



Fundamentos de Toxicologia

Prof. Dr. Henrique Dipe de Faria

2019

1

Introdução

Definição:

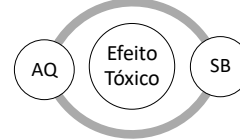
É a ciência que estuda os **efeitos nocivos** decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo

Elementos Básicos:

Agente Químico (AQ)

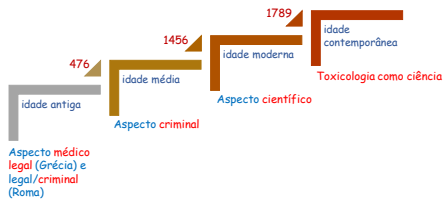
Sistema Biológico (SB)

Efeito (E)



2

Histórico



3

Histórico

Idade antiga...

Egito: ideia divina do veneno

- **Ebers papyrus (1500 a. C.):** Informações sobre receitas de morte a base de ópio, Pb, Cu, venenos de animais...

Grécia: ideia médica legal

- **Sócrates (470 - 399 a. C.):** condenado a morte com cicuta;
- **Hipócrates (460 - 364 a. C.):** Relação venenos x Toxicologia clínica;
- **Teophrastus (370 - 287 a. C.):** Livro "*Plantarum*" (referência à plantas tóxicas);
- **Nicandro (204 - 135 a. C.):** Poemas sobre venenos e antídotos: *Theriac* e *Alexiph*
- **Dioscorides (40 - 90 a. C.):** Classificação de venenos (desenhos e descrições) e uso de eméticos em intoxicações.
- **Mitridates (120 - 63 a. C.):** experimentos de intoxicação aguda (escravos); Antídoto = *Mithridaticum* (gordura de víbora + enxofre)



4

Idade antiga...

Histórico



Roma: ideia criminal, política

- **Sulla (82 a. C.):** *Lex Cornelia*, para punir envenenadores;
- **Nero (37- 68 d. C.):** usou veneno para matar *Britanicus* (seu meio-irmão).

Egito Antigo:

- **Cleópatra (30 a. C.):**
- Envenenamento de escravos
- Suicídio coquetel: papoulas, cicuta e acônito



5

Histórico

Idade média (fase criminal)...

Envenenamentos profissionais

Itália: Toffana: cosméticos a base de As, Pb e beladona.

França: - Marquesa de Brinvilliers: testava suas misturas venenosas principalmente em crianças. Envenenou pai e irmãos. Testes em pacientes em leitos de hospitais.

- Catherine Deshayes: envenenadora profissional na corte de Luis XIV (morte de mais de 2000 crianças).

- Instalação da comissão judicial denominada **Chambre Ardente** para punir envenenadores → Luis XIV.



Renascença

Paracelsus (1493 - 1541): ideia médica e científica

- Experimentação para o conhecimento dos AT;
- Diferenças entre propriedades terapêuticas e tóxicas às vezes distinguíveis apenas pela dose;
- Avaliação das propriedades terapêuticas x ação tóxica.



6

Histórico

Idade Moderna/contemporânea...

Fase científica

Revolução industrial (1775): doenças profissionais.

Orfila (1787 - 1853) - Pai da Toxicologia: Escreve "*Traité de Toxicologie*".

Toxicologia passa a ser considerada ciência separada da farmacologia.

Toxicologia forense-autopsia e exames químicos de amostras biológicas.

Análise toxicológica: Marsh (1836), Reinsh (1841), Frenenius e Babo (1846).

Estudos de mecanismos de ação: estricnina, CO etc.

Ehrlich (1854 - 1915): teoria dos receptores.



7

Histórico

Idade Moderna/contemporânea...

1ª guerra mundial. Gás mostarda

-2ª guerra mundial. Auschwitz → Zyklon-B (HCN, N e Cl)

-Após a 2ª guerra mundial

Grande desenvolvimento da toxicologia:

Mecanismos de ação,

Novos antídotos,

Toxicologia preventiva e preditiva,

Toxicologia comportamental,

Imunotoxicologia,

Ecotoxicologia,

Padrões de segurança.



8

Conceitos

- Toxicologia:** é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes da interação de substâncias químicas com o organismo
- Agente tóxico ou toxicante:** substância química capaz de causar dano a um sistema biológico.
- Veneno:** agente tóxico provenientes de animais que os usam em sua autodefesa ou predação.
- Droga:** substância de composição indefinida com ação no organismo.
- Fármaco:** substância de estrutura definida com ação no organismo. Ex: ópio é droga e morfina é fármaco. Maconha é droga e Δ^9 THC é fármaco.
- Antídoto:** agente capaz de antagonizar os efeitos do toxicante.
- Ação tóxica:** maneira de ação do agente tóxico nas estruturas teciduais.
- Intoxicação:** processo patológico causado por substância endógena ou exógenas.
- Xenobiótico:** toda substância estranha para o organismo. Pode ser benéfica.

9

Classificação dos agentes tóxicos

- Natureza:** naturais e sintéticos.
- Órgão de ação:** SNC, fígado...
- Uso:** inseticida, medicamento...
- Fonte:** industrial, alimento...
- Efeito:** depressor do SNC, câncer...
- Estado físico:** aerossol, líquido...
- Estrutura química:** aminas, hidrocarbonetos...
- Potencial tóxico:** muito tóxico, moderadamente tóxico...
- Mecanismo de ação:** metemoglobinizante, anticolinesterásico...
- Geral:** agentes ocupacionais, poluentes do ar/água...



10

Toxicidade

Capacidade inerente a um agente químico de produzir maior ou menor efeito tóxico em condições padronizadas de uso.

Substância muito tóxica \Rightarrow efeito tóxico em baixa [].

Substância pouco tóxica \Rightarrow efeito tóxico em alta [].

Medida:

Aguda - Crônica

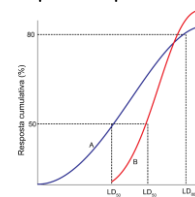
✓ órgãos, idade, genética, gênero, dieta, condição fisiológica ou estado de saúde do organismo.

11

Toxicidade

Conhecimento da toxicidade \longleftrightarrow Experimentos com animais

Extrapolamento para o homem



12

Classificações dos AQ

Hodges e Haggard, 2008

Classe	Categoria de Toxicidade	Provável DL50 oral/humanas
1	Praticamente não tóxica	> 16 g/Kg
2	Ligeiramente tóxica	5-15 g/Kg
3	Moderadamente tóxica	0,5-5 g/Kg
4	Muito tóxica	50-500 mg/Kg
5	Extremamente tóxica	5-50 mg/Kg
6	Super tóxica	< 5 mg/Kg

Comunidade Europeia

Classe	Categoria de Toxicidade	DL50 oral/rotas
1	Muito tóxica	< 25 mg/Kg
2	Tóxica	25 a 200 mg/Kg
3	Nociva	200-2000 mg/Kg

13

Risco x Perigo

Perigo ⇒ Capacidade de uma substância causar efeito adverso (inerente)

Risco ⇒ Probabilidade de um evento nocivo ocorrer

Risco = perigo + exposição

Problema: estabelecer o que é um risco aceitável.

Avaliação do risco/benefício

Ex: Alto risco aceitável ⇒ fármacos essenciais à vida.

Baixo risco não aceitável ⇒ aditivos de alimentos.

Fatores a serem considerados na determinação do risco aceitável:

Necessidade do uso da substância;

Disponibilidade e adequação de outras substâncias alternativas;

Efeito sobre a qualidade do ambiente;

Considerações sobre o trabalho (usada em meio ocupacional);

Avaliação antecipada de seu uso público (o que ela poderá causar na população);

Considerações econômicas.

14

Algumas definições importantes

Reações idiossincráticas ⇒ Respostas anormais a certos agentes tóxicos geralmente provocadas por alterações genéticas. Ex: sensibilidade anormal por nitrito (reações alérgicas).

Reações alérgicas ⇒ Reações adversas que ocorrem somente após uma prévia sensibilidade do organismo ao AT ou produto quimicamente semelhante (hapteno na primeira exposição).

Efeito imediato ⇒ São aqueles que aparecem imediatamente após a exposição aguda.

Efeito crônico ⇒ Resultantes de uma exposição a pequenas doses durante vários meses ou anos.

Efeito reversível e irreversível ⇒ Quando o tecido pode ou não se recuperar de uma lesão. Ex: lesões hepáticas são normalmente reversíveis e lesões no SNC são irreversíveis.

15

Algumas definições importantes

Efeito local e sistêmico ⇒ Efeito local refere-se àquele que ocorre no local do primeiro contato do AT com o organismo. Efeito sistêmico ocorre após uma absorção e distribuição do AT para atingir o sítio de ação.

Efeito aditivo ou adição ⇒ É produzido quando o efeito final dos dois agentes é igual à soma dos efeitos individuais. Ex: inseticidas organofosforados (1 + 1 = 2).

Efeito sinérgico ou sinergismo ⇒ É produzido quando o efeito dos agentes químicos somados é maior do que a soma dos efeitos individuais.

Ex: hepatotoxicidade resultante da interação entre CCl_4 e álcool (1 + 1 = 10).

Potenciação ⇒ Quando uma agente químico que não tem ação sobre um órgão, aumenta a ação de um outro agente sobre este órgão (0 + 1 = 10). Ex: isopropanol não é hepatotóxico, mas aumenta a hepatotoxicidade do CCl_4 .

16

Algumas definições importantes

Efeito antagônico ⇒ Ocorre quando dois agentes interferem um com a ação do outro, diminuindo o efeito final. Normalmente é desejável na toxicologia.

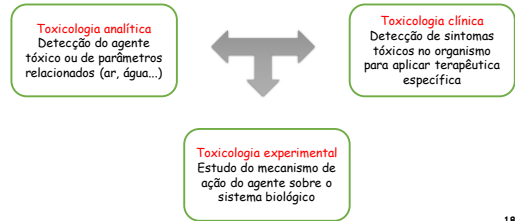
Antagonismo químico: o antagonista reagem quimicamente com o agonista. Ex: EDTA sequestram metais (As, Hg, Pb);

Antagonismo funcional: dois agentes produzem efeitos contrários. Ex: barbitúricos diminuem a pressão sanguínea e a norepinefrina produz hipertensão;

Antagonismo competitivo: quando dois agentes tóxicos atuam no mesmo receptor biológico, um antagonizando o efeito do outro. São os bloqueadores. Ex: naloxone no tratamento com opiáceos.

17

Divisão



18



Áreas de atuação

- Toxicologia ambiental
- Toxicologia ocupacional
- Toxicologia de alimentos
- Toxicologia social
- Toxicologia de medicamentos e cosméticos
- Toxicologia
- Ecotoxicologia

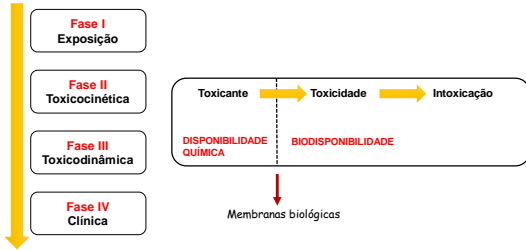
19

Finalidade da Toxicologia



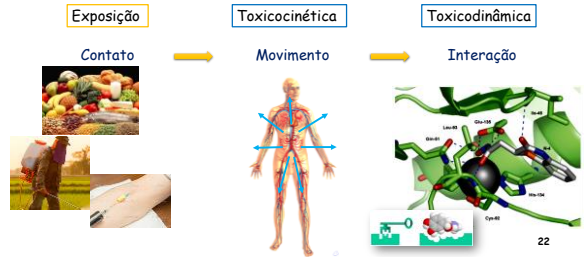
20

Fases da intoxicação



21

Fases da intoxicação



22

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

Fatores que afetam a disponibilidade

(A) Dose ou concentração: concentração por m³ de ar. Ex: HCL em laboratório.

(B) Via de introdução: Intravenosa > pulmonar > subcutânea > intramuscular > intradérmica > TGI > dérmica.

Ex: 1) DL₅₀ para DDT (ratos): pele = 2500 mg/kg; oral = 118 mg/kg.

2) Hg²⁺ - Absorção TGI é praticamente nula e por v pulmonar é quase 100%.

3) Cocaína - maior intoxicação: pulmão > nasal > oral.

(C) Duração e frequência da exposição:

Ex: Benzeno - Curto período (CP) ⇒ perturbações do SNC;

- MP ⇒ só afeta SN com diferentes efeitos;

- LP ⇒ aplasia de medula óssea e hiperplasia de leucócitos.

Frequência ↑ ⇒ disponibilidade ↑

23

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

Fatores que afetam a disponibilidade

(b) Suscetibilidade individual:

1 - Causas genéticas (idiosincrasia);

2 - Sexo: Ex: mulher normalmente é mais (> % de lipídios);

3 - Idade: Ex: criança absorve 50% de Pb e adulto somente 10%;

4 - Peso: Para compostos altamente lipossolúveis, a camada de gordura promove maior retenção das substâncias antes destas chegarem à corrente sanguínea.

24

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

Fatores que afetam a disponibilidade

(E) Propriedades físico-químicas do AT

1 - Solubilidade: definida pelo coeficiente de partição O/A.

$$CP_{O/A} = \frac{\text{Fração solúvel no óleo}}{\text{Fração solúvel na água}}$$

- ✓ Quanto mais lipofílico ⇒ maior a possibilidade absorção.
- ✓ Quanto maior o $CP_{O/A}$ ⇒ maior a possibilidade de absorção.

Grupos que aumentam as propriedades hidrofílicas: $-\text{OH}$, $-\text{NH}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, COOCH_3 , $-\text{CONH}_2$, $-\text{OCH}_3$



25

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

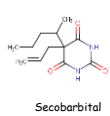
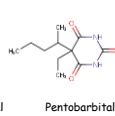
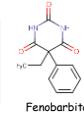
Fatores que afetam a disponibilidade

(E) Propriedades físico-químicas do AT

1 - Solubilidade: definida pelo coeficiente de partição O/A.

Coefficiente de partição clorofórmio/água do fármaco não-ionizado.

Barbitúricos	Coefficiente de partição
Fenobarbital	4,8
Pentobarbital	28,0
Secobarbital	50,7



26

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

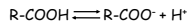
Fatores que afetam a disponibilidade

(E) Propriedades físico-químicas do AT

2 - Grau de ionização: compostos ionizados não são normalmente absorvidos.

O grau de ionização depende do pK_a do composto e do pH do meio.

Moléculas ácidas



$$\text{pH} = \text{pKa} + \log\left(\frac{R-\text{COO}^-}{R-\text{COOH}}\right)$$

Henderson-Hasselbalch



27

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

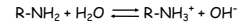
Fatores que afetam a disponibilidade

(E) Propriedades físico-químicas do AT

2 - Grau de ionização: compostos ionizados não são normalmente absorvidos.

O grau de ionização depende do pK_a do composto e do pH do meio.

Moléculas básicas



$$\text{pOH} = \text{pKb} + \log\left(\frac{R-\text{NH}_3^+}{R-\text{NH}_2}\right)$$

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log\left(\frac{R-\text{NH}_3^+}{R-\text{NH}_2}\right)$$

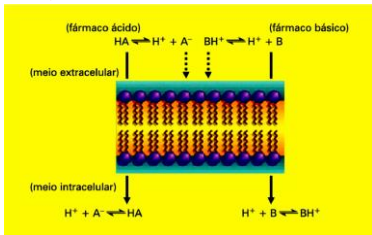


A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas

28

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição



Eliezer J. Barreiro - Química Medicinal - As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos, 2ª Edição (Armed).

29

Fases da intoxicação

Fase I - Exposição

Disponibilidade química do AT que precede a absorção

Fatores que afetam a disponibilidade

(E) Propriedades físico-químicas do AT

3 - Tamanho da molécula

Moléculas pequenas \Rightarrow maior facilidade de atravessar membranas.

4 - Forma das moléculas: -linear com PM \sim 600 kDa. \rightarrow Absorvida mais facilmente

-esférica com PM \sim 150 kDa.

5 - Pressão de vapor (PV): quanto [PV], o número de partículas no ar. \uparrow disponibilidade química do produto.

Pressão de vapor a 25 °C em mmHg

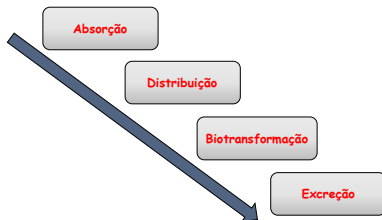
Tolueno	22,5
Éter	267
Clorofórmio	160
Benzeno	75

31

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

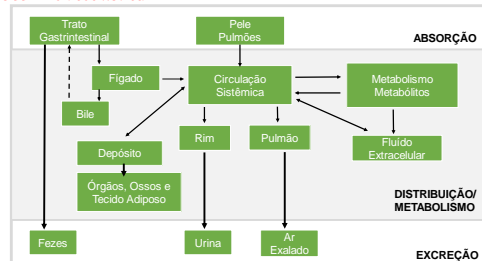
Movimento do agente tóxico no organismo.



32

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética



32 ECF

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

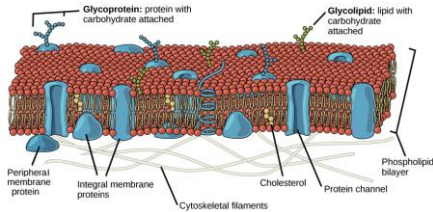


Imagem adaptada de OpenStax Biology.

33

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Mecanismos de transporte através das membranas:

A) Difusão simples ou passiva: passagem através da camada lipídica (não requer gasto de energia).

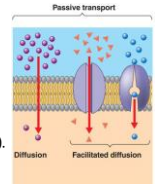
Depende: - $C_{O/A}$.
 - Gradiente de concentração ([+] → [-] Lei de Fick).
 - grau de ionização.

Principal mecanismo de absorção de agente tóxicos

Lei de Fick

$$p = \left(\frac{K \times A}{d} \right) \times (C_1 - C_2)$$

$$p = K \times \Delta C$$



34

Fases da intoxicação

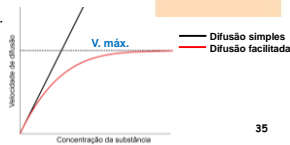
Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Mecanismos de transporte através das membranas:

B) Difusão facilitada: mediada por carreador (não requer gasto de energia). Ex.: Glicose.

Depende: - Gradiente de concentração.
 - Carreador.



35

Fases da intoxicação

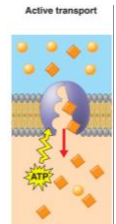
Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Mecanismos de transporte através das membranas:

C) Transporte ativo: Transporte por carreador contra gradiente de concentração (gasto de energia).

Depende: - Enzimas específicas.



36

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Mecanismos de transporte através das membranas:

D) Filtração: Passagem de toxicantes hidrossolúveis e de baixo PM pelos poros da membrana.

Depende: - Hidrossolubilidade

- Diâmetro dos poros.
 - Glomérulo renal e capilares $\varnothing = 40 \text{ \AA}$.
 - Demais células $\varnothing = 4 \text{ \AA}$.
- Carga elétrica dos poros.

37

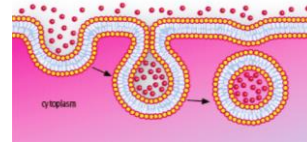
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Mecanismos de transporte através das membranas:

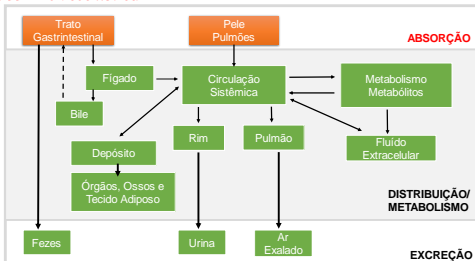
E) Pinocitose: processo de invaginação devido à variações na tensão superficial da membrana. Formação de vesícula pinocitótica (macromoléculas).



38

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética



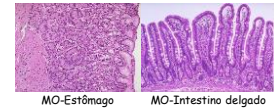
39 ECF

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:



A) Trato Gastrointestinal:

Divisões: - Bucal: Difusão simples e filtração. Poros pequenos. P. ex.: cocaína, CN-;

- Estomacal: Difusão simples e filtração. Poros pequenos, mucosa espessa, < tempo de contato. P. ex.: etanol.

- Intestinal: Difusão simples e facilitada, filtração e transporte ativo. Poros grandes. Grande área (140m²). P. ex.: Pb por transportador de Ca (difusão facilitada); CH₃-Hg-Cys por transporte ativo; AsO₃ por pinocitose.

40

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

A) Trato Gastrointestinal:

$pH_{\text{estômago}} = 1,4 \Rightarrow$ absorção de ácidos fracos
 $pH_{\text{intestino}} = 5,4 - 6,5 \Rightarrow$ absorção de bases fracas

Local ideal para absorção? \rightarrow Intestino (grande área de absorção)

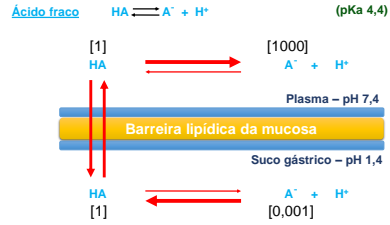
E quanto aos ácidos fracos?!!



41

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

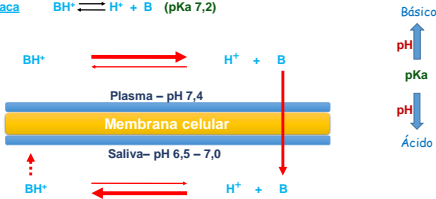


MEPBs 42

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Base fraca $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$ (pKa 7,2)



43

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

A) Trato Gastrointestinal:

- Fatores que influenciam na absorção:
- ✓ Constante de dissociação do composto;
 - ✓ Lipossolubilidade;
 - ✓ Velocidade de esvaziamento gástrico;
 - ✓ Veículo do agente tóxico;
 - ✓ Forma farmacêutica;
 - ✓ PM;
 - ✓ Estabilidade química do composto;
 - ✓ Alimentos. P. ex.: Dietas gordurosas.

pH do intestino = 6,5

Molécula	pKa	% de Absorção
Barbital	7,8	4
Tiopental	7,6	46

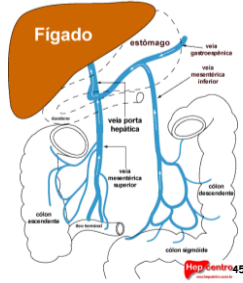
CC1=NC(=O)NC(=O)C1C
 Barbital

CC1=NC(=O)NC(=O)C1C(C)C
 Tiopental

44

Fases da intoxicação

- Fase II - Toxicocinética
- Absorção
- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:
- A) Trato Gastrointestinal:
- Metabolismo de primeira passagem.



Fases da intoxicação

- Fase II - Toxicocinética
- Absorção
- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:
- A) Trato Gastrointestinal:

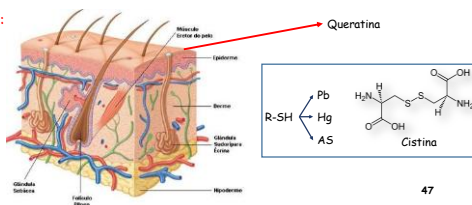
Diferenças Fisiológicas entre homens/mulher/gestantes

Parâmetro	Diferença fisiológica	Diferença na absorção
pH suco gástrico	Gestante > mulher > homem	Altera absorção oral
Motilidade intestinal	< Gestante	> Absorção
Esvaziamento gástrico	Prolongado nas gestantes	> Absorção

46

Fases da intoxicação

- Fase II - Toxicocinética
- Absorção
- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:
- B) Via cutânea:

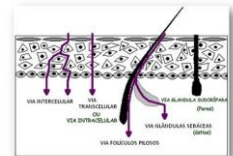


47

Fases da intoxicação

- Fase II - Toxicocinética
- Absorção
- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:
- B) Via cutânea:

- Transfolicular → ao redor do folículo piloso.
- Todo tipo de substância;
- Transepidérmica → difusão simples
- AT lipofílico - difusão passiva pelos lipídeos entre a queratina.
- AT hidrofílico - superfície externa do filamento de queratina.



Região
Palmar/plantar
↓
Difícil absorção

48

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

B) Via cutânea:

Fatores que influenciam na absorção - relacionados ao local de absorção:

- ✓ Área;
- ✓ Inflamação (não possui extrato córneo);
- ✓ Quantidade de pelos;
- ✓ Abrasão;
- ✓ vascularização;
- ✓ Hiperemia;
- ✓ Queimaduras.

49

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

B) Via cutânea:

Fatores que influenciam na absorção - relacionados à presença de substâncias:

- ✓ Vasoconstritores;
- ✓ Vasodilatadores;
- ✓ Veículos;
- ✓ Água;
- ✓ Detergentes.

50

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

B) Via cutânea:

Diferenças Fisiológicas entre homens/mulher/gestantes

Parâmetro	Diferença fisiológica	Diferença na absorção
Hidratação cutânea	→ Gestantes	→ Absorção
Área dérmica	→ Homem	→ Absorção
Fluxo sangue/pele	→ Gestantes	→ Absorção
Espessura dérmica	→ Homem	< Absorção

51

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório:

- ✓ Superfície pulmonar = 90 m²;
- ✓ Alto fluxo sanguíneo ⇒ facilidade de dissolução de AT;
- ✓ Agentes passíveis de absorção pulmonar:
 - gases e vapores. Ex: CO, Vapores ácidos;
 - areodispersóides. Ex: poeiras, fumos e névoa.



52

Fases da intoxicação

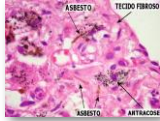
Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores

- ✓ Importância em Toxicologia Ocupacional:
 - Volume de ar inalado durante a jornada de trabalho:
 - » 5 a 6 L min⁻¹ / repouso;
 - » 15 a 30 L min⁻¹ / esforço.
 - Facilidade de contato;
 - Aumento rápido dos níveis plasmáticos.



ASBESTOSE



53

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

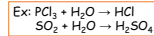
Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores

1. Vias aéreas superiores:

- Não é dada muita importância à essa via;
- ↑ hidrossolubilidade ⇒ retenção pelo muco:
 - » expelido com o muco;
 - » deglutido com o muco;
 - » absorvido;
 - » sofrer hidrólise.



54

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

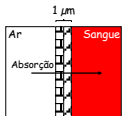
Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores

2. Alvéolos

- Contato entre duas fases: Ar/sangue.



Epitélio alveolar Endotélio capilar

Comportamento do sangue:
 - Veículo inerte (dissolução física). Ex: Nicotina.
 - Meio reativo (reação química). Ex: CO.

55

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

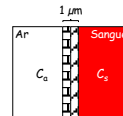
- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores

2. Alvéolos

Fatores que afetam a absorção alveolar:

- Concentração do AT no ar alveolar (pressão parcial).



Epitélio alveolar Endotélio capilar

C_a : conc. do AT no ar.
 C_s : conc. do AT no sangue.

$C_a > C_s \Rightarrow$ Absorção
 $C_a < C_s \Rightarrow$ Excreção

56

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores.
2. Alvéolos

Fatores que afetam a absorção alveolar:
- Coeficiente de distribuição ar/sangue.

Fatores relevantes:
» Sangue - fase aquosa (3/4 do sangue é água);
- fase orgânica (proteínas, lipídeos).
» Pequeno tempo de contato ar/sangue.

$$C_{A/S} = \frac{\text{ar alveolar}}{\text{sangue}}$$

↓ $C_{A/S} \Rightarrow$ absorção

57

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores.
2. Alvéolos

Fatores que afetam a absorção alveolar:
- Coeficiente de distribuição ar/sangue.

$$C_{A/S} = \frac{\text{ar alveolar}}{\text{sangue}}$$

↓ $C_{A/S} \Rightarrow$ absorção

Substância	Hidrossolubilidade ml/L	$C_{A/S}$
Éter etílico	97	1/15
Benzeno	2	1/6,6
CCl_4	0,5	1/2,5

58

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores.
2. Alvéolos

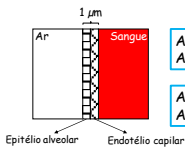
Fatores que afetam a absorção alveolar:
- Frequência respiratória (FR) e cardíaca (FC)

AT com **baixa** afinidade sangue \Rightarrow sofre influência da **FC**
AT com **alta** afinidade sangue \Rightarrow sofre influência da **FR**

ou

AT com **alto** $C_{A/S} \Rightarrow$ sofre influência da **FC**
AT com **baixo** $C_{A/S} \Rightarrow$ sofre influência da **FR**

$$C_{A/S} = \frac{\text{ar alveolar}}{\text{sangue}}$$



59

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores.
2. Alvéolos

Fatores que afetam a absorção alveolar:
- Frequência respiratória (FR) e cardíaca (FC)

Diferenças Fisiológicas entre homens/mulher/gestantes

Parâmetro	Diferença fisiológica	Diferença na absorção
Função pulmonar	> Gestantes	> Exposição pulmonar
Rendimento cardíaco	> Gestante	> Absorção

60

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Gases e vapores 2. Alvéolos

Pontos adicionais:

- » H₂O membrana alveolar ⇒ barreira para passagem de AT lipossolúveis.
- » Passagem de AT Lipossolúveis - ligação às frações lipídicas.
- distribuído a outras regiões lipídicas.

61

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Aerossóis ou aerodispersóides

Definições:

- ✓ **Poeira:** partículas atômicamente idênticas ao material de origem, formadas por desagregação mecânica.
- ✓ **Fumo:** o aerossol é quimicamente diferente do material de origem. Mais perigoso porque atinge o alvéolo. $\varnothing < 0,5 \mu\text{m}$. Ex: $\text{Pb}^{\text{P}} \xrightarrow{\text{O}_2, \Delta} \text{PbO}$
- ✓ **Fumaça:** combustão de material orgânico animal ou vegetal. Partículas pequenas.
- ✓ **Névoa:** aerossol líquido formado por processo mecânico (*spray*) com propelente ou não. Com propelente, **baixo** tamanho de partículas.
- ✓ **Nebliina:** Condensação de vapores.

62

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Aerossóis ou aerodispersóides

Fatores que influenciam na penetração e retenção de aerodispersóides:

1) Diâmetro da partícula (DP):

Considerar o diâmetro aerodinâmico (DA) → depende do DP e densidade.

Partículas de mesmo diâmetro físico: - maior densidade ⇒ menor penetração
- menor densidade ⇒ maior penetração

2) Hidrossolubilidade: Retenção de partículas nas VAS pela alta umidade.

3) Condensação: tamanho alterado por aglomeração ou adsorção de água.

Influências: carga da partícula, propriedades físico-químicas, tempo de retenção.

4) Temperatura: Altera movimento browniano ⇒ maior colisão das partículas. 63

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

- ✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) Trato respiratório: Aerossóis ou aerodispersóides

Mecanismos de retenção dos aerodispersóides (partículas < 30 μm):

1) Região nasofaríngea: Deposição de 5 μm < partículas < 30 μm .

alta velocidade ar + elevado DP = Impactação.

2) Região traqueobronquial: Deposição de 1 μm < partículas < 5 μm .

média velocidade ar + médio DP = Sedimentação.

3) Região alveolar: Apenas partículas < 1 μm .

baixa velocidade ar + baixo DP = Difusão
Choque com gases (O₂, CO₂) devido ao movimento browniano.

64

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Absorção

✓ Locais de absorção do agente tóxico:

C) **Trato respiratório: Aerossóis ou aerodispersois**

Mecanismos de remoção de aerodispersoides:

- 1) **Região nasofaríngea:** Movimento mucociliar;
- 2) **Região traqueobronquial:** Movimento mucociliar + tosse (partícula);
- 3) **Região alveolar:** -Macrófagos alveolares -digerido a nível de lisossoma;
 -transportado para brônquios por pseudópodes;
 -lançado no sistema linfático e retidos nos gânglios.
 -Movimento do líquido alveolar.

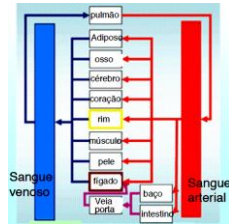
65

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Transporte do agente tóxico a diversos tecidos pelo sangue e linfa



66

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Fatores que influenciam a distribuição de um agente tóxico:

- a) Fluxo sanguíneo através dos tecidos de um dado órgão;
- b) Facilidade com que o agente tóxico atravesse membranas celulares e penetre em células e tecidos;
- c) Proporção de ligação às proteínas plasmáticas;
- d) Diferenças regionais de pH;
- e) Coeficiente de partição O/A de cada substância.

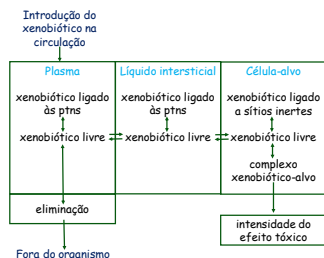
Órgãos muito irrigado ⇒ rápido equilíbrio de distribuição. (Ex: fígado).
 Órgãos pouco irrigados ⇒ lento equilíbrio de distribuição. (Ex: osso).

67

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição



Oga. 5.

68

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

✓ Os toxicantes podem se acumular em maior ou menor concentração, dependendo do local.

O local de maior concentração pode ou não ser o sítio alvo.

Ex: -**Organoclorados**: alta concentração no tecido adiposo e ação nos SNC.

-**CO**: alta concentração no sangue e ação no sangue.



69

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Sangue

- ✓ Importante no estudo da distribuição (pode ser colhido repetidamente sem distúrbios fisiológicos).
- ✓ Circula por todos os tecidos.
- ✓ Concentração plasmática - melhor informação do que a dose administrada.

Volume de distribuição:

Parâmetro toxicocinético que indica a distribuição de uma substância.

$$\text{Volume de distribuição (L)} = \frac{\text{Qnt do fármaco adm (dose em mg)}}{[\text{] inicial do fármaco (mg/L)}}$$

70

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

A distribuição ocorre de maneira **não** uniforme devido diversos fatores:

- a) Afinidade por diferentes tecidos - Ligação à proteínas plasmáticas.
 - Ligação celular (fígado e rins).
 - Armazenamento.
- b) Barreiras biológicas - Barreira hematoencefálica.
 - Barreira placentária.

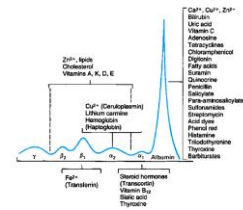
71

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Ligação com proteínas



Casaret & Doll's, 2008

- Lipoproteínas → solubilizam substâncias lipossolúveis e neutras.
- Albumina → liga moléculas ácidas (fenobarbital, ácido valproico etc.).
- α₁ glicoproteína ácida → liga moléculas básicas (quinidina, imipramina etc.)

72

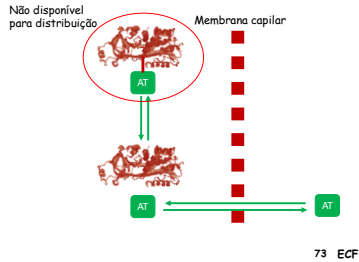
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Ligação com proteínas

Ligações entre proteína e AT
 a) Ligações de hidrogênio
 b) Forças de Van der Waals
 c) Ligação iônica



Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Ligação com proteínas

Toxicidade → Fração Livre

Importância

AQ c/ alta ligação às ptns plasm*: menores efeitos tóxicos;

AQ c/ baixa ligação às ptns plasm: maiores efeitos tóxicos;

* Substâncias que alteram a afinidade do AT pelas proteínas podem promover uma liberação do AT e conseqüentemente gerar o efeito tóxico. P. ex.: sulfonamida (elevada ligação a ptns) + hipoglicemiante = hipoglicemia severa (coma).

74

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Ligação com proteínas

Fatores que influenciam na ligação proteína-AT:

- Competição entre fármacos pelo mesmo sítio de ligação da proteína. Ex: warfarin e AAS.
- Condições patológicas. Ex: síndrome nefrótica causa hipoalbuminemia.
- Concentração do AT. Quanto maior a concentração no sangue, maior a ligação a proteínas. Ex: fenitoína em altas concentrações aumenta a ligação com proteínas e diminui a fração livre.

75

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Ligação com proteínas

Fatores que influenciam na ligação proteína-AT:

- Concentração proteica: o aumento de proteínas diminui a proporção de fármaco livre. Ex: aumento de lipoproteína implica em maior ligação da imipramina.
- pH. Ex: a teofilina terá uma maior ligação a proteínas em elevado pH do sangue.
- Idade. Ex: Crianças tem uma < [] de albumina plasmática comparado ao adulto.
- Espécie e variabilidade genética

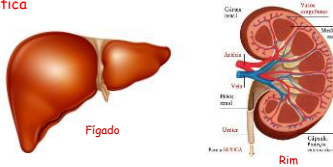
76

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Ligação celular



As proteínas intracelulares são componentes fundamentais na ligação de fármacos aos tecidos hepático e renal.

Ex: Metalotioneína → Proteína estrutural responsável pela ligação com metais.
Após 30 min da administração do Pb, sua concentração no fígado é 50x maior que no sangue.

77

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

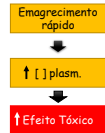
Distribuição

Armazenamento em tecido adiposo

Os agentes tóxicos são armazenados através da simples difusão física nas gorduras neutras do tecido.

- Coeficiente de partição óleo/água!

Ex: organoclorados



*20 a 50% do peso de uma pessoa é tecido adiposo.

78

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Armazenamento em tecido ósseo

O armazenamento pode ou não causar efeito tóxico local.

Ex: Pb ⇒ não causa efeito tóxico local;

F ⇒ causa fluorose;

Sr ⇒ osteosarcoma e neoplasias;

Armazenamento reversível.

- Dissolução da hidroxiapatita (destruição do tecido ósseo).

- Aumento da atividade osteolítica (destruição do tecido por enzimas e SQ).

Ex: paratormônio.

- Troca iônica.

79

Fases da intoxicação

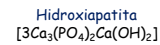
Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Armazenamento em tecido ósseo

Armazenamento de agentes químicos inorgânicos (F, Pb, Sr etc.):

Fenômeno químico de captura: - Mudanças entre a superfície óssea e o líquido que está em contato com ela.



80

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Barreira hematoencefálica

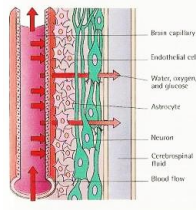
Protege o cérebro da entrada de SQ

- # Células endoteliais muito finas (poucos poros).
- # Capilares circundados por astrócitos.
- # Concentração proteica menor no SNC que em outras partes do corpo.

Quem consegue passar mais??

Forma livre de moléculas lipossolúveis.

Velocidade \gg $CP_{O/A}$



81

Obs: Não está totalmente desenvolvida no nascimento.
→ maior toxicidade para recém nascidos.

Fases da intoxicação

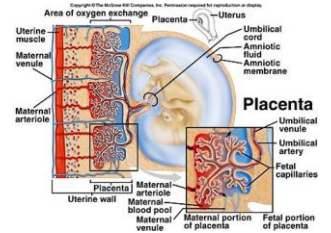
Fase II - Toxicocinética

Distribuição

Barreira placentária

Funções:

- # Proteger o feto contra a passagem de substâncias nocivas.
- # Troca de gasosas.
- # Troca de nutrientes.
- # Excreção.



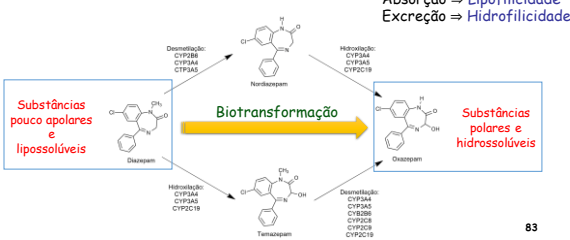
*Humanos :6 camadas (3 do feto e 3 da mãe).

82

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação



83

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação

É um conjunto de reações que as substâncias químicas passam no organismo, mediadas por enzimas, e que visam tornar o composto mais facilmente excretado do organismo, isto é, mais hidrofílico.

A maioria destas reações também diminuem ou eliminam a atividade da SQ (inativação ou destoxificação). Entretanto, às vezes, ocorre a ativação do composto. Ex:

- Metanol - ácido fórmico (afeta o nervo óptico);
- Paration - paraoxon (inibidor da acetilcolinesterase);
- Anilina - fenildroxilamina (agente asfixiante);
- Naftaleno - dihidroinaftaleno (provoca catarata);
- Benzo(a)pireno - epóxidos (carcinogênicos).

84

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética
Biotransformação

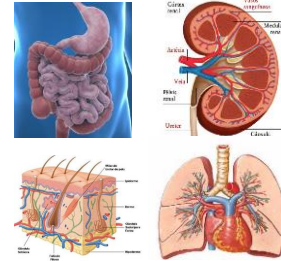
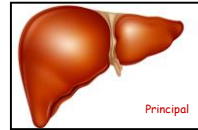
Cenários Farmacocinéticos		
Fármacos e outros xenobióticos	Biotransformação	Excreção inalterado
Hidrofílico	menor	maior
Lipofílico	maior	menor
Muito Lipofílico	muito menor	muito menor

Testa, 2006.

85

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética
Biotransformação: Locais



86

Organs and tissues that metabolize drugs and other xenobiotics

Adipose tissues	Intestinal microflora	Placenta
Adrenal glands	Intestine (large)	Prostate
Aorta	Intestine (small)	Salivary glands
Blood cells	Kidneys	Seminal vesicle
Blood serum	Larynx	Skin
Blood vessels	LIVER	Spleen
Bone marrow	Lungs	Stomach
Brain	Lymph nodes	Testes
Breasts	Muscles	Thymus
Bronchi	Nasal mucosa	Thyroid gland
Cheeks	Oesophagus	Tongue
Endometrium	Ovaries	Trachea
Eyes	Pancreas	Urinary bladder
Heart	Pineal gland	Vagina
	Pituitary gland	

Testa, 2006.

87

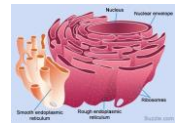
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética
Biotransformação: Locais

Localização microscópica:

As enzimas metabolizadoras podem ser encontradas:

- **Extracelular:** Ex: plasma sanguíneo (colinesterase);
- **Intracelular:**
 - ✓ retículo endoplasmático liso (CYP P450, carboxilesterases, S-transferase, glutatona etc.);
 - ✓ outras membranas intracelulares. Ex: mitocôndrias (monoamino oxidases);
 - ✓ outras organelas. Ex: lisossomos (peptidases);
 - ✓ citoplasma. Ex: enzimas solúveis (álcool desidrogenase).

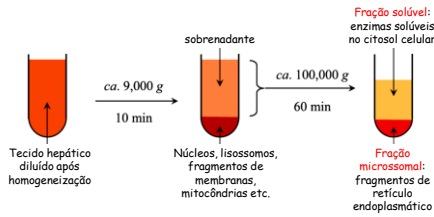


88

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Enzimas do Fígado



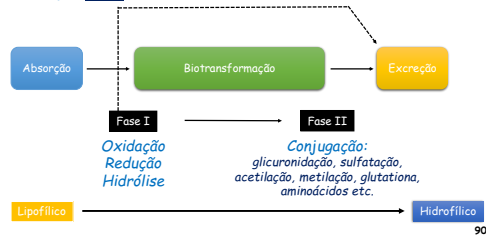
89

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fases

MEPBS



90

Fases da intoxicação

Biotransformação: Fases e reações

Funcionalização (Fase I)		Conjugação (Fase II)	
Redox	Hidrolases		
O	H ₂ O	grupo metil	
O ₂	OH ⁻	fosfato e sulfato	
e ⁻		ácido glicurônico e alguns açúcares	
2e ⁻		acetil e outros grupos acetila	
H ⁺ (hidreto)		glicina e outros a.a.	
		diglicerídeos	
		colesterol e outros esteróis	
		inversão quiral unidirecional	
		β-oxidação	
		elongação de cadeia carbonada (2C)	
		glutathiona	
		acetaldéido, ácido pirúvico, outros compostos carbonílicos	
		CO ₂	

Testa, 2006. 91

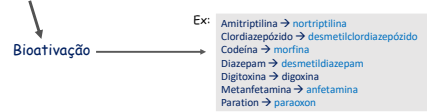
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

- ☐ Conferem polaridade aos xenobióticos;
- ☐ Reações de oxidação, redução e hidrólise;
- ☐ Inserção de grupamentos -SH, -OH, -NH₂, -COOH.

Caráter eletrofílico ⇒ Pode conferir maior toxicidade



92

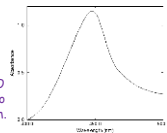
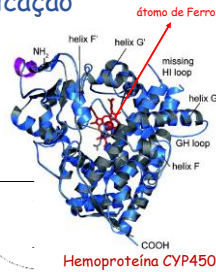
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Sistema Citocromo P450

Enzimas de maior importância entre as envolvidas nas reações de fase I da biotransformação de xenobióticos lipofílicos.



Forma oxidada do cit. P450 + CO = complexo com pico de absorção espectrofotométrica em 450 nm.

93

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Biotransformação por CYP depende:

- ✓ hemoproteína do citocromo P450
- ✓ NADPH citocromo P450 redutase
- ✓ NADH - citocromo b5 redutase
- ✓ oxigênio molecular

Local

Fração microsomal (RE)

Mitocôndrias

267 famílias de CYP 450
Ex: CYP 3A2 = isoenzima 2 família 3 e subfamília A

94

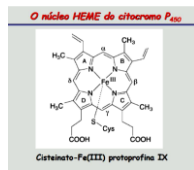
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

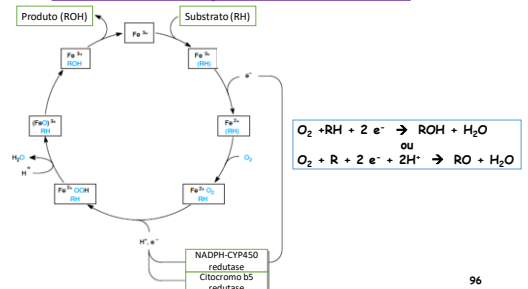
Sistema Citocromo P450

- CYP microsossomais hepáticas - intensidade e duração da ação de fármacos; destoxificação.
- CYP hepáticas e extra-hepáticas - ativação de xenobióticos tóxicos e/ou carcinogênicos (intermediários).
- Reações oxidativas (O₂) e redutivas (baixas [] de O₂);



95

Sistema de oxidação microsossomal - CYP



96

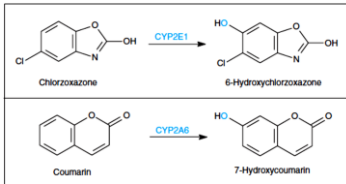
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

1. Hidroxilação aromática:



97

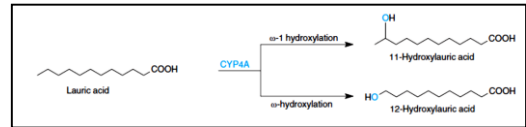
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

2. Hidroxilação alifática:



98

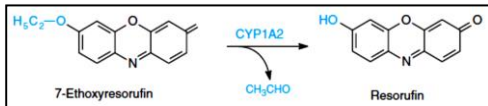
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

3.1 O-Desalquilação:



99

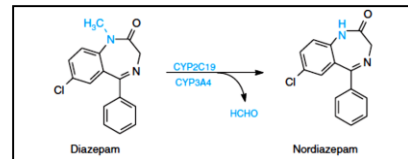
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

3.2 N-Desalquilação:



100

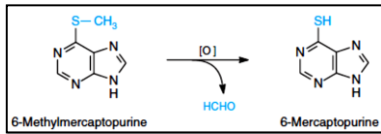
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

3.3 S-Desalquilação:



101

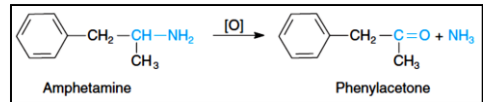
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

4. Desaminação:



102

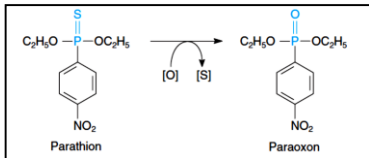
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

5. Dessulfuração:



103

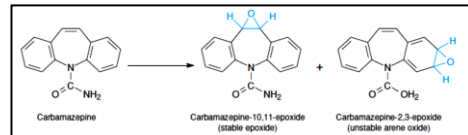
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

6. Epoxidação:



104

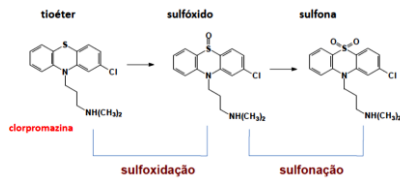
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

7. Sulfoxidação e sulfonação:



105

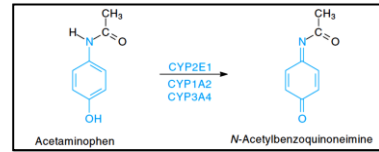
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

8. Desidrogenação:



106

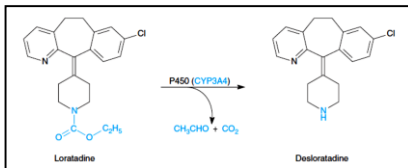
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

9. Clivagem de ésteres:



107

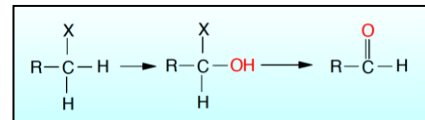
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase I (Funcionalização)

Reações de oxidação microsomal - CYP450

10. Desalogenação:



X = halogênio

108

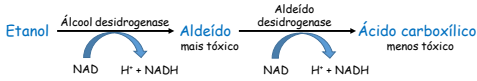
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

Outros sistemas enzimáticos de oxidação

1. Álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase (fração solúvel):



109

Fases da intoxicação

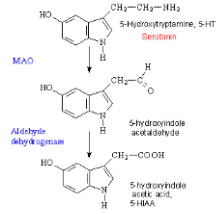
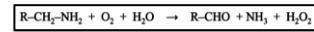
Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

Outros sistemas enzimáticos de oxidação

2. Amina oxidase (mitocondrial):

Substratos: catecolaminas, serotonina, derivados do triptofano etc.



Serotonin Catabolism
110

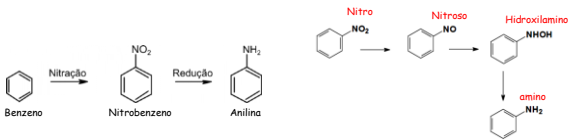
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

Reações de Redução microsossais (CYP450)

1. Nitrorredução:



111

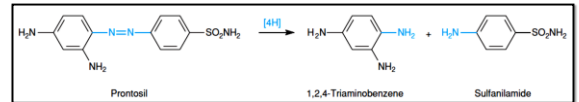
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

Reações de Redução microsossais (CYP450)

2. Azorredução:



112

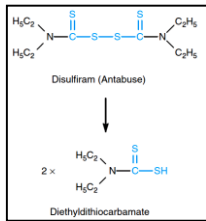
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

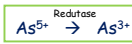
Reações de Redução não microsossais

1. Redução de dissulfetos:



113

2. Redução de valência:



Fases da intoxicação

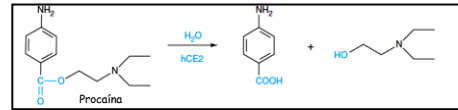
Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

Reações de hidrólise

1. Carboxilesterases:

Destoxificação* pela hidrólise do éster carboxílico, amida etc.



*Pode converter xenobióticos a metabólitos tóxicos e cancerígenos.

114

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

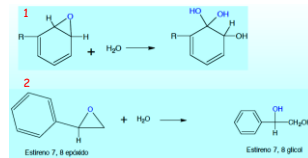
Reações de hidrólise

2. Epóxido hidrolase: catálise da trans-adição de água aos epóxidos.

□ Destoxificação de produtos de biotransformação (epóxidos) gerados nas reações oxidativas catalisadas pelo CYP450;

□ Epóxidos → toxicidade celular e mutações genéticas (ligações com ptns e ác. nucleicos);

□ Epóxido hidrolases: fração microsossomal de quase todos os tecidos.



115

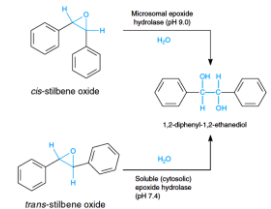
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase I (Funcionalização)**

Reações de hidrólise

2. Epóxido hidrolase:



116

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

- # Incorporação de co-fatores endógenos às moléculas geralmente provenientes de reações de fase I;
- # glicuronidação, sulfatação, metilação, acetilação, conjugação com glutatona e aminoácidos.

Enzimas: -Sintetases: Síntese do co-fator. Ex: UDPGA.
-Transferases: catalisam a transferência dos grupamentos para o xenobiótico.

Maior concentração no tecido hepático

117

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Glicuronidação:

- # Conjugação mais frequente em mamíferos;
- # Catalisada pela glicuroniltransferase (enzima microsomal - exceção);
- # Destoxificação.

Co-fator ⇒ UDP-GA

Sintetizado por enzimas da fração solúvel

Principais substratos: Todo composto orgânico com grupamentos: -COOH, -OH, -SH ou -NH₂

118

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Glicuronidação:

Formação do co-fator:



UDP-GA = uridina difosfato - ácido glicurônico

Ex. Morfina \longrightarrow glicuronídeo de morfina

MEPBS

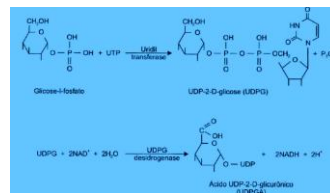
119

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Glicuronidação:



120

Fases da intoxicação

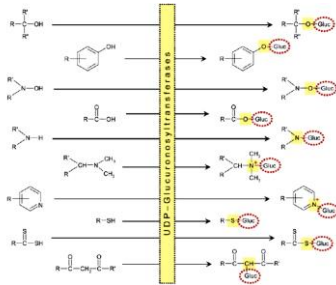
Testa, 2008

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação:

Fase II (Conjugação)

Glicuronidação:



121

Fases da intoxicação

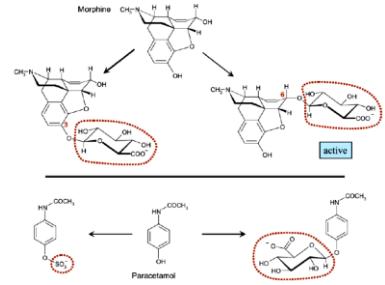
Testa, 2008

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação:

Fase II (Conjugação)

Glicuronidação:



122

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Glicuronidação:

Glicuronil conjugados (excretados pela bile):
β-Glicuronidase - microflora intestinal
Liberação de agliconas - circulação entero-hepático

Glicuroniltransferase - ausente em recém-nascidos
 Dificuldade no metabolismo de bilirrubina

↓
Hiperbilirrubinemia

123

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Sulfatação:

- # Conjugação com ânion sulfato;
- # Catalisada pelas sulfotransferases (enzima da fração solúvel);
- # Destoxificação.

Co-fator ⇒ PAPS

↓
 Sintetizado por enzimas da fração solúvel

Principais substratos: Todo composto orgânico com -OH (ex: fenóis, álcoois...)

124

Fases da intoxicação

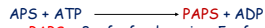
MEPBS

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

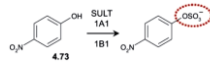
Sulfatação:

Formação do co-fator:



PAPS = 3 - fosfoadenosina, 5 - fosfosulfato

Ex. fenol \longrightarrow sulfato de fenol



125

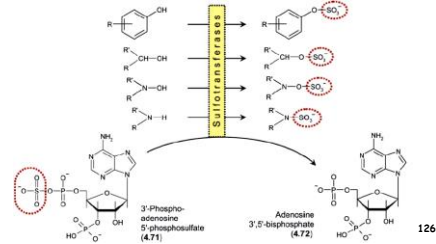
Fases da intoxicação

Testa, 2008

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Sulfatação:



126

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Metilação:

Conjugação com grupo metila:

Catalisada pelas metiltransferases (enzima da fração solúvel):

Destoxificação ou ativação.

Co-fator \Rightarrow S-adenosilmetionina

Sintetizado por enzimas da fração solúvel

Principais substratos: Transfere grupos metila -CH₃ para átomos de O, N ou S eletrofilicos.

127

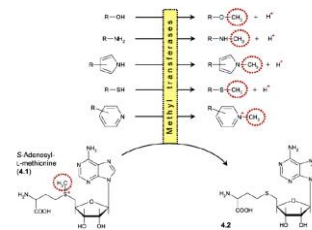
Fases da intoxicação

Testa, 2008

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: Fase II (Conjugação)

Metilação:



128

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

Acetilação:

Conjugação com grupo acetil;

Catalisada pelas N-acetiltransferases (enzima da fração solúvel);

Destoxificação ou ativação.

Co-fator ⇒ Acetilcoenzima A

Sintetizado por enzimas da fração solúvel

Principais substratos: Transfere grupo acetil para aminas primárias aromáticas e aminas alifáticas formando amidas.

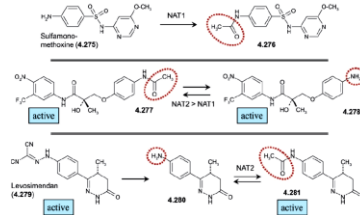
129

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

Acetilação:



Testa, 2008

130

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

Acetilação:

Polimorfismo genético bem estabelecido: acetiladores rápidos e lentos;

Fenótipo de lenta atividade:

- ✓ Egípcios - 70%
- ✓ Americanos - 50%
- ✓ chineses e japoneses - 25%

Acetiladores lentos: são mais susceptíveis ao câncer induzidos por corantes aromáticos.

131

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

Conjugação com a glicina:

Aminoácido glicina;

É necessário: CoA ligases (enzimas mitocondrial) + ATP + CoA + SH;

Destoxificação.

Co-fator ⇒ Glicina



Principais substratos: Para compostos contendo radicais carboxílicos (reação de amina do a.a. com a carboxila do SQ).

132

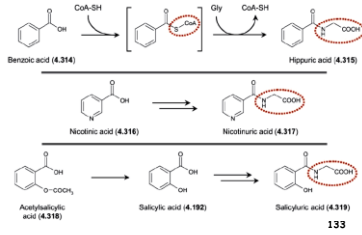
Fases da intoxicação

Testa, 2008

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

Conjugação com a glicina:



Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

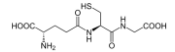
Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

Conjugação com glutatona:

- # Glutatona (Glicina-cisteína-ácido glutâmico);
- # Catalisada pela glutatona S-transferase (enzima da fração solúvel e mitocondrial);
- # Destoxificação: Xenobióticos eletrofilos com a glutatona, prevenindo ligações com lipídeos, DNA, proteínas, etc.

Co-fator ⇒ Glutatona

Sintetizado por enzimas da fração solúvel



Principais substratos: Compostos com átomos de C eletrofilos

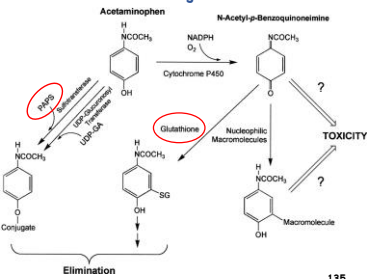
134

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Biotransformação: **Fase II (Conjugação)**

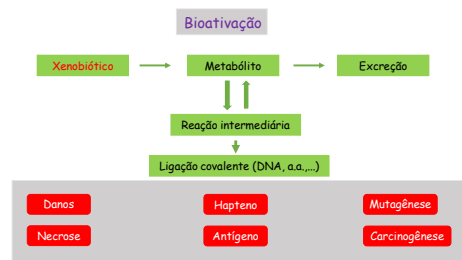
Conjugação com glutatona:



*Acetaminophen = Paracetamol

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética



136

Fases da intoxicação

Fatores que afetam a biotransformação

Internos:

- a) **Espécie e raça:** presença ou ausência de enzimas e concentração das mesmas;
- b) **Fatores genéticos:** variações de indivíduo para indivíduo (condições fisiológicas ou estado patológico. Ex: acetiladores rápidos e lentos.
 - Caucasianos - mais acetiladores lentos (50 a 60%).
 - Orientais - mais acetiladores rápidos.
- c) **Gênero:** Masculino e feminino. Ratos machos tem 40% mais enzimas do cit. P-450 que as fêmeas.
- d) **Idade:** Recém-nascidos: são praticamente desprovidos de capacidade de biotransformar xenobióticos (muito susceptíveis). Após o nascimento ocorre aumento da biotransformação.
Idosos: Queda da intensidade de biotransformação e excreção renal.

137

Fases da intoxicação

Fatores que afetam a biotransformação

Internos:

- e) **Estado nutricional:** diminuição de proteínas decorrentes da desnutrição.
 - Fe, Cu, Mg, Ca, Zn, vitaminas B, etc. são importantes para o funcionamento do sistema cit. P-450.
 - O jejum de 1 dia diminui drasticamente a glutatona hepática: aumento da toxicidade do paracetamol, bromobenzeno.
- f) **Estado patológico:** Doenças hepáticas diminuem a atividade do fígado.

138

Fases da intoxicação

Fatores que afetam a biotransformação

Externos:

- a) **Indução enzimática:** Aceleração da biotransformação de xenobióticos. Pode ser auto indução (tolerância metabólica ou cinética). Principalmente enzimas do Cit. P-450.

Ex: Benzopireno, fenobarbital, carbamazepine, etanol, fenitoína, rifanpicina, prednisona.

139

Fases da intoxicação

Fatores que afetam a biotransformação

Externos:

- b) **Inibição enzimática:** Desaceleração da biotransformação de xenobióticos.
 - Pode ser auto indução (tolerância metabólica ou cinética).
 - Enzimas que sofre inibição: colinesterases, monoaminoxidase, aldeidodesidrogenase, cit. P-450.

Consequência: efeitos adversos mais acentuados.

Mecanismos: inibição da síntese proteica, competição pelos centros ativos.

Ex:
 # Inibidores de Cit. P450 = fluoxetina, omeprazol, cimetidina, dissulfiram, cetoconazol, eritromicina.
 # Inibidor de colinesterase = organofosforados
 # Inibidor de MAO = fenelzina, tranilcipromina
 # Inibidor de aldeído desidrogenase = Dissulfiram, metronidazol.

140

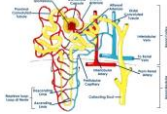
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção

Processo pelo qual a substância é eliminada do organismo.

Principais vias de excreção: - urinária: hidrossolúvel;
- fecal: não absorvido no TGI;
- pulmonar: gases e vapores.



141

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção: Renal

Excreção de substâncias polares solúveis.

Mecanismos:

- a) Filtração glomerular: 1) Não há gasto de energia;
2) Grande diâmetro dos poros dos capilares glomerulares;
3) Passam todos os elementos, menos macromoléculas;
4) AT-proteína não passa;
5) As hidro. são excretadas pela urina, e as lipo. são reabsorvidas no túbulo proximal.
- b) Secreção tubular: 1) Há gasto de energia.
2) Contra gradiente de concentração.
3) Cinética de saturação.
4) Processo rápido

142

Fases da intoxicação

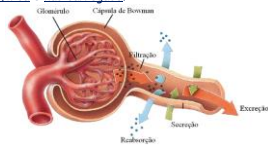
Fase II - Toxicocinética

Excreção: Renal

Excreção de substâncias polares solúveis.

Mecanismos:

- c) Reabsorção tubular: 1) Maioria ocorre por processo passivo;
2) Pode haver transporte ativo. Ex: glicose e ácido úrico;
3) Deve ser **lipofílica** e **não carregada**.



143

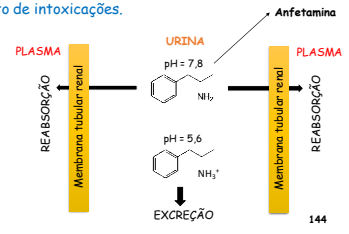
Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção: Renal

Exemplo prático de tratamento de intoxicações.

Influência do pH
a) Alcalinização da urina (bicarbonato) - facilita a excreção de AT ácido (fenobarbital, AAS).
b) Acidificação da urina (ácido ascórbico) - facilita a excreção de de AT básico (anfetamina, procainamida).



144

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção: TGI

O que é excretado:

- a) Parte não absorvida pelo trato digestório;
- b) Produtos de biotransformação procedentes do fígado (vesícula biliar);
- c) Há evidências da passagem de substâncias diretamente do sangue para o intestino (difusão passiva);
- d) Substâncias oriundas de secreção ativa do intestino (ácidos e bases orgânicas).

145

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção: Pulmões

São excretados gases e vapores.
Ex: bafômetro (etanol exalado).
A velocidade depende da solubilidade no sangue.

Volatilidade

146

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção: Outras vias

- # Excreção no leite pode levar à intoxicação da criança;
 - Substâncias básicas tendem a se acumular no leite devido às diferenças de pH (pH leite < pH sangue).
- # A saliva também tem pH menor do que o pH sanguíneo. Amostra importante para a detecção de drogas de abuso (etanol, cocaína, anfetamina,...). Fácil coleta.

147

Fases da intoxicação

Fase II - Toxicocinética

Excreção: Parâmetros biológicos da eliminação

Meia-vida ($T_{1/2}$): Representa o tempo requerido para que a concentração plasmática de um determinado agente seja reduzida a 50%, após sua completa absorção e distribuição.

Depuração (DP) ou Clearance (Cl): Capacidade do organismo de eliminar uma substância do plasma.

- Principais órgãos: fígado e rins;
- A depuração total é a soma das depurações individuais do AT por vários órgãos e tecidos do organismo.

$$Cl = \frac{CuVu}{Cp}$$

Cl: Clearance
Cu: Concentração urinária
Cp: Concentração plasmática
Vu: Velocidade de fluxo de depuração

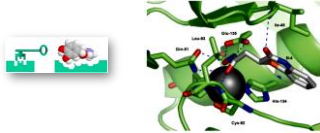
148

Fases da intoxicação

Fase III - Toxicodinâmica

É caracterizada pela presença, em sítios específicos, do agente tóxico ou do seu produto de biotransformação.

Compreende a interação entre as moléculas do agente tóxico e os sítios de ação, específicos ou não, dos órgãos e, conseqüentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático.

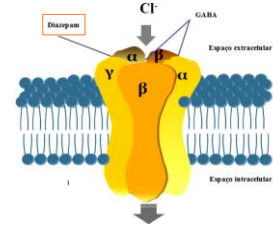


149

Fases da intoxicação

Fase III - Toxicodinâmica

Ex: ação do diazepam no SNC.



150

Fases da intoxicação

Fase III - Toxicodinâmica

Mecanismo de ação tóxica

Interferência no funcionamento de sistemas biológicos:

- Inibição irreversível de enzimas. Ex: organofosforados em AChE;
- Inibição reversível de enzimas. Ex: Carbamatos em AChE;
- Síntese letal. O agente tóxico é incorporado à enzima e sofre reações metabólicas gerando produtos anormais e tóxicos. Ex: o Ácido fluoracético (raticida) toma o lugar do ácido acético no ciclo do ácido cítrico. Forma-se então o ácido fluorocítrico que inibe enzimas que dão continuidade ao ciclo.
- Sequestro de metais essenciais: Alguns quelantes sequestram metais essenciais que são cofatores enzimáticos. Ex: dissulfiram.

151

Fases da intoxicação

Fase III - Toxicodinâmica

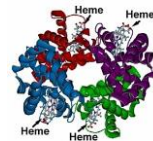
Mecanismo de ação tóxica

Interferência com o transporte de oxigênio:

- Carboxemoglobina. Ex: CO;
- Metemoglobina. Ex: Anilina;
- Sulfemoglobina. Ex: sulfonamidas;

Irritação direta dos tecidos:

- Reação química direta sobre os tecidos;
- Efeitos cáusticos ou necrosantes. Ex: Ácidos, bases, Cl, SO₂, ...



152

Fases da intoxicação

Fase III - Toxicodinâmica

Mecanismo de ação tóxica

Interferência com o sistema genético:

- a) *Ação citostática. Impedem a divisão celular (crescimento do tecido). Ex: substâncias alquilantes que se intercalam entre as hélices do DNA. São usadas no câncer, mas não são específicas;*
- b) *Ação mutagênica. Alterações do código genético em células germinativas;*
- c) *Ação carcinogênica. Crescimento desordenado de células, devido à alterações cromossômicas;*
- d) *Teratogênese. Ação do AT no código genético do embrião.*

153

Fases da intoxicação

Fase III - Toxicodinâmica

Mecanismo de ação tóxica

Reações de hipersuscetibilidade:

- a) *Alergia química. Sensibilização e nova exposição. Excreção de histamina.*
- b) *Fotoalergia. Reação do xenobiótico com a luz para formar um produto que será o hapteno.*
- c) *Fotossensibilização. Xenobióticos + luz = radicais altamente reativos que produzem lesões na pele (igual a queimadura de sol).*

154