

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Vitor Gitti

**ENCEFALOPATIA TÓXICA E A SUA RELAÇÃO COM A
INALAÇÃO DE SOLVENTES ORGÂNICOS**

São Paulo

2023

ENCEFALOPATIA TÓXICA E A SUA RELAÇÃO COM A INALAÇÃO DE SOLVENTES ORGÂNICOS

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de
Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado
pela Professora. PhD. Sandra
Castro Poppe, como requisito
parcial para obtenção de título de
biomédico.**

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Gitti, Vitor

Encefalopatia tóxica e sua relação com a inalação de solventes orgânicos / Vitor Gitti. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.
61 p.

Orientação de Sandra Castro Poppe.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Compostos orgânicos 2. Encefalopatias 3. Espécies reativas de oxigênio 4. Estresse oxidativo I. Poppe, Sandra Castro II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus e ao meu Senhor e Salvador Jesus Cristo, por ter me salvado e me chamado para sua graça, onde sua imensa misericórdia é renovada em mim todos os dias. Por Ele não ter olhada as minhas faltas e nem minhas fraquezas e me conceder se eu for firme e fiel até o fim a coroa da vida eterna. Pela família que Ele tem me dado e as pessoas que têm colocado na minha vida, pela saúde, o pão de cada dia que nunca tem faltado e pela condição, que não é minha mas sim Dele, de realizar este trabalho.

Agradeço aos meus pais, Glaucia e Adriano, por sempre terem cuidado e zelado por mim, pela paciência que tiveram comigo durante todo o curso, pelo bom conselho que nunca lhes faltou, pelo amor e carinho que nunca deixaram de demonstrar e pela correção que sempre veio na hora certa, a qual sempre teve o objetivo de fazer com que eu cresça como pessoa. Ao meu irmão Vinícius, pela preocupação que tem comigo, por ser meu companheiro e sempre ter lutado pela nossa amizade. E agradeço a minha namorada, por ter me ajudado muito nesta reta final.

Agradeço também ao Centro Universitário São Camilo e a minha orientadora Profa. PhD. Sandra Castro Poppe, por ter aceitado participar desta jornada comigo, e pela dedicação em me orientar da melhor maneira possível.

RESUMO

Atualmente, não é novidade que a exposição ocupacional à solventes orgânicos traz consequências para a saúde populacional. Entretanto, há a ocorrência de uma consequência pouco conhecida, a encefalopatia tóxica. Com isso em mente, este trabalho procura evidenciar estudos que permitem a compreensão da patogênese desta doença. Sendo assim, foi abordado o funcionamento da comunicação neural no sistema nervoso central, e constatado o que leva o cérebro a ser um constante alvo das moléculas de solventes orgânicos. Deste modo, uma relação entre a encefalopatia tóxica e a hepática foi estabelecida pela alteração de vias metabólicas causadas quando moléculas de solventes orgânicos entram em contato com o tecido hepático. Desta forma, o aumento do estresse oxidativo (o maior auxiliador dos sintomas da doença) no tecido cerebral pode acontecer com: o aumento da amônia no parenquema cerebral (devido a lesão hepática), e pela disfunção dos sistemas antioxidantes do organismo, quando em situação de intoxicação por esses solventes. Através destes estudos, também foi possível compreender quais são os metabólitos ativos dos solventes orgânicos mais relacionados com a neurodegeneração, além do mal funcionamento do fígado. Contudo, uma maior compilação de estudos neste tema sempre é importante para se compreender melhor como os solventes orgânicos inalados podem auxiliar no aparecimento desta patologia.

Palavras-chave: Encefalopatia tóxica. Estresse oxidativo. Espécie reativa de oxigênio. Solventes orgânicos.

ABSTRACT

Currently, it is nothing new that occupational exposure to organic solvents has consequences for population health. However, there is the occurrence of a little-known consequence, the toxic encephalopathy. With this in mind, this work seeks to point studies that allow us to understand the pathogenesis of this disease. Therefore, the functioning of neural communication in the central nervous system was addressed, and it was established what leads the brain to be a constant target of organic solvent molecules. Thus, a connection between toxic and hepatic encephalopathy were established by the alteration of metabolic pathways, caused when organic solvent molecules come into contact with liver tissue. In this way, so, the increase in oxidative stress (the biggest influencer on the symptoms of the disease) in the brain tissue, can happen with the increase in ammonia in the brain parenchyma (due to liver damage), and the dysfunction of the body's antioxidant systems, when in a situation of intoxication by these solvents. Through these studies, it was also possible to understand which are the active metabolites of organic solvents most related to neurodegeneration, in addition to liver malfunction. Nevertheless, a bigger compilation of studies on this topic is always important to understand how inhaled organic solvent can help in the onset of this pathology.

Keywords: Toxic encephalopathy. Oxidative stress. Reactive oxygen species. Organic solvents.

Sumário

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
Sumário.....	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos gerais.....	11
2.1 Objetivos específicos	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. DESENVOLVIMENTO	13
4. 1 Comunicação neuronal.....	13
4. 2 Encefalopatia tóxica	17
4. 2. 1 Encefalopatia Hepática	24
4. 3 Espécies reativas de oxigênio	26
4. 3. 1 Radical superóxido	26
4. 3. 2 Peróxido de hidrogênio	29
4. 3. 3 Radical hidroxila	30
4. 4 Antioxidantes.....	31
4. 4. 1 Sistema enzimático	31
4. 4. 2 Sistema não-enzimático	33
4. 5 Solventes orgânicos	36
4. 5. 1 Hidrocarbonetos alifáticos	37
4. 5. 1. 1 Tetracloreto de carbono	38
4. 5. 1. 2 Hexano	39
4. 5. 2 Hidrocarbonetos aromáticos	40
4. 5. 2. 1 Benzeno	41
4. 5. 2. 2 Tolueno	44
4. 5. 2. 3 Xileno	47
4. 5. 3 Álcoois	50
4. 5. 3. 1 Metanol	50
4. 5. 3. 2 Etilenoglicol	52

5. CONCLUSÃO.....	58
6. REFERÊNCIAS.....	58

1. INTRODUÇÃO

Não é novidade que a poluição causada pela humanidade cedo ou tarde traria consequências para a saúde pública em geral. Solvente orgânico é uma designação comum para um grande grupo de mais de 200 compostos químicos cujas moléculas podem fazer parte da composição de tintas, vernizes, adesivos, colas, desengordurantes, produtos de limpeza, corantes, tintas de impressão, plásticos, produtos agrícolas e farmacêuticos. O uso incessante desses solventes nas indústrias seja na fabricação de produtos como na limpeza das mesmas, a queima de plásticos e a constante queima de petróleo contribuíram e muito para aumentar as concentrações destes compostos orgânicos não só nos ambientes de trabalho, mas também na atmosfera (SAINIO, 2015).

Atualmente milhões de trabalhadores são regularmente expostos de maneira ocupacional aos solventes orgânicos que são considerados neurotóxicos para o organismo. Assim, grandes grupos de trabalhadores em uma grande variedade de profissões estão diariamente ou pelo menos com certa frequência em contato com esses solventes orgânicos (SAINIO, 2015).

O Sistema Nervoso Central (SNC) é muito sensível a danos por intoxicações causados pela inalação de agentes químicos. A formação de espécies reativas de oxigênio auxiliada pelo contato de moléculas de solventes orgânicos com tecidos cerebrais ajuda nas lesões à Barreira Hematoencefálica, o que prejudica o parênquima cerebral, o que pode auxiliar no aparecimento da encefalopatia. (SOUZA, 2016).

A encefalopatia é o nome utilizado para caracterizar qualquer doença difusa cerebral com alteração da sua estrutura ou de sua função. A etiologia da doença de base é diversa como: doenças isquêmicas, hipertensivas, mitocondriais, metabólico-sistêmicas (hepatopatias e nefropatias), intoxicações exógenas, traumas, neoplasias e infecções. Uma das mais comuns é a encefalopatia tóxica, pois a elevada taxa metabólica do sistema nervoso central auxilia na maior suscetibilidade do cérebro aos danos ajudados por agentes tóxicos (DAMIANI, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Analisar a influência da exposição inalatória de solventes orgânicos na etiologia da encefalopatia tóxica e o papel de espécies reativas de oxigênio acumulados no tecido cerebral no processo.

2.1 Objetivos específicos

Realizar levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas.

Pesquisar informações sobre como os solventes orgânicos inalados de forma ocupacional, podem auxiliar no aparecimento de encefalopatia tóxica.

Abordar com ênfase a interação entre os solventes orgânicos com os neurônios cerebrais, a neurodegeneração, a sua relação com o estresse oxidativo e as características da encefalopatia tóxica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

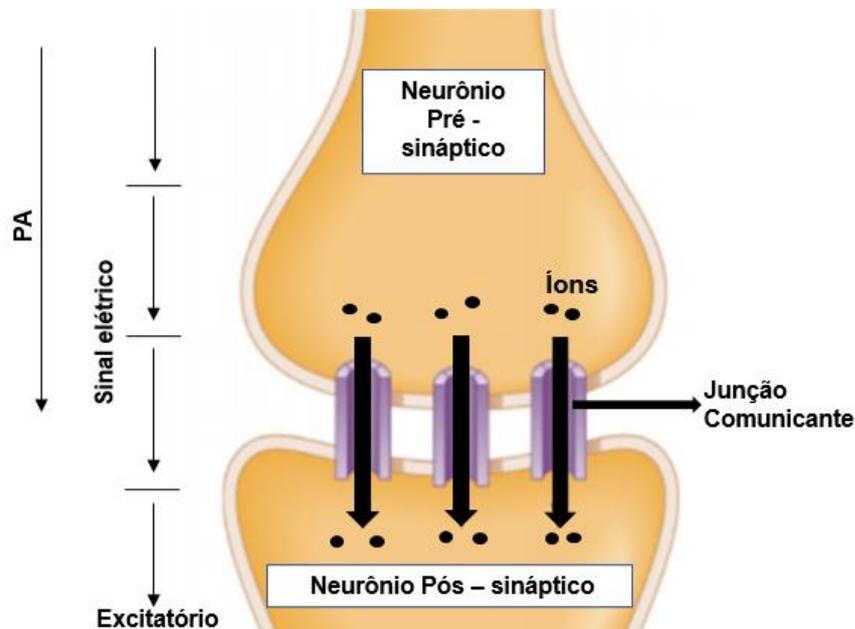
Para desenvolvimento do trabalho aqui presente foi realizado pesquisa literária de artigos científicos em português e inglês localizados por meio da plataforma PUBMED e SCIELO com publicação entre 1996 e 2022, utilizando as palavras chaves “Encefalopatia tóxica, estresse oxidativo, espécie reativa de oxigênio, solvente orgânico” com análise crítica e verificação de veracidade de informações de forma comparativa. Além da utilização como base literária o livro do autor Lehninger, Princípios de Anatomia e Fisiologia ed 14 e Princípios de Bioquímica de Lehninger ed 5 respectivamente.

4. DESENVOLVIMENTO

4. 1 Comunicação neuronal

A comunicação entre os neurônios acontece através dos processos de sinapse elétrica e química. Portanto, a sinapse elétrica apresenta comunicação rápida e sempre excitatória que dispensa mediadores químicos. A neurotransmissão desta é estabelecida através da passagem direta de íons por meio das junções abertas ou comunicantes (NISHIDA, 2012) (Figura 1).

Figura 1 – Sinapse Elétrica

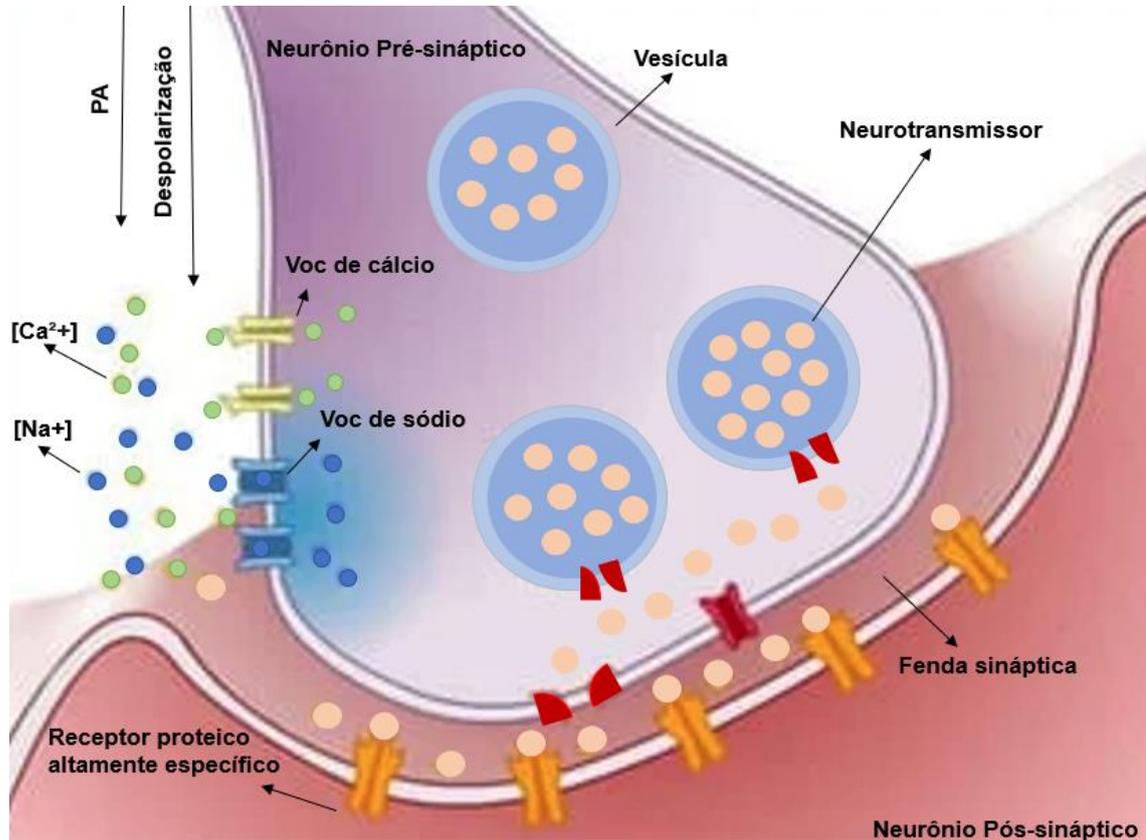


Fonte: Adaptado de LEITE, L. *Sinalização Celular*.

De acordo com a sinapse química, -processo de comunicação entre neurônios por meio de neurotransmissores (NTO), os neurotransmissores são sintetizados nos neurônios e armazenados dentro de vesículas que estão localizadas no terminal axônico, estes são liberados por meio de exocitose, sendo direcionados à fenda sináptica (local entre os neurônios pré e pós-sináptico). A interação dos NT's com o neurônio pós-sináptico é realizada com auxílio de receptores proteicos altamente específicos. Deste modo, esse processo é auxiliado por meio de conduções de estímulos nervosos excitatórios, onde ocorre a despolarização da membrana plasmática pela abertura de diversos canais de sódio (Na^+) e influxo destes íons, dando assim início ao potencial de ação (PA) que é propagado através do axônio.

Com a chegada do PA no terminal sináptico os canais de cálcio (Ca^{2+}) voltagem dependentes são abertos e ocorre a difusão de cálcio para o interior do terminal, estimulando a exocitose dos NT's para à fenda sináptica (Figura 2) (NISHIDA, 2012).

Figura 2 – Sinapse Química

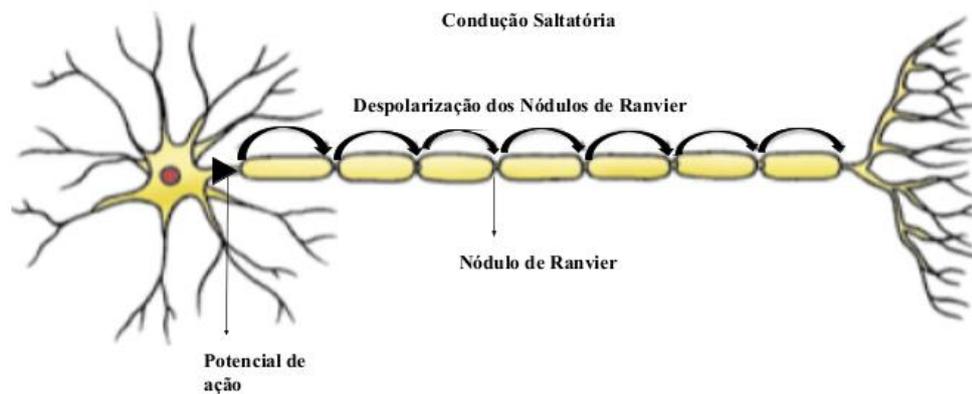


Fonte: Adaptado de PARTHASARATHY, R. *Neurotransmitters and its mechanism of action*, 2011.

O potencial de ação (PA) é a alteração súbita, e transitória do potencial de repouso da membrana e tem origem no cone do axônio, quando a alteração de potencial de membrana alcança o limiar de excitabilidade. Em axônios mielinizados a condução do PA ocorre de maneira saltatória, pois nesses axônios a bainha de mielina, que serve como um isolante elétrico, é interrompida em intervalos regulares ao longo do mesmo, onde a membrana deste axônio ficará em contato direto com o meio extracelular. Esses intervalos na bainha de mielina são chamados de nódulos de Ranvier, onde existem uma grande concentração de canais iônicos de sódio. Quando atingido o limiar de membrana, o influxo de sódio através destes canais auxilia a despolarização da membrana plasmática nestas regiões, e em seguinte na geração do potencial de ação. Entretanto o PA gerado nestes nodos não pode seguir em frente

através da próxima região da membrana plasmática, que está revestida com bainha de mielina, fazendo assim com que haja a impressão de que ele salte de um nodo para o outro ao longo do axônio mielinizado (Figura 3) (KUEGER-BECK, 2011).

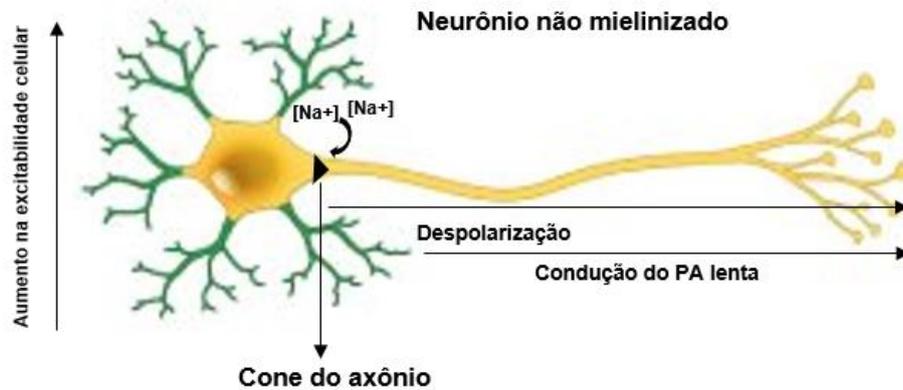
Figura 3 – Condução Saltatória



Fonte: Adaptado de BARDINE, R. *Como funciona o impulso nervoso*.

As regiões intermodais (regiões entre os nodos de Ranvier revestidas com bainha de mielina) sofrem potencial eletrotônico, desde que atingido o limiar de membrana para abrir canais dependentes de voltagem, o início do potencial de ação no Nódulo de Ranvier seguinte poderá ocorrer. Os canais iônicos ativados no potencial eletrotônico podem ser passivos, quimiodependentes, ou, como nos receptores, sensíveis tanto a elementos químicos, como a agentes físicos. Já em axônios não mielinizados, o potencial de ação tem origem no cone do axônio, que com o auxílio de um aumento na excitabilidade celular, sua membrana plasmática sofrerá despolarização, auxiliando no influxo de sódio que exultará no disparo do potencial de ação, o qual será conduzido por toda a extensão do axônio não mielinizado (Figura 4) (KUEGER-BECK, 2011).

Figura 4 – Condução do PA em axônio não mielinizado



Fonte: Adaptado de DO CARMO, L. L. *Potencial de ação*, 2023.

Sendo assim, a função da mielina é servir como um isolante elétrico, que auxiliará no aumento da velocidade da condução nervosa. Em axônios não mielinizados, a condução do PA é lenta, pela falta de isolamento elétrico, com a onda de despolarização sendo representada pelo disparo do potencial de ação ao longo de todo o axônio (KUEGER-BECK, 2011).

Tendo isto em vista, moléculas provenientes de solventes orgânicos podem auxiliar no mal funcionamento da comunicação neuronal, o qual acredita-se que as sinapses químicas são as mais afetadas em casos de neurotoxicidade. A ação neurotóxica destas moléculas sobre a sinapse química está muito relacionada com a geração de espécies reativas de oxigênio, a qual é auxiliada pela intoxicação por solventes orgânicos, danificando estruturas neuronais e auxiliando no aparecimento de encefalopatia tóxica.

4. 2 Encefalopatia tóxica

Encefalopatia tóxica consiste em um conjunto de disfunções no sistema nervoso central decorrentes da ação tóxica e cumulativa de compostos orgânicos sobre os neurônios. Essas disfunções estão relacionadas principalmente à matéria branca do cérebro por ter grande quantidade de axônios mielinizados apresentar maior conteúdo lipídico do que a matéria cinzenta que tem maior densidade de corpos celulares. Por serem altamente lipossolúveis os solventes orgânicos apresentam maior afinidade aos axônios mielinizados, devido a bainha de mielina ser altamente enriquecida com o ácido docosaexaenóico (DHA) (C22:6 n-3), o qual seria um ácido graxo essencial de cadeia longa e poli-insaturado da família dos ômega 3. Sobretudo, 30% dos ácidos graxos que compõem os fosfolípidios, principalmente a fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina que enriquecem o tecido neural do cérebro, são DHA (ALMEIDA, 2009).

O ácido eicosapentaenoico (EPA) (C20:5 n-3), que também é um ácido graxo essencial de cadeia longa, e poli-insaturado da família dos ômega 3 também está muito presente no SNC. Esses dois ácidos graxos (DHA e EPA) são os mais presentes na matéria branca do cérebro. A característica dos solventes orgânicos de serem tão lipossolúveis mostra o porquê destes compostos serem acumulados especificamente neste tecido. Isso se dá, pela facilidade de absorção pela bainha de mielina que é constituída em sua maioria destes ácidos graxos. (ALMEIDA, 2009).

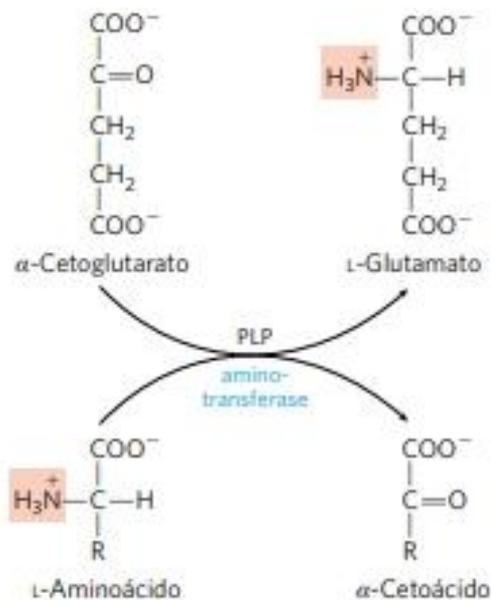
A ação tóxica e o acúmulo dos compostos orgânicos sobre os neurônios podem auxiliar nos casos de desmielinização, ou seja, processos deletérios na mielina dos axônios neuronais. A diminuição da mielina juntamente com a redução do fluxo sanguíneo cerebral e a formação de lesões isquêmicas no cérebro (que podem acontecer em casos de encefalopatia tóxica) auxiliam no aparecimento dos sintomas mais comuns da doença, que são: diminuição da velocidade de processamento de informações, déficit de memória, dificuldade no aprendizado, diminuição das funções psicomotoras, distúrbios de sono, perda da sincronia cerebral e dificuldade na tomada de decisões, o que pode estar correlacionado com desregulações emocionais, tomadas impulsivas de decisão e distúrbios comportamentais (SOUZA, 2016)

Acredita-se que a ação neurotóxica dos compostos químicos sobre a bainha de mielina seja auxiliada por seus metabólitos ativos, como por exemplo: 2,5-hexanodiona e o 2,5hexanodiol, que podem ajudar em acúmulo de neurofilamentos na parte distal de fibras nervosas centrais e periféricas. Tem-se como pressuposto que a formação desta massa de filamentos auxilia na alteração da condução do impulso nervoso, uma vez que moléculas de solventes orgânicos entram em contato com o axônio, esse acúmulo de neurofilamentos acontece, através da inibição de enzimas que podem resultar em uma menor produção energética axonal, da formação de pirrol em proteínas do citoesqueleto do axônio (pois pode ocorrer reação entre os metabólitos tóxicos destes solventes com os grupos aminas presentes nas proteínas), na neutralização da carga positiva de proteínas dos neurofilamentos, entre outros (VIANA, 2005).

A amônia deve ser vista como uma substância neurotóxica, pois auxilia nas alterações em astrócitos e na indução da neuroinflamação. Seu papel na encefalopatia tóxica como em outras encefalopatias é essencial, tendo diferentes processos metabólicos no chamado “metabolismo interórgão da amônia”. Além de tudo, existe uma enzima que auxilia no metabolismo da amônia: a glutamino-sintetase (GS), que ajuda na transformação da amônia e do glutamato em glutamina, utilizando uma molécula de ATP. Por outro lado, a glutaminase é outra enzima que pode colaborar para a reação inversa, auxiliando na transformação de glutamina em glutamato e amônia. A glutamina é um aminoácido não essencial abundante em proteínas, que corresponde a 50% da quantidade total de aminoácidos do corpo humano, servindo tanto para doar nitrogênio, como recebê-lo novamente (STRAUSS, 2011).

O metabolismo dos aminoácidos é extremamente importante para entender o principal motivo da amônia ser tão importante para as encefalopatias. Isso ocorre pois no fígado acontece a remoção do grupo amino dos aminoácidos, sendo essa a primeira parte de seu metabolismo. Esta remoção é auxiliada pela catalisação das enzimas aminotransferases ou transaminases utilizando a coenzima piridoxal fosfato (PLP). O grupo amino será então transferido do aminoácido para o α -cetoglutarato, auxiliando na formação de um α -cetoácido e glutamato (Figura 5) (NELSON, 2011).

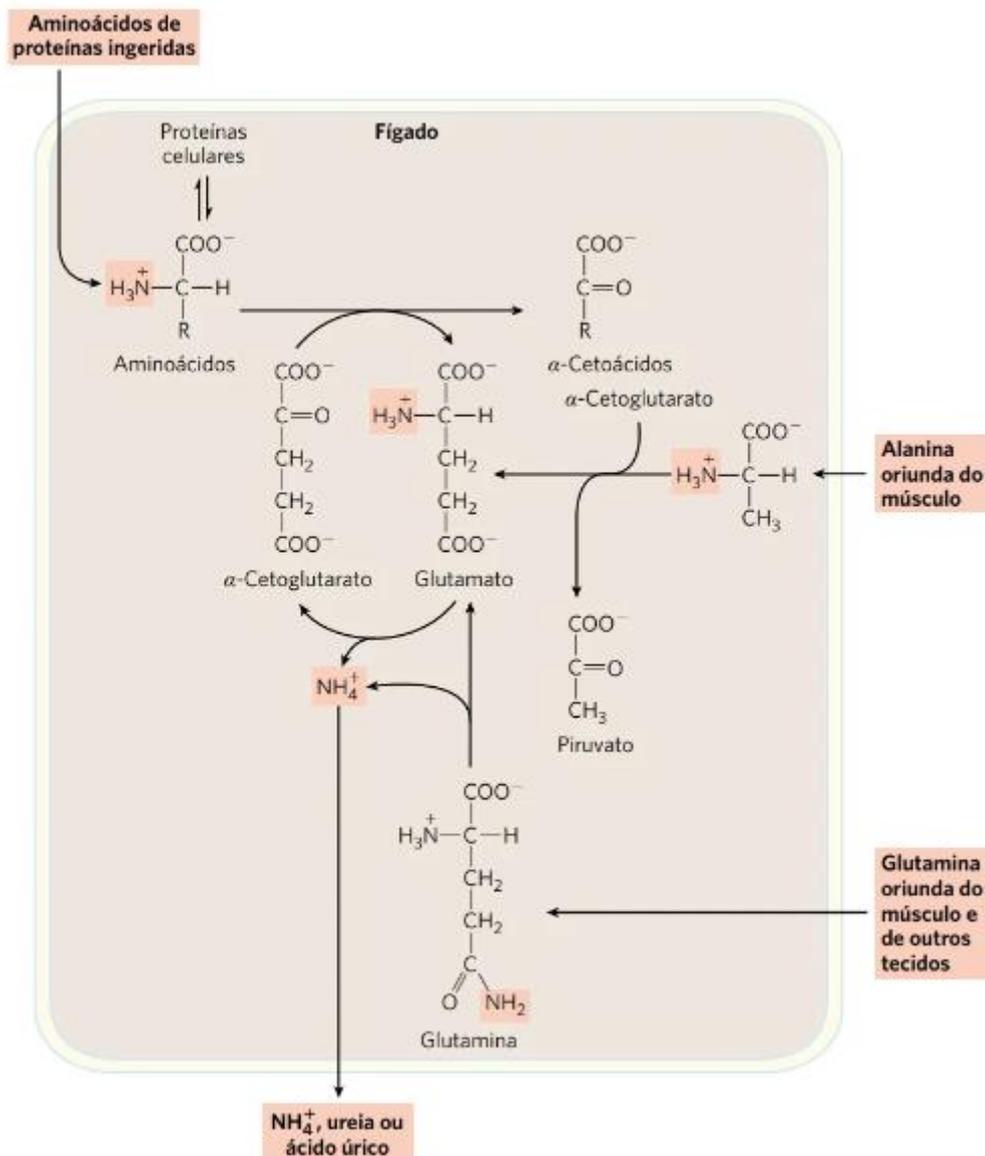
Figura 5 – Transaminação. Em muitas reações de aminotransferases, o α -cetoglutarato ajuda como acceptor do grupo amina. Todas as aminotransferases necessitam da ajuda do piridoxal-fosfato (PLP) como cofator.



Fonte: NELSON, D. L. *et al* Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011.

A oxidação do glutamato é auxiliada pela nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺), ou pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP⁺) numa reação que é auxiliada por uma catalisação da enzima glutamato-desidrogenase, formando uma amina. A hidrólise posterior da amina auxilia na regeneração do α -cetoglutarato e assim libera amônia (NH₄⁺) (Figura 6) (NELSON, 2011).

Figura 6 – Formação da amônia. Visão geral do catabolismo dos grupos amina (sombreados) no fígado de vertebrados. O excesso de NH₄ é excretado como amônia ureia ou ácido úrico.

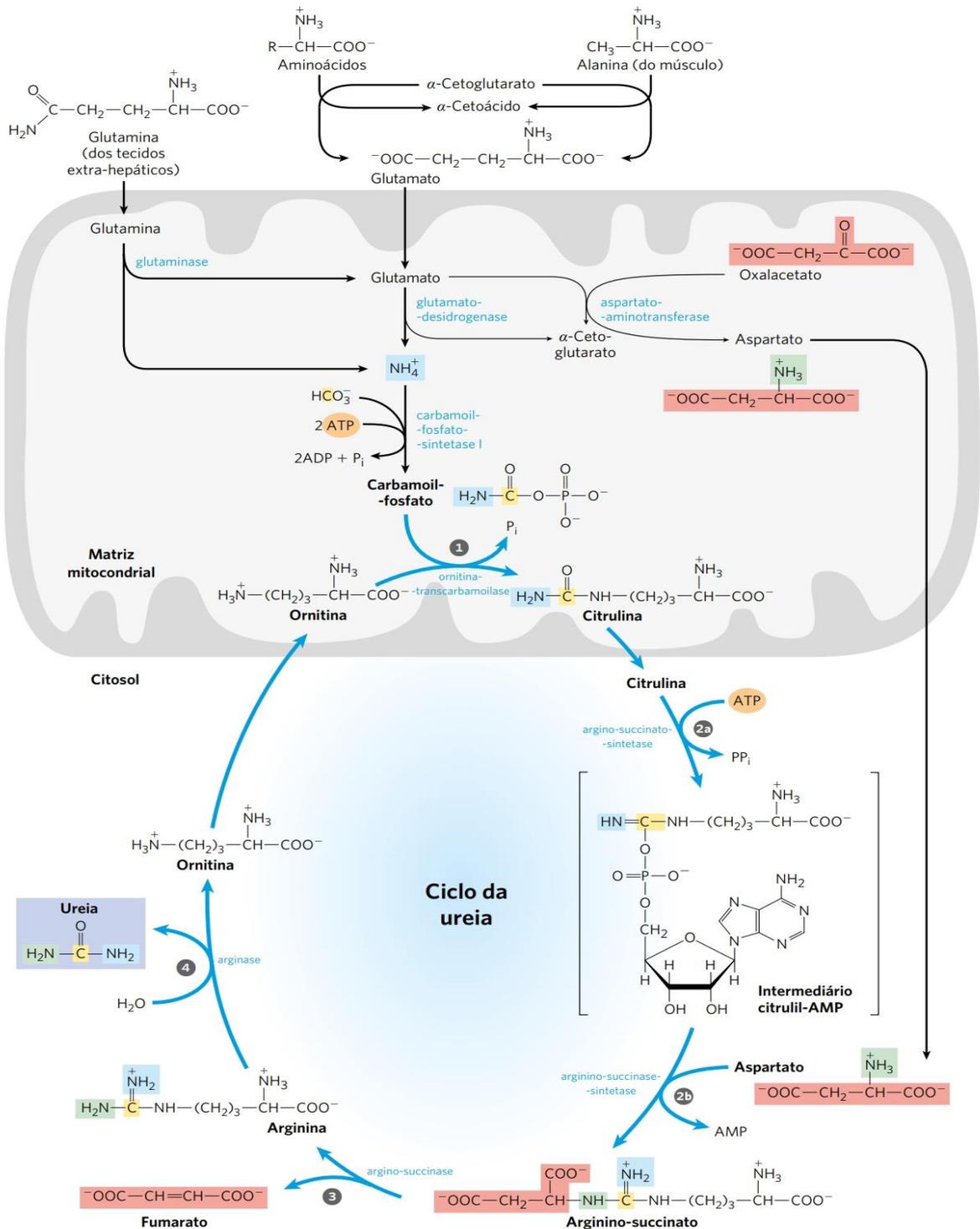


Fonte: NELSON, D. L. *et al*/Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011.

Devido a amônia ser classificada como uma substância neurotóxica, a mesma deve ser excretada no organismo, isso acontece no ciclo da uréia. Quando o nitrogênio não é reciclado na síntese de aminoácidos ou de ácidos nucleicos, ele é depositado nas mitocôndrias das células do fígado na forma de amônia, onde será convertido em uréia através do auxílio do ciclo da uréia. Sendo assim qualquer NH_4^+ que for inserido nas células hepáticas, será imediatamente ligado ao bicarbonato com o auxílio da enzima carbamoyl-fosfato-sintetase, que com o gasto de uma molécula de ATP auxiliará na conversão do NH_4^+ em carbamoyl-fosfato. Em seguida, a amônia agirá

como nucleófilo interagindo com a carbonila do bicarbonato ativado, em uma substituição nucleofílica acílica, sendo o fosfato o grupo que é retirado formando assim carbamato. Por fim, o carbamato é ativado numa nova substituição nucleofílica com o ATP, formando carbamoil-fosfato e ADP. O carbamoil-fosfato ajuda auxiliando na doação de carbamato, entrando assim no ciclo da uréia (Figura 7) (NELSON, 2011).

Figura 7 – Ciclo da uréia. As enzimas que catalisam os grupos aminas estão distribuídas entre a matriz mitocondrial e o citosol. Um grupo amina entra no ciclo da ureia como carbamoil-fosfato, formado na matriz; o outro entra como aspartato, produzido na matriz com o auxílio da transaminação entre oxalacetato e glutamato, catalisada com a ajuda da aspartato—aminotransferase.



Fonte: NELSON, D. L. *et al* Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011.

O ciclo da uréia possui quatro etapas enzimáticas. Na primeira delas, o carbamoil-fosfato sofre uma transferência de seu grupo carbamoil para a ornitina, formando a citrulina que auxilia na liberação de fosfato. Esta reação ocorre pelo auxílio

de um mecanismo de substituição nucleofílica, onde o oxigênio carboxílico da ornitina age como nucleófilo interagindo com a carbonila do carbamoil-fosfato. Essa reação é catalisada com o auxílio da enzima ornitina-transcarbamoilase, e a citrulina produzida é levada da mitocôndria para o citosol (NELSON, 2011).

Na segunda etapa do ciclo da uréia, ocorre uma condensação entre o grupo amino do aspartato e o carbamoil da citrulina, o que auxiliará na formação de argininosuccinato. Esta reação é catalisada com a ajuda da enzima arginino-succinato-sintetase. O aspartato é proveniente do oxaloacetato do ciclo do ácido cítrico. Sendo assim, o oxaloacetato sofre transaminação juntamente ao glutamato com o auxílio da PLP, formando então, aspartato e α -cetogluturato. Dessa forma, a citrulina é ativada interagindo com o fósforo- α do ATP, o que auxiliará na formação de citrulil-AMP e pirofosfato. O grupo amino do aspartato entrará então em contato com o carbono da imina da citrulil-AMP, ajudando assim na formação da arginino-succinato (NELSON, 2011).

Na terceira etapa do ciclo da uréia, a enzima arginino-succinase auxiliará na quebra da molécula de arginino-succinato, ajudando assim na formação da arginina e fumarato. Este fumarato é levado de volta ao ciclo do ácido cítrico na mitocôndria (NELSON, 2011).

Na quarta etapa do ciclo da uréia, a arginina é clivada (hidrolisada) com a ajuda da enzima arginase, produzindo uréia e ornitina. A ornitina será levada para a mitocôndria para reiniciar o ciclo, enquanto a uréia será excretada (NELSON, 2011). Dessa forma, entende-se que as alterações metabólicas, principalmente no metabolismo da amônia, estão extremamente relacionadas não só com a encefalopatia tóxica, mas também com a encefalopatia hepática.

4. 2. 1 Encefalopatia Hepática

O fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo da amônia, como já explicado anteriormente, já que as proteínas da dieta são carregadas até ele para serem metabolizadas, sendo de 100 gramas ao dia a quantidade necessária para suprir as necessidades de nitrogênio. O excesso proteico precisa ser convertido em formas não tóxicas a serem eliminadas, onde os hepatócitos periportais (hepatócitos dos ácidos hepáticos, que são os primeiros a receber o sangue rico em oxigênio, insulina e glucagon), e perivenosos (situados em volta da veia central, e que recebem menor concentração de oxigênio, insulina e glucagon, onde o sangue é rico em dejetos metabólicos) estão relacionados. Os hepatócitos periportais por serem providos de arsenal enzimático, auxiliam na conversão de amônia em ureia, através do ciclo de Krebs. Já os hepatócitos perivenosos são bem menos numerosos do que os periportais e não apresentam o mesmo conteúdo enzimático. Todavia, a amônia que escapa de ser detoxificada nos hepatócitos periportais pode ser nos perivenosos (STRAUSS, 2011).

A encefalopatia hepática é uma complicação frequente nos hepatopatas e, em muitos casos, está ligada com a encefalopatia tóxica, devido as consequências que suas alterações metabólicas causam no parênquima cerebral. A causa desta doença é auxiliada pela incapacidade do fígado de metabolizar substâncias que poderão atingir o cérebro e causar lesão ao parênquima. A amônia continua sendo o principal fator que auxilia na sua patogênese, e seu alvo mais comum é o astrócito, já que nos astrócitos o glutamato é convertido em glutamina, porém se uma molécula de amônia for incorporada à glutamina, ela irá auxiliar na conversão desta glutamina novamente para glutamato. Sendo assim, o excesso de amônia pode afetar diretamente as sinapses glutamatérgicas (DAMIANI, 2013), o que corrobora para o aparecimento dos sintomas não só da encefalopatia hepática, como também da tóxica.

A carência de zinco, cofator necessário que auxilia às enzimas do ciclo da uréia, é outra causa de alteração metabólica que pode influenciar o excesso de amônia no organismo. O zinco também está relacionado com a regulação da expressão de: metalotioneína, com a atividade da enzima superóxido dismutase e a proteção de grupamentos sulfidrila, o qual derivam de proteínas de membranas celulares, por antagonismo com metais pró-oxidantes como cobre e ferro. Dessa forma, o zinco

apresenta uma ação antioxidante indireta sendo considerado um antagonista à formação de radicais livres (DONANGELO, 2003). É fácil imaginar uma relação com a carência de zinco à uma intoxicação com solventes orgânicos, porém, isso ainda não foi elucidado.

O manganês quando acumulado nos gânglios da base do cérebro, está relacionado com a inibição dos neurotransmissores, por também apresentar toxicidade para os astrócitos. Sendo assim, no modelo atual, a amônia, a carência de zinco, o manganês e outros fatores desencadeantes, auxiliam no aparecimento de diversos sintomas atribuídos à encefalopatia hepática, que são: confusão mental, tremores nas mãos, mudanças nos padrões de sono, déficit de memória, entre outros (STRAUSS, 2011).

Todavia, sabe-se que moléculas provenientes de solventes orgânicos podem auxiliar no mal funcionamento do fígado, por afetarem rotas metabólicas específicas, ajudando na alteração da organização metabólica, e causando lesão por colaborarem também na produção de uma deficiência de enzimas, ou cofatores, o que pode diminuir sua atividade metabólica e reduzir sua capacidade em ajudar na detoxificação da amônia. Quando o excesso de amônia entra em contato com tecidos cerebrais, um aumento nas espécies reativas de oxigênio pode ser observado, pois a amônia auxilia na liberação de espécies reativas de oxigênio pela sua atuação sobre os neutrófilos, corroborando na sua disfunção, que está ligada também à edema astrocitário e neuronal, auxiliando assim não só no aparecimento dos sintomas da encefalopatia tóxica, mas também no aparecimento de outras encefalopatias, como hepática por exemplo (STRAUSS, 2011).

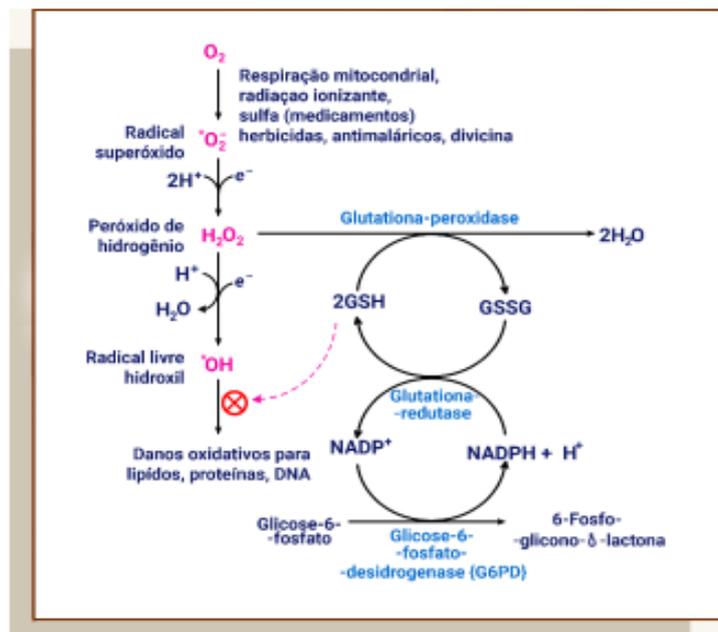
4. 3 Espécies reativas de oxigênio

Espécies reativas de oxigênio (EROs), são formas reduzidas do oxigênio, sendo mais instáveis e muito mais reativas que o oxigênio molecular. Os EROs mais comuns nos sistemas biológicos são: radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^{\cdot}) (SILVA, 2010).

4. 3. 1 Radical superóxido

A formação destas espécies reativas de oxigênio acontece devido à redução de elétrons na molécula do oxigênio (Figura 8).

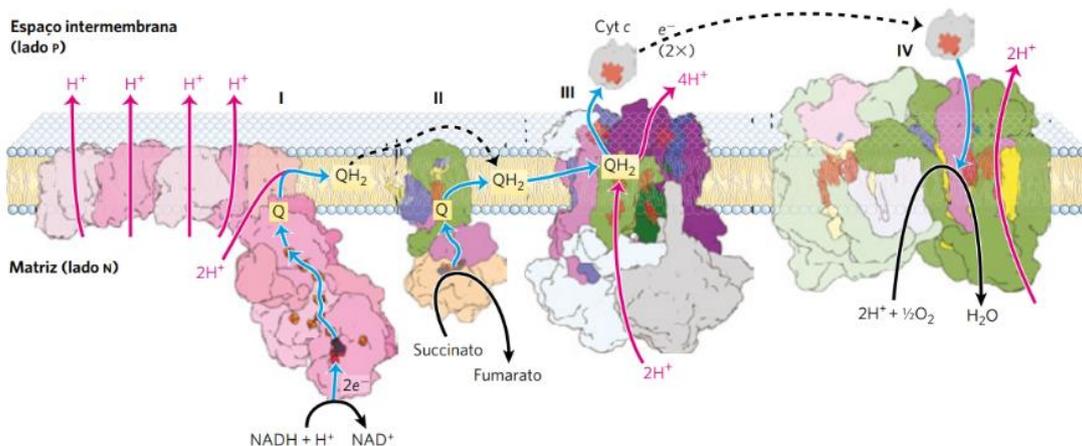
Figura 8 – Formação de Espécies Reativas de Oxigênio. A redução na molécula de oxigênio pode ser auxiliada pela respiração mitocondrial, exposição à radiação ionizante ou a medicamentos. A glutathiona peroxidase auxilia na redução do H_2O_2 . Sua ação ocorre através da utilização da glutathiona reduzida (GSH) que corrobora na transformação desses peróxidos em água. A glutathiona oxidada ou dissulfeto (GSSG) formada nesta reação é novamente transformada em GSH, com o auxílio da glutathiona redutase (GR), com transferência de elétron do NADPH. O $NADP^+$ é novamente transformado NADPH com o auxílio da enzima G6PD, que por sua vez, ajuda no aporte de hidrogênio, colaborando na proteção contra os danos oxidativos.



A redução de elétrons na molécula de oxigênio pode ser auxiliada por várias vias metabólicas:

- Cadeia respiratória da mitocôndria (Figura 9): O vazamento de elétrons que ocorre na cadeia respiratória mitocondrial auxilia na formação do radical superóxido (O_2^-) (NETO, 2012).

Figura 9 – Cadeia Respiratória da Mitocôndria. Os elétrons chegam à Q pelos complexos I e II. A Q reduzida (QH_2), serve como um carreador móvel de elétrons e prótons. Ela auxilia na entrega de elétrons ao complexo III, que, por sua vez, os passa a outro elo móvel (citocromo c) que conecta os complexos,. O complexo IV auxilia na transferência dos elétrons do citocromo c reduzido para o O_2 . O fluxo de elétrons pelos complexos I, III e IV é acompanhado por efluxo de prótons da matriz para o espaço intermembrana.



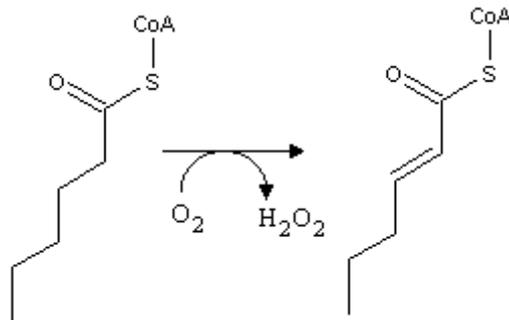
Fonte: NELSON, D. L. *et al* Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011.

4.3.2 Peróxido de hidrogênio

Dois radicais superóxidos auxiliam na formação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), assim as vias citadas anteriormente auxiliam na formação de peróxido de hidrogênio. Entretanto, há outra via que auxilia na formação deste radical:

- A dismutação do radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), por enzimas oxidases ou pela β -oxidação de ácidos graxos quando a oxidação do acil-CoA não é realizada com o auxílio da flavina adenina dinucleotídeo (FAD), mas sim com o oxigênio, resultando assim na produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Figura 11) (SILVA, [s.d.]).

Figura 11 – Formação de peróxido de hidrogênio a partir da oxidação do acil-CoA auxiliada pelo oxigênio.

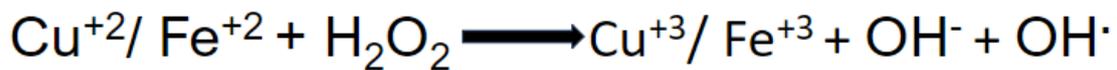


Fonte: SILVA P. *et al*, [s.d.]

4. 3. 3 Radical hidroxila

A reação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com ferro (Fe^{+2}) ou cobre (Cu^{+2}), auxilia na formação do radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$) (Figura 12).

Figura 12 - Reação de Fenton. Os íons ferro e cobre são muito ativos em reações de óxido-redução. O ciclo redox desses minerais auxilia na reação de Fenton (abaixo), a qual libera um potente radical oxidante: radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$). Porém, o ferro é o metal pesado mais abundante no organismo e está biologicamente mais capacitado para catalisar as reações de oxidação de biomoléculas.



Fonte: DONANGELO C. M, et al., 2003.

A reação do $\text{O}_2^{\cdot-}$ Com o H_2O_2 também ajuda na formação do radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$) (Figura 13).

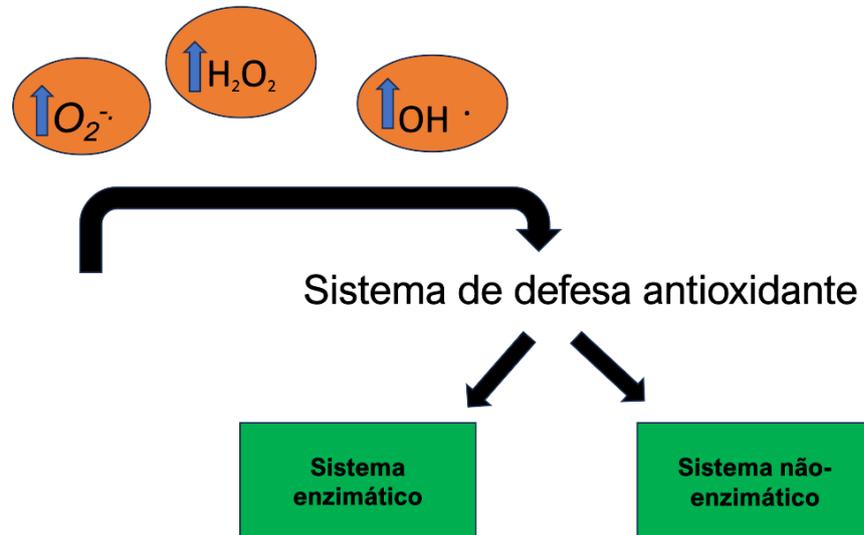
Figura 13 - Reação de Haber-Weiss



Fonte: GUARATINI, T. *et al*, 2007.

Existem substâncias antioxidantes divididas em sistemas (Figura 14) que tem o papel de diminuir ou inibir as espécies reativas de oxigênio e assim reduzir o dano que essas espécies causam nos tecidos. Elas têm a função de proteger as células contra os radicais livres que são produzidos com o auxílio das vias metabólicas e reações vistas à cima (DONANGELO, 2003).

Figura 14 – Divisão dos sistemas de defesa antioxidantes em resposta ao aumento de espécies reativas de oxigênio. Usualmente, esse sistema é dividido em enzimático e não-enzimático, e é constituído por grande variedade de substâncias antioxidantes, que podem ter origem endógena ou dietética.



Fonte: Autoria própria.

4. 4 Antioxidantes

Por definição, uma substância antioxidante é aquela que auxilia na diminuição ou inibição da oxidação mesmo presente em baixas concentrações em relação ao seu substrato. Desta forma, estes compostos ajudam a proteger os sistemas biológicos contra os efeitos deletérios dos processos da oxidação de macromoléculas, ou estruturas celulares (BULCÃO, 2008).

Frente à ação potencialmente lesiva destas substâncias reativas, torna-se vital um delicado controle de sua produção e consumo dentro das células, a atividade dos antioxidantes auxilia nesse controle, ajudando a remover as substâncias reativas (BULCÃO, 2008).

O mecanismo de ação dos antioxidantes é bem variado, desde o auxílio na remoção do oxigênio do meio, varredura de ROS, sequestro dos metais catalisadores da formação de radicais livres, aumento da geração de antioxidantes endógenos ou até na interação de mais de um mecanismo. Ainda conforme a ação sobre os radicais livres, o antioxidante pode ser denominado de *scavenger*, quando ele age auxiliando a transformar uma espécie reativa de oxigênio em outra menos reativa, ou *quencher*, quando ele auxilia na neutralização completa do radical livre com a ajuda da absorção de toda a energia de excitação (RENTZ, 2003).

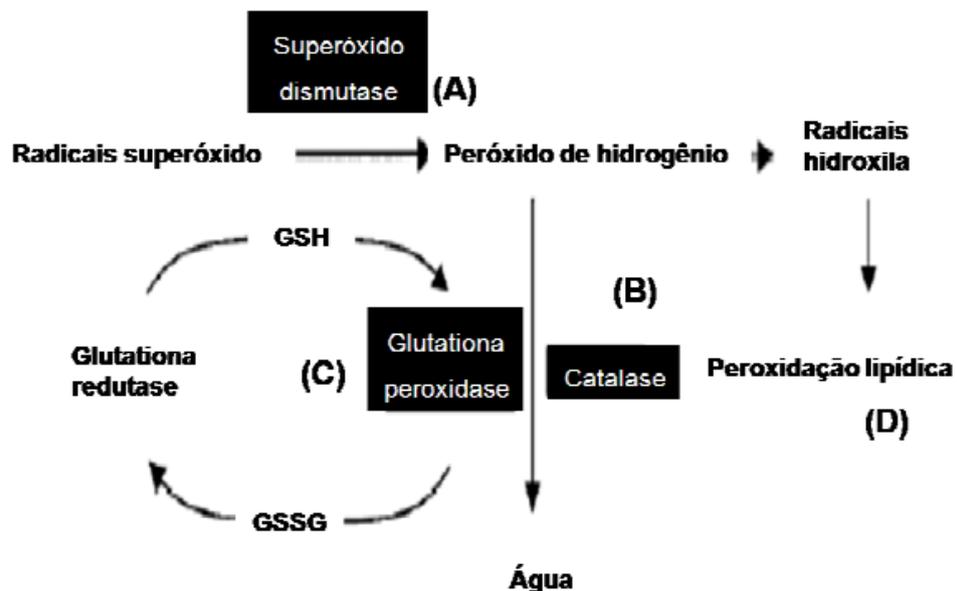
Assim, os antioxidantes são constituídos por sistemas enzimáticos como: superóxido desmutase, catalase, glutathione peroxidase e pelos sistemas não-enzimáticos, como: antioxidantes endógenos, glutathione reductase e antioxidantes exógenos, como: vitaminas A, C, E e flavonoides (BULCÃO, 2008).

4. 4. 1 Sistema enzimático

O sistema enzimático é a primeira linha de defesa antioxidante, ele inclui as enzimas: Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx). Essas enzimas auxiliam no controle ou na inibição da formação de radicais livres, envolvidos com a iniciação das reações em cadeia que culminam com a propagação e à amplificação de danos oxidativos (BREISSAN, 2010).

A SOD auxilia na transformação de dois ânions radicais superóxido em peróxido de hidrogênio (Figura 15), os deixando menos instáveis. As enzimas CAT e GPx agem com o mesmo propósito, ou seja, o de auxiliar na inibição do acúmulo de peróxido de hidrogênio. Tal ação integrada é de grande importância, uma vez que essa espécie reativa, com a ajuda das reações de Fenton e Haber-Weiss, mediante a participação dos metais ferro e cobre, culminam na geração do radical hidroxila (OH^\cdot) (Figura 15) (BRESSAN J, 2010).

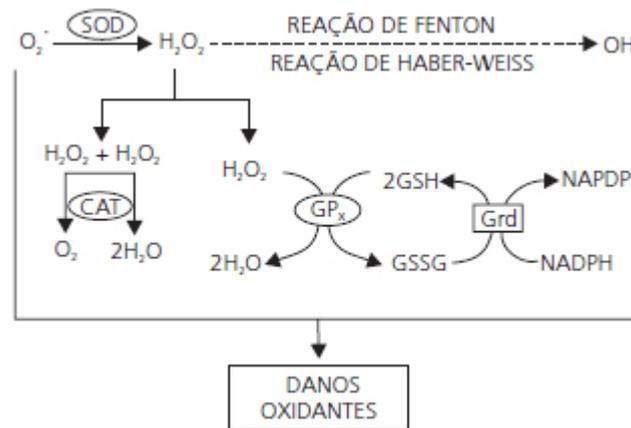
Figura 15 – Sistema antioxidante enzimático



Fonte: BULCÃO, R. P. *et al*, 2008.

A ação da glutaciona peroxidase ocorre através do auxílio na redução do H_2O_2 através da utilização da glutaciona reduzida (GSH), um tripeptídeo composto de glutamato, cisteína e glicina. Assim a GSH atua como um co-substrato, de maneira que auxilia na doação de dois hidrogênios dos seus grupamentos sulfidrilas para os peróxidos, colaborando na transformação desses peróxidos em álcool e água. A glutaciona oxidada ou dissulfeto (GSSG) formada nesta reação é novamente transformada em GSH com o auxílio da glutaciona redutase (GR), com a transferência do elétron do NADPH (Figura 16). Assim, o sistema antioxidante enzimático auxilia na diminuição da formação de espécies reativas de oxigênio (BULCÃO, 2008).

Figura 16 – Integração dos sistemas de defesa enzimático. Considerando a potencialidade do radical hidroxila, é de extrema importância um perfeito equilíbrio entre as enzimas antioxidantes, com o propósito de auxiliar na manutenção da integralidade celular.



Fonte: BRESSAN J. *et al*, 2010.

4. 4. 2 Sistema não-enzimático

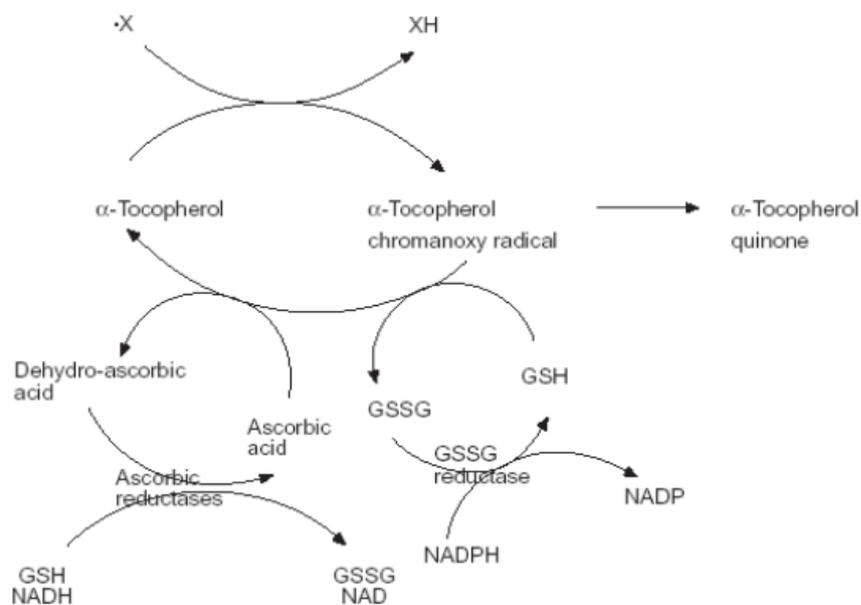
O sistema de defesa não-enzimático inclui, especialmente, os compostos antioxidantes de origem dietética, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos. O ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol e β -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respectivamente, são compostos vitamínicos potencialmente antioxidantes. Outros carotenóides sem atividade de vitamina A, como licopeno, luteína e zeaxantina, também se caracterizam como antioxidantes. Entre os minerais destacam-se o zinco, cobre, selênio e magnésio (BRESSAN, 2010).

A GSH, cujo sistema antioxidante da qual pertence foi mostrado anteriormente, é não proteico e o principal antioxidante não-enzimático endógeno. Sua função antioxidante está em ser um doador imediato de elétrons para auxiliar na neutralização do peróxido de hidrogênio (BULCÃO, 2008).

O ácido ascórbico ou vitamina C é um antioxidante que atua principalmente no plasma pela sua hidrossolubilidade, e funciona também como um doador de elétrons. Ele também auxilia na eliminação do ácido hipocloroso que é um agente conjuntamente relacionado em processos de estresse oxidativo (BULCÃO, 2008).

O alfa-tocoferol, ou vitamina E, é o maior antioxidante lipossolúvel presente em todas as membranas celulares e, portanto, auxilia na proteção contra a peroxidação lipídica. Ele ajuda na conversão de radicais hidroxila e superóxido em formas menos reativas, e pode ser regenerado com o auxílio da vitamina C e do GSH (Figura 17) (BULCÃO, 2008).

Figura 17 – Regeneração da Vitamina E (alfa-tocoferol) com o auxílio da vitamina C (ácido ascórbico) e da glutathiona reduzida (GSH). O alfa-tocoferol após ceder elétrons e auxiliar na transformação de um ERO em sua forma menos reativa, é transformado em radical alfa-tocoferol, esse radical pode novamente ser regenerado a alfa-tocoferol com o auxílio do ácido ascórbico e da glutathiona reduzida, dessa forma o ácido ascórbico é transformado em radical ascorbila que também pode ser novamente regenerado com o auxílio da glutathiona reduzida e do NADH. A glutathiona reduzida (GSH) por sua vez, após auxiliar na regeneração do alfa-tocoferol ou do ácido ascórbico é transformada em glutathiona oxidada (GSSG), onde pode ser regenerada novamente em glutathiona reduzida com o auxílio do NADPH.



Fonte: RENZ S. V. *et al*, 2003

Atuando sinergisticamente com as vitaminas C e E, estão os carotenos e as xantofilas (oxocarotenos), presentes em folhas, frutos e legumes frescos, e se concentram nas membranas celulares auxiliando na sua proteção contra a

lipoperoxidação. Os carotenoides, são conhecidos ainda pela sua eficiência em ajudar na desativação do oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) e espécies tripletes de moléculas fotossensibilizadas, além de sua habilidade em interagir com outras espécies reativas, que ajuda na formação de adutos ou carotenóides radicalares, que auxiliam na inibição de processos oxidativos (COLEPICOLO, 2007). É importante ressaltar que o estresse oxidativo pode auxiliar na alteração dos sistemas antioxidantes (BULCÃO, 2008).

Dentre as substâncias que colaboram no aparecimento de espécies reativas de oxigênio, pelas vias metabólicas acima, estão principalmente os solventes orgânicos (BULCÃO, 2008), o que explica seu envolvimento no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio quando a exposição a estes solventes acontece.

Existem algumas evidências de que solventes orgânicos, dentre eles: benzeno, tolueno, xileno e entre outros, possam auxiliar na produção de EROs, ajudando a induzir o dano celular. Já foi demonstrado o envolvimento do tolueno como colaborador da peroxidação lipídica em alvéolos pulmonares. Portanto, exposições crônicas podem auxiliar em danos permanentes ou até fatais (BULCÃO, 2008).

4. 5 Solventes orgânicos

São em sua maioria, substâncias químicas cujas propriedades físico-químicas são: lipossolubilidade, em sua maioria insolúveis em água, com alta volatilidade e muito inflamáveis, constituídos na maioria das vezes por longas cadeias de carbono. Os compostos orgânicos que apresentam maior toxicidade são apolares, e são classificados em: hidrocarbonetos aromáticos, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos halogenados, álcoois, cetonas, ésteres, éteres e entre outros. Os solventes orgânicos mais comuns são: benzeno, tolueno, hexano, heptano, metanol, etilenoglicol e tetro cloreto de carbono (SAINIO, 2015).

Por serem muito voláteis e assim lipossolúveis, os solventes orgânicos podem ser levados a tecidos ricos em lipídeos como o sistema nervoso central mais facilmente, onde auxiliam no dano a barreira hematoencefálica e conseqüentemente no parênquima cerebral, podendo ajudar no aparecimento dos sintomas da encefalopatia tóxica.

De modo geral, a principais vias de exposição aos solventes são a pulmonar, cutânea ou oral, destacando-se a pulmonar. Nesse caso, a inalação de solventes volatilizados leva-os aos alvéolos pulmonares, entrando assim em contato com o sangue, sendo absorvidos se forem lipofílicos e distribuídos pelo corpo (BRAVIN, 2020).

Os hidrocarbonetos são um grupo heterogêneo, e incluem substâncias orgânicas compostas primariamente por hidrogênio e carbono. Eles podem ser classificados como alifáticos, quando suas moléculas de carbono são arranjadas em uma cadeia linear ou ramificada (aberta), e aromáticos, quando suas cadeias de carbono são arranjadas em forma de anel (BRAUNER, 2019).

O metabolismo dos solventes orgânicos geralmente é auxiliado pelo fígado, envolvendo principalmente o citocromo P450, podendo ser excretados inalterados na urina ou através do suor. Existe uma variabilidade de características que vão de pessoa para pessoa em relação à hepatotoxicidade auxiliada por solventes. Entre os fatores que contribuem para isto, podemos citar: o tipo de solvente utilizado (geralmente os halogenados tendem a ser mais tóxicos), o fluxo sanguíneo hepático do indivíduo (afetado diretamente pelo exercício físico), a idade (idosos geralmente

são mais suscetíveis à hepatotoxicidade), o sexo, a etnia, o estado nutricional (aumento do tecido adiposo favorece hepatotoxicidade e desnutrição), teor alcoólico presente no organismo (muitos solventes disputam o mesmo metabolismo enzimático com o álcool), a interação medicamentosa, a doença hepática subjacente, entre outros (BRAUNER, 2019).

A exposição ocupacional a solventes, pode auxiliar no dano hepático de forma sorrateira, mesmo os solventes mais fracos em grandes quantidades podem auxiliar no aparecimento de esteato-hepatite, necrose hepática aguda e síndrome hepatorenal (esta última, está relacionada a casos de abuso por tolueno) (BRAUNER, 2019).

Pesquisadores sugerem que quatro tipos de efeitos tóxicos podem ser auxiliados pela exposição a solventes lipofílicos: (1) exposição aguda em alta concentração via inalação, pode apresentar altas concentrações do solvente no SNC, auxiliando nos casos de narcose (desorientação, euforia, vertigem, paralisia), dentre outros acometimentos como: convulsões e entre outros. (2) A exposição ocupacional em limites superiores aos padrões aceitáveis, que auxilia nos casos de: parestesia, déficits visuais ou auditivos, perda de memória, irritabilidade, comportamento compulsivo, perda de coordenação e fadiga. (3) A exposição crônica, que auxilia na toxicidade em vários órgãos ou sistemas. Essa toxicidade é variável em função das substâncias químicas, e é auxiliada pelos órgãos-alvo, dada a biotransformação de seus metabólitos tóxicos (BRAVIN, 2020).

4. 5. 1 Hidrocarbonetos alifáticos

São hidrocarbonetos cujos átomos de carbono são encontrados em cadeias abertas (FAGUNDES, 2014).

Incluídos nesse grupo estão: tetro cloreto de carbono, clorofórmio, cloroetanos (1,1,1-tricloroetano/ 1,1,2-tricloroetano e 1,1 dicloroetano/ 1,2 dicloroetano), tricloroetileno, percloroetileno, hexano, entre outros (BRAUNER, 2019).

4. 5. 1. 1 Tetracloreto de carbono

Tetracloreto de carbono (CCl_4) é um importante solvente orgânico da família dos hidrocarbonetos alifáticos halogenados, auxiliando em casos de necrose hepática e renal, é incolor, de odor suave, mas que emite um vapor venenoso se inalado (Tabela 1), e irritante para os olhos. Sua exposição crônica ao organismo pode auxiliar em casos de câncer de fígado e rins (CETESB, 2022).

No fígado ocorre o metabolismo do CCl_4 , onde o citocromo P-450 auxilia na formação dos seus principais metabólitos, que são: radical triclorometil, radical triclorometil peroxil e fosfogênio. O radical triclorometil auxilia em uma extensa lipoperoxidação no fígado (BRAUNER, 2019).

Este solvente é usado principalmente na fabricação de gases para refrigeração, e propelentes em aerossóis. Ademais, este composto já foi amplamente utilizado como solvente de limpeza a seco, na fabricação de tintas, espumas, plásticos, como aditivo para gasolina, desengraxante de peças metálicas, retardante de chama, e na fumigação de grãos. No entanto, muitos desses usos foram descontinuados devido ao Protocolo de Montreal, um tratado internacional com o objetivo de banir o uso de substâncias que destroem a camada de ozônio, eliminando a produção e uso do tetracloreto de carbono em processos químicos industriais (CETESB, 2022).

Tabela 1 - Características do tetracloreto de carbono

Características do tetracloreto de carbono	
Fórmula molecular	CCl_4
Peso molecular	153,83
Ponto de ebulição	76,5°C
Ponto de fusão	-22,6°C
Solubilidade (água)	0,08 g/100 mL de água a 25 °C
Ponto de fulgor	Não é inflamável
Temperatura de ignição	Não é inflamável
CL50	Homem = 20 ppm

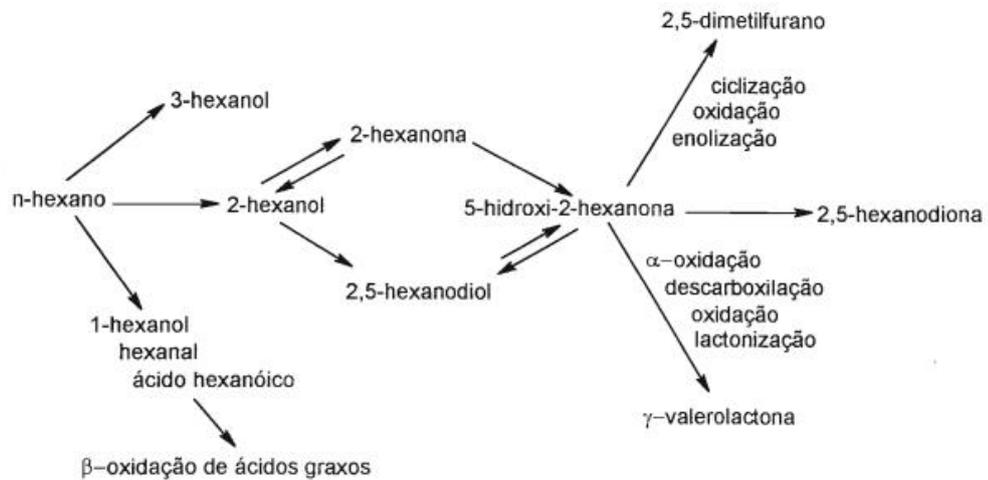
Fonte: CETESB, 2022

4. 5. 1. 2 Hexano

Já o hexano ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), é um solvente orgânico da família dos alcanos, que são hidrocarbonetos alifáticos, e cujas cadeias são abertas ou saturadas, que apresentam apenas ligações covalentes simples entre seus carbonos. Este composto é: insolúvel em água (Tabela 2), incolor e com odor parecido com o da gasolina. Havendo exposição por contato ao vapor do hexano, são comuns os sintomas de irritação nos olhos, nariz e garganta. Entretanto, se inalado poderá apresentar tosse e tontura (CETESB, 2022). Os vapores do hexano são anestésicos e de baixo poder narcótico (BAMEQ, 2017).

O efeito neurotóxico do n-hexano é auxiliado por um de seus metabólitos, o 2,5-hexanodiona. Todavia, metabólitos como a 2,5-hexanodiol e a 2-hexanona (Figura 18) também auxiliam no aparecimento de edema axonal generalizado, em danos severos no trato óptico e na degeneração axonal em fibras longas e de maior diâmetro (BRAVIN, 2020). A hidroxilação do hexano que ajuda na formação do 1-, 2-, 3-hexanol, é auxiliada pelo citocromo P-450, porém, a próxima oxidação é auxiliada pelas enzimas álcool desidrogenases citosólicas (SANTOS, 2000).

Figura 18 – Metabolismo do hexano. Primeiramente, o hexano sofre oxidação, dando origem ao 2-hexanol, que por sua vez, pode ser oxidado em ambos, 2-hexanona ou 2,5-hexanodiol, podendo dar origem ao 5-hidróxi-2-hexanona. O mesmo poderá sofrer três processos: o primeiro sofrendo enolização, oxidação e ciclização, auxiliando na formação do 2,5-dimetilfurano; o segundo sofrendo oxidação, o que ajuda na formação da 2,5-hexanodiona; e terceiro sofrendo alfa-oxidação, descarboxilação e oxidação que auxilia na formação do 4-hidroxipentanóico, o qual poderá sofrer uma lactonização, colaborando na formação da gama-valerolactona.



Fonte: SANTOS C. R., *et al*, 2000.

O hexano é utilizado como solvente para extração de óleos, gorduras e todos os tipos de solventes, também como constituinte de colas, adesivos e borracha, ou até mesmo como diluente e termômetro de baixa temperatura (BAMEQ, 2017).

Tabela 2 - Características do hexano

Características do hexano	
Fórmula molecular	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
Peso molecular	86,17
Ponto de ebulição	68,7°C
Ponto de fusão	-94°C
Solubilidade (água)	Insolúvel
Ponto de fulgor	-21,7°C (V.Fechado)
Temperatura de ignição	225,2°C
CL50	Homem = 5.000 ppm (10 min)

Fonte: CETESB, 2022

4. 5. 2 Hidrocarbonetos aromáticos

São hidrocarbonetos cuja cadeia principal é constituída por pelo menos um núcleo benzênico, e apresenta ligações duplas alternadas com ligações simples (FAGUNDES, 2014).

Incluídos neste grupo estão: tolueno, benzeno e xileno principalmente. Portanto, são compostos formados por um anel de benzeno, apresentando odor adocicado (BRAUNER, 2019).

A intoxicação aguda por solventes aromáticos (depressores do sistema nervoso central), geralmente auxilia em quadros clínicos similares à embriaguez como: euforia e desinibição, decorridos de sintomas pré-narcóticos como: tontura, náuseas, vômitos, falta de coordenação, parestesias, aumento da salivação e taquicardia (BRAUNER, 2019).

4. 5. 2. 1 Benzeno

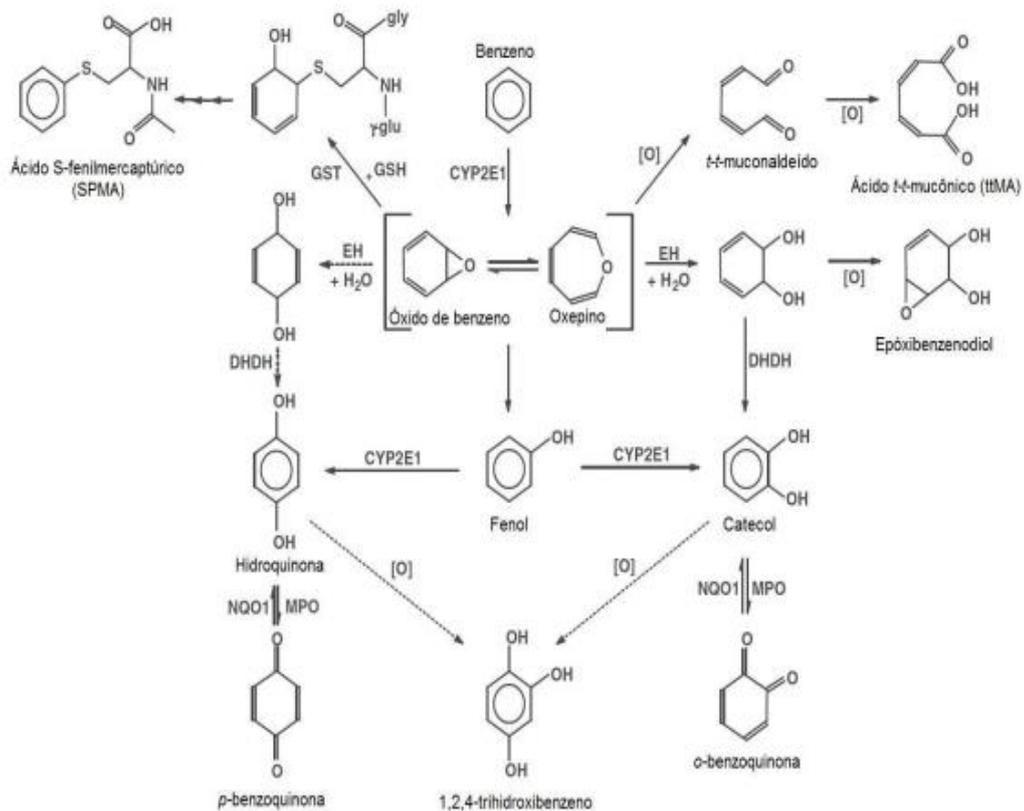
O benzeno (C_6H_6) também é um solvente orgânico da família dos hidrocarbonetos aromáticos, é incolor, volátil, e apresenta odor semelhante ao da gasolina, insolúvel em água e solúvel em solventes apolares. Dependendo das condições do ambiente, apresentam a forma líquida, mas é um compostos volátil (Tabela 3) (CETESB, 2022).

Este composto é comumente encontrado no ar, logo sua via principal de exposição é a inalatória, podendo ser absorvido dentre 70% a 80% de toda a quantidade inalada, nos primeiros minutos. O pico de absorção do benzeno pode acontecer na primeira hora de exposição, onde ocorre o aumento da concentração de benzeno no sangue. Curtos períodos de exposição (de 5 a 10 minutos) a níveis altos de benzeno no ar (de 10.000 a 20.000 ppm) podem auxiliar em casos de morte. Níveis menores de benzeno, no entanto, podem auxiliar no aparecimento de sintomas como: sonolência, tonturas, aumento da frequência cardíaca, tremores, confusão, inconsciência e no aparecimento de câncer. Durante a absorção, o benzeno pode chegar ao sangue por difusão passiva a partir do órgão de entrada,

relacionado com a via de exposição: inalação, ingestão e contato (FIGUEIREDO, 2018).

O metabolismo do benzeno vem sendo estudado extensivamente em humanos e animais de laboratório. Apesar de se conhecer a toxicidade do benzeno, ainda não foram identificados quais metabólitos específicos causam os seus efeitos tóxicos (Figura 19) (FIGUEIREDO, 2018).

Figura 19 – Metabolismo do benzeno. A primeira etapa do metabolismo do benzeno é a oxidação, que auxilia na sua transformação para óxido de benzeno, formando uma mistura equilibrada com o oxepino. A catalisação desta etapa é auxiliada pela isoforma CYP2E1 do complexo citocromo P-450 (CYP) (isoforma CYP2E1 presente em todos os tecidos, porém, em maior quantidade no fígado). O óxido benzeno, estando em equilíbrio com o oxepin, poderá sofrer 4 tipos de reações: (1) rearranjo não enzimático, que auxiliará na formação do fenol; (2) hidrólise, que ajuda na formação do dihidrodiol; (3) abertura do anel aromático, que irá auxiliar na formação do ácido trans, trans-mucônico ou (4) reagir com a glutathione, o que ajudará na formação do ácido S-fenilmercaptúrico. O fenol, metabólito formado com o auxílio do rearranjo não enzimático do oxepin, poderá sofrer novamente reações de oxidação, pelo intermédio da enzima citocromo P450 (CYP 2E1), que irá ajudar na formação dos metabólitos hidroquinona e catecol. A hidroquinona e o catecol, por sua vez, podem ser oxidadas com o auxílio da enzima mieloperoxidase a seus metabólitos p-benzoquinona e o-benzoquinona respectivamente. Entretanto, a oxidação da (o, p) -benzoquinona, pode ser revertida através de uma reação de redução catalisada com a ajuda da enzima NADPH quinona oxidoreductase (NQO1).



Fonte: FIGUEIREDO, V. O. *et al*, 2018.

A maior parte do metabolismo do benzeno ocorre no fígado, e no caso da inalação também pode ocorrer nos pulmões, apesar deste órgão não apresentar grandes níveis da enzima CYP2E1 (principal enzima que auxilia no seu metabolismo) (FIGUEIREDO, 2018).

A toxicidade do benzeno pode ser expressa com o auxílio de uma série de processos estimulados pelos metabólitos do mesmo. Após sofrer uma metabolização parcial, seus metabólitos ativos chegam a medula óssea e tecidos-avlos. O benzeno pode auxiliar em um dano ao DNA, podendo ocorrer em dois tipos: pela ligação covalente com o DNA, e formação de adutos de DNA auxiliada por seus metabólitos ativos, o que ajudará na estimulação do estresse oxidativo, abordado anteriormente, auxiliando no aparecimento de encefalopatia tóxica (FIGUEIREDO, 2018).

O benzeno é usado na fabricação de: compostos orgânicos, inseticidas, fumigantes, removedores de tintas e antidetonantes em gasolina. No Brasil, o teor

máximo de benzeno permitido em produtos finalizados é de 0,1%, e a concentração máxima na gasolina automotiva é de 1% v/v (CETESB, 2022).

Tabela 3 – Características do benzeno

Características do benzeno	
Fórmula molecular	C_6H_6
Peso molecular	78,11
Ponto de ebulição	80,1°C
Ponto de fusão	5,5°C
Solubilidade (água)	0,18 g/100 mL de água a 25°C
Ponto de fulgor	-11,1°C (V.Fechado)
Temperatura de ignição	592,14°C
CL50	Homem = 210 ppm

Fonte: CETESB, 2022

4. 5. 2. 2 Tolueno

Tolueno ($C_6H_5CH_3$), é um solvente orgânico da família dos hidrocarbonetos aromáticos, incolor, volátil e inflamável (Tabela 4), de odor agradável. Caso ocorra contato com o vapor do tolueno, pode-se esperar: irritação nos olhos, nariz e garganta, e caso inalado este vapor, sintomas como: náusea, vômito, tontura, dor de cabeça, dificuldade de respirar e perda da consciência também podem aparecer (CETESB, 2022).

É um solvente que apresenta uma fácil absorção pelo trato respiratório, pela pele e pelo trato gastrointestinal. Depois que ocorre sua absorção ele é rapidamente distribuído, chegando principalmente no tecido adiposo, medula óssea, cérebro, fígado e sangue (FIGUEIREDO, 2018).

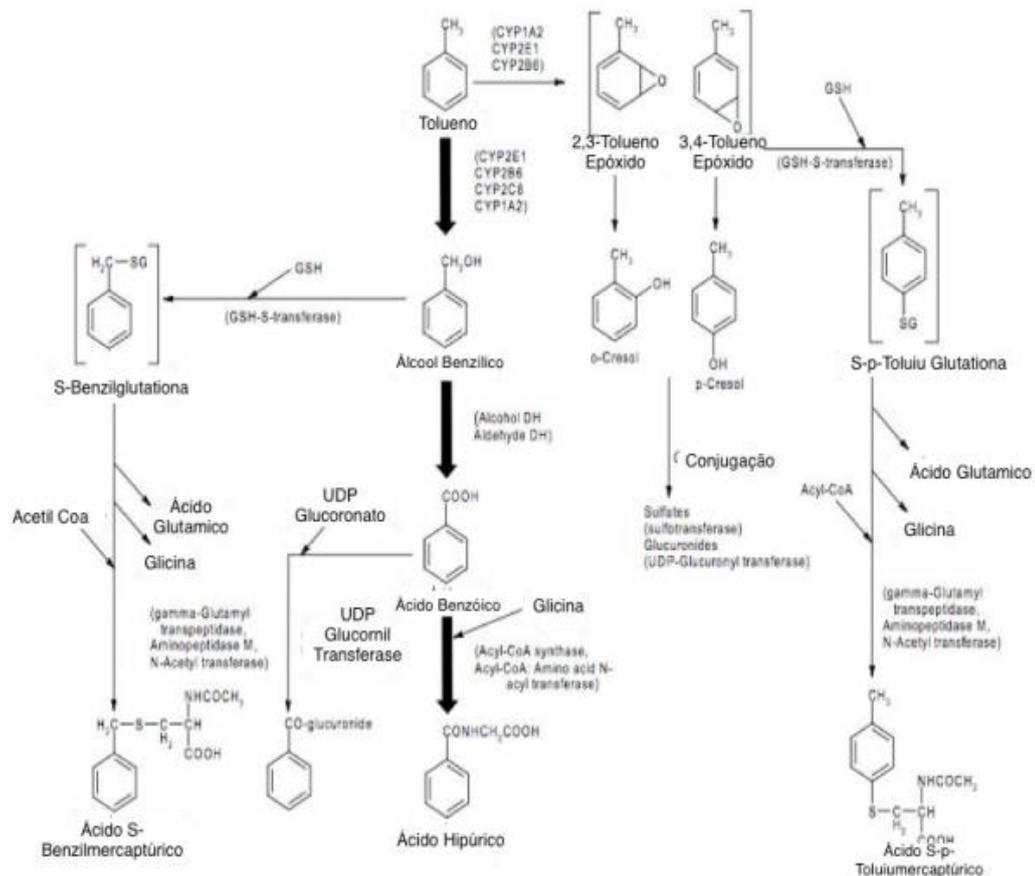
A exposição por tolueno a uma dose crescente pode auxiliar em casos de: náusea, anorexia, confusão, perda do autocontrole, perdas momentâneas de memória, fadiga muscular e insônia. Pode apresentar efeitos neurotóxicos levando a alucinações e ao coma, e em situação de exposição crônica pode auxiliar em casos de encefalopatia persistente, principalmente a encefalopatia tóxica. Foi observado que

trabalhadoras expostas a concentrações relativamente altas de tolueno demonstraram correlações diretas com disfunções hemorrágicas uterinas (FIGUEIREDO, 2018).

Muitos dos mecanismos por onde o tolueno mostra sua toxicidade ainda apresentam uma limitação em sua compressão. As principais consequências a exposição prolongada do tolueno são os efeitos neurológicos irreversíveis, e as disfunções do trato piramidal, podendo afetar a atividade elétrica do cérebro e de neurotransmissores, ocasionando na alteração do sistema nervoso central (FIGUEIREDO, 2018).

Após ser absorvido por via inalatória o tolueno pode ser biotransformado no fígado, em álcool benzílico e após em benzaldeído, o qual é convertido em ácido benzóico, que é conjugado com glicina para formar ácido hipúrico (Figura 20), e ser excretado na urina (sendo este último um biomarcador urinário do tolueno). Destes, o benzaldeído é um dos metabólitos intermediários mais tóxicos, pois está relacionado com a formação de espécies reativas de oxigênio (BRAUNER, 2019).

Figura 20 – Metabolismo do tolueno. Primeiramente o tolueno é metabolizado com o auxílio da hidroxilação sequencial e oxidação em ácido benzoico. A metabolização do tolueno se inicia com o auxílio das enzimas do citocromo P450 (CYP), ocorrendo a hidroxilação do grupo fórmico que forma o álcool benzílico. O álcool benzílico é principalmente oxidado em ácido benzóico, depois conjugado com a glicina formando o ácido hipúrico. Através de uma segunda via, pode ocorrer uma epoxidação transitória do anel aromático para formar orto ou para-cresol. Os cresóis podem sofrer reações de conjugação, podendo formar sulfatos de glucurônidos. A conjugação da glutathione também pode auxiliar na formação da S-benzilglutathione e do ácido S-benzilmercaptúrico (conjugação com álcool benzílico) ou S-p-toluil glutathione e ácido S-p-toluilmercaptúrico (conjugação com o anel epoxidado).



Fonte: FIGUEIREDO, V. O. *et al*, 2018.

O tolueno é usado como: composto na mistura da gasolina, solvente em tintas, revestimentos, óleos, resinas, como matéria prima na fabricação do benzeno, fenol e na fabricação de polímeros e borracha (CETESB, 2022).

A concentração média de tolueno no ar de áreas urbanas varia de 2 a 200 µg/m³, com valores mais elevados em locais com tráfego intenso. Existem relatos de concentrações entre 0,2 e 4 µg/m³ no ar de áreas rurais, e de 17 a 1.000 µg/m³ em ambientes internos. Também, foram relatadas concentrações entre 1 e 5 µg/L de tolueno em água superficial e de 0,2 a 1,1 mg/L em água subterrânea (CETESB, 2022).

Tabela 4 – Características do tolueno

Características do tolueno	
Fórmula molecular	$C_6H_5CH_3$
Peso molecular	92,14
Ponto de ebulição	110,6°C
Ponto de fusão	-95°C
Solubilidade (água)	0,05 g/100 mL de água a 20°C
Ponto de fulgor	4,4°C (V.Fechado), 12,8°C (V.Aberto)
Temperatura de ignição	536°C
CL50	Homem = 200 ppm

Fonte: CETESB, 2022

4. 5. 2. 3 Xileno

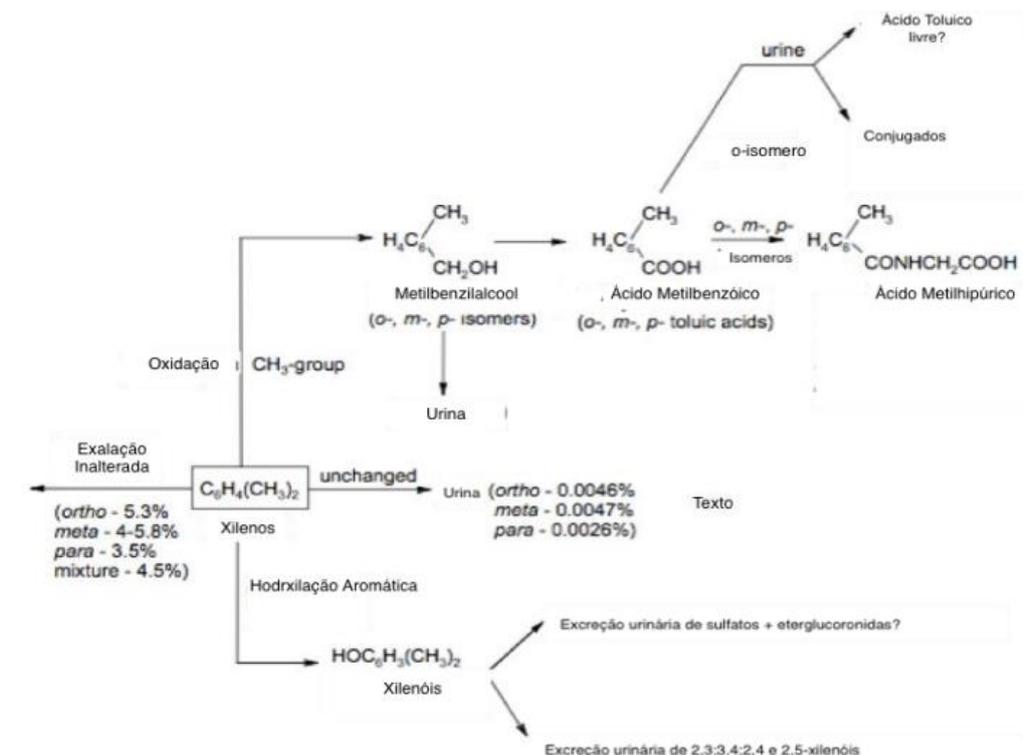
O Xileno (C_8H_{10}), também conhecido como xilol ou dimetilbenzeno, é mais um solvente orgânico da família dos hidrocarbonetos aromáticos, sendo derivado do benzeno por substituição de dois átomos de hidrogênio por grupos metila. Ele é incolor, volátil (Tabela 5) e de odor agradável. Caso ocorra contato com o vapor do xileno, pode-se esperar irritação nos olhos, nariz e garganta e, caso inalado este vapor, sintomas como: náusea, vômito, tontura, dor de cabeça, dificuldade de respirar e perda da consciência também podem aparecer (CETESB, 2022).

O xileno pode existir em três formas isoméricas: orto, meta e paraxileno. O xileno comercial geralmente contém 20% do isômero orto, 40% do meta e 20% do para-xileno, com 15% de etilbenzeno e pequenas quantidades de outros hidrocarbonetos aromáticos. Os 3 xilenos são usados individualmente como matéria-prima em vários processos industriais, como: na indústria química, de plásticos, de couro, de tecidos e de papéis, além de serem empregados como componentes de detergentes, solventes para tintas e lacas, revestimentos, adesivos, em mistura de gasolina e entre outros (CETESB, 2022).

Após a exposição, o xileno pode ser encontrado principalmente na medula óssea cérebro e no baço. A distribuição dos seus isômeros é observada em tecidos ricos em lipídios como cérebro e no tecido adiposo. Estudos mostram que o xileno acumulado no tecido adiposo humano varia de 4 a 10% da dose absorvida (FIGUEIREDO, 2018).

O xileno apresenta sua biotransformação (Figura 21) um pouco parecida com a do tolueno, em que um total de 95% do que é absorvido é metabolizado e 5% pode ser eliminado na forma do xileno propriamente dito, pelos pulmões (FIGUEIREDO, 2018).

Figura 21 – Metabolismo do xileno. A metabolização do xileno ocorre principalmente pela oxidação do grupo metila de cadeia lateral, com o auxílio de enzimas microsossomais no fígado, levando a produção dos orto, meta ou para-ácido toluico (ácidos metilbenzóicos). Estes ácidos são conjugados juntos com a glicina para formarem orto, meta e para-ácido toluico (ácidos metil hipúricos), sendo então eliminados pela urina.



Fonte: FIGUEIREDO, V. O. *et al*, 2018.

A toxicidade dos xilenos ocorre com o auxílio do dissolvimento das membranas lipídicas, também responsáveis por efeitos irritantes nos olhos, mucosas e pele. A lipofilicidade do xileno leva a suas propriedades narcóticas e anestésicas, sendo iguais para os três isômeros. Não se sabe muito sobre o mecanismo do efeito anestésico, mas acredita-se que ocorra uma troca da substância química nas membranas celulares neuronais, o que auxilia na alteração das propriedades das membranas relacionadas com a transmissão dos impulsos nervosos (FIGUEIREDO, 2018).

A capacidade que alguns solventes (caso do xileno e seus isômeros) possuem de auxiliar na indução do citocromo P450, sugere a possibilidade de efeitos sinérgicos com outros químicos, que também ajudam excitabilidade deste sistema, significando que, uma exposição a uma mistura de solventes contendo xileno poderá ter a sua toxicidade potencializada (BRAUNER, 2019).

O xileno é usado em: tintas, colas, vernizes, corantes de impressão, resinas, na indústria do couro e da borracha. Também é encontrado em pequenas quantidades na gasolina e no cigarro, utilizado em tratamentos odontológicos e em técnicas histológicas laboratoriais, por auxiliar no aumento da absorção da parafina e na transparência tecidual (BRAUNER, 2019) (CETESB, 2022).

Tabela 5 – Características do xileno

Características do xileno	
Fórmula molecular	C_8H_{10}
Peso molecular	106,16
Ponto de ebulição	138,3 °C
Ponto de fusão	-54 a -34 °C
Solubilidade (água)	Insolúvel
Ponto de fulgor	27,2 °C vaso fechado
Temperatura de ignição	465,9 C
CL50	Homem = Dado não disponível

Fonte: CETESB, 2022

4. 5. 3 Álcoois

Os álcoois (compostos com um grupo funcional –OH ligado a um átomo de carbono saturado) são solúveis em solventes polares, auxiliados pela associação decorrente das ligações de hidrogênio. Assim, enquanto os hidrocarbonetos tais como metano, etano e propano podem ser pouco solúveis em água, os álcoois de cadeias menores (até 3 átomos de carbono) como: metanol, etanol e propanol, podem ser infinitamente solúveis em água (totalmente miscíveis), auxiliados pela forte ligação de hidrogênio entre água e álcool (MARTINS, 2013).

A solubilidade de álcoois em água pode diminuir com o aumento da cadeia carbônica. Quando a cadeia carbônica (hidrofóbica) aumenta, ela pode se tornar a parte mais significativa da molécula, e a substância química pode se tornar cada vez menos solúvel, ou seja, tende a se comportar cada vez mais como um hidrocarboneto. Nesse caso, a formação de ligações de hidrogênio álcool-água talvez não consiga compensar as ligações de hidrogênio água-água, que por sua vez, precisam ser rompidas para que ocorra o processo de dissolução. Por outro lado, a solubilidade dos álcoois em hexano pode apresentar comportamento distinto. Com exceção ao metanol, os demais álcoois referidos podem ser totalmente miscíveis (MARTINS, 2013). A solubilidade dos álcoois depende também do arranjo espacial da molécula. Por exemplo, a posição do grupo –OH em álcoois (primário, secundário ou terciário) pode auxiliar em diferenças nas forças intermoleculares, e assim interferir nas propriedades físicas (MARTINS, 2013).

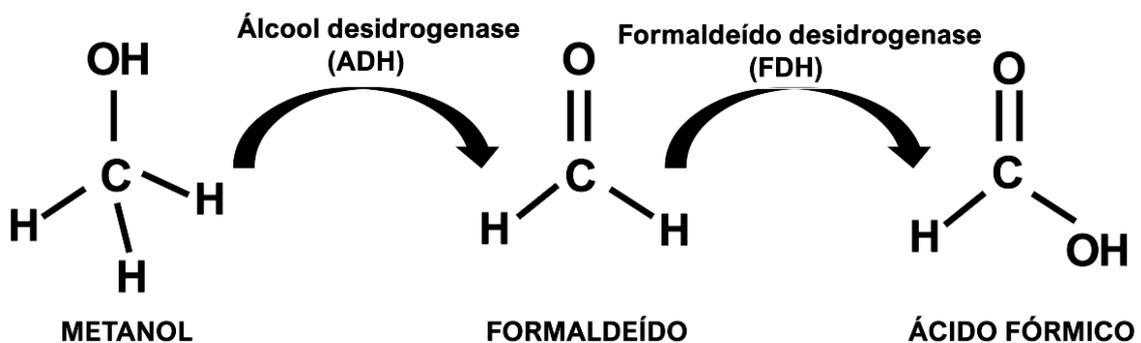
4. 5. 3. 1 Metanol

Metanol (CH_3OH) é um solvente orgânico da família dos álcoois, é incolor, altamente polar e volátil (Tabela 6). Se ocorrer o contato físico com o vapor do metanol, é normal sentir: irritação nos olhos, nariz e garganta. Caso inalado, sintomas como: tontura, dor de cabeça, dificuldade de respirar e perda de consciência poderão aparecer (CETESB, 2022).

O metanol é metabolizado com o auxílio da oxidação em formaldeído (Figura 22), que pode ser rapidamente convertido em ácido fórmico (NALLI, 1994). Em uma segunda fase, o ácido fórmico pode ser biotransformado em água e dióxido de

carbono. A maior parte da toxicidade resultante do consumo de metanol provém da ação dos seus metabólitos, principalmente o ácido fórmico (MONTEIRO, 2012).

Figura 22 – Metabolismo do metanol. Depois de ingerido ou inalado o metanol é rapidamente absorvido, levado para a corrente sanguínea, metabolizado em formaldeído, em ácido fórmico, com o auxílio das enzimas álcool desidrogenase (ADH), e formaldeído desidrogenase (FDH) respectivamente.



Fonte: MONTEIRO, *et al*, 2012.

Em casos de intoxicação aguda, o metanol pode causar sintomas semelhantes a uma intoxicação por etanol, com depressão da atividade do sistema nervoso central, alterações motoras e cognitivas. Os sintomas mais graves podem ser: alterações visuais, acidose metabólica grave e nova piora da função do SNC. É importante lembrar que o metanol também pode auxiliar no aparecimento de sequelas crônicas, como neuropatia óptica, cegueira, parkinsonismo, polineuropatia e encefalopatia tóxica (a maior parte destas podem ocorrer em casos após intoxicação aguda) (ZAMBON, 2013).

O metanol é uma substância de largo uso na atualidade, e que vem sendo uma fonte de energia alternativa para diversos usos. Isso significa que a população poderá estar cada vez mais exposta a esta substância, bem como trabalhadores de diversos setores. Isso causa receio na medida em que há maior possibilidade de exposição

e, por fim, de intoxicação (ZAMBON, 2013).

Este composto é utilizado como matéria-prima na fabricação de formaldeído e de outras substâncias, estando presente em vários produtos comerciais, como: Tintas, vernizes, anticongelante para radiadores, soluções de limpeza, colas e adesivos. Também é um constituinte de bebidas alcoólicas (em pequenas quantidades em relação aos demais componentes), porém utilizado como produto secundário do processo de fermentação (CETESB, 2022).

Tabela 6 – Características do metanol

Características do metanol	
Fórmula molecular	CH ₃ OH
Peso molecular	32,04
Ponto de ebulição	64,5°C
Ponto de fusão	-98°C
Solubilidade (água)	Miscível
Ponto de fulgor	12,2°C (V.Fechado), 16°C (V.Aberto)
Temperatura de ignição	464,2°C
CL50	Homem = 86.000 mg/m ³

Fonte: CETESB, 2022

4. 5. 3. 2 Etilenoglicol

O etilenoglicol (C₂H₆O₂) é o solvente orgânico mais comum da família dos glicóis, que são compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura dois grupamentos hidroxila (OH), ligados a átomos de carbono separados. Também é conhecido como diol. Os glicóis estão relacionados aos álcoois, que possuem um grupamento hidroxila ligado a um átomo de carbono. É incolor e sem odor, podendo ser altamente solúvel em qualquer proporção e pouco volátil a temperatura ambiente (Tabela 7). Quando em combustão, pode produzir vapores que quando inalados, podem causar: irritação na garganta e trato superior (CETESB, 2022).

Sua toxicidade é auxiliada principalmente pelo acúmulo de metabólitos tóxicos. O etilenoglicol tem um forte efeito no sistema nervoso central (SNC), apresentando

um efeito agudo semelhante ao do etanol. Este efeito no sistema nervoso central geralmente prevalece nas primeiras horas após a exposição (PEREIRA, 2022).

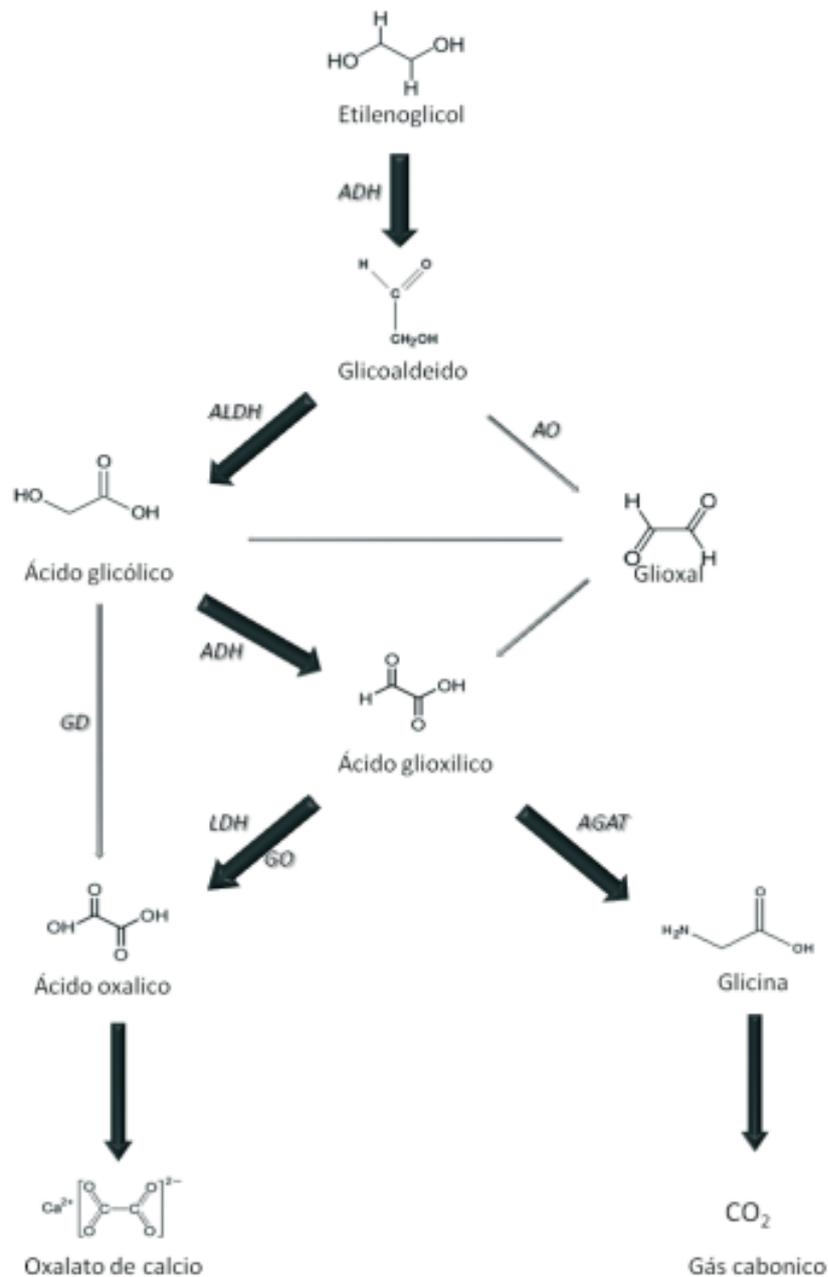
A sua intoxicação é auxiliada por três fases, a primeira é caracterizada em sintomas gastrointestinais, considerada a fase mais branda. A partir do primeiro até o terceiro dia da ingestão, pode ocorrer a segunda fase: injúria renal aguda (IRA). Nessa fase, em casos esporádicos o fígado e o pâncreas podem ser afetados, acidose metabólica pode ser observada. Em alguns casos, essa fase é acompanhada de dores lombares, que são auxiliadas pelo aumento do volume dos rins. A terceira e última fase, pode acontecer em torno do quinto ao décimo dia após a intoxicação, podendo auxiliar no aparecimento de neuropatia periférica (PEREIRA, 2022).

A insuficiência renal é a principal patologia associada a intoxicação por etilenoglicol. Durante esse processo de acometimento aos rins, o metabólito do etilenoglicol é associado as células do túbulo proximal, que auxilia na absorção de moléculas como glicose, aminoácidos, entre outros. A lesão no túbulo proximal pode auxiliar na sua perda funcional, ajudando no aparecimento de um quadro de necrose (PEREIRA, 2022).

O etilenoglicol é metabolizado no fígado, e com o auxílio da sua biotransformação, pode desencadear reações oxidativas. No momento inicial, ele é metabolizado em 2- hidroxietoxiacetaldeído, com o auxílio da enzima álcool desidrogenase (ADH). O ácido 2-hidroxietoxiacético (2- HEAA) é metabolizado em seguida com o auxílio da enzima aldeído desidrogenase (ALDH), podendo ser oxidado em ácido diglicólico (ADG) (PEREIRA, I. *et al*, 2022), o qual a de ser convertido em ácido oxálico (Figura 23), que auxilia na inibição da fosforilação oxidativa, podendo levar a célula à hipóxia, contribuindo para a morte celular. Dessa maneira, pode aparecer a acidose metabólica, que ajuda no aparecimento de sintomas iniciais como: vômitos, letargia, ataxia, embriaguez, Convulsões, entre outros. De 12 a 24 horas,

podem ocorrer taquicardia, taquipneia e colapso circulatório. Em um a três dias, podem acontecer casos de hipocalcemia, oligúria, necrose tubular e insuficiência renal (PEREIRA, 2020).

Figura 23 – Metabolismo do etilenoglicol. A metabolização do etilenoglicol ocorre inicialmente no retículo endoplasmático, onde é convertido em glicolaldeído com o auxílio da enzima álcool desidrogenase (ADH), e em menor quantidade com a ajuda do citocromo P450 2E1 [106]. O glicolaldeído pode ser convertido como subproduto ao ácido glicólico (que representa a via prioritária de metabolização), e ao glioxal, em menor importância in vivo (devido à sua meia-vida curta [35,66]). O ácido glicólico é rapidamente degradado com o auxílio da enzima aldeído desidrogenase (ALDH), o que ajuda na formação de ácido glioxílico. A partir deste metabólito, o ácido oxálico é formado com o auxílio da ação da glicolato oxidase (GD) e lactato desidrogenase (LDH). O ácido oxálico, por sua vez, pode ser conjugado com íons de cálcio, dando origem ao oxalato de cálcio, um componente tóxico que auxilia no comprometimento da função renal.



Fonte: RODRIGUES A. P. R., *et al*, 2011.

Na maioria dos casos o ácido diglicólico pode auxiliar como um inibidor competitivo, em função da sua similaridade estrutural com os intermediários do ciclo do ácido cítrico, como a succinato desidrogenase. No caso da succinato, sua disponibilidade seria suficiente para suprir a função normal do ciclo do ácido cítrico, porém na medida que o ácido diglicólico aumenta de quantidade na circulação, pode acontecer uma elevação da competitividade pelos sítios ativos das enzimas. Dessa forma, a interação competitiva do ácido diglicólico pelos sítios ativos auxilia na inibição

do ciclo do ácido cítrico, o que ajuda a reduzir drasticamente o ATP celular (PEREIRA, 2022).

O etilenoglicol é utilizado como: anticongelante, aditivo para água de arrefecimento em radiadores de veículos, fabricação de plásticos, filmes para embalagens, resinas poliéster e alquílicas. A produção do plástico PET (politereftalato) é feita a partir da reação entre o etilenoglicol e dimetiltereftalato (DMT), ou ácido tereftálico (PTA). Também está presente na composição de formulações de óleos para usinagens e de plastificantes para papel celofane, na formulação de tintas, agrotóxicos, papéis, solvente para nitrocelulose, acetato de celulose e cosméticos (no máximo 5%) (CETESB, 2022).

Tabela 7 – Características do etilenoglicol

Características do etilenoglicol	
Fórmula molecular	$C_2H_6O_2$
Peso molecular	62,07
Ponto de ebulição	197,6°C
Ponto de fusão	-15,6°C
Solubilidade (água)	Miscível
Ponto de fulgor	111°C (V.Fechado), 115,6°C (V.Aberto)
Temperatura de ignição	413°C
CL50	Homem = 10.000 mg/m ³

Fonte: CETESB, 2022

5. CONCLUSÃO

Por meio deste trabalho é visto que o aparecimento de encefalopatia tóxica está diretamente relacionado com a exposição a solventes orgânicos.

Devido à alta volatilidade dos solventes orgânicos a sua principal via de exposição é a inalatória. Além disso, devido a sua alta lipossolubilidade esses solventes passam pelas membranas celulares facilmente, podendo chegar a tecidos ricos em lipídeos como o Sistema Nervoso Central em uma alta velocidade.

A ação tóxica e cumulativa de compostos orgânicos sobre a substância branca (rica em lipídeos) no S.N.C. pode auxiliar nos casos de desmielinização, ou seja, processos deletérios na mielina dos axônios neuronais. Tal ação tóxica auxilia nas alterações metabólicas que ocorrem no fígado e no aumento do estresse oxidativo nessa região, os quais convergem para o aparecimento da doença.

A desmielinização ocorre quando os metabólitos ativos dos solventes orgânicos como por exemplo: 2,5-hexanodiona, ácido diglicólico, ácido fórmico, ácido benzóico, ácido hipúrico, orto e para-cresol podem auxiliar em um acúmulo de neurofilamentos presentes na parte distal das fibras nervosas centrais e periféricas. Acredita-se que essa massa de neurofilamentos auxilia na alteração da condução do impulso nervoso. Os metabólitos ativos dos solventes orgânicos ajudam na formação desta massa de neurofilamentos na bainha de mielina dos axônios neuronais, ajudando na: inibição de enzimas responsáveis por auxiliar na manutenção da membrana lipídica dos axônios, e formação de pirrol em proteínas do citoesqueleto dessa estrutura (pois pode ocorrer reação entre os metabólitos tóxicos destes solventes com os grupos aminas presentes nas proteínas). Esses metabólitos ativos também podem auxiliar na neutralização da carga positiva presente nessas proteínas e assim ajudar na precipitação das mesmas.

As alterações metabólicas auxiliadas por intoxicações a solventes orgânicos, principalmente no metabolismo da amônia, também auxiliam no aparecimento de encefalopatia tóxica. Essas alterações ocorrem pois as moléculas desses metabólitos ativos podem auxiliar no mal funcionamento do fígado, o que pode diminuir sua atividade metabólica e reduzir sua capacidade em ajudar na detoxificação da amônia.

O aumento do estresse oxidativo no parênquima cerebral é induzido quando o excesso de amônia entra em contato com este tecido. A amônia irá ajudar na redução de elétrons das moléculas de oxigênio induzindo vias metabólicas como: vazamento de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, Via da xantina oxidase, Via do NADPH oxidase, entre outras que auxiliam neste processo.

Os sistemas antioxidantes podem apresentar pouca eficiência na proteção das células contra o estresse oxidativo, pois a grande produção de EROS em casos de intoxicação crônica por solventes orgânicos pode ultrapassar a capacidade desses sistemas, que auxiliarão na transformação de uma espécie reativa de oxigênio em outra menos reativa, ou na neutralização completa desses radicais livres.

Desta forma, devido aos poucos trabalhos encontrados na literatura, estudos que contribuam para o melhor entendimento do possível envolvimento da exposição ocupacional a solventes orgânicos e o estresse oxidativo são de extrema importância para compreendermos melhor os efeitos tóxicos destes xenobióticos no aparecimento de encefalopatia tóxica.

6. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, K. C. L. *et al* **A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina**, 2009. (10.1590/S1415-52732009000500015)
- BARBOSA, K. B. F. *et al* **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios**. Revista de Nutrição, 2010.
- BIANCHI, M. L. P. *et al* **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta**. Revista de Nutrição, 1999.
- BITTENCOURT, P. L. *et al*. **Encefalopatia Hepática: Relatório da 1a Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia**; GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva, 2011.
- BRAUNER, C. O. *et al* **Síndrome Metabólica e Hepatotoxicidade Associados à Exposição a Solventes**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2019. (001096811).
- BRAVIN, A. A. *et al* **Um Ensaio Sobre o Efeito Toxicológico e Comportamental do Hexano em Não-Humanos: Exemplificando com alguns Testes Comportamentais**. Perspectivas em Psicologia, 2020.
- BULCÃO, R. P. *et al* **Indicadores biológicos de exposição a solventes orgânicos e sua inter-relação com o estresse oxidativo**. Manancial, Repositório digital da UFSM, 2008.
- CARTIER, L. R. *et al*. **Encefalopatia tóxica por isopropanol. Sobre-exposición accidental a gas propano**. Revista Médica de Chile. SciELO, vol.144, no.8, agosto, 2016.
- COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO (CETESB) [homepage na internet]. **Solventes Orgânicos**. [Acesso em 14 out 2022]. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/blog/2022/>
- DAMIANI, D. *et al*. **Encefalopatias: etiologia, fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença**, Rev. Bras. Clin. Med., 11(1):67-74, 2013

DONANGELO, C. M. *et al* **Zinco, estresse oxidativo e atividade física**. Revista de Nutrição, 2003.

DOMZAL, T. *et al* **The concept of encephalopathies**. Neurol Neurochir Pol. PubMed.gov, 1996;30(2):301-5, abril.

FAGUNDES, V. F. *et al* **HIDROCARBONETOS**. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, 2014.

FERREIRA, A. L. A. *et al* **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo**. Revista da Associação Médica Brasileira, 1997.

FIGUEIREDO, V. O. *et al* **Avaliação da exposição ao benzeno, tolueno, etilbenzeno e xilenos (btex) em trabalhadores expostos ocupacionalmente, no município do rio de janeiro**. Fundação Oswaldo Cruz, 2018.

GUARATINI, T. *et al* **Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia**. Quim. Nova, Vol. 30, No. 1, 206-213, 2007.

KUEGER-BECK, E. *et al* **Action potential: from excitation to neural adaptation**, Scielo, 2011_[10.1590/S0103-51502011000300018](https://doi.org/10.1590/S0103-51502011000300018)_.

MAFRA, D *et al* **Importância do zinco na nutrição humana**. Revista de Nutrição, 2004.

MARTINS, C. R *et al* **Organic compound solubility**, Scielo, 2013. (10.1590/S0100-40422013000800026.).

MONTEIRO, P. M. C. *et al* **Análise de Substâncias Voláteis Com Interesse Forense. Validação De Um Método Analítico por GC-FID**, Universidade De Coimbra, 2012.

NALLI, D. R. *et al* **Tomografia computadorizada na intoxicação por metanol**, Scielo, Arq Neuropsiquiatr, 52(1): 93-95, 1994.

NELSON, D. L. *et al* **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5ª. Ed. Artmed, Porto Alegre – RS, 2011.

NETO, J. M. F. A. *et al* **Formação de espécies reativas de oxigênio e exercício físico**, Educación Física y Deportes, Revista Digital, 2012.

NICOLIELO, D. B. *et al* **Atividade da 6-fosfogliconato desidrogenase em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase**. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 2006.

NISHIDA, S. M. *et al* **Mecanismos de comunicação entre os neurônios e dos neurônios com os órgãos efetadores**. Departamento de Fisiologia, IB Unesp-Botucatu, 2013.

OLIVEIRA, A.R.; *et al* **Avaliações psicofísicas cromática e acromática de homens e mulheres expostos a solventes orgânicos**; Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal da Paraíba; João Pessoa; p. 98; 2015.

PEREIRA, G. O. *et al* **Intoxicação por etilenoglicol e seus achados na necropsia**. VI Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica, 1ª edição, ISBN dos Anais: 978-65-86861-49-5, 2020.

PEREIRA, I. *et al* **Intoxicação Por Dietilenoglicol: Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Tratamento**, Scielo, 2022.

PURANIK, S. B. *et al* **Organic Volatile Impurities in Pharmaceuticals**. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007.

RIBEIRO, R. M. S. *et al* **The Formation And The Effects Of The Reactive Oxygen Species In Biological**; Media Biosci. J., Uberlandia, v. 21, n 3, p. 133-149, Sept/Dec. 2005.

RODRIGUES, A. P. R. *et al* **Agentes crioprotetores intracelulares: características e utilização na criopreservação de tecido ovariano e oócitos de tecido ovariano e oócitos**. Acta Scientiae Veterinariae, 39(2): 957, 2011.

SAINIO, M. A. *et al* **Neurotoxicity of solvents**. Handbook of Clinical Neurology, ScienceDirect, vol. 131, 93-110, 2015.

SANTOS, C. R. *et al* **Determinação da 2,5-hexanodiona urinária por cromatografia em fase gasosa, como indicador biológico da exposição ocupacional ao n-hexano.** Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Áreas de Toxicologia e Análises Toxicológicas, Universidade de São Paulo; São Paulo, 2000.

SILVA, A. A. *et al* **Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais,** 2010. (10.1590/S0103-84782010005000037)

SOUZA, A. R. *et al.* **Uso abusivo de inalantes;** 21(1):3-11, 2016.

STRAUSS, E. *et al.* **FISIOPATOLOGIA DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA (EH)** Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2011.

SUGIE, H. *et al.* **Three cases of sudden death due to butane or propane gas inhalation: analysis of tissues for gas componentes.** Forensic Science International, ScienceDirect, vol. 143, 2-3, 211-214, 2004.

TORTORA, G. J. *et al* **Princípios de Anatomia e Fisiologia.** Disponível em: Minha Biblioteca, (14th edição). Grupo GEN, 2016.

VIANNA, G. P. *et al* **Aspectos gerais da neurotoxicidade associada com a exposição a substâncias químicas na indústria do petróleo.** Faculdade de ciências farmacêuticas – Universidade de São Paulo, 2005.

ZAMBON, L. S. *et al* **Intoxicação por metanol.** MedicinaNet, 2013.