

# TOXICOLOGIA OCUPACIONAL

## AULA – 03: solventes orgânicos

LÉONARD D. KANDA

# SOLVENTES ORGÂNICOS

## **Principal característica:**

- Líquidos a temperatura ambiente
- Baixo ponto de ebulição
- Alta volatilidade
- Alta lipossolubilidade

# Utilização em processos ocupacional

- Solubilizantes
- Dispersantes
- Diluentes



- Atividade industrial:
  - Pequena
  - Média
  - Grande



# Classificação química de solventes

- **Hidrocarbonetos**

- Alifáticos (n-hexano)
- Aromáticos (Benzeno, Tolueno, Xileno)
- Halogenados (Diclorometano, dicloroetileno)

- **Álcoois** (Metanol, isopropanol)

- **Cetonas** (Acetona, ciclo hexanona)

- **Éteres** (éter etílico, éter isopropílico)

# EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES ORGÂNICOS

## Determinantes intrínsecas para exposição

- Pressão de vapor
- Ponto de ebulição
- Densidade
- Velocidade de evaporação
- Densidade de vapor

# EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES ORGÂNICOS

## Determinantes toxicocinéticos para exposição

- Vias de exposição ocupacional:
  - Pulmonar
  - Cutânea

# EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES ORGÂNICOS

## Determinantes toxicocinéticos para exposição

- Absorção pulmonar:

A extensão e a velocidade de absorção pulmonar dependerá do comportamento das moléculas do solvente com os componentes do sangue

Inerte: Apenas solubilização no sangue (Ex Diclorometano)

Reativo: Ligações químicas com componentes do sangue (CO)

# EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES ORGÂNICOS

## Determinantes toxicocinéticos para exposição

- **Determinantes de absorção cutânea:**

- Espessura da camada de contato
- Gradiente de concentração
- Constante de difusão
- Coeficiente de partição óleo/água
- Constante de permeabilidade
- Presença de folículos pilosos e glândulas sebáceas
- Grau de hidratação (ex. extrato córneo)

Quando a difusão é passiva -> determinantes -> Log P e peso molecular



Table Partition coefficients at 37°C

Chemicals	Structure	Partition coefficients				
		$\lambda_A$	$\lambda_B$	$\lambda_C$	$\lambda_C/\lambda_A$	$\lambda_C/\lambda_B$
Benzene	$C_6H_6$	2.78 (0.30)	7.8 (1.1)	492 (24)	177	63
Toluene	$C_6H_5CH_3$	2.23 (0.16)	15.6 (1.7)	1471 (69)	659	94
Ethylbenzene	$C_6H_5CH_2CH_3$	1.69 (0.18)	28.4 (1.7)	3791 (300)	2243	133
Propylbenzene	$C_6H_5CH_2CH_2CH_3$	1.30 (0.07)	47.0 (2.4)	9775 (486)	7519	208
<i>o</i> -Xylene	$C_6H_4(CH_3)_2$	2.63 (0.32)	31.1 (2.3)	4360 (202)	1658	140
<i>m</i> -Xylene	$C_6H_4(CH_3)_2$	1.66 (0.24)	26.4 (0.9)	3842 (187)	2314	146
<i>p</i> -Xylene	$C_6H_4(CH_3)_2$	1.57 (0.36)	37.6 (3.5)	3694 (240)	2353	98
Cumene	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	1.44 (0.06)	37.0 (1.3)	6215 (463)	4316	168
Styrene	$C_6H_5CH=CH_2$	4.68 (0.31)	51.9 (2.0)	5465 (219)	1168	105
Allylbenzene	$C_6H_5CH_2CH=CH_2$	3.55 (0.18)	50.9 (3.1)	8049 (422)	2267	158
Acetone	$CH_3COCH_3$	395 (49)	245 (32)	86 (17)	0.2	0.4
Methyl ethyl ketone	$CH_3COCH_2CH_3$	254 (29)	202 (10)	263 (21)	1.0	1.3
Methyl propyl ketone (2-Pentanone)	$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	166 (14)	150 (12)	626 (28)	3.8	4.2
Diethyl ketone (3-Pentanone)	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	181 (22)	168 (6)	808 (43)	4.5	4.8
Methyl <i>n</i> -butyl ketone (2-Hexanone)	$CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_3$	111 (5)	127 (7)	1635 (64)	15	13
Methyl isobutyl ketone	$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$	79 (9)	90 (11)	926 (54)	12	10
Methyl pentyl ketone (2-Heptanone)	$CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	96 (9)	199 (24)	6791 (112)	71	34

$\lambda_A$  = water/air partition coefficient;  $\lambda_B$  = blood/air partition coefficient;  $\lambda_C$  = oil/air partition coefficient;  $\lambda_C/\lambda_A$  = oil/water partition coefficient;  $\lambda_C/\lambda_B$  = oil/blood partition coefficient.

Figures in parentheses in the columns  $\lambda_A$ ,  $\lambda_B$  and  $\lambda_C$  are standard deviations of 5 measurements.

Determ

- Determ
- Press

# EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES ORGÂNICOS

## Determinantes toxicocinéticos para exposição

- **Fatores relacionados a biotransformação e excreção:**

- Principal sistema enzimático = CYP 450 hepático
- A toxicidade de vários solventes é condicionada à biotransformação (ex. Benzeno) → Porém avaliar sempre ativação/desativação na biotransformação
- Fatores ambiental : Ex temperatura (sudorese)
- Fatores individuais: Ex. Dieta (interferência em sistema CYP P450)
- Alcool e cigarro (indutores/inibidor de CYPs)
- Fatores genéticos
- Fatores fisiopatológicos (gênero, gestação, idade, doenças, etc.)
- Interação entre solventes (Ex. Benzeno X Tolueno; Etilbenzeno X n-Xileno)

# EXPOSIÇÃO AOS SOLVENTES ORGÂNICOS

## Determinantes toxicocinéticos para exposição

- **Fatores relacionados a biotransformação e excreção:**

Fator genético

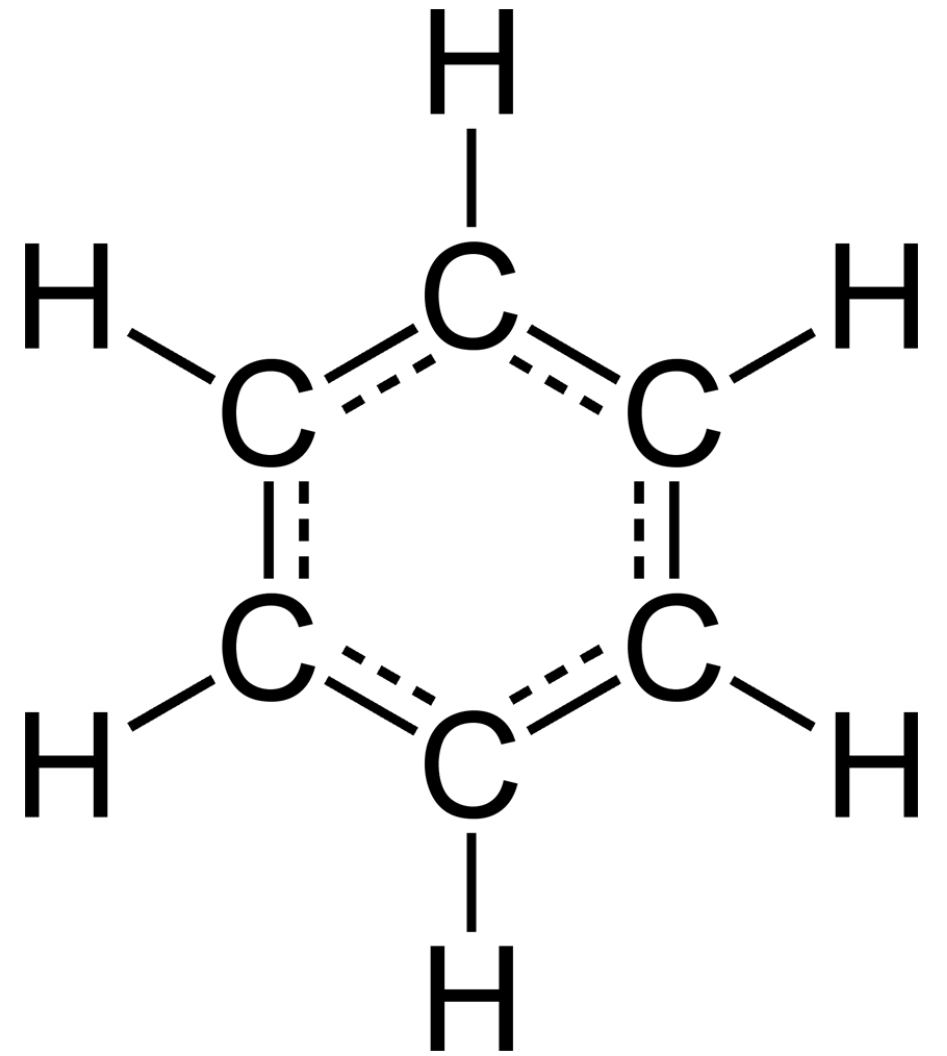
Frequency of ADH Alleles in Racial Populations

	ADH1B*1	ADH1B*2	ADH1B*3	ADH1C*1	ADH1C*2
White-American	>95%	<5%	<5%	50%	50%
White-European	85%	15%	<5%	60%	40%
Japanese	15%	85%	<5%	95%	5%
Black-American	85%	<5%	15%	85%	15%

Fig 1.

General scheme for alcohol oxidation. Alcohol is oxidized by alcohol and aldehyde dehydrogenases eventually to acetyl CoA. Depending on the nutritional, hormonal, energetic status, the acetyl CoA is converted to the indicated products.

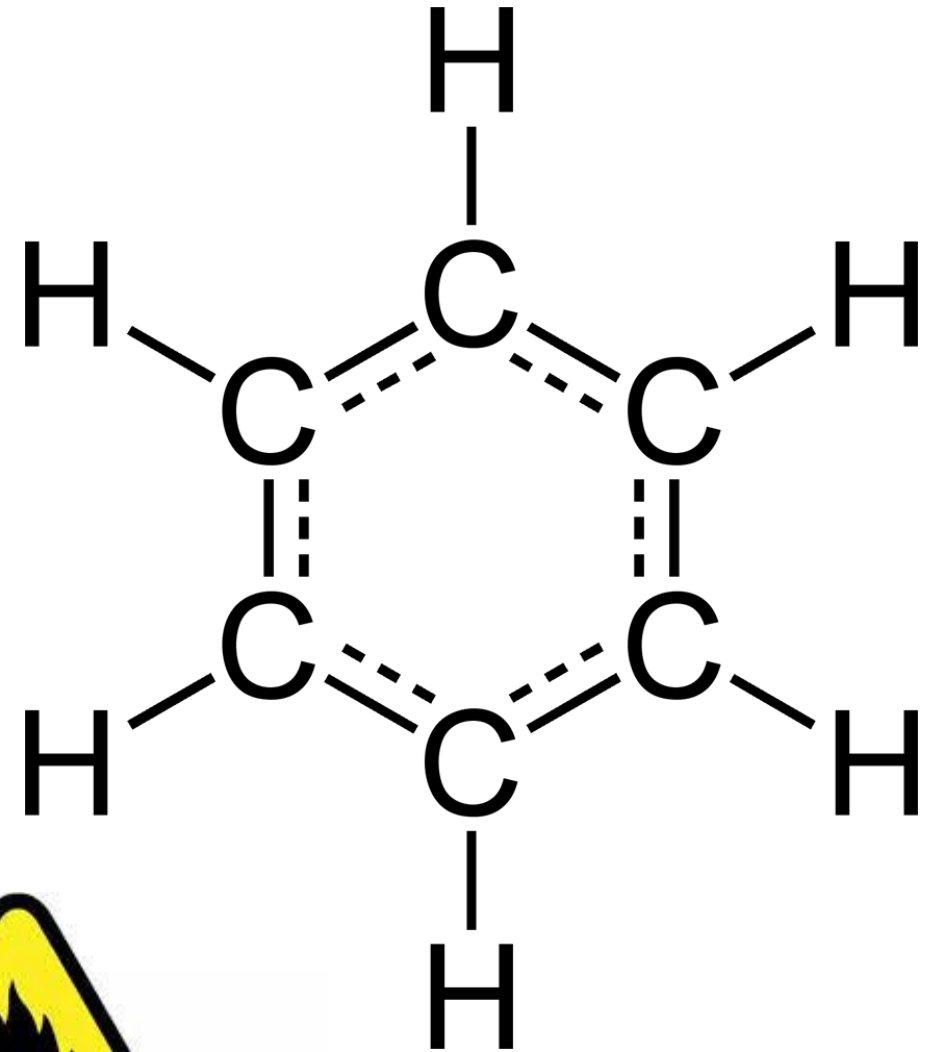
# BENZENO



# BENZENO

## Propriedades físico químicas

- Ponto de ebulição: 80,1°C
- Ponto de fusão: 5,5°C
- LogP: 2,13
- Pressão de vapor: 94,8 mmHg (25°C)
- Densidade: 0,877 g/cm<sup>3</sup>
- Fator de conversão: 1ppm = 3,19 mg/m<sub>3</sub>
- Solubilidade em água: 1,8 g/L



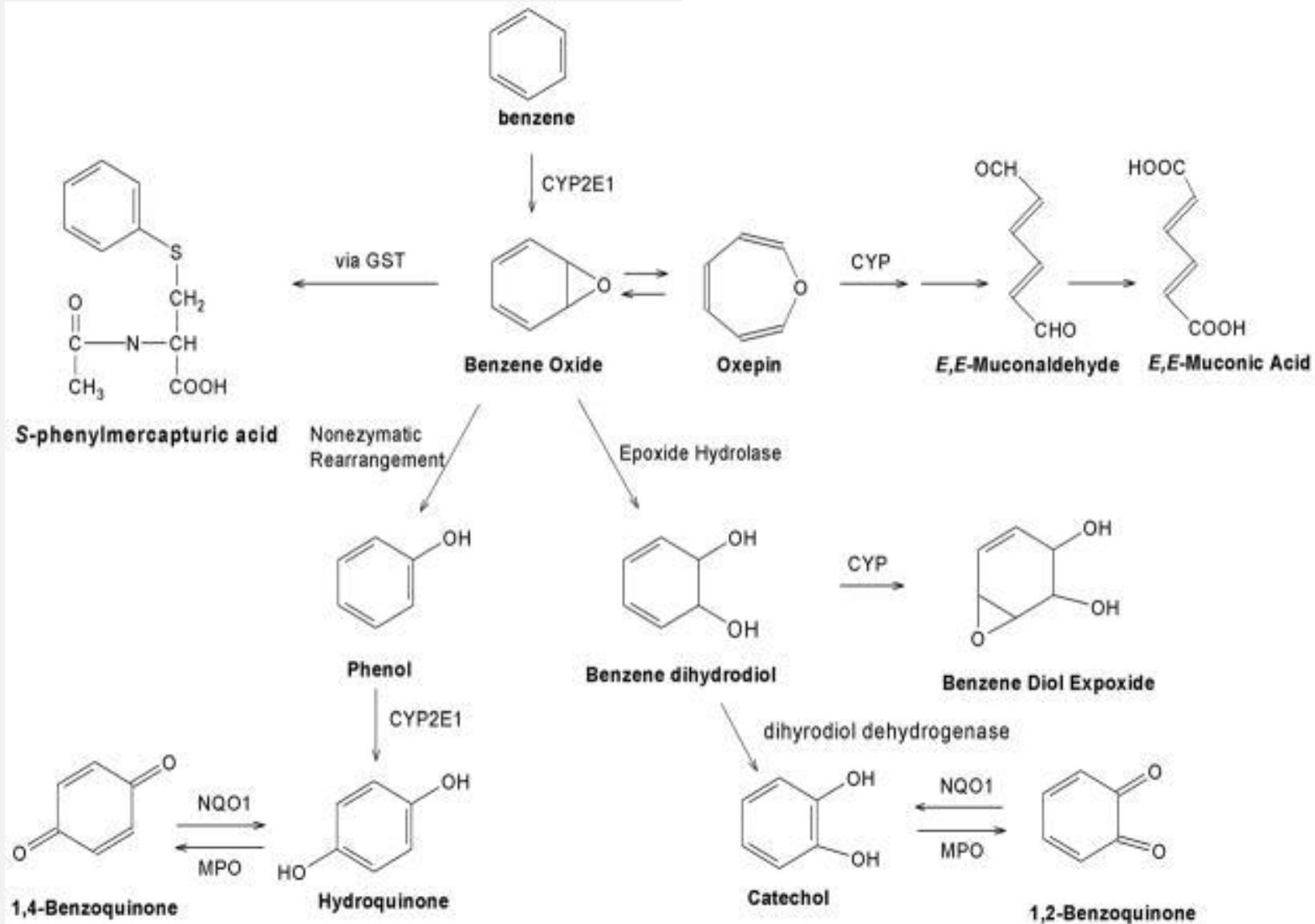
# Utilização em processos ocupacionais

- Portaria n.3 MT Março 1982 – Proibição como solvente industrial e produtos acabados
- Gasolina: Concentração máxima permitida 0,1% v/v (Contaminante)
- Indústria petroquímica
  - Matéria prima : Etilbenzeno, estireno, poliestireno
- Siderurgica

# Toxicocinética

- Absorção: Pulmonar e cutânea(rápida)
  - Biodisponibilidade: 50-90%
- Distribuição: rápida para tecidos ricos em lipídeos
- Biotransformação:
  - 84-89%
  - CYPs hepático, principalmente CYP 2E1
- Excreção:
  - 12% inalterado (exalado)
  - 0,1 a 0,2% (urina)

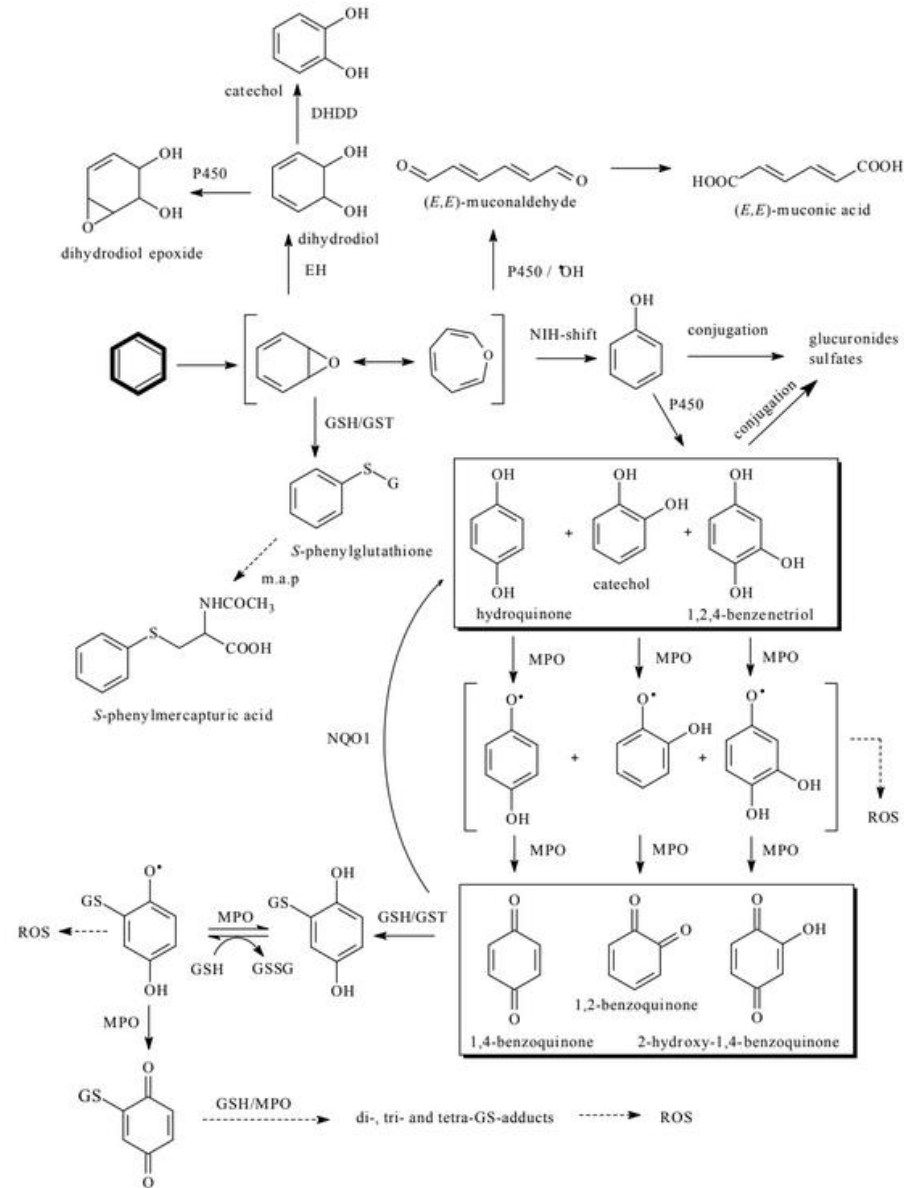
# Biotransformação do benzeno





# Biotransformação do benzeno

Fig. 4.1 Simplified metabolic scheme of benzene



# Mecanismo de toxicidade

## EXPOSIÇÃO AGUDA

- Irritante de pele e mucosa
- Geração de radicais livres
- **Principal efeito: Depressor do sistema nervoso central**

Mean and SE of Hematopoietic Parameters Evaluated in the Blood for the Effects of Benzene in the 8-Week Study<sup>a</sup>

Weeks of exposure	Benzene		
	Air control	100 ppm	200 ppm
1 <sup>c</sup>	9.5 ± 0.2	8.6 ± 0.2	7.9 ± 0.1 <sup>b</sup>
2	9.3 ± 0.2	7.1 ± 0.1 <sup>b</sup>	7.0 ± 0.3 <sup>b</sup>
4	8.5 ± 0.1	6.7 ± 0.3 <sup>b</sup>	5.7 ± 0.3 <sup>b</sup>
8	8.7 ± 0.2	7.8 ± 0.2 <sup>b</sup>	5.9 ± 0.2 <sup>b</sup>
1	nd	nd	nd
2	4.3 ± 0.8	1.0 ± 0.1 <sup>d</sup>	0.6 ± 0.1 <sup>d</sup>
4	4.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2 <sup>d</sup>	1.0 ± 0.2 <sup>d</sup>
8	3.8 ± 0.6	1.0 ± 0.1 <sup>d</sup>	1.1 ± 0.2 <sup>d</sup>
1 <sup>c</sup>	891 ± 21	993 ± 69	1040 ± 78
2	1169 ± 43	943 ± 78 <sup>b</sup>	859 ± 61 <sup>b</sup>
4	1116 ± 83	1128 ± 34	746 ± 38 <sup>b</sup>
8	1123 ± 67	1188 ± 67	815 ± 35 <sup>b</sup>

wk	per femur (% of ctrl)
1	58 <sup>a</sup>
2	42 <sup>a</sup>
4	34 <sup>a</sup>
8	33 <sup>a</sup>

Eritrócitos  
Leucócitos  
Plaquetas

## Processo reversível

Mean and SE of Hematopoietic Parameters Evaluated for Recovery Following 4 Weeks of Benzene

Days postexposure	Air control	Benzene	
		100 ppm	200 ppm
D. TER <sup>+</sup> Erythrocytic cells (×10 <sup>6</sup> )/two femurs			
0	6.8 ± 0.04	3.8 ± 1.0	2.6 ± 1.0 <sup>b</sup>
4	nd	nd	nd
11	6.7 ± 0.8	8.2 ± 1.1	12.1 ± 1.4 <sup>b</sup>
18	6.2 ± 0.4	7.1 ± 1.5	7.1 ± 1.3
25	6.7 ± 0.5	7.3 ± 0.8	5.7 ± 0.8
E. Gr-1 <sup>+</sup> Granulocytic cells (×10 <sup>6</sup> )/two femurs			
0	26.6 ± 5.8	20.7 ± 1.2	13.5 ± 2.7 <sup>b</sup>
4	27.9 ± 0.3	35.2 ± 0.8	39.1 ± 1.6 <sup>b</sup>
11	24.7 ± 2.0	22.0 ± 1.9	18.4 ± 2.4
18	32.7 ± 6.4	34.1 ± 3.6	23.4 ± 1.6
25	31.6 ± 1.8	27.6 ± 2.0	33.2 ± 2.6

Farris et al. fundamental and applied toxicology 36, 119 - 129 (1997)

# Sinais de intoxicação

## Aguda

- Edema pulmonar
- Hemorragias local
- Sintomas sistêmico

- Cefaleia
- "embriaguez"
- Tonturas
- tremores
- Náusea

- Vômito
- Convulsão
- Arritmias
- Depressão respiratória
- Morte

- Exposição concomitante:
  - Fibrilação ventricular (Benzeno+catecolaminas)

➔ **Baixas concentrações**

➔ **Altas concentrações**

## Crônica

- Fadiga
- Palidez
- Cefaleia
- Anorexia
- Irritabilidade
- Hemorragias (epistaxes, menorragia, gengival)
- Infecções bacterianas
- Lesões necrótica de mucosas
- Câncer

➔ **Sem mielotoxicidade**

➔ **Com mielotoxicidade**

# Monitorização

**Table 1.6 International occupational exposure limits for benzene**

Country	Limit value – 8 h		Limit value – short-term		Remarks
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Australia	1	3.2			
Austria	1	3.2	4	12.8	TRK value (based on technical feasibility)
Belgium	1	3.25			
Canada – Ontario	0.5		2.5		
Canada – Quebec	1	3	5	15.5	
China		6		10 (1)	(1) 15 min average value
Denmark	0.5	1.6	1.0	3.2	
European Union	1	3.25			
Finland	1 (1)	3.25 (1)			(1) Binding limit value
France	1	3.25			
Germany (AGS)	0.6 (1) 0.06 (2)	1.9 (1) 0.2 (2)	4.8 (1)(3)	15.2 (1)(3)	(1) Workplace exposure concentration corresponding to the proposed tolerable cancer risk (2) Workplace exposure concentration corresponding to the proposed preliminary acceptable cancer risk (3) 15 min average value
Hungary				3	
Ireland	1	3			
Israel	0.5	1.6	2.5 (1)	8 (1)	(1) 15 min average value

# Monitorização

**Table 1.6 (continued)**

Country	Limit value – 8 h		Limit value – short-term		Remarks
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
USA – NIOSH	0.1	0.32	1 (1)	3.2	(1) Ceiling limit value (15 min)
USA – OSHA	1		5		
United Kingdom	1				

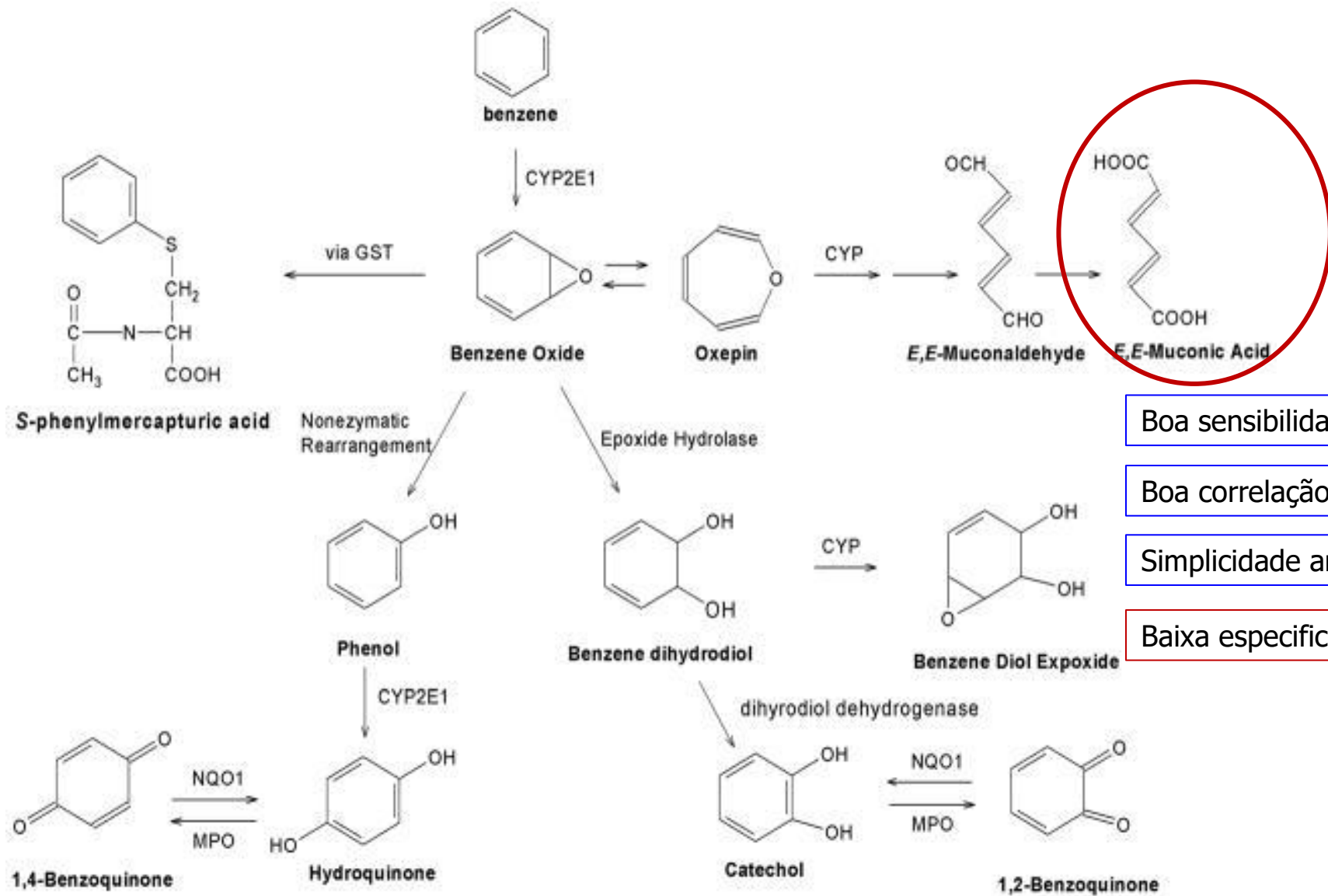
# Monitorização

**Tabela 2** Limite de Exposição Ocupacional (LEO) e recomendações para benzeno em vários países e órgãos internacionais

<i>País</i>	<i>LEO / recomendação</i>	<i>Referência</i>
Brasil	1 ppm (VRT 8h) Petroquímicas 2,5 ppm (VRT 8h) Siderúrgicas	MTE, 1995 <sup>2</sup>
China	2 ppm (TWA 8h) 3 ppm (STEL)	Weisel, 2010 <sup>61</sup>
Coréia do Sul	1 ppm (TWA 8h)	Park et al., 2011 <sup>75</sup>
ANSES	0,038 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ – risco de $10^{-6}$ (risco de leucemia aguda) 0,38 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ – risco de $10^{-5}$ (risco de leucemia aguda) 3,8 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ – risco de $10^{-4}$ (risco de leucemia aguda)	ANSES, 2014 <sup>77</sup>
Holanda	0,2 ppm (TWA 8h)	Health Council of the Netherlands, 2014 <sup>72</sup>
Hong-Kong	0,5 ppm (TWA 8h) 2,5 ppm (STEL)	Tsin, 2006 <sup>71</sup>
Itália	3200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 ppm) ambiente de trabalho	Scapellato et al., 2013 <sup>78</sup>
Japão	0,1 ppm para risco de câncer de $1 \times 10^{-4}$ 1 ppm para risco de câncer de $1 \times 10^{-3}$	Takahashi e Higashi, 2006 <sup>68</sup> ; Arito, 2015 <sup>79</sup>
Singapura	1 ppm (TWA 8h)	Tang et al., 2006 <sup>67</sup>
Taiwan	5 ppm (TWA 8h) 10 ppm (STEL)	Shih et al., 2006 <sup>38</sup>
União Europeia	1 ppm (TWA)	Arnold et al., 2013 <sup>29</sup>
WHO	17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5,27 ppb) para risco de leucemia de 1/10.000 1,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,527 ppb) para risco de leucemia de 1/100.000 0,17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,053 ppb) para risco de leucemia de 1/1.000.000	WHO, 2010 <sup>74</sup>

VRT = Valor de Referência Tecnológico; TWA = *Time Weighted Average*; STEL = *Short-Term Exposure Limit*; 1ppm (3,25  $\text{mg}/\text{m}^3$ ).

# Monitorização biológica



1

Boa sensibilidade

Boa correlação com níveis de Bz no ar

Simplicidade analítica

Baixa especificidade

# Monitorização biológica

Página Inicial / Legislações / Legislação Federal

« Voltar

## Portaria SIT/DSST nº 34 de 20/12/2001

<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=182693>. Acesso 03/11/2020

Publicado no DOU em 27 dez 2001

Compartilhar:    

*Publica protocolo visando determinar os procedimentos para a utilização de indicador biológico de exposição ocupacional ao benzeno.*

ANEXO

### PROTOCOLO PARA A UTILIZAÇÃO DE INDICADOR BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO

e) Acompanhamento das teses de doutorado de Maurício Xavier Contrim, sobre: "Desenvolvimento de metodologia analítica para a determinação de indicador biológico de exposição ao benzeno" e de Maria de Fátima Barrozo da Costa sobre: "Estudo da aplicabilidade do ácido trans, trans-mucônico urinário como indicador biológico de exposição ao benzeno", assim como a dissertação de mestrado de Eduardo Macedo Barbosa sobre "Exposição Ocupacional ao Benzeno: o ácido trans, trans-mucônico como indicador biológico de exposição na indústria de refino de petróleo" e de Isarita Martins sobre "Determinação do ácido t-t-mucônico urinário por cromatografia líquida de alta eficiência visando a biomonitorização de trabalhadores ex-postos ao benzeno"; e, f. Decisão da CNP-Bz em dar encaminhamento à elaboração do presente protocolo, com a indicação do ácido trans, trans-mucônico urinário (AttM - U) como IBE-Bz.

4.6 Interferentes O AttM-U é um indicador sensível, mas de especificidade média. A sua concentração é influenciada pelo hábito de fumar, quando ocorre exposição simultânea ao tolueno ou pela ingestão de ácido sórbico e seus sais presentes na alimentação (Ducos et al., 1990; Inoue et al., 1989; Ruppert et al., 1997; Maestri et al., 1996; Kok & Ong, 1994). Há suspeitas que hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) também interferem nesta avaliação (Kivistö et al., 1997). Em trabalhadores não ocupacionalmente expostos ao benzeno, a concentração do AttM-U está abaixo de 0,5 mg/g creatinina. A presença do AttM-U (abaixo de 0,5 mg/g creatinina) em pessoas não ocupacionalmente expostas é atribuída geralmente a ampla poluição ambiental pelo benzeno que surge de fontes tais como hábito de fumar e outros processos de combustão, poluição urbana pelos automóveis e provavelmente contaminação de alimentos pelo ácido sórbico um preservativo e agente fungistático muito comum em alimentos (queijo, carnes, peixe desidratado, vegetais em conserva, bebidas, etc) que é também convertido ao AttM, embora em quantidades traços. Nesta situação sugere-se a coleta de urina muitas horas após a última re-feição o que permitiria ignorar um possível efeito aditivo do AttM-U decorrente da ingestão do ácido sórbico.

4.7 Correção de resultados Os resultados deverão ser ajustados pela concentração de creatinina na urina, e expressos em miligramas por grama de creatinina.



# Monitorização biológica

Página Inicial / Legislações / Legislação Federal

« Voltar

## Portaria SIT/DSST nº 34 de 20/12/2001

<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=182693>. Acesso 03/11/2020

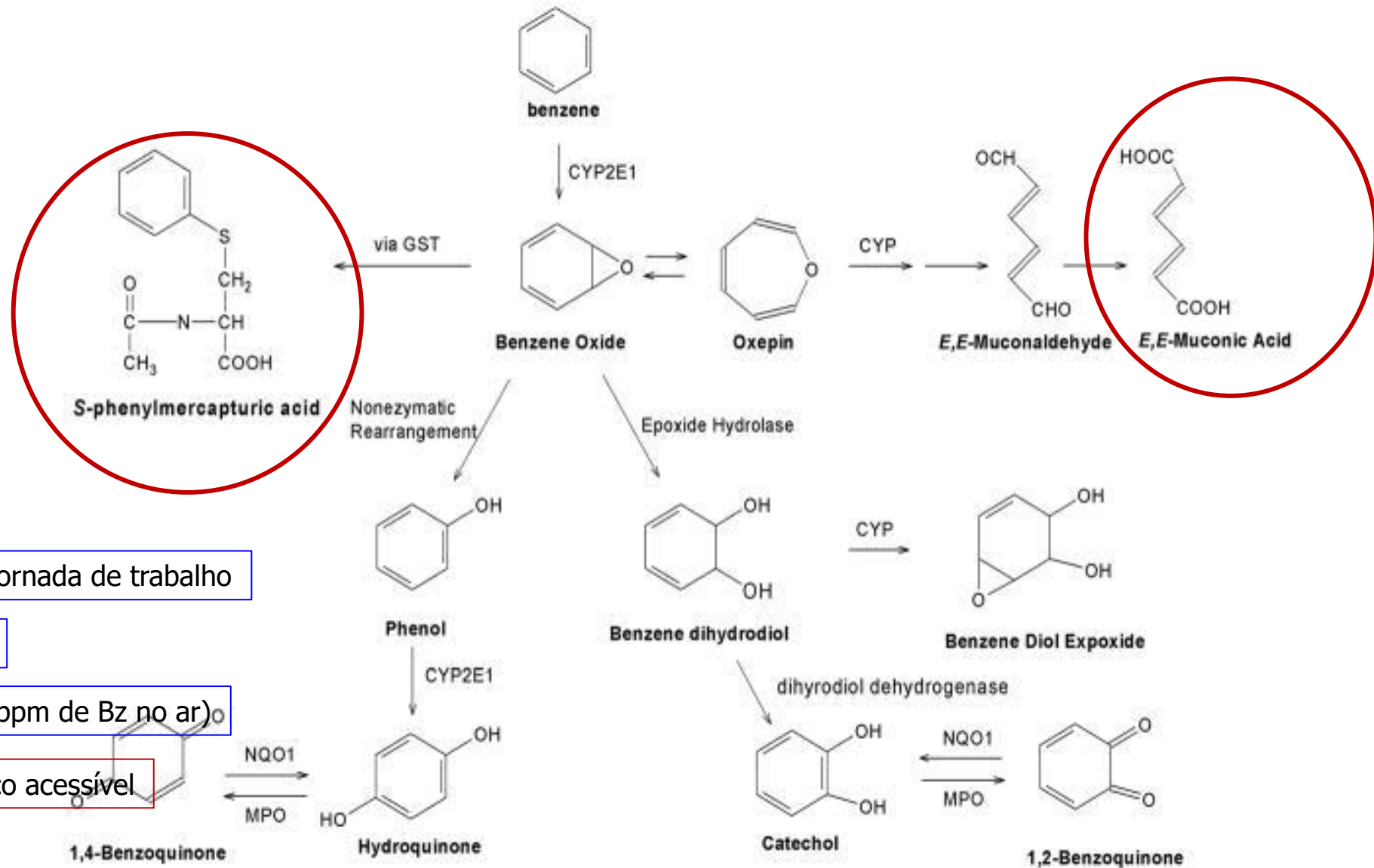
 Publicado no DOU em 27 dez 2001

Compartilhar:    

Benzeno no Ar (ppm)	Benzeno no Ar (mg/m <sup>3</sup> )	Ac. t, t mucônico (urina) (mg/l)	Ac. t, t mucônico (urina) (mg/grama creatinina)
0,3	1,0	—	—
0,6	2,0	1,6	1,3
0,9	3,0	—	—
1,0	3,3	2	1,6
2	6,5	3	2,5
4	13	5	4,2
6	19,5	7	5,8

# Monitorização biológica

2



1

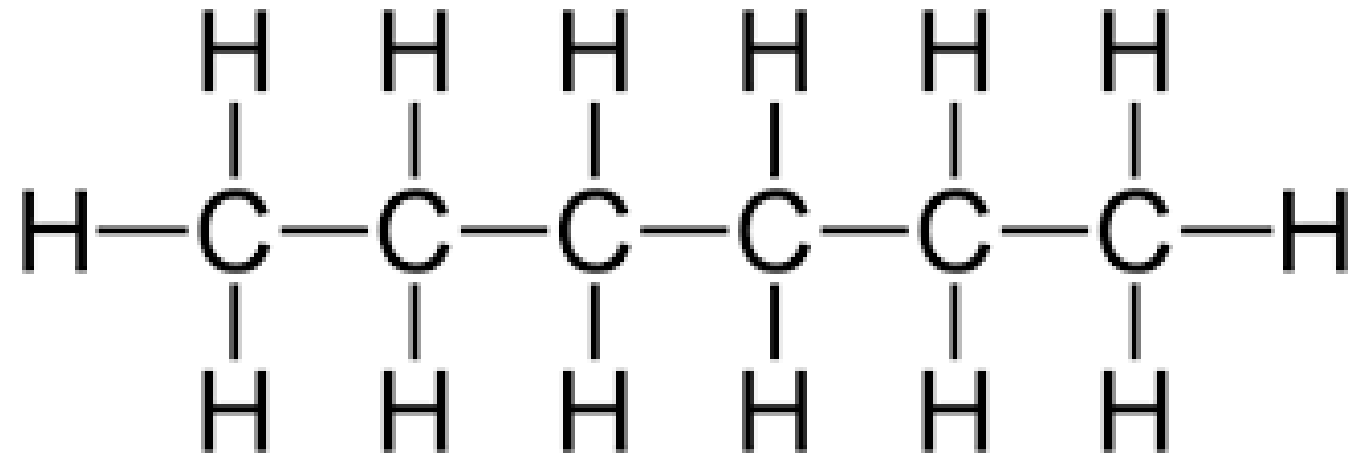
Meia-vida : ~ 9h -> Jornada de trabalho

Excreção monofásica

Sensível ( até <0,3 ppm de Bz no ar)

Método analítico pouco acessível

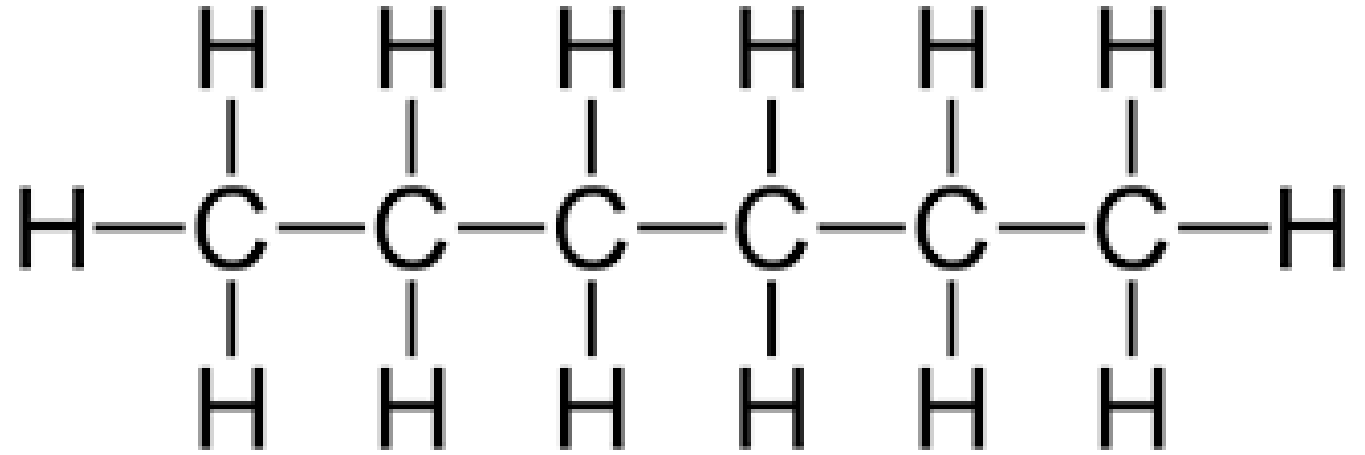
# n-HEXANO



# n-HEXANO

## Propriedades físico químicas

- Ponto de ebulição: 69 °C
- Ponto de fusão: -95°C
- LogP: 3,29
- Pressão de vapor: 150 mm Hg (25°C)
- Densidade: 0,66 g/mL (20°C)
- Solubilidade em Água: 9,5 mg/L
- Fator de conversão:  
1ppm = 3,5 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup>=0,28 ppm



# Utilização em processos ocupacionais

- Indústria de fabricação de calçados (cola)
- Indústria de borrachas (pneus, plásticos)
- Indústria de Construção (tintas e acessórios, móveis)
- Indústria alimentícia/cosmética (extração de óleos essenciais)
- Indústria farmacêutica
- Indústria textil
- Indústria química/pe
- Mecânica



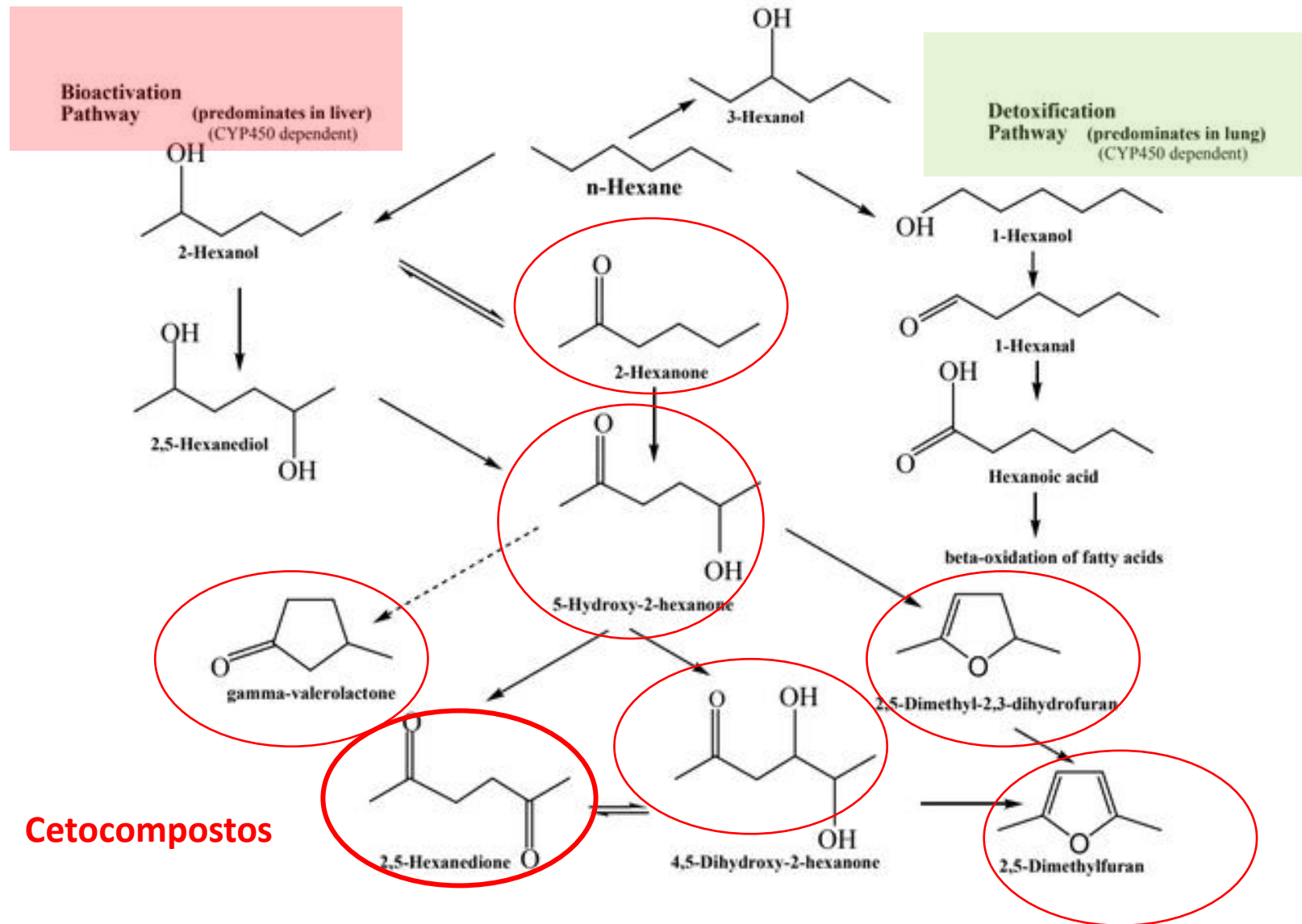
# Toxicocinética

- Absorção: Pulmonar e gastrintestinal(rápida)
  - Biodisponibilidade: ~25% (Absorção pulmonar)
- Distribuição: rápida e ampla para tecidos ricos em lipídeos (cérebro, rins, baço, fígado, gordura)
- Biotransformação:
  - 84-89%
  - CYPs hepático e ADH -> Cetocompostos (Toxicidade)
- Excreção:
  - Urinária (Metabólitos conjugados ou não)
  - ~ 10-20% inalterado (excreção pulmonar)

## Distribuição de n-Hexano em tecidos/órgãos

Tecido/órgão	Razão tecido/sangue
Músculo	6,2
Cérebro	5,0
Tecido adiposo	130,0
Fígado	6,5

# Biotransformação



# Intoxicação

## **EXPOSIÇÃO AGUDA**

- Irritação
- Náuseas
- Depressão do SNC (ex. Tontura, cefaleia, parestesia, desmaios)
- Euforia
- Anestesia

## **EXPOSIÇÃO CRÔNICA**

- Neurotoxicidade periférica (neuropatia sensomotora progressiva)
- Infertilidade
- Doenças neurodegenerativas
- Efeitos hematotóxicos
- Câncer



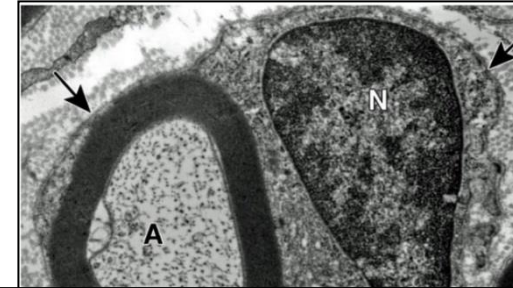


# Mecanismo de toxicidade

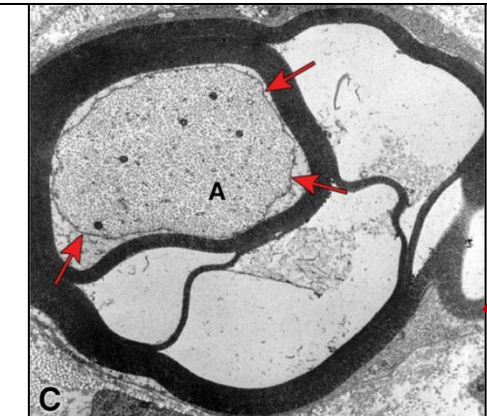
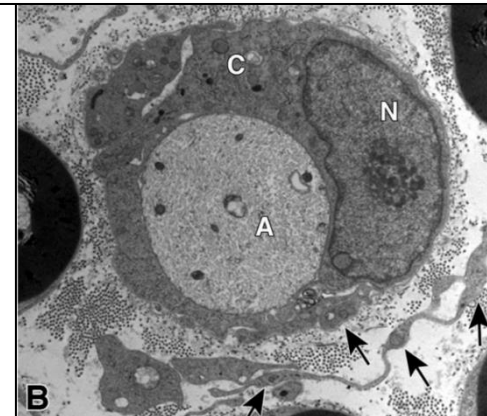
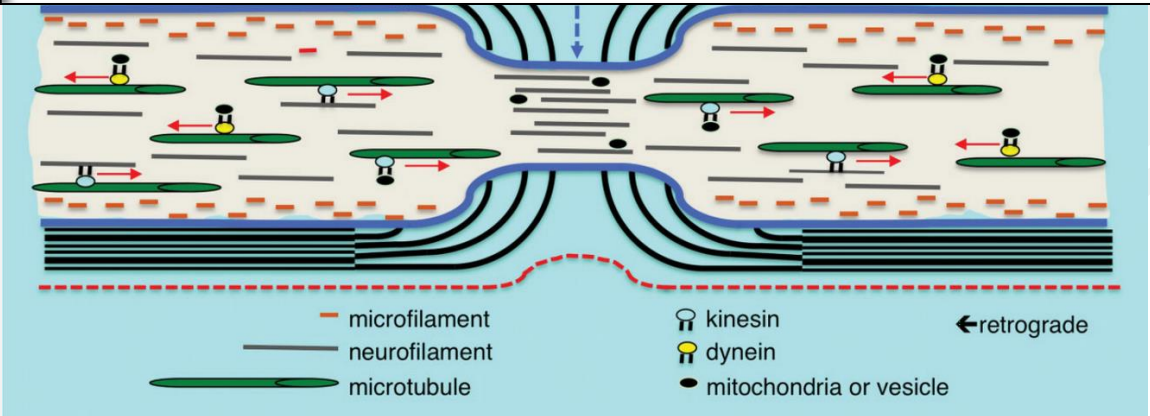
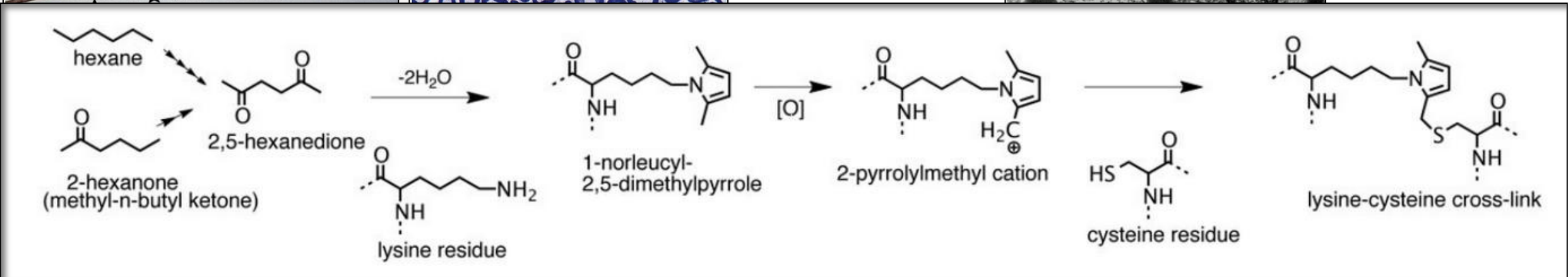
## Neuropatia sensomotora



**NORMAL**



**Cetocomposto**



**DEMIELINIZAÇÃO**

# Monitorização



## Limite de exposição

**TVL : 50 ppm – TWA 8 hours ( ACGIH 2020)**

**Livre**  
(0,4 mg/L ACGIH, 2006)

**2,5-hexanediona**

**Total**

Brasil??

IBMP: 5,0 mg/g creatinina

## Monitorização biológica

**2,5-hexanediona**

**2-henanol**

**n-hexano**

Na urina do final da jornada de trabalho

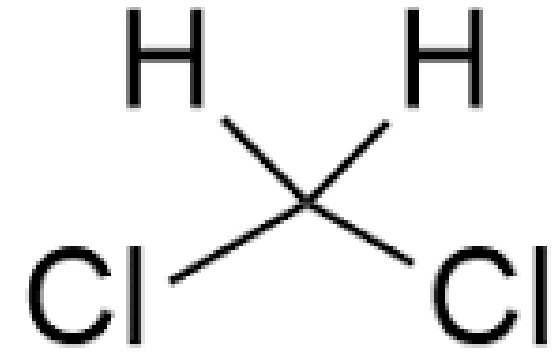
No ar exposto e no sangue durante a exposição

<https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/tablez-1.html>



UNITED STATES  
DEPARTMENT OF LABOR

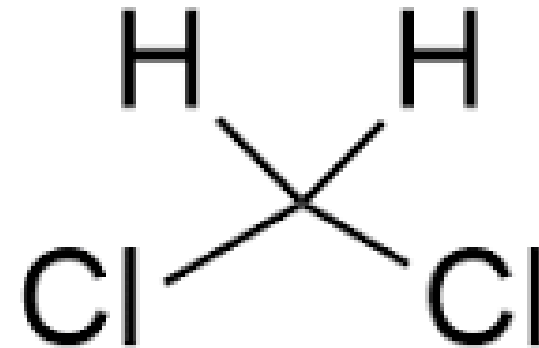
# Diclorometano



# Diclorometano

## Propriedades físico químicas

- Ponto de ebulição: 40 °C
- Ponto de fusão: -97,1°C
- LogP: 1,25
- Pressão de vapor: 440 mm Hg (25°C)
- Densidade de vapor: 2,93 (~3x ar)
- Solubilidade em Água: 1,38 g/100 mL



# Utilização em processos ocupacionais

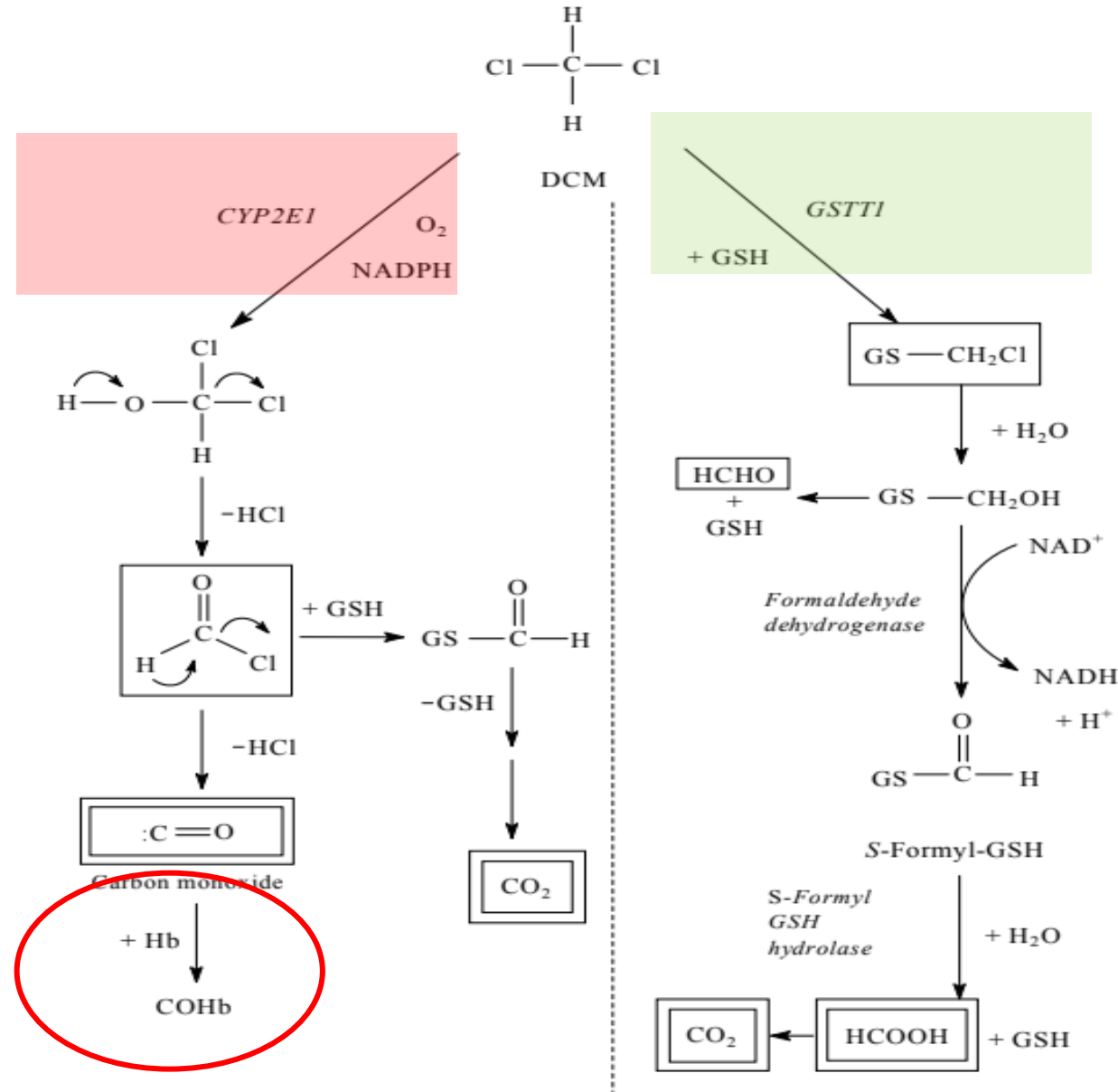
- Produção de fibras sintéticas
- Produção de filmes fotográficos
- Indústria alimentícia/cosmética (extração de óleos essenciais)
- Indústria farmacêutica
- Descafeinização
- Componente de praguicidas



# Toxicocinética

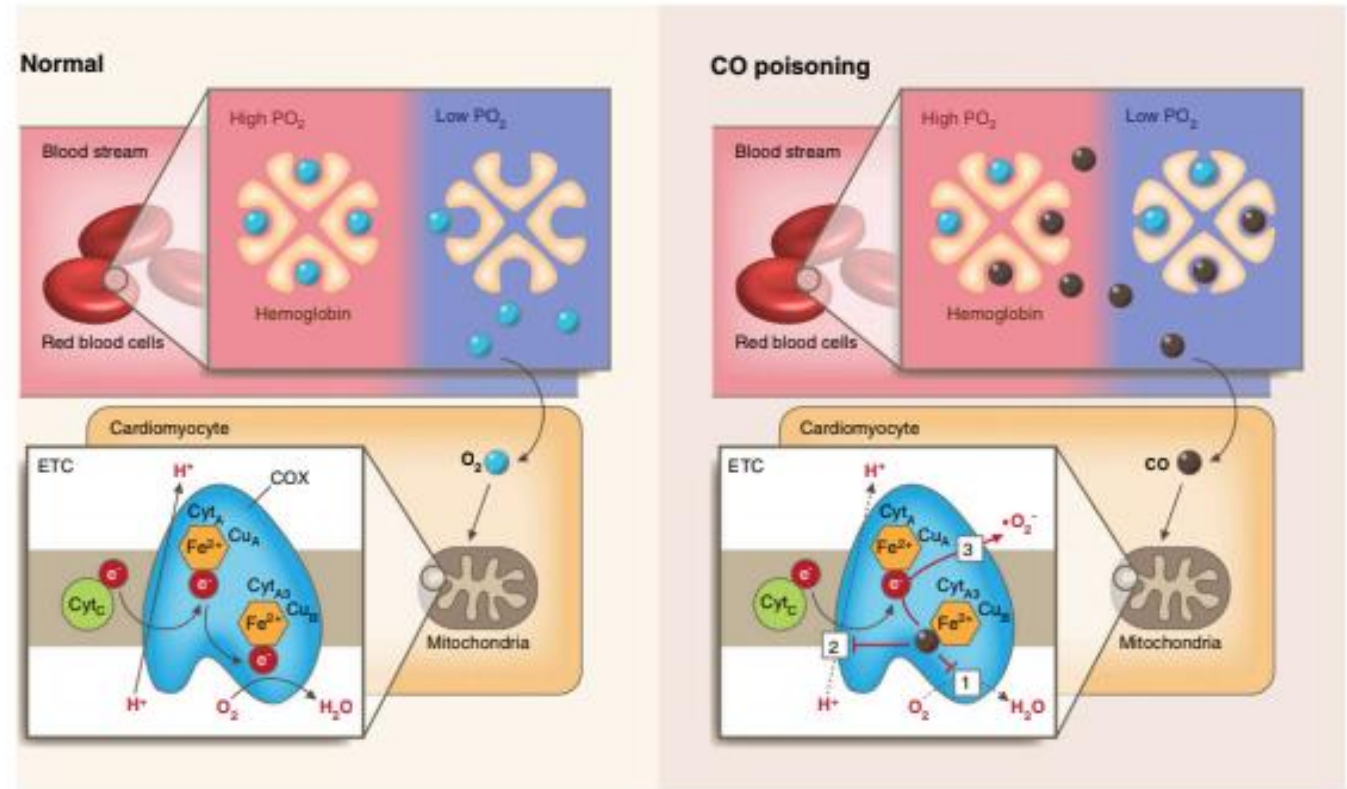
- Absorção: Pulmonar e cutânea
  - Biodisponibilidade: ~70-75% (Absorção pulmonar rápida)
  - Distribuição: Ampla distribuição e acúmulo em tecido adiposo (Obesos ~30% > absorção/retenção)
- Biotransformação:
  - CYPs hepático (CYP2E1)-> CO, CO<sup>2</sup>, Cl<sup>-</sup>
- Excreção:
  - Pulmonar (inalterado) (Metabólitos conjugados ou não)
  - Urinária ( ~5% inalterado)

# Biotransformação



# Intoxicação e mecanismo de toxicidade

- Irritação
- Depressão do SNC (ex. Tontura, cefa, parestesia, desmaios)
- Hipóxia





# Intoxicação e mecanismo de toxicidade

Concentration	Symptoms
35 ppm (0.0035%), (0.035‰)	Headache and dizziness within six to eight hours of constant exposure
100 ppm (0.01%), (0.1‰)	Slight headache in two to three hours
200 ppm (0.02%), (0.2‰)	Slight headache within two to three hours; loss of judgment
400 ppm (0.04%), (0.4‰)	Frontal headache within one to two hours
800 ppm (0.08%), (0.8‰)	Dizziness, nausea, and convulsions within 45 min; insensible within 2 hours
1,600 ppm (0.16%), (1.6‰)	Headache, increased heart rate, dizziness, and nausea within 20 min; death in less than 2 hours
3,200 ppm (0.32%), (3.2‰)	Headache, dizziness and nausea in five to ten minutes. Death within 30 minutes.
6,400 ppm (0.64%), (6.4‰)	Headache and dizziness in one to two minutes. Convulsions, respiratory arrest, and death in less than 20 minutes.
12,800 ppm (1.28%), (12.8‰)	Unconsciousness after 2–3 breaths. Death in less than three minutes.

# Monitorização

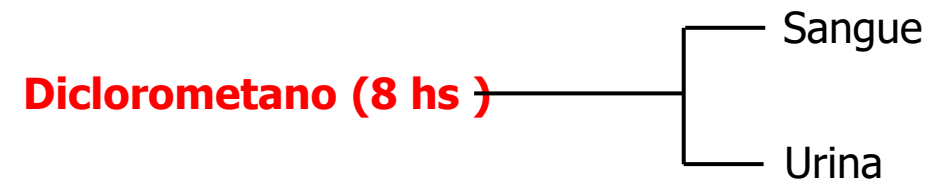
## Limite de exposição

**Table 1.4 International limit values for occupational exposure**

Country	Limit value (8 hours)	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>
Australia	50	174
Austria	50	175
Belgium	50	177
Canada, Québec	50	174
China	NR	200
Denmark	35	122
France	50	178
Germany, AGS	75	260
Hungary	NR	10
Ireland	50	174
Japan*	50	NR
Latvia	NR	150
New Zealand	50	174
Poland	NR	88
Singapore	50	174
Republic of Korea	50	175
Spain	50	177
Sweden	35	120
Switzerland	50	180
USA, OSHA	25	NR
United Kingdom	100	350

**BRASIL (NR-15, MT/Br) : 156 ppm**

## Monitorização biológica



**Europa (SCOEL) : 1 mg/L (sangue); 0,3 mg/L (urina)**

**EUA (ACGIH) : 0,3 mg/L (urina)**

**Suíça (SCOEL) : 0,5 mg/L (sangue)**

**BRASIL**

**HbCO (sangue 8 hs): 3,5% (operários não fumantes)**  
**(NR-7, MT/Br)**

**Muitos fatores interferentes**

# Manejo das intoxicações

- Medidas terapêuticas de suporte
  - Repouso
  - Lavagem da área de contato
  - Lavagem gástrica
  - Utilização de laxantes
  - Metilxantinas (Ex. Cafeína)
  - Oxigenoterapia e respiração artificial
  - Transfusão de sangue
  - Antihemorrágicos
  - Antibióticos
  - Transplante de medula

# Referência

- [Oga, Seizi; Camargo, Márcia Maria de Almeida; Batistuzzo, José Antonio de Oliveira](#). Fundamentos de toxicologia. *São Paulo; Atheneu; 3. ed; 2008. 677 p. ilus, tab, graf.*
- [http://www.guiatrabalhista.com.br/legislacao/nr/nr15\\_anexoXI.htm](http://www.guiatrabalhista.com.br/legislacao/nr/nr15_anexoXI.htm) Acesso 03/11/2020
- <https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/tablez-1.html> Acesso 03/11/2020
- <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018> 03/11/2020