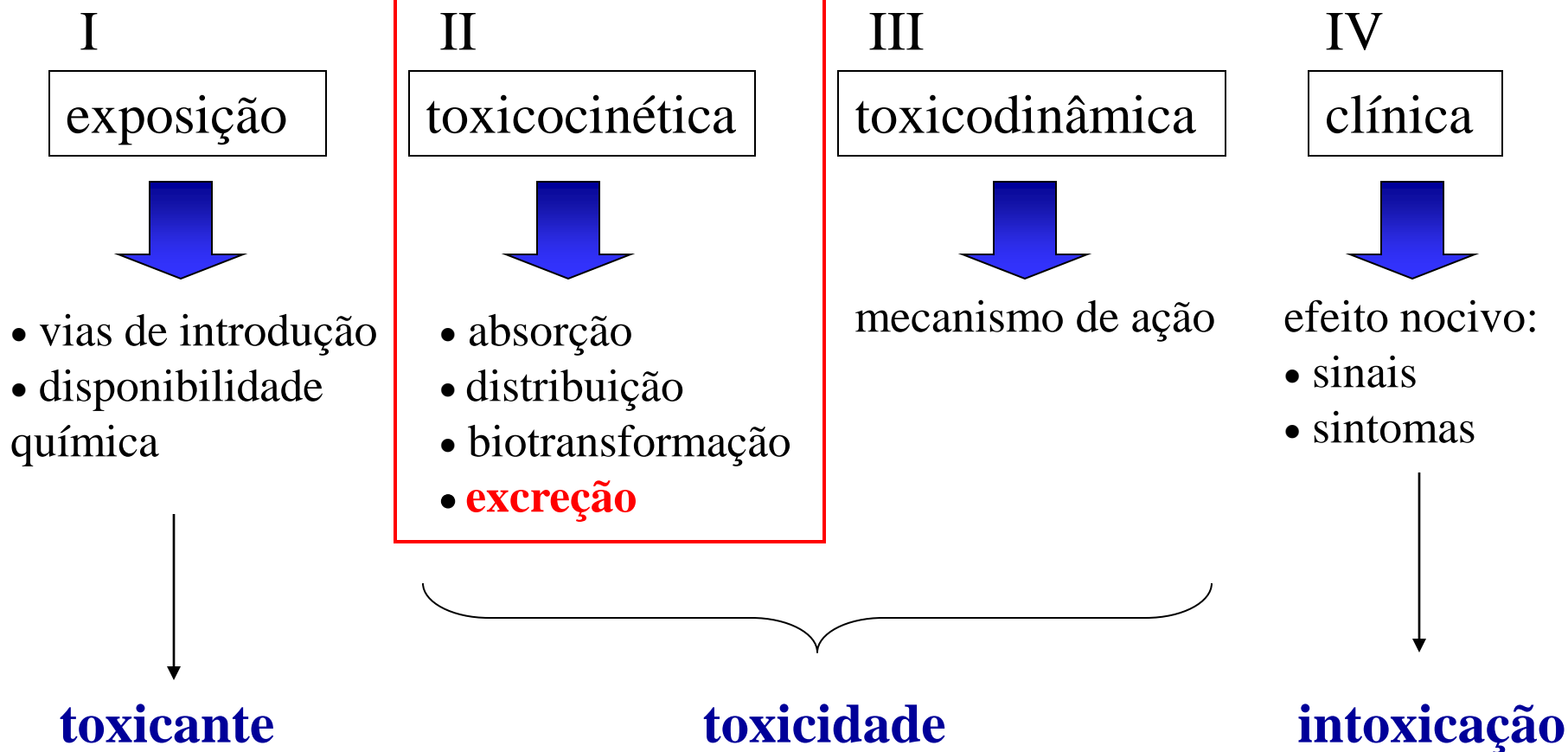


TOXICOCINÉTICA

Excreção de toxicantes

Profa Aline Schwarz



Os toxicantes são excretados do organismo por diferentes vias:

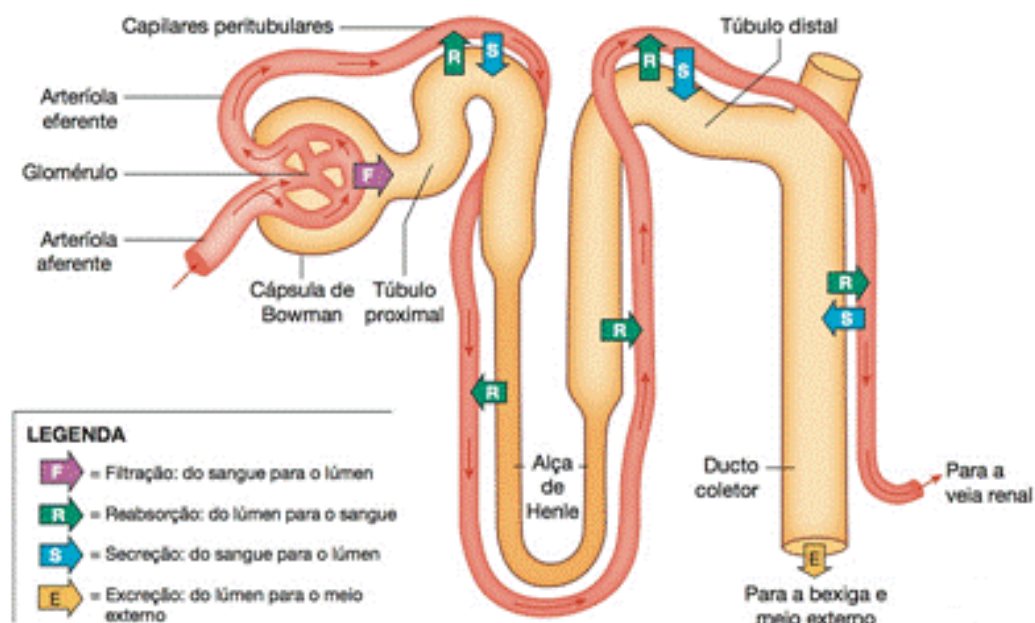
- pela urina (excreção renal);
- pelas fezes (excreção biliar);
- pelo ar exalado (excreção pulmonar);
- pela saliva, suor, leite ou fluido cérebro-espinhal.

Excreção renal

O rim é muito eficiente e fundamental para a eliminação de toxicantes do organismo.

A excreção de toxicantes pelo rim ocorre por 3 mecanismos:

- filtração
- excreção tubular (passivo)
- secreção tubular (ativo)

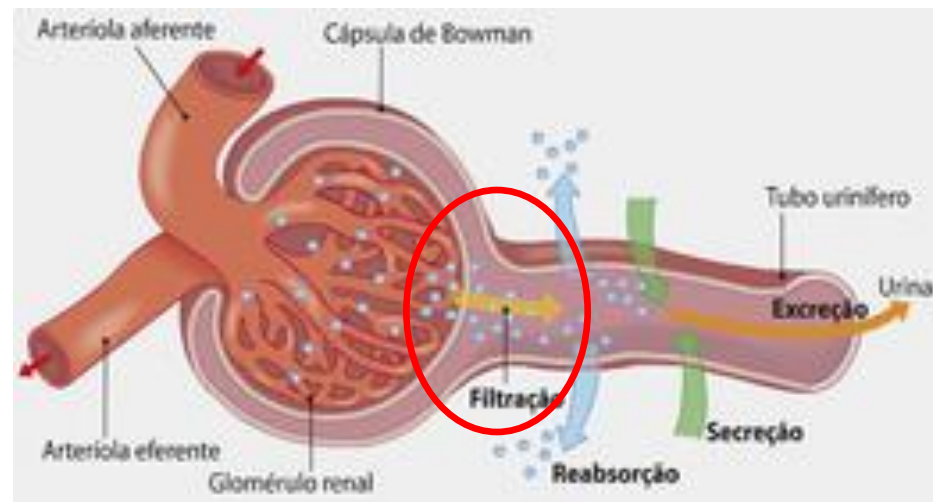


Filtração

A cápsula renal apresenta poros largos (70 nm), e aí ocorre a filtração.

A filtração é a passagem de substâncias pela cápsula em sentido aos túbulos.

Toxicantes na forma livre ou ligados a proteínas de baixo peso molecular (menores que a albumina) são facilmente filtrados.



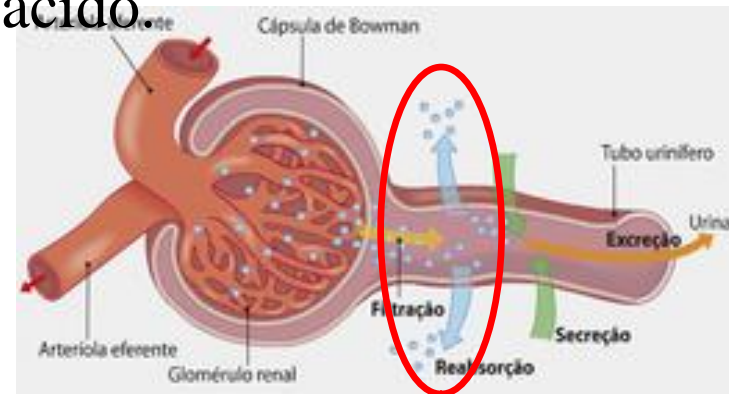
Os toxicantes filtrados pelo glomérulo são encaminhados aos túbulos onde podem ser excretados com a urina ou reabsorvidos pelas células tubulares do néfron de volta à corrente sanguínea.

A **reabsorção** ocorre por **difusão passiva** através das membranas das células tubulares do néfron de volta ao sangue.

Substâncias lipossolúveis são eficientemente reabsorvidas.

Ácidos são excretados em pH urinário alcalino.

Bases são excretados em pH urinário ácido.



Ex: fenobarbital é um toxicante de caráter ácido fraco com $pK_a \sim 7,2$

Para ácidos fracos: $pK_a - pH = \log ND/D$

ND= não dissociada = molecular
D= dissociada = ionizada

pH urina $\sim 6,2$ (ácida)

pH urina $\sim 8,2$ (alcalina)

$7,2 - 6,2 = \log ND/D$

$7,2 - 8,2 = \log ND/D$

$1 = \log ND/D$

$-1 = \log ND/D$

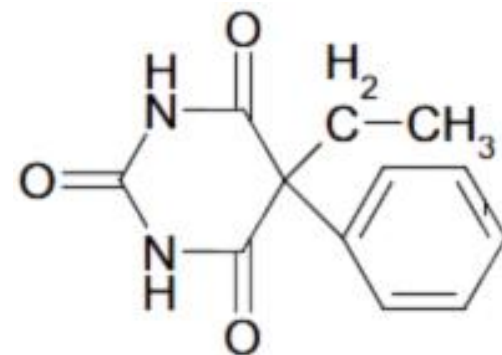
$10^1 = ND/D$

$10^{-1} = ND/D$

$10/1 = ND/D$

$1/10 = ND/D$

Sendo ácido fraco será melhor excretado em urina alcalina.



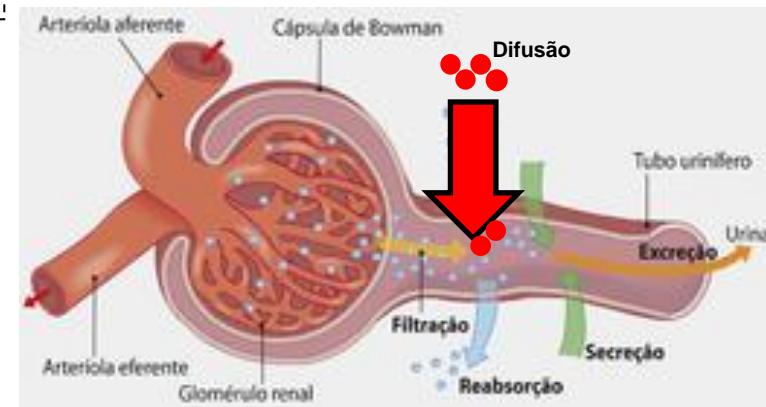
FENOBARBITAL

Difusão tubular

- Toxicantes podem ser **excretados** do plasma à urina por **difusão passiva**.

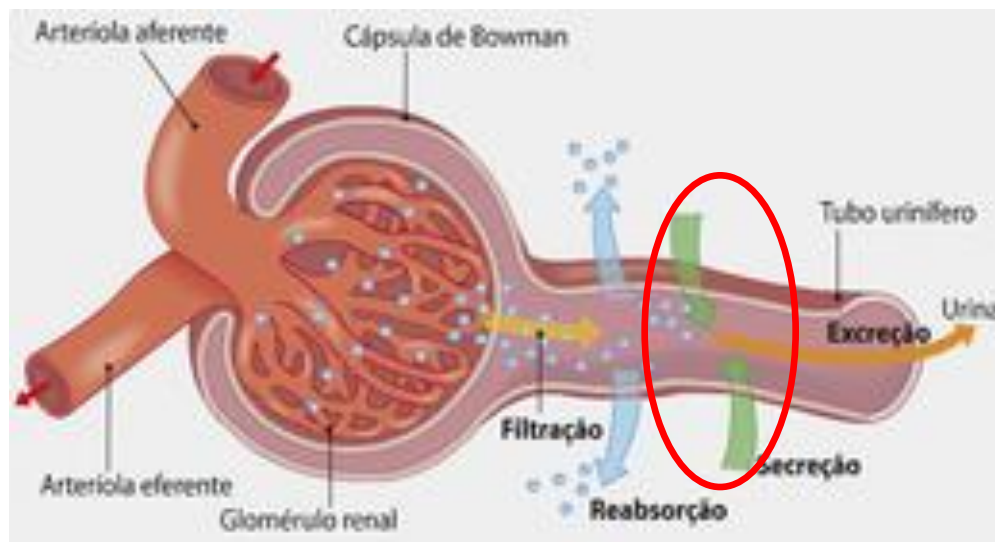
Processo menos importante: a filtração é mais rápida que a excreção passiva, promovendo um gradiente de concentração favorável à reabsorção e não à excreção.

Ácidos orgânicos com pK_a entre 3 e 5
Bases orgânicas com pK_a entre 7 e 9



Secreção tubular

- Toxicantes podem ser **secretados** do plasma à urina por **transporte ativo**.



Ex: penicilina x probenecida
ác. láctico x ác. úrico

Excreção fecal

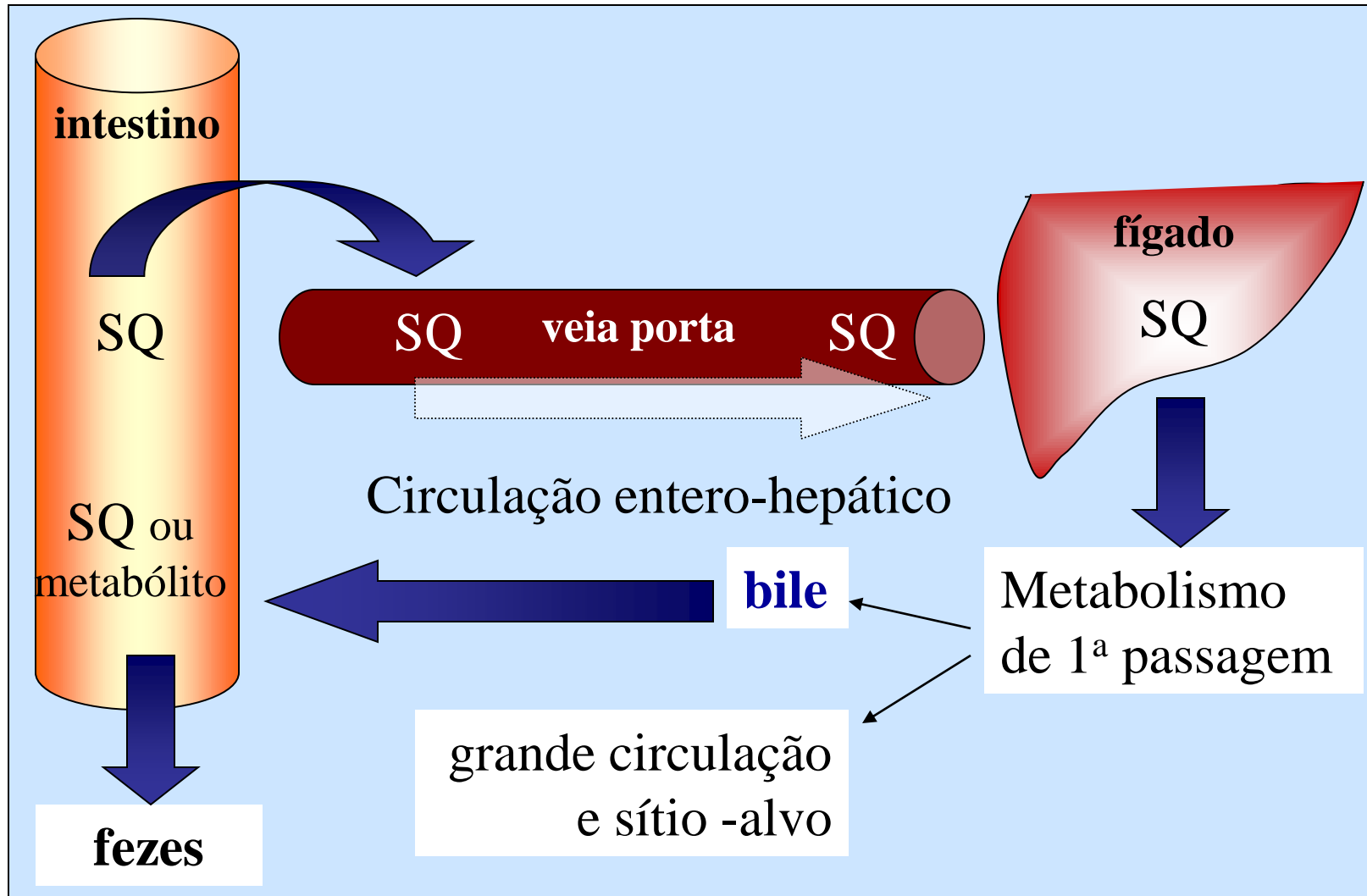
É a segunda principal via de eliminação de toxicantes e de xenobióticos do organismo.

Toxicantes conjugados e metabólitos de elevado peso molecular tendem a serem excretados nas fezes.

A excreção fecal ocorre por diferentes vias:

- excreção de material não absorvido (poliésteres de sacarose);
- excreção intestinal (digitoxina, ocratoxina, dinitrobenzamida);
- excreção biliar.

Excreção biliar



As substâncias químicas excretadas pela bile são divididas em três grupos:

Grupo A- razão [bile]/razão [plasma] = 1 (Na, K, glicose)

 **Grupo B-** razão [bile]/razão [plasma] > 1 (As, Pb)

Grupo C- razão [bile]/razão [plasma] < 1 (Zn, Fe)

Excreção rápida – transp. ATIVO

São três as vias **ATIVAS** de excreção biliar de toxicantes:

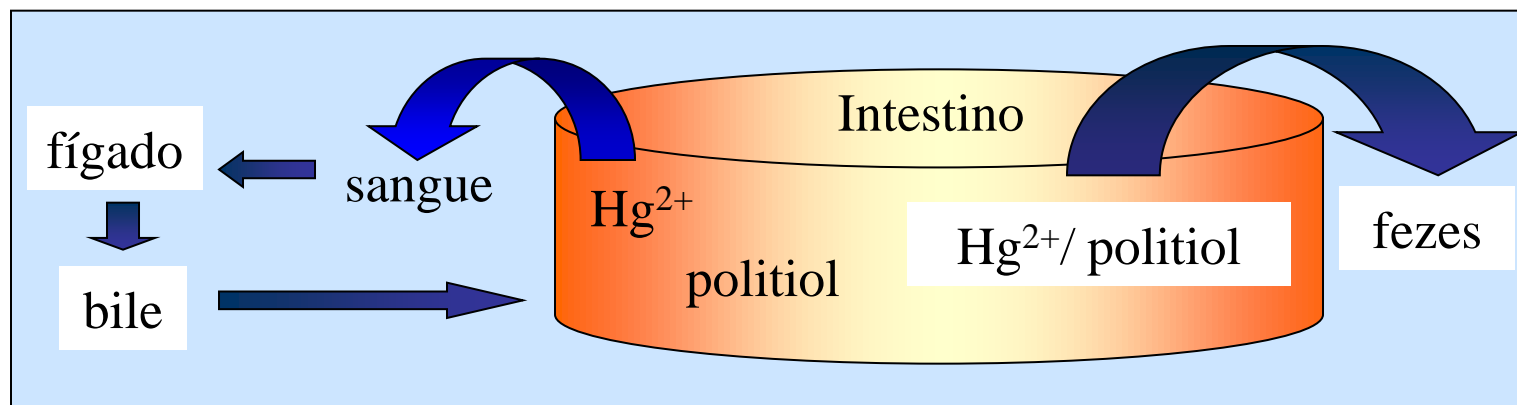
- uma via para ácidos fracos;
- uma via para bases fracas;
- uma via para substâncias neutras;

*** possível via para eliminação de metais pesados.**

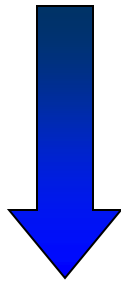
Fatores que alteram a excreção biliar

- **Idade:** recém-nascidos e idosos.
- Substâncias que sofrem ciclo entero-hepático

Hg^{2+} é excretado principalmente pela bile. Sua eliminação é lenta ($t_{1/2}$ prolongado).



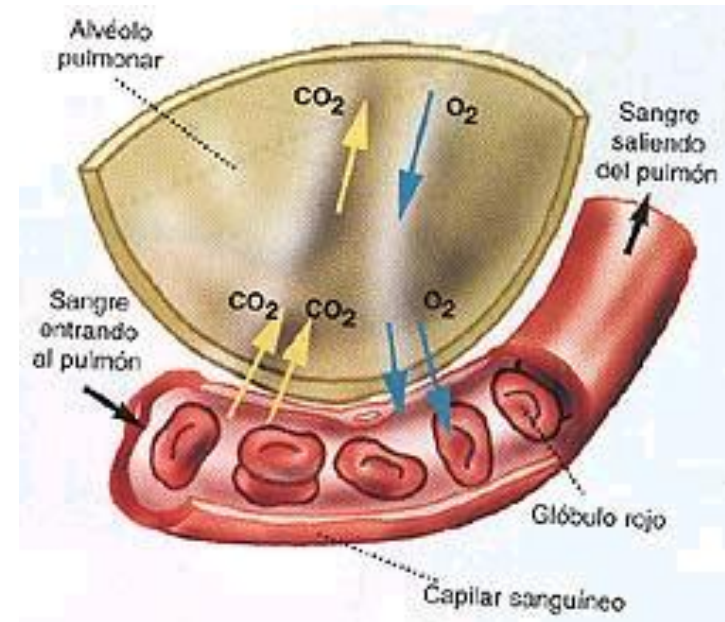
Conjugados de glicuronídeos de elevado PM são excretados pela bile.



No intestino os glicuronídeos podem sofrer ação de enzimas β -glicuronidases. O complexo é quebrado e o toxicante na forma livre é reabsorvido pelas células intestinais, não sofrendo excreção fecal.

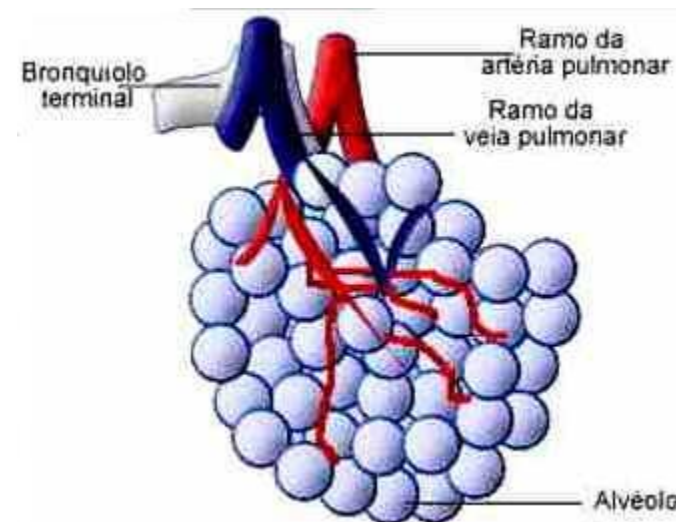
Excreção pulmonar

- Ocorre por **difusão passiva**.
- Líquidos apolares voláteis no sangue estão em equilíbrio com a forma gasosa (vapores) no lúmen alveolar.
- A concentração eliminada pelos pulmões é proporcional à pressão de vapor do toxicante e à sua solubilidade no sangue.



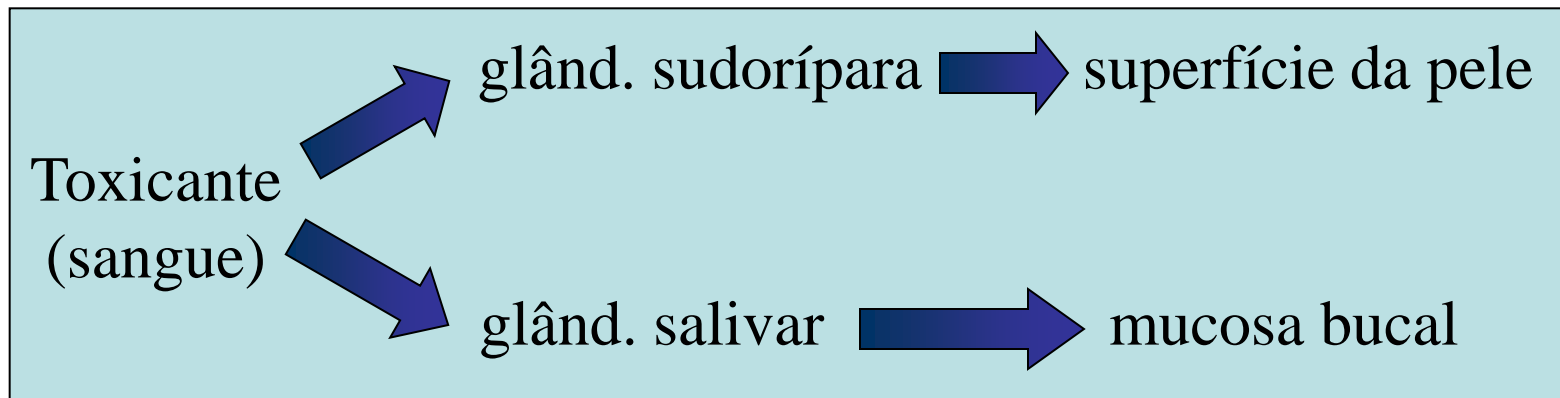
Substância	Coeficiente de partição sangue/ar	Tempo de equilíbrio (min)	Fator limitante
Clorofórmio	15	>60	Respiração
Etileno	0,14	8 a 21	Circulação

Fonte: Seizi Oga. Fundamentos de Toxicologia 3^a ed. (pág. 13)



Excreção pelo suor e saliva

- Ocorre por **difusão passiva**;
- Depende da **lipossolubilidade** do toxicante e do **gradiente de concentração**;
- O toxicante deve estar em sua **forma ND**;



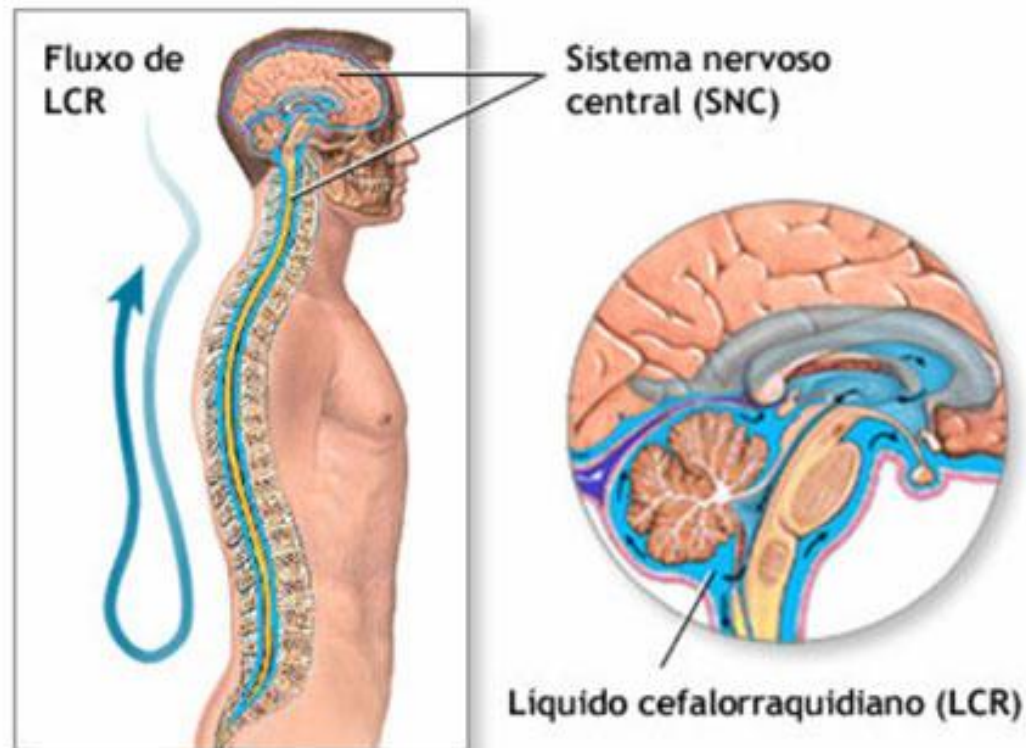
Excreção pelo leite

- os toxicantes são excretados por **difusão passiva**;
- o pH do leite (6,5) é mais ácido que o pH do plasma (7,0) favorecendo a não dissociação de ácidos e a dissociação de bases, assim bases são excretados pelo leite;
- substâncias apolares também podem ser excretadas pelo leite (4 a 6% de lipídeos).



Secreção pelo fluido cérebro-espinhal

Secreção **ATIVA** de toxicantes do SNC para a circulação sistêmica.



Referências

KLAASSEN, C.D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. New York: Ed. McGraw-Hill, 1996.