenas um tipo de toxicidade, não sendo possível que apenas um agente atinja vários órgãos de um sistema biológico.
- d) Agentes tóxicos podem apresentar formas químicas variadas, a exemplo dos agentes gasosos, metálicos e orgânicos.
- e) A exposição conjunta a agentes tóxicos pode desencadear interações entre eles, alterando a intensidade dos efeitos tóxicos. Esses efeitos podem ser aditivos, sinérgicos, antagônicos ou potencializantes.

Comentários: atenção, estamos em busca da alternativa INCORRETA!!!

Alternativa A está correta: Por definição, a Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo, sob condições específicas de exposição.

Alternativa B está correta: O agente tóxico ou toxicante pode apresentar ação tóxica em alguns organismos, mas não em outros. Trata-se de uma característica qualitativa do toxicante. O conceito de toxicante envolve um aspecto quantitativo e outro qualitativo. O toxicante no aspecto quantitativo significa que praticamente toda substância é perigosa em certas doses, mas pode ser desprovida de perigo em doses muito baixas. Como o cloreto de vinila, que é um potente hepatotóxico em doses elevadas, é um carcinógeno em exposição prolongada a baixas doses e, aparentemente, desprovido de efeito nocivo em doses muito baixas. No aspecto qualitativo, pode-se considerar que uma substância nociva para uma espécie ou linhagem, pode ser desprovida de perigo para outra espécie,



como por exemplo, o tetracloreto de carbono, altamente hepatotóxico para várias espécies, incluindo o homem, é relativamente seguro para frangos; ou até mesmo dentro de uma mesma espécie haver alterações interpessoais nas respostas ao agente tóxico.

Alternativa C está errada (gabarito da questão): A distribuição do agente tóxico, após à absorção, faz com que ele chegue a vários órgãos e, conseqüentemente, lesione vários tecidos (p. ex.: venenos de serpentes têm efeito necrosante tecidual, com toxicidade no sistema nervoso central, renal e hepático). Lembre-se, a *propriedade de agentes tóxicos de promoverem danos às estruturas biológicas, por meio de interações físico-químicas, é chamada toxicidade! Portanto, a toxicidade é a capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos.*

Alternativa D está correta: por exemplo, o gás monóxido de carbono (CO), o metal mercúrio (Hg) e o pesticida orgânico diclorodifeniltricloroetano (DDT).

Alternativa E está correta: o efeito aditivo pode ser observado em intoxicação por organofosforados. No caso, o referido efeito consiste quando o efeito final produzido pelos agentes tóxicos é equivalente à soma dos efeitos individuais de cada um deles (p. ex. $1 + 1 = 2$). O efeito sinérgico pode ser observado na hepatotoxicidade decorrente de intoxicação por álcool etílico e tetracloreto de carbono. O álcool e o tetracloreto de carbono são hepatotóxicos, contudo, quando em conjunto, produzem um efeito hepatotóxico superior aos efeitos individuais que poderiam causar (p. ex. $1 + 1 = 5$). O efeito antagônico pode ser observado em antídotos. Ele consiste quando um agente tóxico sofre interferência por outro composto ou substância química, diminuindo ou neutralizando o efeito tóxico. O efeito potencializante se apresenta quando um agente não tóxico sobre determinado tecido ou órgão potencializa o efeito de um agente tóxico. Por exemplo: o isopropanol (não apresenta efeito hepatotóxico) potencializa a hepatotoxicidade do tetracloreto de carbono.

5. (EDUCA PB – 2020) Identifica substâncias nocivas no sangue, urina, cabelo, saliva, etc. Essa área pode auxiliar no diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção de intoxicações. Em relação às drogas terapêuticas, auxilia no acompanhamento e resposta do paciente, sendo que as doses podem ser aumentadas ou reduzidas para otimizar o tratamento. Nos casos de overdose, é essencial que o agente responsável seja identificado, para que possa ser ministrado o tratamento correto. Os exames do doping em esportistas, entram nessa categoria da toxicologia.

A categoria da toxicologia descrita no texto anterior, refere-se à:

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) Toxicologia ocupacional.
- b) Toxicologia ambiental.
- c) Toxicologia Forense.
- d) Toxicologia Analítica.
- e) Toxicologia de Medicamentos.

Comentários: Alternativa D é a correta! A Toxicologia Analítica é a que trata da detecção quali e quantitativa do agente químico ou de algum outro parâmetro relacionado à exposição ao tóxico, em substratos tais como fluídos orgânicos, alimentos, água, ar, solo, entre outros, com o objetivo precípua de prevenir ou diagnosticar as intoxicações.



6. (IDECAN – 2021) A respeito dos conceitos da toxicologia, assinale a afirmativa INCORRETA.

- a) O mecanismo pelo qual um agente tóxico promove toxicidade é chamado de ação tóxica.
- b) A toxicologia clínica atua de modo a aplicar o conhecimento sobre os agentes tóxicos para diagnosticar, tratar e prevenir intoxicações.
- c) Substâncias que possuem função fisiológica, como o ferro e o manganês, não podem ser consideradas agentes tóxicos, mesmo que sejam capazes de causar dano ao sistema biológico quando em altas concentrações.
- d) Intoxicação é a manifestação dos efeitos tóxicos caracterizada por desequilíbrio fisiológico, que pode ser detectado por meio de manifestações clínicas ou de análises laboratoriais.
- e) Agentes poluentes da atmosfera que afetam a saúde de uma população, como os metais pesados, são considerados xenobióticos.

Comentários: atenção, estamos em busca da alternativa INCORRETA!!!

Alternativa A está correta: ação tóxica é a maneira pela qual um agente tóxico exerce sua atividade sobre as estruturas teciduais, causando injúrias.

Alternativa B está correta: o atendimento do paciente exposto ao toxicante ou do intoxicado, para prevenir ou diagnosticar a intoxicação e aplicar-lhe uma terapêutica específica é da competência dos profissionais que se dedicam à Toxicologia Clínica ou Médica.

Alternativa C está errada (gabarito da questão): mesmo substâncias com função fisiológica conhecida podem ser consideradas agentes tóxicos (p. ex.: oligoelemento como o Fe pode causar anemia em baixas doses e em altas doses pode causar intoxicações, e as vitaminas que podem gerar quadros tóxicos de hipervitaminose). A depender da dose e condição de exposição, toda substância pode ser um toxicante!

Alternativa D está correta: a intoxicação é a manifestação dos efeitos tóxicos. É um processo patológico causado por substâncias químicas endógenas ou exógenas e caracterizado por desequilíbrio fisiológico em consequência das alterações bioquímicas no organismo. Esse processo é evidenciado por sinais e sintomas ou mediante exames laboratoriais.

Alternativa E está correta: xenobiótico é o termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo. Agentes poluentes da atmosfera e metais do tipo chumbo e mercúrio são xenobióticos, desde que não possuam papel fisiológico conhecido.

7. (VUNESP – 2022) Assinale a alternativa que completa correta e respectivamente as lacunas do texto a seguir.

Toxicidade aguda de uma substância é definida como os efeitos adversos que ocorrem dentro de um período curto após a administração de uma dose única ou de doses múltiplas dentro de ____ horas. A via de administração indicada é a _____, mas outras vias podem ser escolhidas. Esses estudos têm como objetivo caracterizar a relação dose/resposta, que conduz ao cálculo da _____.



- a) 48 ... parenteral ... DL50
- b) 24 ... oral ... CL50
- c) 48 ... oral ... CL50
- d) 12 ... parenteral ... DL50
- e) 24...oral...DL50

Comentários: o gabarito da questão é a **alternativa E**. De acordo com os autores Bahia e Lobo (2011) a **toxicidade aguda** refere-se aos efeitos adversos que ocorrem dentro de um curto período de tempo após a administração de uma dose única ou de doses múltiplas dentro de **24 horas**. A via de administração preferida é **oral**, embora outras vias possam ser usadas. O objetivo desses estudos é caracterizar a relação entre dose e resposta, que leva ao cálculo da **dose letal 50 (DL50)**.

8. (IDECAN – 2021) A respeito da avaliação do risco associado a substâncias, assinale a afirmativa INCORRETA.

- a) Apesar de possuir metodologia definida, a avaliação de risco não é aplicada pelos órgãos de vigilância, que a consideram desnecessária e dispendiosa.
- b) Perigo representa o potencial que uma substância tem de causar efeito adverso.
- c) A avaliação de risco de um agente tóxico pode ser feita pela avaliação de três fatores: o perigo inerente da substância, a frequência de exposição e o risco.
- d) Risco é definido como a probabilidade de ocorrência de perigo, de acordo com as condições de exposição ao agente tóxico.
- e) Amostras de água, de ar e de solo de ambientes próximos a grupos populacionais podem ser coletadas para a avaliação da contaminação ambiental e seu risco para os residentes da região.

Comentários:

Alternativa A INCORRETA: A avaliação de risco é necessária e aplicada pelos órgãos de vigilância. Desde meados das décadas de 1940/1950, tenta-se promover uma avaliação de risco com limites de exposição segura. Com base nessa avaliação, somado também a outros fatores, por exemplo benefícios para a sociedade, deverá ser tomada uma decisão de modo a reduzir o risco que determinado agente químico pode causar à saúde dos ser humano.

Vale a pena lembrar que a **Avaliação de Risco** consiste em um processo sistemático pelo qual se determina e qualifica o perigo, o risco e a exposição de determinado agente químico. Ela pode ser definida também como a descrição de modo sistemático e científico dos efeitos adversos ocasionados pelo exposição dos agentes químicos ao homem. **Os principais objetivos da Avaliação do Risco incluem: a análise de relação entre o risco e o benefício; o estabelecimento de alvos e de níveis de segurança; e o auxílio na definição das atividades prioritárias dos programas de vigilância e de controle empreendidos por agências regulatória, indústrias, organizações ambientais e de consumidores.**

Alternativa B está CORRETA: Na Toxicologia, conceitua-se como perigo a capacidade de uma substância causar efeito adverso.



Alternativa C está CORRETA: Conforme vimos no comentário da alternativa de LETRA A, a avaliação de risco consiste em um processo sistemático pelo qual se determina e qualifica o perigo, o risco e a exposição de determinado agente químico.

Alternativa D está CORRETA: risco é a probabilidade de um efeito nocivo ocorrer devido à exposição a um agente químico ou biológico.

Alternativa E está CORRETA: Na maioria das vezes, a substância química está na água, no solo ou em um produto ou outro meio carreador. A etapa da avaliação da exposição inclui três fases: 1) caracterização da fonte de exposição; 2) identificação dos meios de exposição (água, solo, ar, contato direto ou por alimentos) e das vias de exposição (dérmica, inalatória ou oral); e 3) quantificação da exposição.

9. (IADES - 2019 - AL-GO - Enfermeiro do Trabalho) A toxicologia procura estabelecer parâmetros indicativos da relação dose x resposta por meio de vários indicadores. Em relação aos indicadores para efeitos agudos, assinale a alternativa correta.

- a) Dose Letal 50 (DL50) – como existe uma variação biológica entre indivíduos da mesma espécie que também influencia a resposta a substâncias químicas, a DL50 foi definida como a dose de uma substância que leva à morte 40% de determinada espécie. É um indicador que mostra o efeito imediato da substância.
- b) Concentração Letal L50 (CL50) – é semelhante à DL50, mas é definida para substâncias dispersas no ar e administradas por inalação, sendo esta via mais semelhante à via de exposição ocupacional.
- c) Imediatamente Perigoso para Vida ou Saúde (IPVS) – é o parâmetro para toxicidade crônica muito importante em saúde ocupacional. É a concentração da substância no ar ambiente a partir da qual há risco evidente de morte, ou de causar efeito(s) permanente(s) à saúde, ou de impedir um trabalhador de abandonar uma área contaminada.
- d) *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL), menor nível em que se observa efeito adverso – é a menor concentração da substância que causa uma alteração considerada adversa.
- e) *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), nível sem efeito adverso observado – é a maior concentração da substância que não causa efeitos adversos observados.

Comentários:

DL50 – dose letal 50: é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para **matar 50% de uma população em teste** (normalmente medida em miligramas de substância por quilograma de massa corporal dos indivíduos testados), geralmente é utilizada para substância em que é possível quantificar a dose administrada com precisão. Ex. via oral, via dérmica etc.

CL50 – concentração letal 50: refere-se à concentração de um produto químico no ar ou na água que leva à **morte de 50% dos indivíduos num tempo pré-estabelecido**, é para substância em que a exatidão da dose administrada fica mais comprometida, pois não se consegue ter precisão na quantidade, ex. via inalatória.

NOEL (No Observed Effect Level) ou dose de efeito adverso não-observável **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)**. (O conceito da alternativa está correta, porém são indicadores de estudos de



toxicidade subcrônica e não aguda)

LOEL (lowest-observed-adverse-effect level) menor nível de efeito adverso observado.

O **NOEL** é a dose em que não se encontra alteração alguma nos animais testados, já o **LOEL** será a menor dose em que os efeitos serão observados. (O conceito da alternativa está correta, porém são indicadores de estudos de toxicidade subcrônica e não aguda)

O **IPVS** é um assunto muito específico, geralmente só cai em provas relacionadas à segurança do trabalho, coloquei aqui, pois as alternativas são boas para gravas os conceitos importantes. De toda forma a C está incorreta pois o IPVS é a Atmosfera Imediatamente Perigosa à Vida ou à Saúde, ou seja, qualquer atmosfera que apresente risco imediato à vida ou produza imediato efeito debilitante à saúde.

Observem que o enunciado trata de indicadores de testes de toxicidade **aguda**. LOAEL e NOAEL são indicadores de toxicidade **subcrônica** e não aguda.

Os conceitos das alternativas D e E **estão corretos**, no entanto, não fazem parte dos testes agudos. Os testes de toxicidade aguda são feitos por meio da DL50 com doses fixas, e observa-se a quantidade de animais mortos. Já os testes de toxicidade subcrônica são feitos em um período de 21 a 90 dias, o período será escolhido pelo pesquisador de acordo com as peculiaridades do estudo, e os índices avaliados são LOAEL e NOAEL.

Gabarito correto é alternativa B.

10. (CESPE/CEBRASPE - 2018 - Polícia Federal - Perito Criminal - Área 14) No que se refere à toxicologia, ciência que estuda os efeitos deletérios de substâncias químicas sobre organismos vivos, julgue o item que segue.

Estudos de toxicidade são necessários para avaliar o efeito a longo prazo de novos fármacos e devem ser realizados em doses superiores à da janela terapêutica.

- Certo
- Errado

Comentários:

Os estudos de toxicidade são feitos para avaliar a **SEGURANÇA** de produtos que irão ser disponibilizados à população. Para tanto, faz-se os testes de **avaliação toxicológica**, esses testes abrangem as exposições agudas, subagudas ou subcrônicas e crônicas bem **como seus efeitos a longo prazo**.

São testes que possuem **várias fases**, e uma dessas fases são feitas em ambientes controlados com animais. Verifica-se então **a capacidade de o agente causar intoxicação e qual o grau de letalidade**. Nem todas as substâncias passam pelo teste de toxicidade crônica, mas aquelas que passam, são feitas com **doses acima das doses terapêuticas**.

Por isso é necessário que o candidato saiba da diferença de estudos de **EFICÁCIA** - e aí esses sim são feitos com doses terapêuticas, e os estudos de **SEGURANÇA** - que são feitos com doses acima da janela terapêutica, uma vez que a intoxicação geralmente ocorre pelo uso inadequado do produto



(geralmente doses acima do recomendável).

Dessa forma, temos que o gabarito está **CORRETO**.

11. (IBFC - 2017 - Polícia Científica - PR - Toxicologista) No âmbito da toxicologia, existem conceitos que devem ser conhecidos para estudo do tema. Dentre os conceitos de toxicologia, analise as afirmativas abaixo:

- I. Agente tóxico é a entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente uma função ou levando-o à morte, sob certas condições de exposição.
- II. Droga é toda substância capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, utilizada com ou sem intenção de benefício do organismo receptor.
- III. Ação tóxica é a maneira pela qual um agente tóxico exerce sua atividade sobre as estruturas teciduais.

Assinale a alternativa correta.

- a) Estão corretas todas as afirmativas
- b) Estão corretas apenas as afirmativas I e II
- c) Estão corretas apenas as afirmativas II e III
- d) Estão corretas apenas as afirmativas I e III
- e) Está correta apenas a afirmativa III

Comentários:

I - CORRETO; Agente tóxico é a substância química estranha de estrutura definida capaz de induzir efeitos tóxicos sobre o organismo.

II - CORRETO - Droga: qualquer substância química que pode promover alterações biológicas.

III - CORRETO - A ação tóxica é o **MODO** que o xenobiótico "usa" para causar seus efeitos nocivos, ou seja, qual é o alvo, em quais tecidos eles irão atuar com **maior relevância**, nada mais é que sua **ATIVIDADE**.

Dessa forma, temos que todas as alternativas estão corretas. O gabarito é a **letra A**.

12. (IBFC - 2017 - Polícia Científica - PR - Toxicologista) No âmbito da toxicologia, existem conceitos que devem ser conhecidos para estudo do tema. Dentre os conceitos de toxicologia, julgue as afirmativas abaixo.

- I. Intoxicação é um processo patológico causado por substâncias químicas exógenas e caracterizado por equilíbrio fisiológico.
- II. Xenofóbico é o termo usado para designar substâncias estranhas ao organismo. Substâncias químicas estranhas quantitativamente ao organismo não são consideradas xenofóbicas do ponto de vista toxicológico.
- III. Antídoto é um agente incapaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias.



Está/estão incorreta(s) a(s) afirmativa(s):

- a) III, apenas
- b) I e II, apenas
- c) II e III, apenas
- d) I e III, apenas
- e) I, II e III

Comentários:

- I. **Intoxicação** é o resultado clínico dos danos produzidos por um toxicante. Também podemos caracterizar como sendo um processo patológico causado por substâncias química, no entanto, não necessariamente exógenas, e além disso, a intoxicação é caracterizada por um **DESEQUILÍBRIO** fisiológico. **Alternativa incorreta.**
- II. Meu Deus!! Quanta criatividade desse examinador rsrsr. **Xenofóbico** é uma pessoa que expressa raiva ou qualquer tipo de preconceito em relação às pessoas estrangeiras. Agora **XENOBIÓTICO**, é uma substância que é estranha ao organismo biológico. **Alternativa incorreta.**
- III. **Antídoto** é um agente que é **CAPAZ** de antagonizar um efeito tóxico, portanto, essa alternativa também **está incorreta.**

Gabarito é a alternativa E.

LISTA DE QUESTÕES

- 1. (AOCP – 2021) Todas as substâncias, naturais ou sintéticas, são potencialmente tóxicas. Em outras palavras,
 - a) podem produzir efeitos adversos de forma limitada apenas à condição da concentração da dose.
 - b) não são capazes de desenvolver efeitos adversos no organismo humano.
 - c) são capazes de desenvolver unicamente efeitos tóxicos, independentemente da concentração da dose.
 - d) podem produzir efeitos adversos para a saúde em alguma condição de exposição e concentração da dose.
 - e) são capazes de desenvolver efeitos farmacológicos, porém não são capazes de desenvolver intoxicação.

- 2. (FGV – 2022) A intensidade da resposta de um indivíduo a uma dada dose de um fármaco pode mudar durante o curso da terapia; nesses casos, a capacidade de resposta em geral diminui como consequência da administração continuada do fármaco, produzindo um estado de tolerância relativa aos efeitos do fármaco.

Quando a capacidade de resposta diminui rapidamente, logo após a administração de um fármaco,



esse fenômeno é chamado de

- a) hipersensibilidade.
- b) idiosincrasia.
- c) dose tóxica mediana (TD 50).
- d) dose letal mediana (LD 50).
- e) taquifilaxia.

3. (IESES - 2021) A toxicologia Analítica assumiu, nos últimos anos, uma conotação de ciência Forense, mas é importante lembrar que seu uso abrange outras áreas. A toxicologia vem se desenvolvendo e aprimorando com o objetivo de garantir e promover a segurança da humanidade e dos demais seres vivos no planeta. Com a nova luta para proteger a Terra a atividade de toxicologia ganhou força e passou a ser cada vez mais solicitada pelos órgãos vigilantes.

A respeito da toxicologia avalie os termos básicos na sessão I e associe com as definições na sessão II:

Sessão I: I. Agente Tóxico. II. Veneno. III. Xenobiótico. IV. Droga. V. Fármaco.

Sessão II: A. Agente tóxico de origem exclusivamente animal, capaz de alterar ou destruir as funções vitais. B. Substância química estanha ao organismo que não possui papel fisiológico conhecido. C. Entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente sua função, podendo levá-lo à morte. D. Substância de estrutura química definida, capaz de explorar ou modificar o sistema fisiológico em benefício do organismo receptor. E. Substância capaz de explorar ou modificar o sistema fisiológico ou estado patológico, com ou sem intenção de beneficiar o organismo receptor.

É correta a associação descrita em:

- a) I C - III A - II B - IV E - V D.
- b) I C - II A - III B - IV E - V D.
- c) II C - I A - IV B - V E - III D.
- d) II C - VI A - V B - III E - IV D.

4. (IDECAN – 2021) A respeito dos agentes tóxicos, assinale a afirmativa INCORRETA.

- a) O objeto de estudo da toxicologia são os agentes tóxicos e seus efeitos sobre os sistemas biológicos.
- b) Um mesmo agente tóxico pode variar na sua ação tóxica de acordo com o sistema biológico que será intoxicado. Espécies diferentes podem apresentar quadros clínicos distintos.
- c) Cada agente tóxico promove apenas um tipo de toxicidade, não sendo possível que apenas um agente atinja vários órgãos de um sistema biológico.
- d) Agentes tóxicos podem apresentar formas químicas variadas, a exemplo dos agentes gasosos, metálicos e orgânicos.



e) A exposição conjunta a agentes tóxicos pode desencadear interações entre eles, alterando a intensidade dos efeitos tóxicos. Esses efeitos podem ser aditivos, sinérgicos, antagônicos ou potencializantes.

5. (EDUCA PB – 2020) Identifica substâncias nocivas no sangue, urina, cabelo, saliva, etc. Essa área pode auxiliar no diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção de intoxicações. Em relação às drogas terapêuticas, auxilia no acompanhamento e resposta do paciente, sendo que as doses podem ser aumentadas ou reduzidas para otimizar o tratamento. Nos casos de overdose, é essencial que o agente responsável seja identificado, para que possa ser ministrado o tratamento correto. Os exames do doping em esportistas, entram nessa categoria da toxicologia.

A categoria da toxicologia descrita no texto anterior, refere-se à:

Assinale a alternativa CORRETA:

- a) Toxicologia ocupacional.
- b) Toxicologia ambiental.
- c) Toxicologia Forense.
- d) Toxicologia Analítica.
- e) Toxicologia de Medicamentos.

6. (IDECAN – 2021) A respeito dos conceitos da toxicologia, assinale a afirmativa INCORRETA.

- a) O mecanismo pelo qual um agente tóxico promove toxicidade é chamado de ação tóxica.
- b) A toxicologia clínica atua de modo a aplicar o conhecimento sobre os agentes tóxicos para diagnosticar, tratar e prevenir intoxicações.
- c) Substâncias que possuem função fisiológica, como o ferro e o manganês, não podem ser consideradas agentes tóxicos, mesmo que sejam capazes de causar dano ao sistema biológico quando em altas concentrações.
- d) Intoxicação é a manifestação dos efeitos tóxicos caracterizada por desequilíbrio fisiológico, que pode ser detectado por meio de manifestações clínicas ou de análises laboratoriais.
- e) Agentes poluentes da atmosfera que afetam a saúde de uma população, como os metais pesados, são considerados xenobióticos.

7. (VUNESP – 2022) Assinale a alternativa que completa correta e respectivamente as lacunas do texto a seguir.

Toxicidade aguda de uma substância é definida como os efeitos adversos que ocorrem dentro de um período curto após a administração de uma dose única ou de doses múltiplas dentro de ____ horas. A via de administração indicada é a _____, mas outras vias podem ser escolhidas. Esses estudos têm como objetivo caracterizar a relação dose/resposta, que conduz ao cálculo da _____.

- a) 48 ... parenteral ... DL50
- b) 24 ... oral ... CL50
- c) 48 ... oral ... CL50



- d) 12 ... parenteral ... DL50
- e) 24...oral...DL50

8. (IDECAN – 2021) A respeito da avaliação do risco associado a substâncias, assinale a afirmativa INCORRETA.

- a) Apesar de possuir metodologia definida, a avaliação de risco não é aplicada pelos órgãos de vigilância, que a consideram desnecessária e dispendiosa.
- b) Perigo representa o potencial que uma substância tem de causar efeito adverso.
- c) A avaliação de risco de um agente tóxico pode ser feita pela avaliação de três fatores: o perigo inerente da substância, a frequência de exposição e o risco.
- d) Risco é definido como a probabilidade de ocorrência de perigo, de acordo com as condições de exposição ao agente tóxico.
- e) Amostras de água, de ar e de solo de ambientes próximos a grupos populacionais podem ser coletadas para a avaliação da contaminação ambiental e seu risco para os residentes da região.

9. (IADES - 2019 - AL-GO - Enfermeiro do Trabalho) A toxicologia procura estabelecer parâmetros indicativos da relação dose x resposta por meio de vários indicadores. Em relação aos indicadores para efeitos agudos, assinale a alternativa correta.

- a) Dose Letal 50 (DL50) – como existe uma variação biológica entre indivíduos da mesma espécie que também influencia a resposta a substâncias químicas, a DL50 foi definida como a dose de uma substância que leva à morte 40% de determinada espécie. É um indicador que mostra o efeito imediato da substância.
- b) Concentração Letal L50 (CL50) – é semelhante à DL50, mas é definida para substâncias dispersas no ar e administradas por inalação, sendo esta via mais semelhante à via de exposição ocupacional.
- c) Imediatamente Perigoso para Vida ou Saúde (IPVS) – é o parâmetro para toxicidade crônica muito importante em saúde ocupacional. É a concentração da substância no ar ambiente a partir da qual há risco evidente de morte, ou de causar efeito(s) permanente(s) à saúde, ou de impedir um trabalhador de abandonar uma área contaminada.
- d) *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL), menor nível em que se observa efeito adverso – é a menor concentração da substância que causa uma alteração considerada adversa.
- e) *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), nível sem efeito adverso observado – é a maior concentração da substância que não causa efeitos adversos observados.

10. (CESPE/CEBRASPE - 2018 - Polícia Federal - Perito Criminal - Área 14) No que se refere à toxicologia, ciência que estuda os efeitos deletérios de substâncias químicas sobre organismos vivos, julgue o item que segue.

Estudos de toxicidade são necessários para avaliar o efeito a longo prazo de novos fármacos e devem ser realizados em doses superiores à da janela terapêutica.

- Certo



- Errado

11. (IBFC - 2017 - Polícia Científica - PR - Toxicologista) No âmbito da toxicologia, existem conceitos que devem ser conhecidos para estudo do tema. Dentre os conceitos de toxicologia, analise as afirmativas abaixo:

- Agente tóxico é a entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente uma função ou levando-o à morte, sob certas condições de exposição.
- Droga é toda substância capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, utilizada com ou sem intenção de benefício do organismo receptor.
- Ação tóxica é a maneira pela qual um agente tóxico exerce sua atividade sobre as estruturas teciduais.

Assinale a alternativa correta.

- Estão corretas todas as afirmativas
- Estão corretas apenas as afirmativas I e II
- Estão corretas apenas as afirmativas II e III
- Estão corretas apenas as afirmativas I e III
- Está correta apenas a afirmativa III

12. (IBFC - 2017 - Polícia Científica - PR - Toxicologista) No âmbito da toxicologia, existem conceitos que devem ser conhecidos para estudo do tema. Dentre os conceitos de toxicologia, julgue as afirmativas abaixo.

- Intoxicação é um processo patológico causado por substâncias químicas exógenas e caracterizado por equilíbrio fisiológico.
- Xenofóbico é o termo usado para designar substâncias estranhas ao organismo. Substâncias químicas estranhas quantitativamente ao organismo não são consideradas xenofóbicas do ponto de vista toxicológico.
- Antídoto é um agente incapaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias.

Está/estão incorreta(s) a(s) afirmativa(s):

- III, apenas
- I e II, apenas
- II e III, apenas
- I e III, apenas
- I, II e III





GABARITO

1. D	2. E	3. B	4. C	5. D	6. C	7. E
8. A	9. B	10. C	11. A	12. E		



ESSA LEI TODO MUNDO CONHECE: PIRATARIA É CRIME.

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



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



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



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



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



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



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



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



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



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