



**Centro de
Controle de Intoxicações
de Campinas - CCI**

ASSISTÊNCIA - 24 HORAS
(19) 3521-7555 / 3521-6700 / 3521-7277

Rua Vital Brasil, 251. Cidade Universitária. Campinas.
E-mail: ccifoto@gmail.com

Centro de Controle de Intoxicações de Campinas - CCI

CONCEITOS BÁSICOS DE TOXICOLOGIA

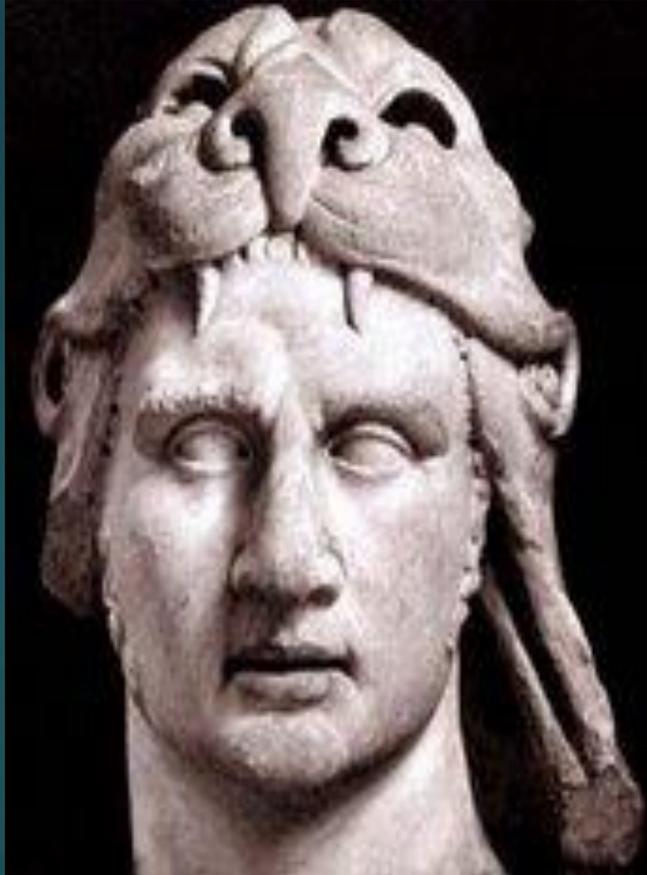
Kelly Francisco da Cunha

Farmacêutica-Bioquímica

Especialista em Toxicologia Analítica

Mestranda em Ciências Médicas

Mitrídates – 120-63 a.C.



- Rei do Ponto, primeiro a realizar experiências toxicológicas;
- testava venenos em seus escravos;
- *Mithridaticum* – mistura de gordura de víbora e enxofre, usada como tônico e antídoto;
- Tolerância a venenos (mitridático).

Cleópatra – 69-30 a.C.



- Testava doses de estriquinina em pessoas pobres e prisioneiros;
- Utilizava veneno de cobra em execuções;
- Morte por mordida de ofídeo.

Importância dos Crimes de Envenenamento



- Mais freqüente entre as mulheres;
- Os mais famosos envenenadores da história foram mulheres, o que criou este preconceito.

Toffana

- Italiana do século XVII;
- Inventou uma poderosa mistura - *Água Toffana* ;
- Matou mais de 600 pessoas;
- O líquido que continha arsênico, chumbo e beladona era vendido para esposas infelizes;
- Executada em Nápoles em 1709.



Litvinenko envenenado



O envenenamento de Litvinenko por polônio-210 é um histórico caso de ciência química segura. Zimnitskiy em Londres

ENTENDA O CASO ARAFAT

2004

12.out

Após uma refeição, Arafat adoece, tem náuseas, dores abdominais e vomita

29.out

Chega a Paris para tratamento

4.nov

Entra em coma; médico suspeita de envenenamento

8.nov

Exames avaliam radiação gama na sua urina (polônio-210 é uma radiação alfa)

11.nov

Arafat morre; palestinos iniciam investigação

2012

Mai.

Relatório do instituto suíço mostra níveis significativos de polônio-210 em suas roupas

Nov.

Corpo de Arafat é exumado

2013

Out.

Revista médica britânica 'The Lancet' vê possibilidade envenenamento

Nov.

Al Jazeera revela detalhes da investigação

1

O que é o polônio-210

Elemento radioativo descoberto por Marie Curie em 1898 que emite partículas alfa altamente nocivas

2

Como é encontrado

Existe na natureza, mas uma quantidade suficiente para matar teria de ser produzida em um reator

3

Por que é radioativo

Isótopos instáveis emitem energia subatômica 5.000 vezes maior que o rádio

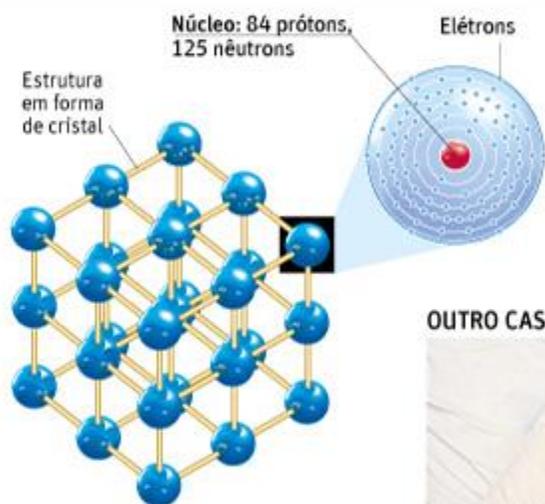
RADIAÇÕES

O polônio-210 emite partículas alfa, que não ultrapassam a pele, mas, ingeridas, penetram as células e tecidos moles internos

Partículas Beta

Atravessam até 1-2cm de pele humana

Raios Gama Só barrados por chumbo ou concreto



Meia-vida

(tempo para diminuir a radiação pela metade)

138,4 dias

Meia-vida biológica

(tempo para metade do total ser expelido do organismo)

30/50 dias

OUTRO CASO



AFP Photo

Tenente-coronel da FSB (que sucedeu a KGB), Alexander Litvinenko morreu em novembro de 2006, em Londres, envenenado por polônio-210

Era opositor de Vladimir Putin e investigava a morte de Anna Politkovskaia, outra opositora de Putin, assassinada sob circunstâncias não esclarecidas

ória



Chemical weapons

What is the VX nerve agent that killed North Korean Kim Jong-nam?

Declared a weapon of mass destruction by the UN, the banned chemical agent is more potent than any other

“V” for venom

Nerve agent **VX** was used to kill the North Korean leader's half-brother, say Malaysian police

What is it?

Developed by Britain in the 1950s, large quantities produced by the US army in the 1960s

“Most potent of all nerve agents”: CDC

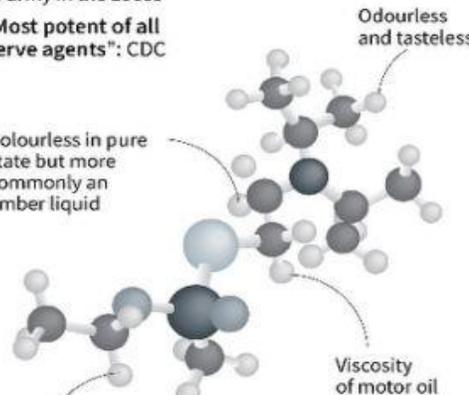
Colourless in pure state but more commonly an amber liquid

Low volatility, therefore can linger

Can be prepared in a “binary” non-active form, where the addition of sulphur activates the poison

Odourless and tasteless

Viscosity of motor oil



What does it do?

Entry through skin or via inhalation



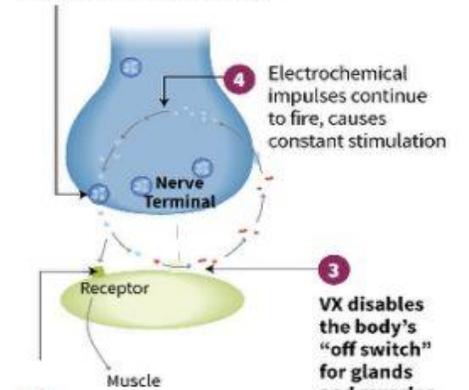
5 milligrammes on the skin is enough to kill an adult

Symptoms Including

- ▶ Nausea
- ▶ Muscular twitching
- ▶ Constricted pupils
- ▶ Convulsions
- ▶ Heart failure
- ▶ Loss of consciousness
- ▶ Respiratory failure

How does it work?

1 Muscles move on instructions sent by the nerves in the form of electrochemical impulses



2 Once the instruction is carried out an enzyme “switches off” the impulse

3 VX disables the body's “off switch” for glands and muscles

An antidote in the form of atropine is available if treated quickly enough



1,111

Justin McCurry

Friday 24 February 2017 11.49 GMT



Kim Jong-Nam was attacked at Kuala Lumpur international airport on February 13, he suffered a seizure and died before reaching hospital

Source : CDC/The Center for Research Information/National Academies

Toxicologia

Estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações entre as substâncias químicas com o organismo.



Finalidade: prevenir, diagnosticar e tratar a intoxicação

- ▶ avaliar as lesões causadas e investigar os mecanismos envolvidos;
- ▶ identificar e quantificar substâncias tóxicas em fluídos biológicos e no ambiente;
- ▶ avaliação de risco;
- ▶ determinar níveis toleráveis;
- ▶ estabelecer condições seguras para uso de substâncias

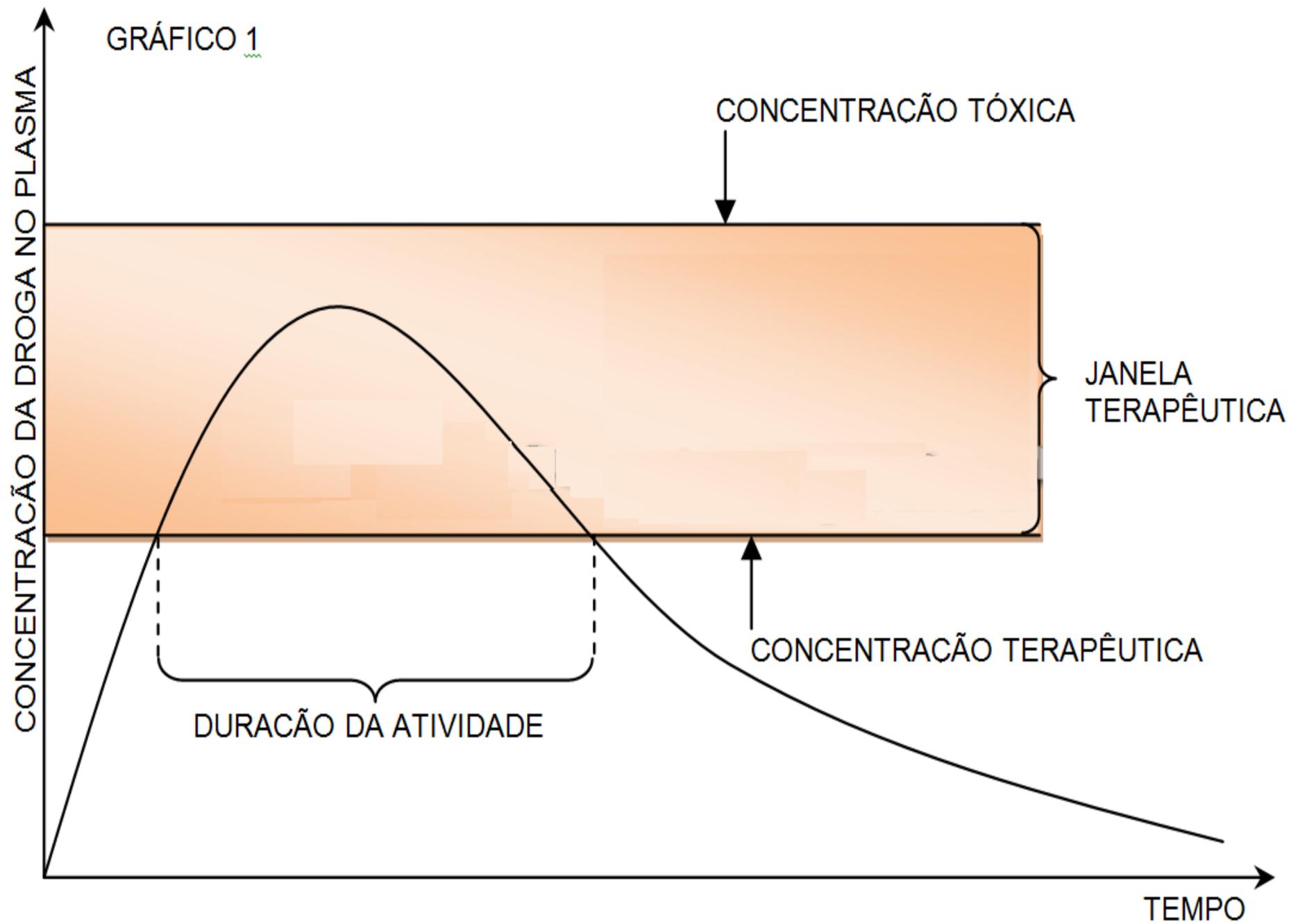
Conceitos

- ▶ **AGENTE TÓXICO OU TOXICANTE:** Substância química capaz de produzir um efeito nocivo (efeito tóxico) através de sua interação com um organismo vivo.
- ▶ **TOXICIDADE:** Capacidade inerente de a substância química produzir efeito nocivo após interação com organismo.
- ▶ **INTOXICAÇÃO:** Conjunto de sinais e sintomas que evidenciam o efeito nocivo produzido pela interação entre agente químico e organismo.



"Todas as substâncias são venenos; não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio."

GRÁFICO 1

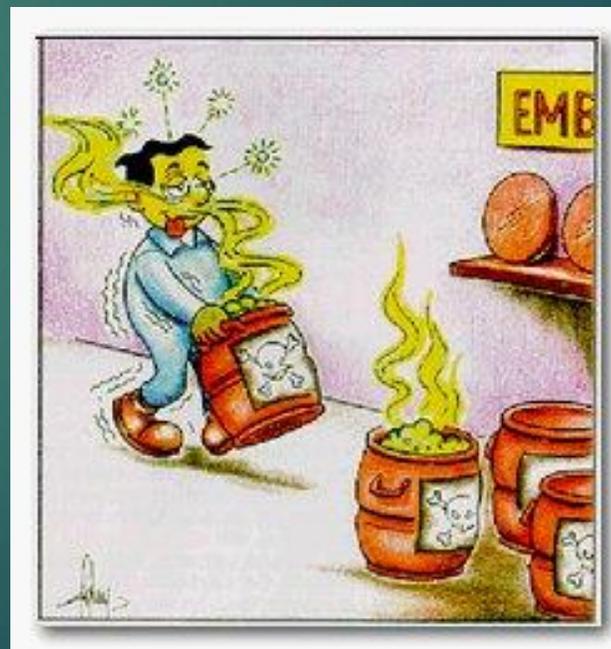


Farmacologia X Toxicologia

| Análise quantitativa | Níveis terapêuticos | Níveis tóxicos |
|-----------------------------|--|-----------------------|
| Antidepressivos tricíclicos | 50 – 300 ng/ml | > 500 ng/mL |
| Carbamazepina | 4 – 10 µg/ml | > 15 µg/ml |
| Digoxina | 0,8 a 2,0 ng/ml | > 2,0 ng/ml |
| Fenitoína | 10 a 20 µg/ml | > 20 µg/ml |
| Fenobarbital | 10 a 40 µg/ml | > 35 µg/ml |
| Ferro | Homens = 45 a 160 µg/dl Mulheres = 30 a 160 µg/dl | > 160 µg/dl |
| Lítio | 0,5 a 1,5 mEq/l | > 2,0 mEq/l |
| Teofilina | 10 a 20 µg/ml | > 20 µg/ml |

Perigo e Risco

- ▶ **PERIGO**: capacidade da substância em causar um efeito adverso.
- ▶ **RISCO**: probabilidade da substância produzir dano sob determinadas condições.
 - ▶ $RISCO = PERIGO \times EXPOSIÇÃO$
- ▶ Não existe ausência de risco!



RISCO = TOXICIDADE X EXPOSIÇÃO

ALTO

ALTA

ALTA

BAIXO

ALTA

BAIXA

ALTO

BAIXA

ALTA

BAIXO

BAIXA

BAIXO



Avaliação de Risco

Caracterização dos efeitos adversos resultantes da exposição aos agentes químicos.

- ▶ Identificação do perigo
- ▶ Avaliação dose-resposta
- ▶ Avaliação da exposição
- ▶ Caracterização do risco

} Avaliação de Toxicidade

Fases da Intoxicação

| Fase de Exposição | Fase Toxicocinética | Fase Toxicodinâmica | Fase Clínica |
|---|--|-------------------------------|-------------------|
| Vias de introdução Dose/Concentração Tempo/Frequência Propriedades físico-químicas Suscetibilidade individual | Absorção Distribuição Biotransformação Excreção | Interação com o sítio de ação | Sinais e sintomas |
| TOXICANTE → TOXICIDADE → INTOXICAÇÃO | | | |
| Disponibilidade química | Biodisponibilidade | | |

Exposição

- ▶ Vias de introdução
 - ▶ DL50 pele 2500 mg/Kg
 - ▶ DDT oral 118 mg/kg
 - ▶ Rapidez de absorção: via respiratória > via oral
- ▶ Dose / concentração
 - ▶ Fenobarbital: 100 mg: sonolência
 - ▶ 500 mg: sono profundo
- ▶ Tempo / frequência
 - ▶ Aguda: dose única ou no prazo de 24 hs
 - ▶ Sub-aguda: 24 hs - uma semana
 - ▶ Crônica: mais de uma semana



Tempo x Frequência

| Agente tóxico | Exposição aguda | Exposição crônica |
|---------------|---------------------------|-------------------|
| Benzeno | Depressor do SNC | Mielotóxico |
| Sílica | Irritação das vias aéreas | Silicose |
| Hg ++ | Nefrotóxico | Neurotóxico |

Exposição

- ▶ Propriedades físico-químicas: interferem na toxicocinética
 - Solubilidade: chumbo tetraetila: pele – alta absorção
 - acetato de chumbo: pele – baixa absorção
 - Hidrossolúvel: vias aéreas superiores
 - Lipossolúvel: pulmão
 - Tamanho das partículas
 - Pressão de vapor (volatilidade)
 - Formulação (Veículo)
- ▶ Suscetibilidade individual: idade, sexo, raça, estado nutricional, estado de hidratação, fatores genéticos...



Fase clínica

- ▶ Efeito tóxico: alteração biológica nociva.
- ▶ Efeito tóxico local: é o que ocorre no sítio do primeiro contato entre o organismo e o agente químico.
- ▶ Efeito tóxico sistêmico: é o que requer absorção e distribuição do agente químico para um sítio distante da sua via de penetração, onde produzirá o efeito nocivo.
- ▶ Efeito tóxico reversível e irreversível: além da dose, tempo e frequência da exposição, é dependente da capacidade de regeneração do tecido do órgão ou sistema afetado.

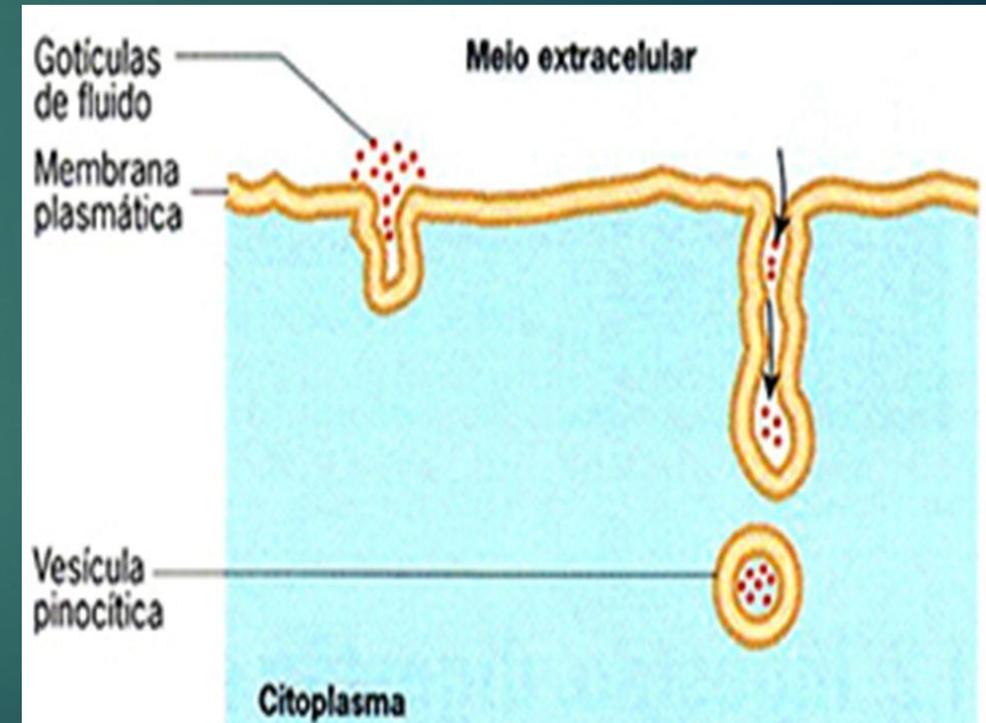
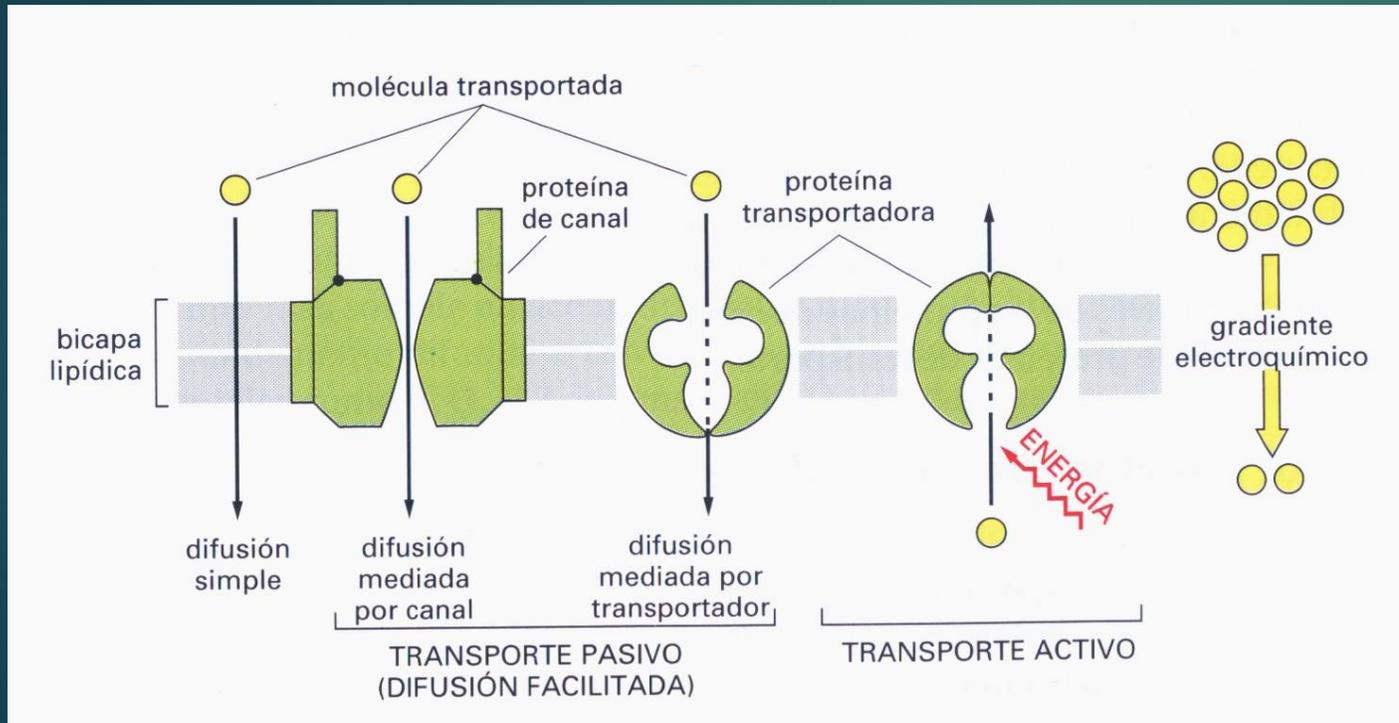
Toxicocinética: Movimento do agente tóxico no organismo



Principais vias de exposição

- ▶ Respiratória (mais importante): gases, vapores, partículas.
- ▶ Cutânea: líquidos (solventes).
- ▶ Digestiva: partículas (deglutidas com muco).

Mecanismo de transporte através da membrana



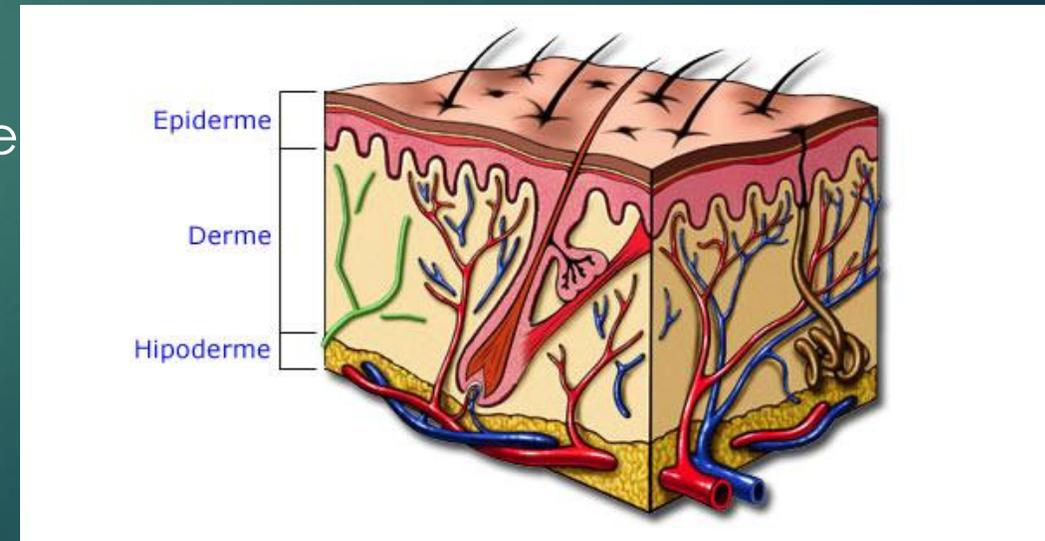
Absorção pela pele: Efeito local ou sistêmico

Passagem pela epiderme por difusão

- ▶ lipossolubilidade
- ▶ peso molecular (inversamente proporcional)
- ▶ permeabilidade da epiderme (aumento da permeabilidade: ácidos, álcalis, substâncias irritantes, água).
- ▶ espessura da epiderme

Difusão através das camadas inferiores da epiderme

- ▶ fluxo sanguíneo
- ▶ movimentação do fluido intersticial
- ▶ interação com componentes da derme

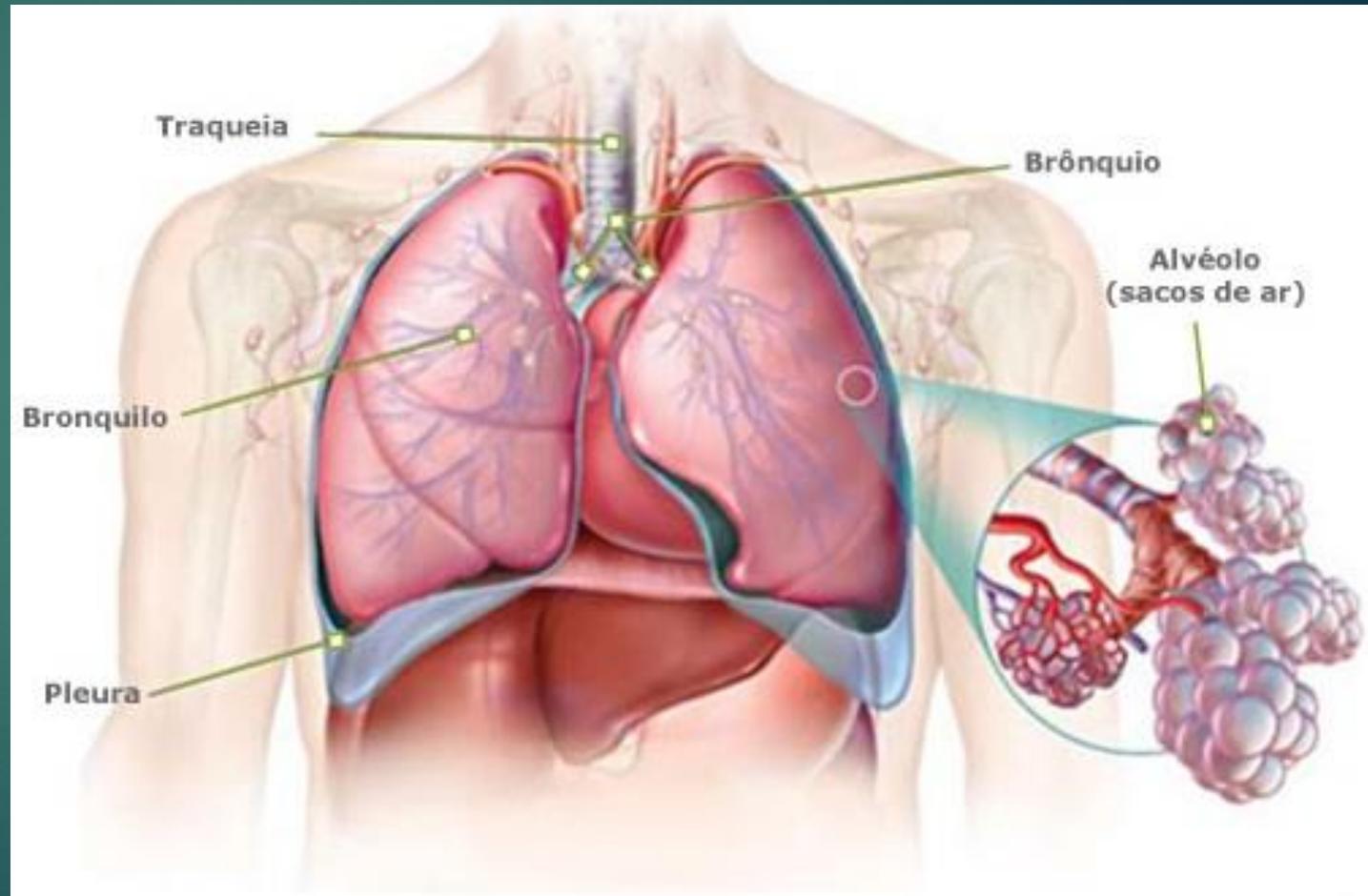


Absorção por via respiratória: gases e vapores

- ▶ Hidrossolubilidade
- ▶ Difusibilidade
- ▶ Coeficiente de partição
sangue/ar
tecido/sangue

| Substância | Coeficiente de partição sangue/ar | Tempo de equilíbrio (min) | Fator limitante |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Clorofórmio | 15 | > 60 | respiração |
| Etileno | 0,14 | 8 a 21 | circulação |

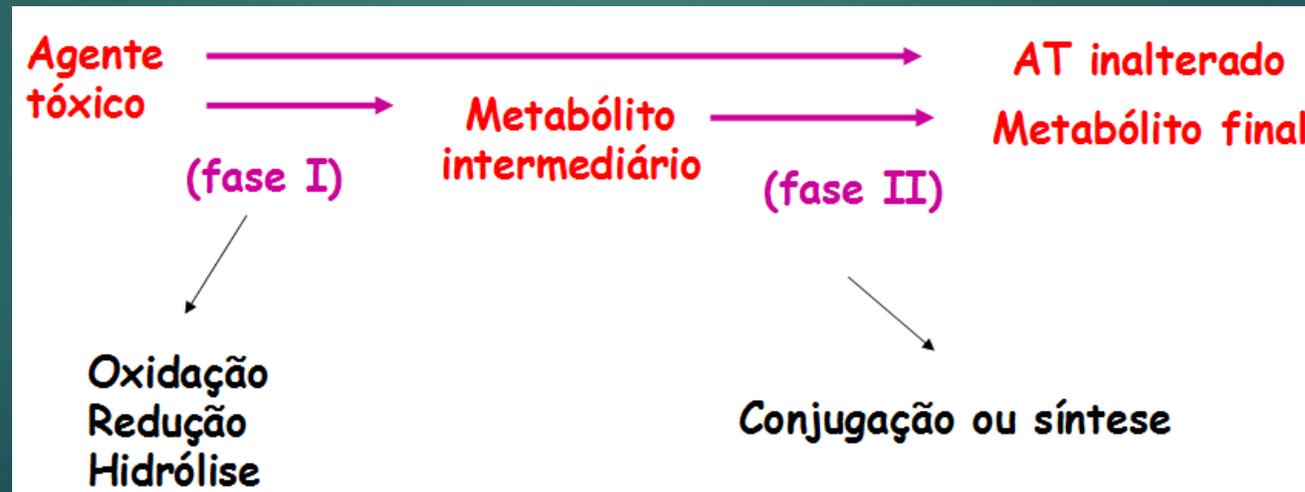
| Tamanho | Retenção |
|---------------------|---------------------|
| < 1 μm | Alvéolos pulmonares |
| 2 a 5 μm | Traqueobronquiolar |
| > 5 μm | Nasofaríngea |



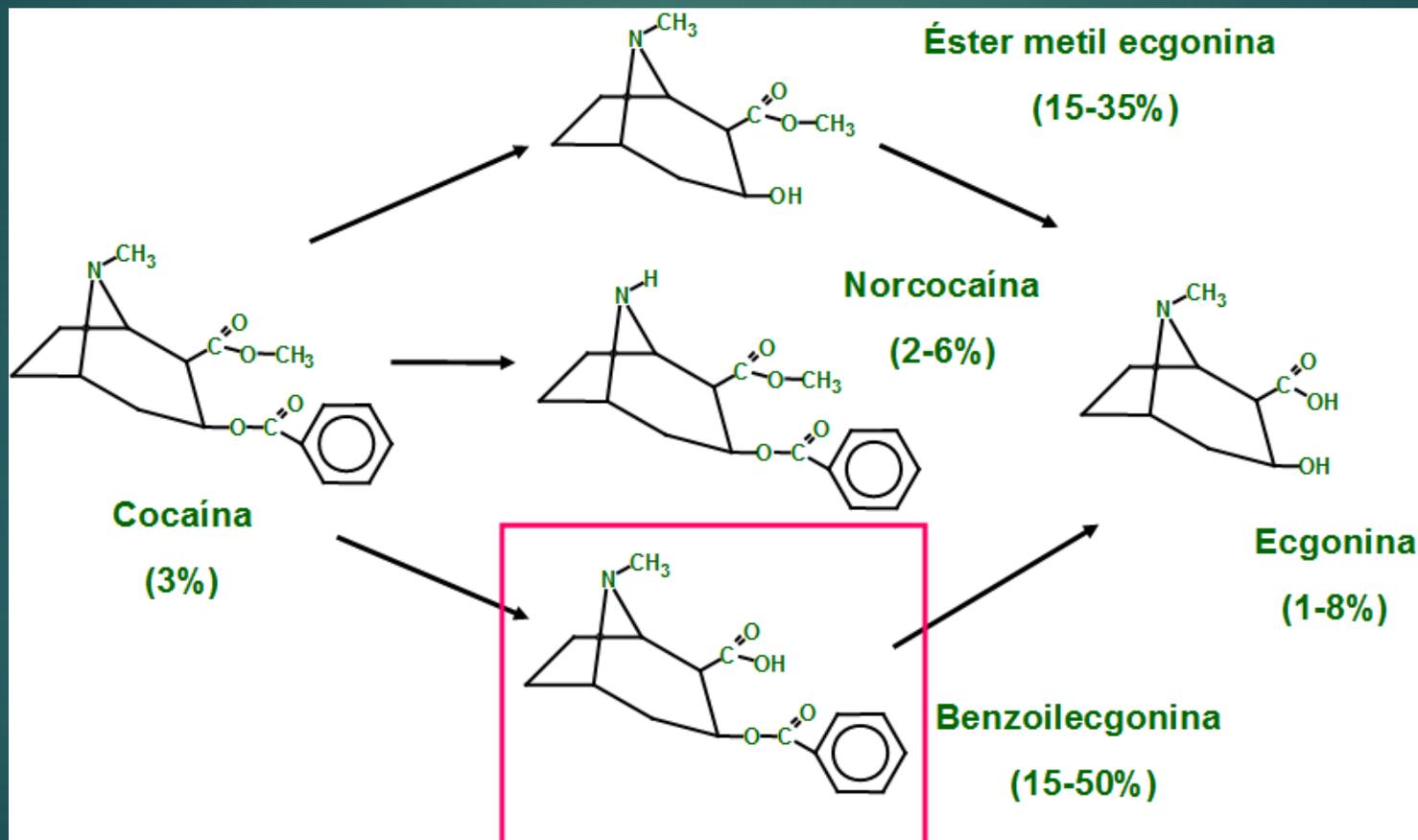
| Hg e seus compostos | Elementar – Hg⁰ (vapor, líquido) | Orgânico - metilmercúrio, fenilmercúrio | Inorgânico - sais e óxidos (Hg²⁺) |
|----------------------------|--|--|---|
| Propriedades Tóxicas | Neurotóxico e nefrotóxico | Neurotóxico | Nefrotóxico e hepatotóxico |
| Via respiratória | 80% | 80% | Pouca absorção |
| Via oral | 0,001% | 90-95% | 1 a 7% |
| Via dérmica | Pouco absorvido | Boa absorção | Pouco absorvido |
| Depósito | Cérebro, rins | cérebro | Rins, fígado |
| Excreção | Ar exalado | fezes | Fezes, urina, suor, saliva, cabelos e unhas |

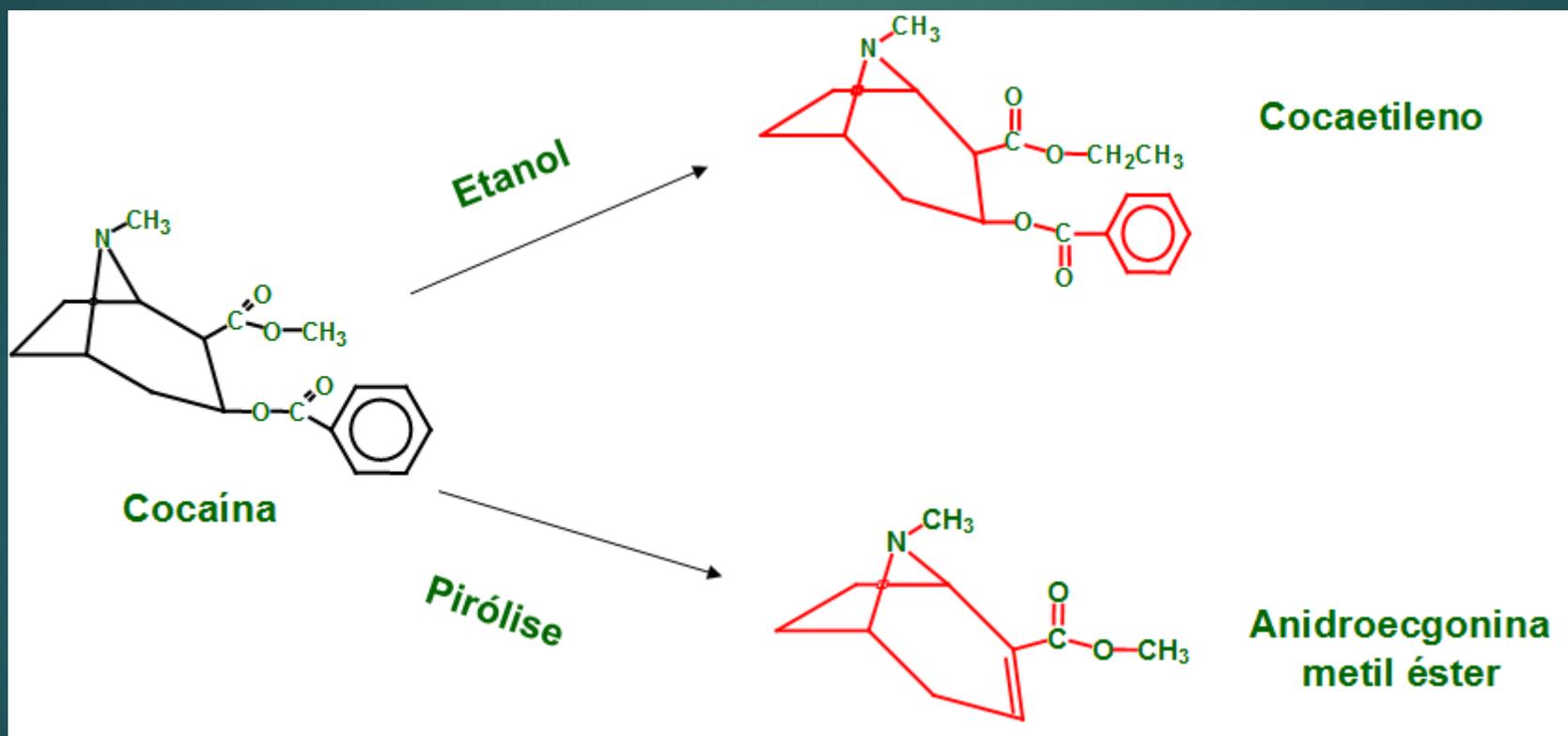
Biotransformação

- ▶ Toda alteração que ocorre na estrutura química da substância, no organismo.
- ▶ Tornar substância mais hidrossolúvel. Produtos de biotransformação podem ser ativos e/ou inativos.



Cocaína





Excreção

Via renal

- ▶ Filtração, reabsorção e secreção tubular

Via digestiva

- ▶ Biliar e fecal

Via pulmonar (substâncias voláteis)

- ▶ Passagem do agente tóxico dos alvéolos para o ar

Outras vias

- ▶ Leite: etanol, diazepam, tetraciclina, estrogênio, AAS, dicumarol, teofilina, progesterona, cloranfenicol, fenitoína, morfina, clorpromazina, fenobarbital, etc...
- ▶ Saliva, lágrima, suor

Avaliação de toxicidade

- ▶ Conhecer as condições de uso seguro de substâncias químicas para a saúde humana e ambiental.
- ▶ Manter as condições de exposição abaixo dos níveis considerados perigosos.

Limite de tolerância

- ▶ Nível de exposição tolerável, que não causa efeitos nocivos ao indivíduo.
- ▶ Dificuldade: Estabelecer o que deve ser considerado efeito nocivo.
- ▶ Para substâncias altamente tóxicas a exposição tolerável deve ser próxima de zero.

Avaliação de Toxicidade

ONE PINT ONE PINT

**ELIXIR
SULFANILAMIDE**

Each fluidounce represents:
Sulfanilamide. 40 gra.

SUGGESTED FOR THE TREATMENT OF ALL CONDITIONS
IN WHICH THE HEMOLYTIC STREPTOCOCCI APPEAR

Dose, begin with 2 to 3 teaspoonfuls in water every four hours. Decrease in twenty-four to forty-eight hours to 1 or 2 teaspoonfuls and continue at this dose until recovery.

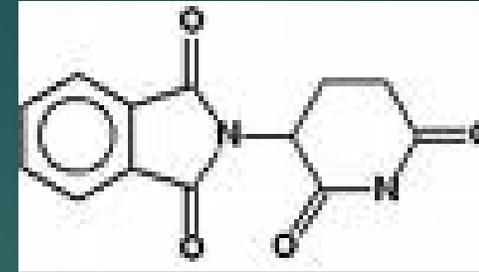
[Trade-mark]

THE S. E. MASSENGILL COMPANY
Manufacturing Pharmacists
BRISTOL, TENN.-VA.



- ▶ 1937 – Síntese da sulfanilamida / veículo - dietilenoglicol
- ▶ 1938 – Food and Drug Administration (FDA)

Avaliação de Toxicidade



- ▶ 1957 – Alemanha, Talidomida: Ação hipnótico-sedativa. Estudos em ratos, coelhos e cobaias: taxa de letalidade não significativa (doses altas).
- ▶ Foi considerada de baixa toxicidade - mais seguro que os barbitúricos.
- ▶ Comercializada em 46 países para o tratamento de enjôo matinal em gestantes.
- ▶ 1961 / 62 – Retirada do mercado (no Brasil, em 65).
- ▶ Retorna ao Brasil na mesma década para tratamento de Hanseníase.



A.B.P.S.T. Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida
(<http://www.talidomida.org.br/>)

Testes necessários para avaliação de toxicidade

- ▶ Toxicidade aguda
- ▶ Toxicidade sub-crônica (curta duração)
- ▶ Toxicidade crônica (longo prazo)
- ▶ Efeitos locais sobre a pele e olhos
- ▶ Sensibilização cutânea
- ▶ Mutagênese e carcinogênese
- ▶ Reprodução e teratogênese

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Câmara Técnica de Alimentos

RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 1/78

A Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde, em reunião realizada a 30 de agosto de 1978, no uso da competência que lhe é outorgada pelo Artigo 23 do Regimento Interno aprovado pela Portaria Ministerial nº 204/Bsb/78 e tendo em vista que as informações descritivas de drogas e medicamentos devem ser apreciadas para fins de registro e que, para uma perfeita avaliação da documentação científica, bem assim da inocuidade, eficácia e segurança é necessário que seja estabelecida uma sistemática da experimentação terapêutica, bem como todos os itens que devem ser abrangidos nas suas diversas etapas, em função da natureza e/ou dos objetivos de sua aplicação,

Toxicidade aguda: DL50 e CL50

- ▶ Vias de administração: oral, dérmica e inalatória
- ▶ Determina a classe toxicológica e as precauções no rótulo
- ▶ Caracteriza a relação dose resposta que conduz ao cálculo da DL50
- ▶ Fornece informações sobre tecidos e órgãos, através de estudos macroscópicos e microscópicos;
- ▶ Fornece dados sobre outros efeitos: início, natureza e duração da intoxicação associada a morte

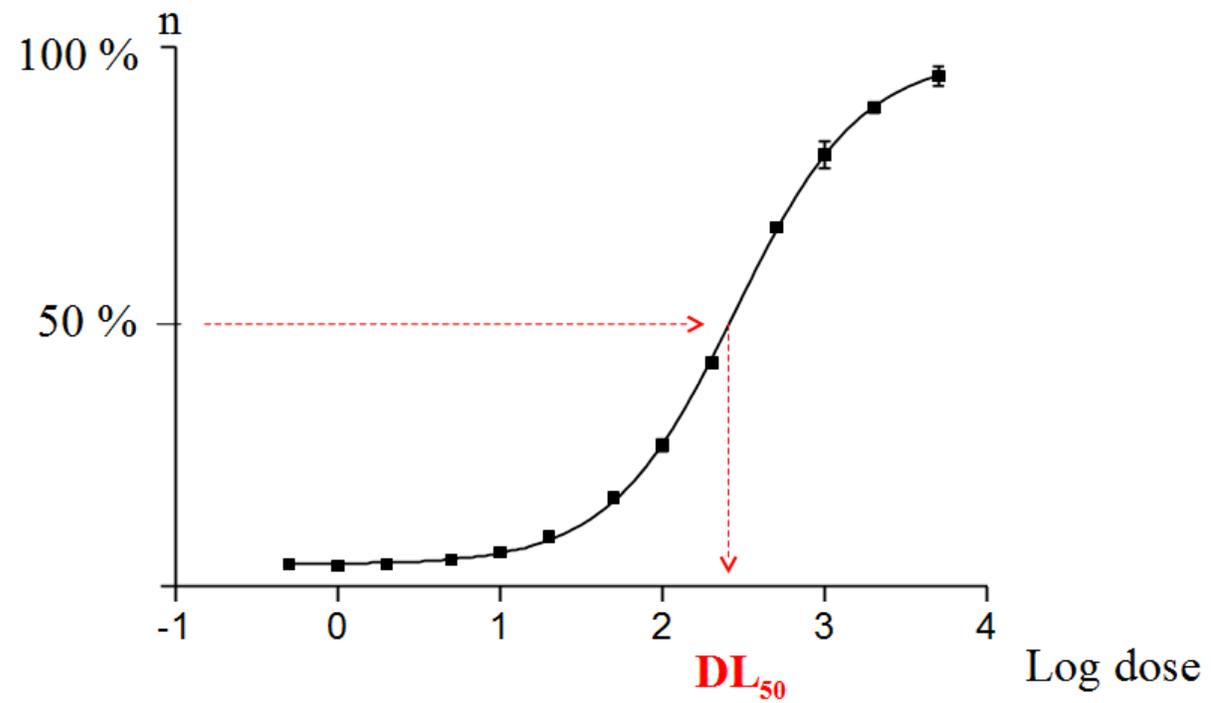
Exemplo: administração de um agente tóxico em animais (grupos de 50 animais), em 4 doses diferentes, por via oral. O efeito observado é a morte.

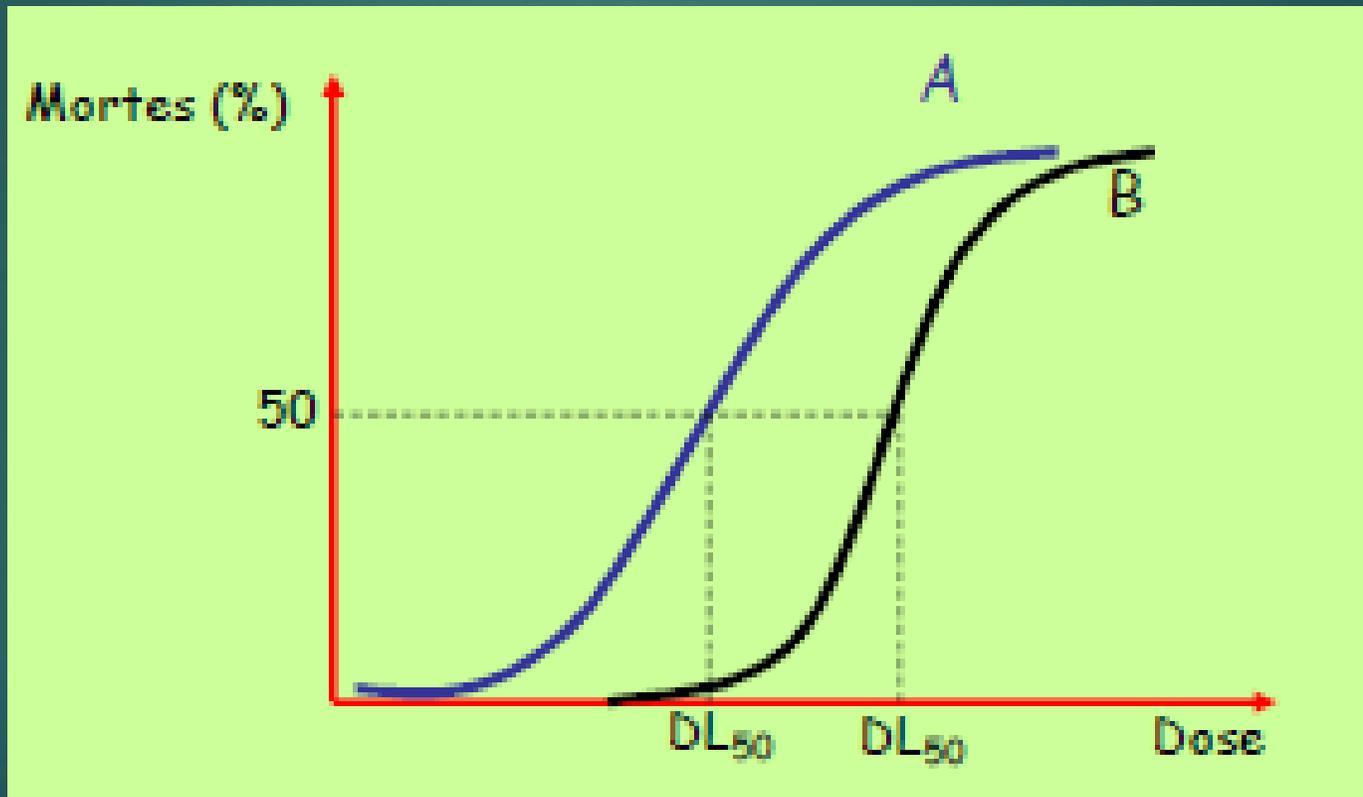
| CONTROLE | G1 (2 mg/kg) | G2 (4 mg/kg) | G3 (6 mg/kg) | G4 (8 mg/kg) |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0/50 | 1/50 | 13/50 | 27/50 | 48/50 |

N.º de mortes / n.º de indivíduos

Relação causal: aumenta a dose, aumenta o efeito (morte)

DL₅₀





Valores de DL50 para algumas substâncias

| Substância | DL50 oral em ratos machos (mg/kg) |
|------------------|-----------------------------------|
| Etanol | 7000 |
| Cloreto de sódio | 3000 |
| Sulfato cúprico | 1500 |
| DDT | 100 |
| Nicotina | 60 |
| Tetrodotoxina | 0,02 |
| Dioxina | 0,02 |

Classificação de toxicidade

| Classificação de toxicidade | DL50 oral em ratos (mg/kg) |
|-----------------------------|----------------------------|
| Muito tóxica | < 25 |
| Tóxica | 25 a 200 |
| Nociva | 200 a 2000 |

Teste de dose fixa

- ▶ A substância é administrada em animais numa dose específica.
- ▶ Após a administração, observar por 14 dias.
- ▶ A dose na qual se observam sinais de toxicidade é usada para classificar a substância.

5, 50 e 500 mg/kg

10 animais (machos e fêmeas)

| Dose (mg/kg) | Classe | Toxicidade |
|--------------|--------|---------------------|
| <5 | I | Extremamente tóxico |
| 5 a 50 | II | Altamente tóxico |
| 50 a 500 | III | Medianamente tóxico |
| > 500 | IV | Pouco tóxico |

CLASSIFICAÇÃO DE TOXICIDADE

- indicação no rótulos de
praguicidas -

| | | |
|-----|---------------------|----------------|
| I | Extremamente tóxico | Faixa vermelha |
| II | Altamente tóxico | Faixa amarela |
| III | Medianamente tóxico | Faixa azul |
| IV | Pouco tóxico | Faixa verde |



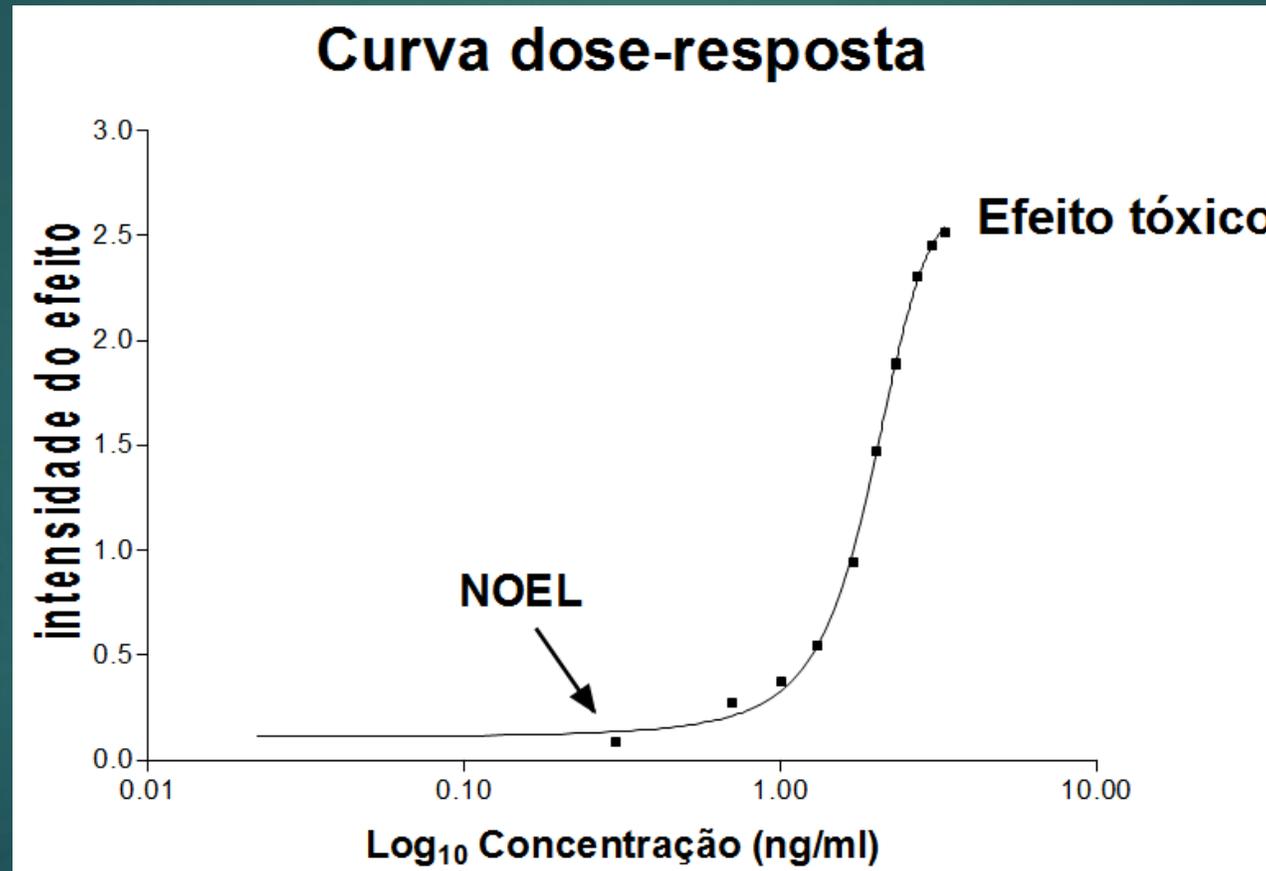
Toxicidade sub-crônica

- ▶ dose de não observação de efeitos (NOEL)
- ▶ identificar os órgãos afetados e a severidade dos danos após exposições repetidas
- ▶ determinar se o efeito é devido ao acúmulo da substância ou não
- ▶ o teste deve ser realizado em pelo menos duas espécies animais, sendo uma não roedora, utilizando pelo menos 3 doses.
- ▶ 21 a 90 dias em roedores; 1 ano para animais de maior porte
- ▶ caracteriza os efeitos de exposições repetidas

Exemplo: administração de um agente tóxico em animais, em 4 doses diferentes, por via oral. O efeito observado é lesão hepática.

| CONTROLE | G1 1,25 mg/kg/dia | G2 2,5 mg/kg/dia | G3 5 mg/kg/dia | G4 10 mg/kg/dia |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Não observação de efeito | Não observação de efeito | Não observação de efeito | Lesão hepática leve | Lesão hepática evidente |

NOEL = no observed effect level (dose de não observação de efeitos)



Caracterização do Risco

$$\text{RISCO} = \text{TOXICIDADE} \times \text{EXPOSIÇÃO}$$

Extrapolação de dados de animais para humano utilizando fatores de incerteza na avaliação de risco que fornecem uma margem de segurança adicional para a proteção da população

Fator de segurança ou incerteza

- ▶ Fator = 10: quando se tem dados sobre a exposição crônica da substância em humanos.
- ▶ Fator = 100: quando os dados em humanos são inconclusivos ou ausentes, mas existem dados em animais.
- ▶ Fator = 1000: quando não existem estudos de toxicidade crônica ou os dados em animais de experimentação não são suficientes.

IDA = ingestão diária admitida (dose que pode ser ingerida por toda a vida sem observação de efeito).

$$\text{IDA} = \frac{\text{NOEL}}{\text{fator de segurança}}$$

▶ Exemplo: Aspartame: IDA = 50mg/kg

NOEL = 5000 mg/kg/dia

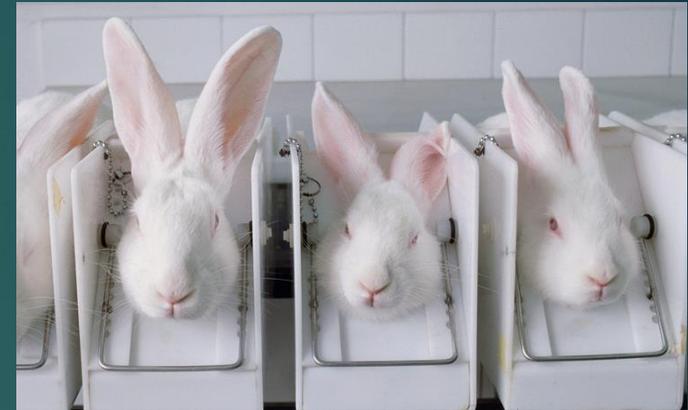
Fator de segurança = 100

Toxicidade crônica (à longo prazo)

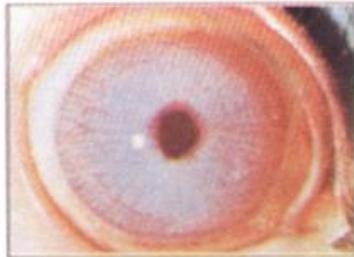
- ▶ Período deve ser superior a 3 meses (6 meses a 2 anos em roedores e 1 ano em não roedores).
- ▶ 2 espécies, 10 a 50 animais por dose e sexo.
- ▶ Observam-se os efeitos tóxicos após exposição prolongada (ex: carcinogênese).

EFEITOS LOCAIS SOBRE A PELE E OLHOS

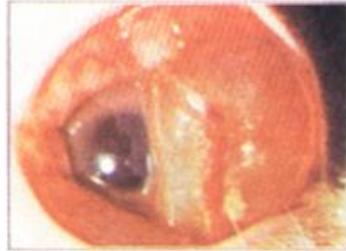
- ▶ Avaliação dos efeitos diretos sobre olhos e pele
- ▶ Animal: coelho
- ▶ Teste de Draize (1944)
- ▶ Parâmetros avaliados:
- ▶ Pele: eritema, escara, edema e corrosão
- ▶ Olhos: alterações da conjuntiva, córnea, íris e cristalino
- ▶ Irritação reversível ou não reversível (permanece por mais de 14 dias)



Teste de Draize



Normal Eye



1 Hour
2-3 Redness >2 Opacity
1 Iritis 4 Chemosis



24 Hours
3 Redness 1 Opacity
2 Iritis >3 Chemosis



48 Hours
3 Redness >1 Opacity
2 Iritis 3 Chemosis



72 Hours
3 Redness >1 Opacity
2 Iritis >2 Chemosis



7 Days
3 Redness 4 Opacity
2 Iritis 2 Chemosis

| Classe | Olho | Pele |
|--------|---|--------------------|
| I | Opacidade da córnea reversível ou não em 7 dias, irritação permanente | Corrosivo |
| II | Sem opacidade da córnea, irritação reversível 7 dias | Irritação severa |
| III | Sem opacidade da córnea, irritação reversível 72 horas | Irritação moderada |
| IV | Sem opacidade córnea, irritação reversível 24 horas | Irritação leve |

Sensibilização cutânea

- ▶ Coelhos ou cobaias
- ▶ Doses repetidas da substância, com ou sem adjuvantes, por um período de uma a duas semanas
- ▶ Após duas ou três semanas da última exposição os animais são submetidos a uma dose não irritante e o aparecimento de eritema é monitorado.

ESTUDOS DE MUTAGÊNESE E CARCINOGENESE

- ▶ Identificar agentes mutagênicos (capazes de provocar modificações no material genético das células, que serão transmitidas às novas células durante a divisão celular)
- ▶ Testes in vitro: teste de AMES (1975): Cepas de *Salmonella typhimurium*
- ▶ Testes in vivo: cromossomas de células de medula óssea em metáfase.
- ▶ Teste de carcinogênese: emprega-se a maior dose tolerada, durante o período médio de vida do animal.

Testes em animais são reduzidos com novos ensaios *in vitro* e simulações

06 de abril de 2015



Diego Freire | Agência FAPESP – Impulsionada pela opinião pública e pelo desenvolvimento científico e tecnológico da toxicologia, que estuda os efeitos de substâncias químicas sobre os organismos, a busca por métodos alternativos aos testes de laboratório em animais já apresenta resultados: simulações de interações moleculares em computador e novas tecnologias para ensaios *in vitro* minimizam o uso de cobaias e apontam para um futuro livre de testes *in vivo*.

Esforços de instituições nacionais e estrangeiras nesse sentido foram apresentados no workshop *Challenges and perspectives in research on alternatives to animal testing*, realizado na FAPESP no dia 31 de março. Para os especialistas participantes, é preciso desenvolver e adotar alternativas aos testes em animais para a redução do uso de cobaias e dos riscos para o próprio ser humano, pois, dadas as particularidades das espécies, os resultados dos experimentos não são suficientemente eficazes.

“Os testes em animais vêm sendo usados há muitas décadas, mas nunca refletiram de maneira adequada os efeitos das substâncias testadas quando aplicadas ao organismo do ser humano. É preciso avançar por questões éticas e também científicas, incorporando novas tecnologias e abordagens à toxicologia”, disse Thomas Hartung, do Center for Alternatives to Animal Testing do Johns Hopkins University Hospital, em Maryland, nos Estados Unidos, à **Agência FAPESP**.



Especialistas discutem métodos para substituir uso de animais em testes de laboratório, minimizar o sofrimento de cobaias e garantir melhores resultados (foto: divulgação)



FISPQ – Ficha de informação de segurança de Produtos Químicos

- ▶ A FISPQ fornece informações sobre vários aspectos dos produtos químicos (substâncias ou misturas) quanto à segurança, à saúde e ao meio ambiente; transmitindo desta maneira, conhecimentos sobre produtos químicos, recomendações sobre medidas de proteção e ações em situação de emergência.
- ▶ Documento de comunicação dos perigos e possíveis riscos levando em consideração o uso previsto dos produtos químicos;



ATIVANDO PRINCÍPIOS
ISO 9001:2000



FICHA DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA DE PRODUTOS QUÍMICOS

Nome do Produto: Paracetamol

Última Revisão: 30/12/2004

FISPQ Nº: 311

Página: 1/3

1 – Identificação do Produto e da Empresa

FORNECEDOR

Deg – Importação de Produtos Químicos
Rua Jurupari, 775/779/803 – Jd. Oriental
São Paulo – SP – CEP 04348-070
www.deg.com.br – deg@deg.com.br

Substância: Paracetamol

CAS: 103-90-2

2 – Composição e Informações sobre os Ingredientes

| | |
|---------------|------------------------------|
| Componente: | 4-acetamidofenol (98 %) |
| Nome químico: | 4-acetamidofenol |
| Sinônimos: | N-(4-Hidroxifenil) acetamida |
| Fórmula: | N/D |
| CAS: | 103-90 -2 |

3 – Identificação de Perigos

Produto causa irritação cutânea, ocular, respiratória e das membranas mucosas

8 – Controle de Exposição e Proteção Individual

| | |
|------------------------|--------------------|
| Luvas protetoras: | Recomendável |
| Proteção respiratória: | Máscara adequada |
| Proteção dos olhos: | Óculos de proteção |
| Ventilação: | N/D |

9 – Propriedades Físico-Químicas

| | |
|-----------------------|-------------------|
| Descrição: | Sólido branco |
| Solubilidade: | Solúvel em etanol |
| Odor: | Inodoro |
| Temperatura de fusão: | 169 – 170,5° C |
| Ponto de fulgor: | N/D |
| pH: | N/D |
| Peso molecular: | N/D |

10 – Estabilidade e Reatividade

| | |
|-------------------------------------|---|
| Condições a evitar: | N/D |
| Incompatibilidade: | Agentes oxidantes |
| Produtos perigosos de decomposição: | Na decomposição do produto há formação de vapores tóxicos de monóxido de carbono, dióxido de carbono e óxidos de nitrogênio |

11 – Informações Toxicológicas

| | |
|---|------------------|
| Informações sobre toxicidade aguda: | |
| DL ₅₀ (oral rato): | 1944 mg/kg |
| DL ₅₀ (intraperitoneal ratos): | 1205 mg/kg |
| DL ₅₀ (oral camundongo): | 338 mg/kg |
| DL ₅₀ (intraperitoneal camundongos): | 367 mg/kg |
| DL ₅₀ (subcutânea camundongo): | 310 mg/kg |
| Inalação: | Ocorre irritação |
| Pele: | Ocorre irritação |
| Olhos: | Ocorre irritação |
| Ingestão: | Ocorre irritação |



Obrigada!

cunha_ph@hotmail.com