

## ***CQo18 - QUÍMICA TOXICOLÓGICA***

### **Introdução e toxicocinética**

Rilton Alves de Freitas

# EMENTA

2

- INTRODUÇÃO À TOXICOLOGIA
- AÇÃO ORGÂNICA
- LIMITES DE TOLERÂNCIA
- ETIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES
- MECANISMOS DE INTOXICAÇÕES
- NOÇÕES DE METABOLISMO
- PRINCIPAIS AGENTES TÓXICOS
- COLETA E ACONDICIONAMENTO DE MATERIAIS
- PRINCIPAIS MÉTODOS DE ANÁLISE
- AGENTES GASOSOS
- AGENTES VOLÁTEIS
- AGENTES MINERAIS
- AGENTES ORGÂNICOS
- PESTICIDAS
- LABORATÓRIO DE TOXICOLOGIA

# CRONOGRAMA E AVALIAÇÃO

Data 2023	Modo	Conteúdo
23/03	Presencial	Introdução, Toxicocinética, Toxicodinâmica
30/03	Presencial	Toxicocinética, Toxicodinâmica
06/04	Remota	Avaliação Toxicológica
13/04	Presencial	Toxicologia Social
20/04	Presencial	Toxicologia Social
27/04	Remota	Doping (Ausente Rio de Janeiro)
04/05	Presencial	Doping
11/05	Presencial	Prova 1
18/05	Presencial	Toxicologia de Medicamentos
25/05	Presencial	Toxicologia de Medicamentos
01/06	Presencial	Toxicologia de Alimentos
15/06	Presencial	Toxicologia Ambiental
17/06	Atividade	Estudos de caso (Reposição dia 08/06)
22/06	Presencial	Toxicologia Ocupacional
29/06	Presencial	Prova 2
06/07	Presencial	Prova Final

A média final (MF) será calculada como:

$$\text{MF} = (\text{Prova 1} \times 50 + \text{P2} \times 30 + \text{EC} \times 20) / 100$$

Para ser aprovado quanto a frequência deve-se cursar, minimamente, 75% da disciplina.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4

- OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZO, J.A.O. Fundamentos de toxicologia, 4<sup>a</sup> ed., Editora Atheneu, 2014.
- KLAASSEN, C. D.; WATKINS III, J. B. Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange), 2<sup>a</sup> ed., McGrawHill, 2012.
- MOREAU, R.L.M.; SIQUEIRA, M.E.P.B. Toxicologia Analítica, 1a ed., Editora Guanabara Koogan, 2008.
- LARINI, L. Toxicologia. 3a ed., Editora Manole, 1997.
- <https://minhabiblioteca.ufpr.br/biblioteca/>

# HISTÓRICO

5

**Papiro de Ebres (1500 a.C):** “Ópio, cicúta, chumbo, cobre, beladona, venenos animais e agentes tóxicos vegetais”

**Mitridates (120-63 a.C.):** “Primeiro a realizar experiências toxicológicas”. Desenvolveu o Mithridaticum uma mistura de gordura de víbora e enxofre.

**Avicena – Abu Ali Husain ibn Abdullah ibn Sina (980-1037):** Mecanismo de ação e efeitos tóxicos de venenos; Uso da pedra de bezoar.

**1300-1660: Envenenadores profissionais**

**Madame Toffana** – Cosméticos a base de arsênio

**La Voisine (Catherine Deshayes)** – envenenadora e prestadora de serviços. Luiz IV estabeleceu a *Chambre ardente*.

# HISTÓRICO

6

**Phiippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim – Paracelsus (1493-1541):** “Todas as substâncias são tóxicas, não existe uma que não seja” “A dose certa é o que diferencia o veneno do remédio”.

**Fontana (1720-1805):** Fundador da toxicologia moderna

**Mathieu Orfila (1787-1853):** Traité de toxicologie, que realça a importância da combinação de toxicologia forense, clínica e química analítica. Considerada a base da toxicologia forense.

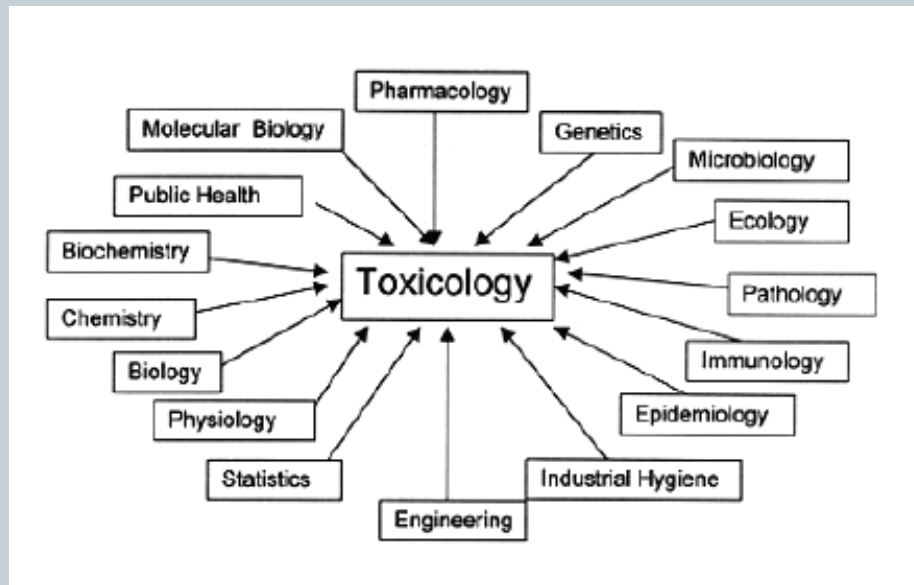
**Frederick Accum (1769-1838):** Pioneiro na aplicação da química analítica em toxicologia de alimentos e medicamentos.

# INTRODUÇÃO

7

**TOXICOLOGIA:** Toxicology is the study of the adverse effects of chemical, physical or biological agents on living organisms and the ecosystem, including the prevention and amelioration of such adverse effect

(American Society of Toxicology)



# Áreas da Toxicologia

```
graph TD; A[Áreas da Toxicologia] --> B[Toxicologia de alimentos]; A --> C[Toxicologia ambiental]; A --> D[Toxicologia de medicamentos]; A --> E[Toxicologia ocupacional]; A --> F[Toxicologia social]; D --> G[Aspectos]; G --> H[Clínico]; G --> I[Analítico]; G --> J[Legislação]; G --> K[Pesquisa];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a blue box labeled 'Áreas da Toxicologia'. Five arrows point downwards from this box to five separate blue boxes: 'Toxicologia de alimentos', 'Toxicologia ambiental', 'Toxicologia de medicamentos', 'Toxicologia ocupacional', and 'Toxicologia social'. From the 'Toxicologia de medicamentos' box, an arrow points down to a blue box labeled 'Aspectos'. From the 'Aspectos' box, four arrows point downwards to four colored boxes: 'Clínico' (red), 'Analítico' (brown), 'Legislação' (cyan), and 'Pesquisa' (purple).

**Toxicologia  
de alimentos**

**Toxicologia  
ambiental**

**Toxicologia  
de medicamentos**

**Toxicologia  
ocupacional**

**Toxicologia  
social**

## Aspectos

**Clínico**

**Analítico**

**Legislação**

**Pesquisa**



# INTRODUÇÃO: TERMINOLOGIA

9

- EFEITO NOCIVO (National Academy of Sciences):
  - AO SER PRODUZIDO UMA EXPOSIÇÃO PROLONGADA QUE RESULTE EM TRANSTORNOS DA CAPACIDADE FUNCIONAL E/OU DA CAPACIDADE DO ORGANISMO EM COMPENSAR NOVA SOBRECARGA;
  - DIMINUI PERCEPTIVELMENTE A CAPACIDADE DO ORGANISMO DE MANTER A HOMEOSTASIA;
  - AUMENTA A SUSCEPTIBILIDADE AOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DE OUTROS FATORES AMBIENTAIS.

# INTRODUÇÃO: TERMINOLOGIA

10

- **AGENTE TÓXICO, TOXICANTE:** Entidade química capaz de causar dano ao um sistema biológico, alterando sua função.
- **XENOBIÓTICO:** Qualquer substância química estranha ao organismo.
- **VENENOS:** Termo popular usado para designar a substância química ou mistura que provoca efeitos tóxicos. Reservado para toxicantes animais.
- **DROGA:** É toda substância capaz de modificar o sistema fisiológico ou o estado patológico, com ou sem intensão de benefício.
- **ANTÍDOTO:** É um agente capaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias

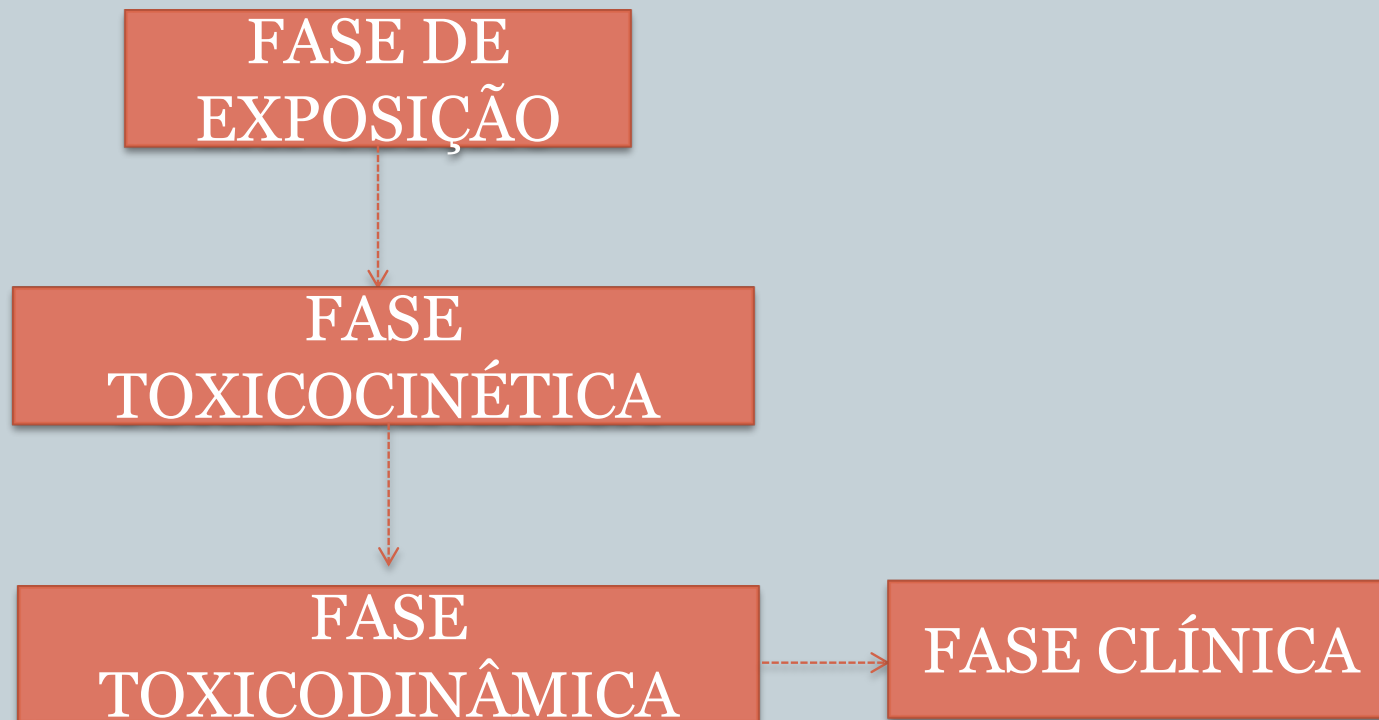
# ETIOLOGIA DA INTOXICAÇÃO

11

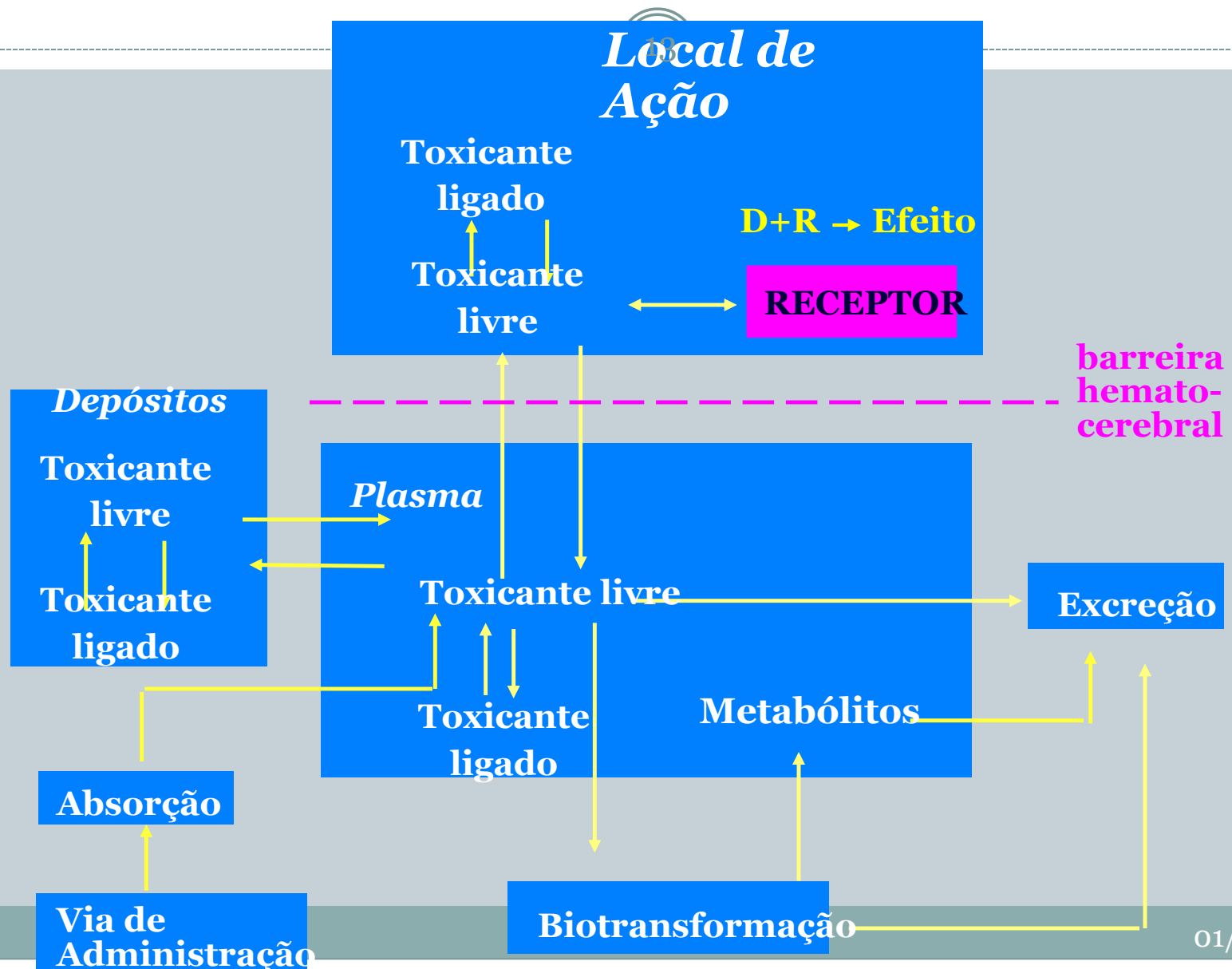
- ACIDENTAIS
- IATROGÊNCIAS (TRATAMENTOS OU TERAPIAS)
- PROFISSIONAIS OU OCUPACIONAIS
- SUICIDAS
- HOMICIDAS OU MAUS TRATOS
- ENDÊMICAS (ÁGUA, AR, ALIMENTOS)
- AMBIENTAL
- SOCIAIS
- ESPORTIVAS
- GENÉTICAS (IDIOSSINCRASIA A DROGAS)

# COMO OCORRE UMA INTOXICAÇÃO?

12



# ETAPAS DE UM XENOBIÓTICO NO ORGANISMO



# Proteínas ligantes

14

- Albumina: ácidos fracos
- Glicoproteína alfa-1- ácida: bases fracas
- Lipoproteínas: drogas extremamente lipossolúveis

# TOXICOCINÉTICA

15

Área da toxicologia que estuda:

absorção  
distribuição  
biotransformação/metabolização  
excreção

# TOXICOCINÉTICA

16

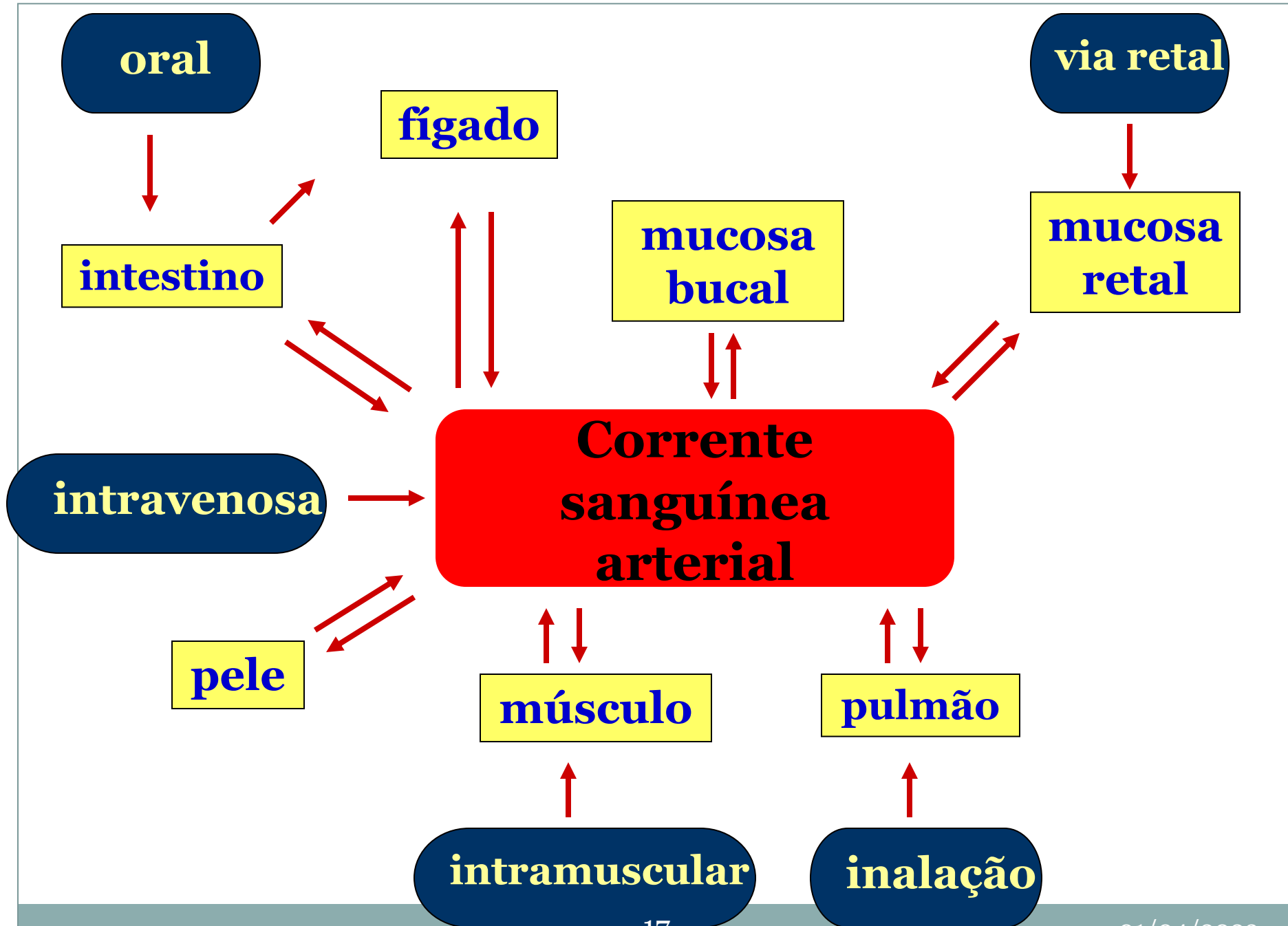
## Absorção

- processo pelo qual um toxicante penetra na corrente sanguínea sem ser quimicamente alterado

OU

- o movimento do toxicante de seu local de aplicação até o sangue





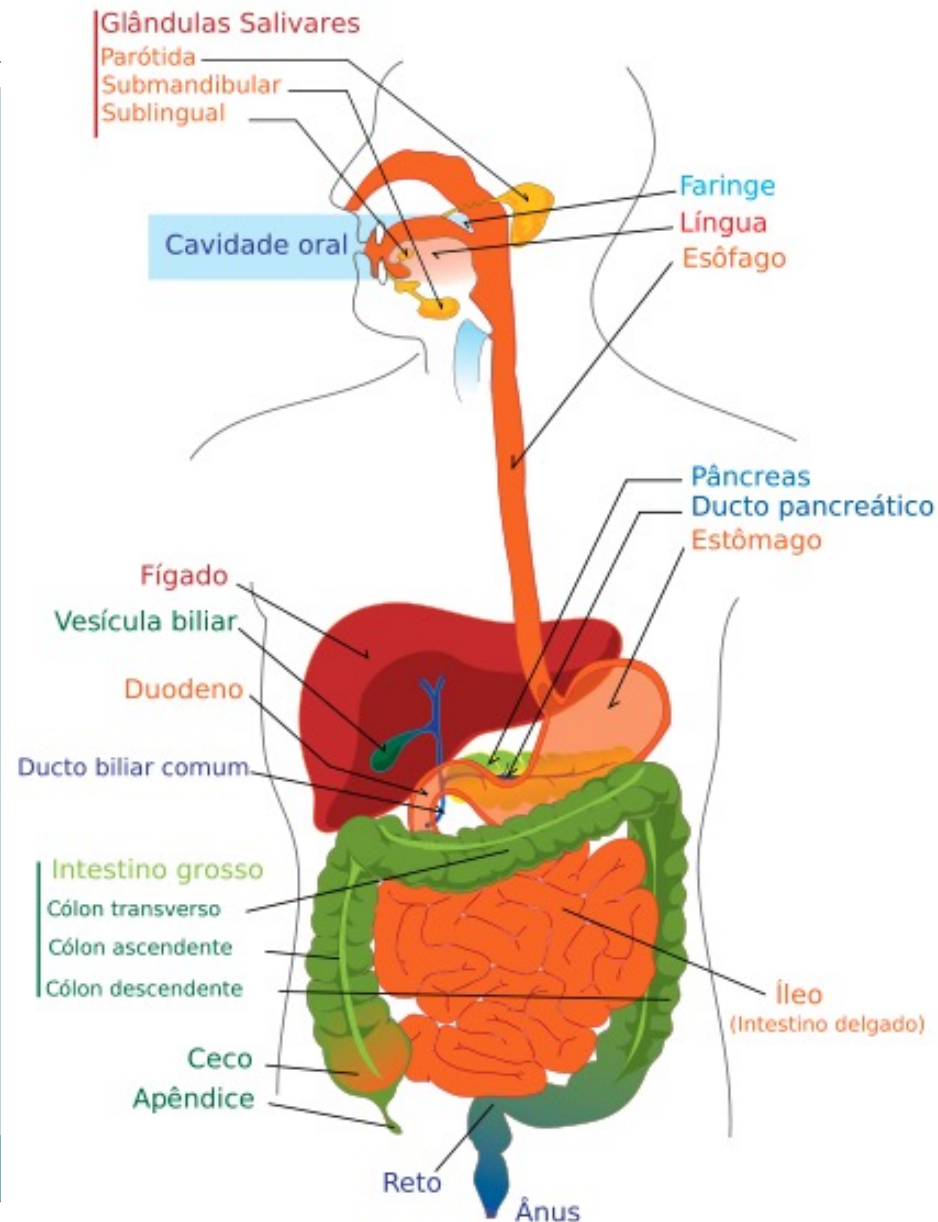
# TOXICOCINÉTICA

18

Fatores que influenciam a velocidade de absorção do toxificante:

- via de administração
- circulação no local da administração
- dose
- estado físico (tamanho da partícula, sólido ou líquido)

# VIA DIGESTIVA/DIGESTORIA



# TOXICOCINÉTICA: LIPOSSOLUBILIDADE

20

**Ionização:**

$pK_a$  do toxicante;  
pH sistema biológico

**mais ionizada**



**menor  
lipossolubilidade**



**menor absorção**



**menor efeito**

Suco gástrico pH= 2-3  
Intestino delgado = 5-6,6  
Sangue= 7,4

# TOXICOCINÉTICA: LIPOSSOLUBILIDADE

(21)

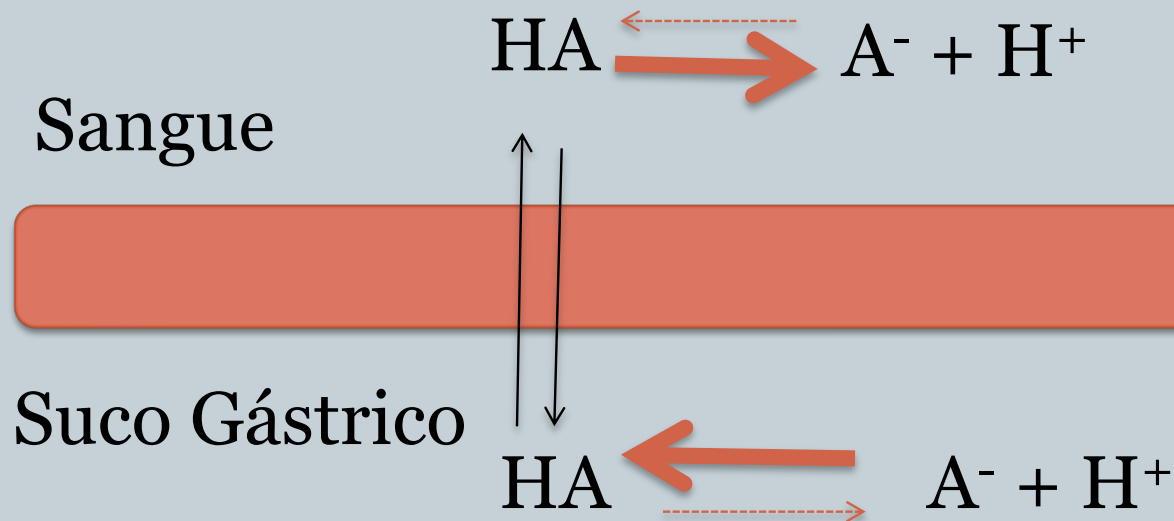
Para ácidos:

$$pK_a - pH = \log \left( \frac{\text{Moléculas}}{\text{íons}} \right)$$

Para bases:

$$pH - pK_a = \log \left( \frac{\text{Moléculas}}{\text{íons}} \right)$$

Henderson Hasselbalch

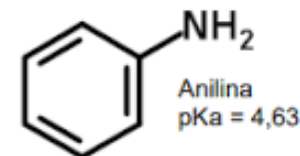
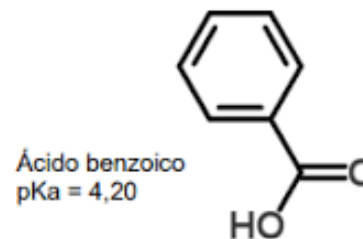


# TOXICOCINÉTICA: LIPOSSOLUBILIDADE

22

## Porcentagem não ionizada

pH	Ácido Benzoico (pKa ~4)	Anilina (pKa ~ 5)
2	99,0	0,1
3	90,0	1,0
4	50,0	10,0
5	10,0	50,0
7	0,1	99,0



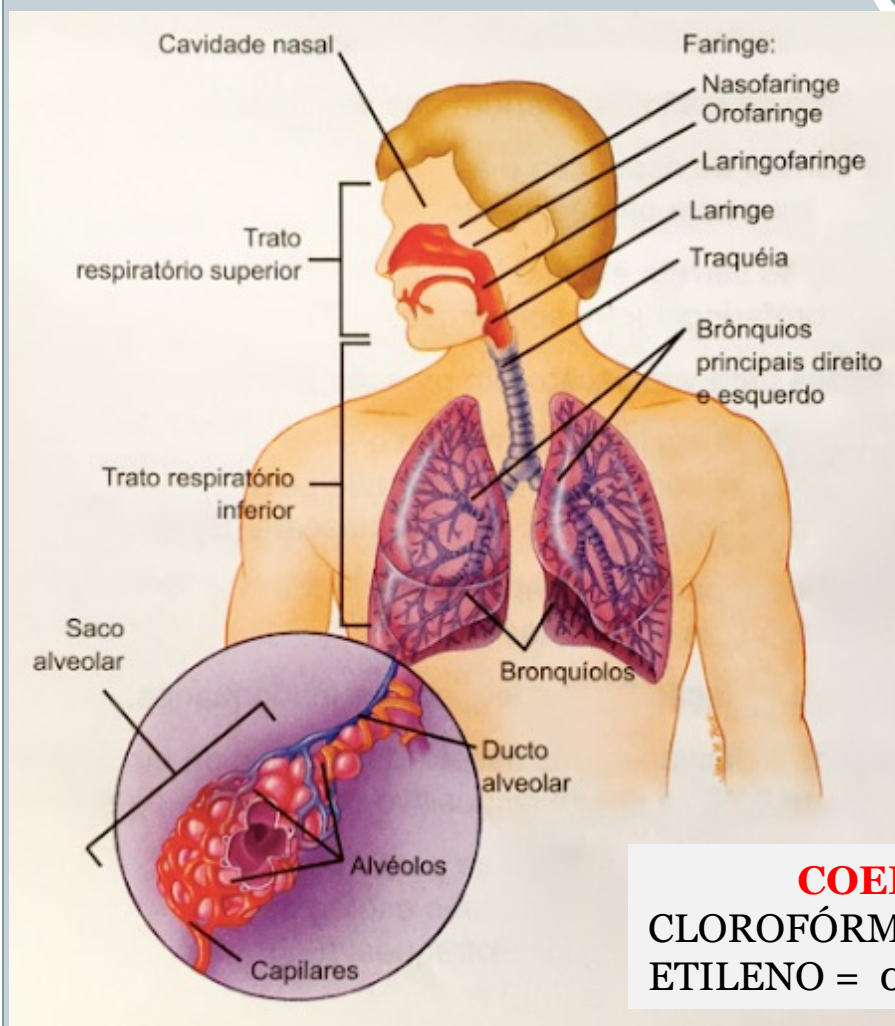
Para ácidos:

$$pKa - pH = \log \left( \frac{\text{Moléculas}}{\text{íons}} \right)$$

Para bases:

$$pH - pka = \log \left( \frac{\text{Moléculas}}{\text{íons}} \right)$$

# VIA RESPIRATÓRIA



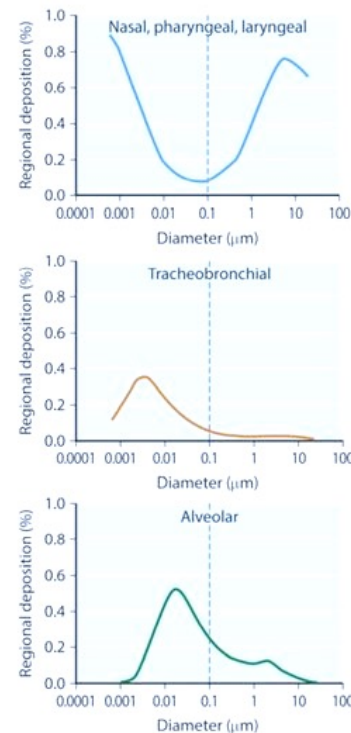
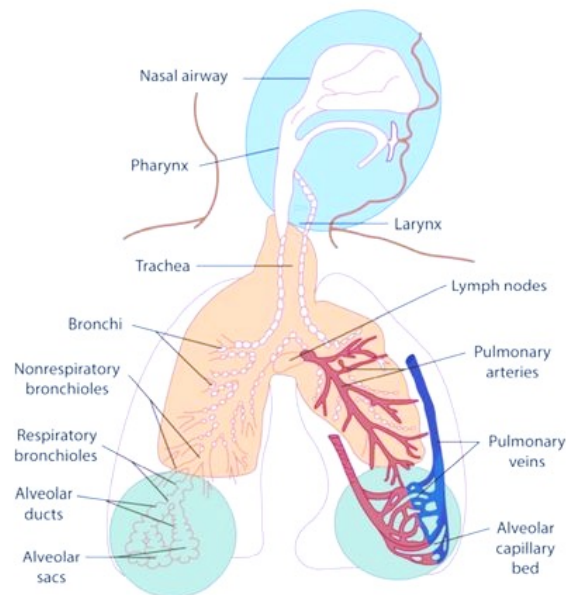
**ÁREA SUPERFICIAL  
DE ATÉ 100 m<sup>2</sup>**

**COEFICIENTE DE PARTIÇÃO SANGUE/AR**

CLOROFÓRMIO = 15 – FATOR LIMITANTE RESPIRAÇÃO

ETILENO = 0,14 – FATOR LIMITANTE CIRCULAÇÃO

# VIA RESPIRATÓRIA

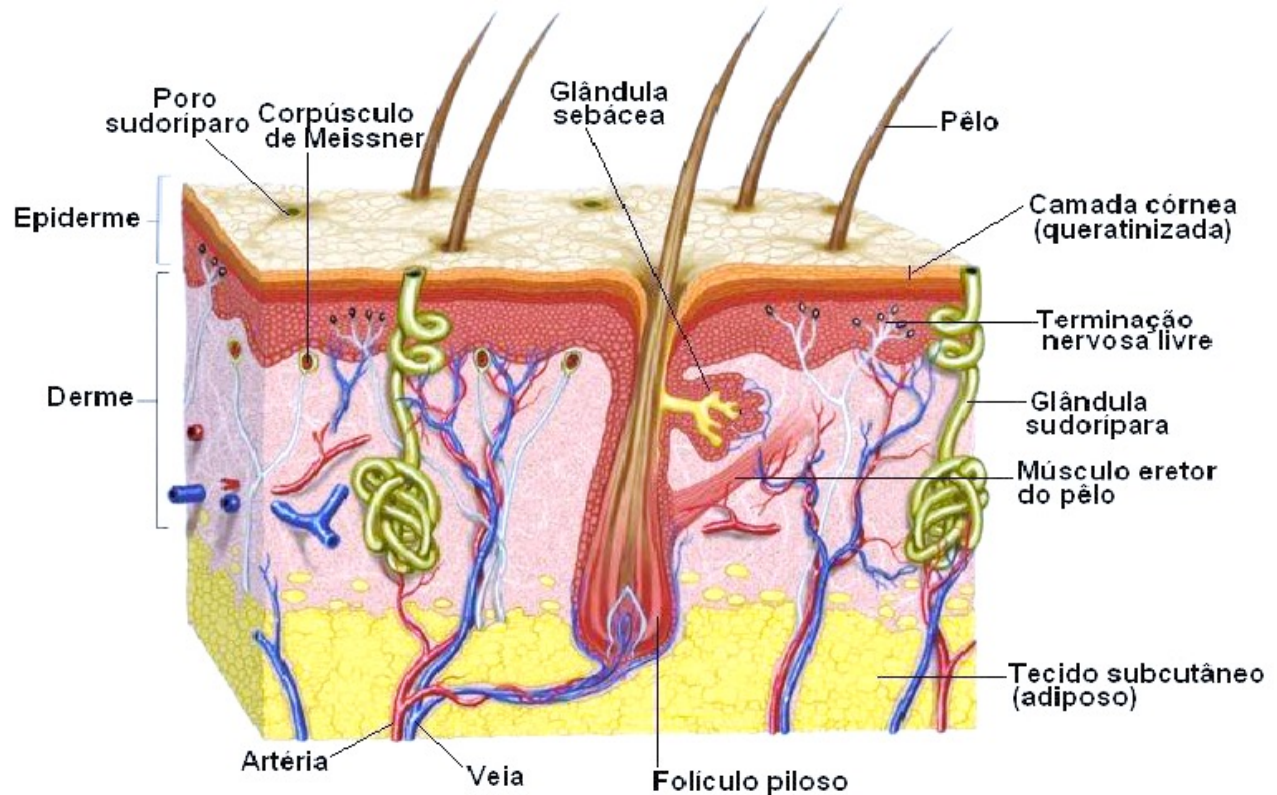


Source: Curtis D. Klaassen, John B. Watkins III: *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology*, 3rd Edition: [www.accesspharmacy.com](http://www.accesspharmacy.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Predicted fractional deposition of inhaled particles in the nasopharyngeal, tracheobronchial, and alveolar region of the human respiratory tract during nose breathing. (Used with permission of J. Harkema.) (Reproduced with permission from Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J: Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect*, 2005 Jul;113(7):823–839.)



# VIA CUTÂNEA



Área Superficial  $\cong$

$$\sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

# TOXICOCINÉTICA: LIPOSSOLUBILIDADE E ABSORÇÃO DE TÓXICOS

26

## Mecanismos de transporte através de membranas

- **difusão passiva**
- **difusão através de poros**
- **Endocitose:** fagocitose; pinocitose; mediada por proteínas – clatrina)
- **transporte ativo**

# TOXICOCINÉTICA: DISTRIBUIÇÃO

27

$$Vd = [(Q / C) / \text{peso corporeo kg}]$$

Q = dose em g

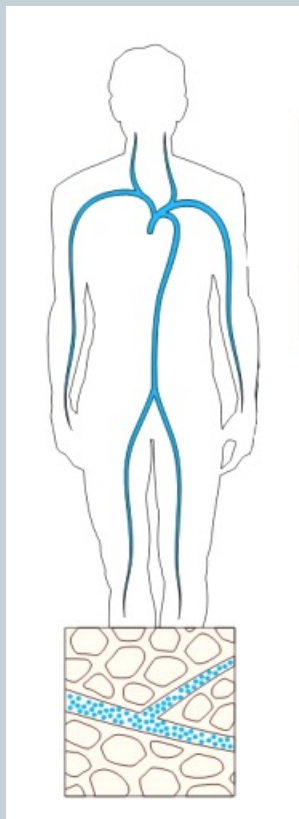
C = concentração plasmática g/L

Vd = Volume de distribuição em L ou L/kg

# TOXICOCINÉTICA: DISTRIBUIÇÃO

28

4 L



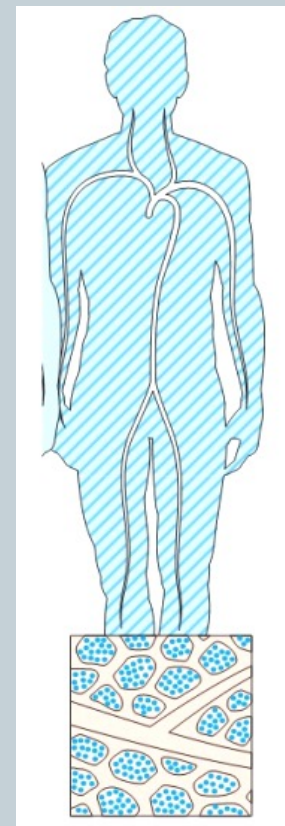
Fármacos com elevada massa molar  
ou ligados a proteínas plasmáticas

4-14 L



Moléculas de baixa massa molar  
Hidrossolúveis

>14L



Difusão para fluídos intracelulares  
Liga-se ao tecido fortemente

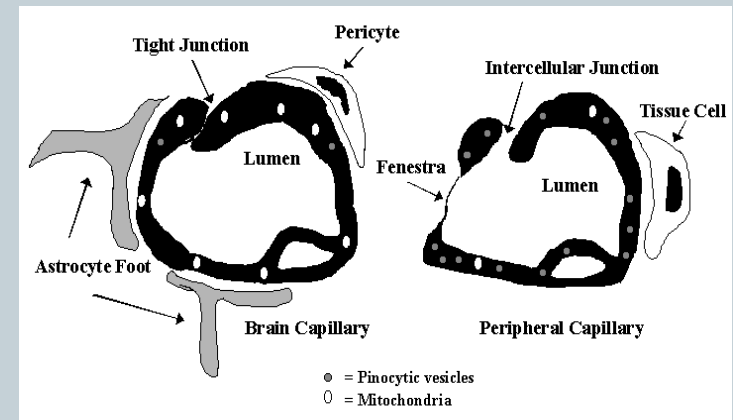
01/04/2023

# TOXICOCINÉTICA: DISTRIBUIÇÃO

29

Limita a capacidade dos tóxicos  
de atingir o cérebro:

Lipossubilidade  
Ligação a proteínas  
Grau de ionização



# TOXICOCINÉTICA:BIOTRANSFORMAÇÃO

30

Transformação mediada por enzimas de uma substância química em outra

## **Locais de Biotransformação**

- Fígado
- rim, pulmão, epitélio GI
- outros tecidos

Absorção

Metabolismo

Eliminação

Fase I

Fase II

Xenobiótico

Conjugado

Xenobiótico

Metabólitos com  
atividade  
modificada

Conjugado

Metabólitos  
inativos

Conjugado

Xenobiótico

Lipofílico

Hidrofílico

Γιγιοβηίίς

Ηλαιοβηίίς

01/04/2023

# TOXICOCINÉTICA:BIOTRANSFORMAÇÃO

32

- **ENVOLVE DOIS TIPOS DE REAÇÃO BIOQUÍMICA:**
- **Reações de fase I – oxidação, redução, hidrólise (em geral metabólitos ativos)**
- **Reações de fase II – conjugação (metabólitos inativos)**

**Geralmente ocorrem sequencialmente.**

**Ambas as etapas diminuem a lipossolubilidade, aumentando a eliminação renal do tóxico.**



# TOXICOCINÉTICA:BIOTRANSFORMAÇÃO

33

## Citocromo P<sub>450</sub>

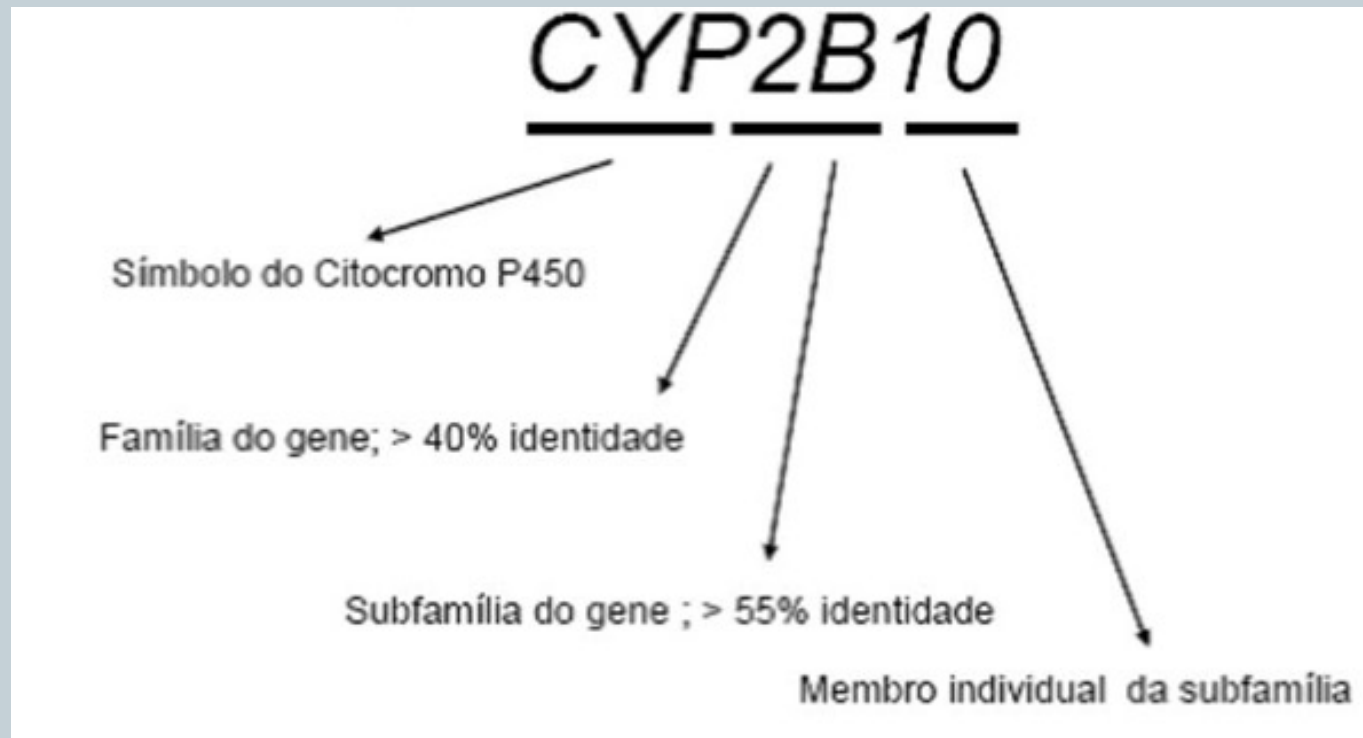
### **MAIS IMPORTANTE SISTEMA DE METABOLIÇÃO DE TÓXICOS**

- Citocromo P<sub>450</sub> é uma família de enzimas
- localizada na fração microsomal do fígado
- várias formas diferentes

# NOMENCLATURA

34

- A nomenclatura atual é baseada na proposta de Daniel Nebert (1991):

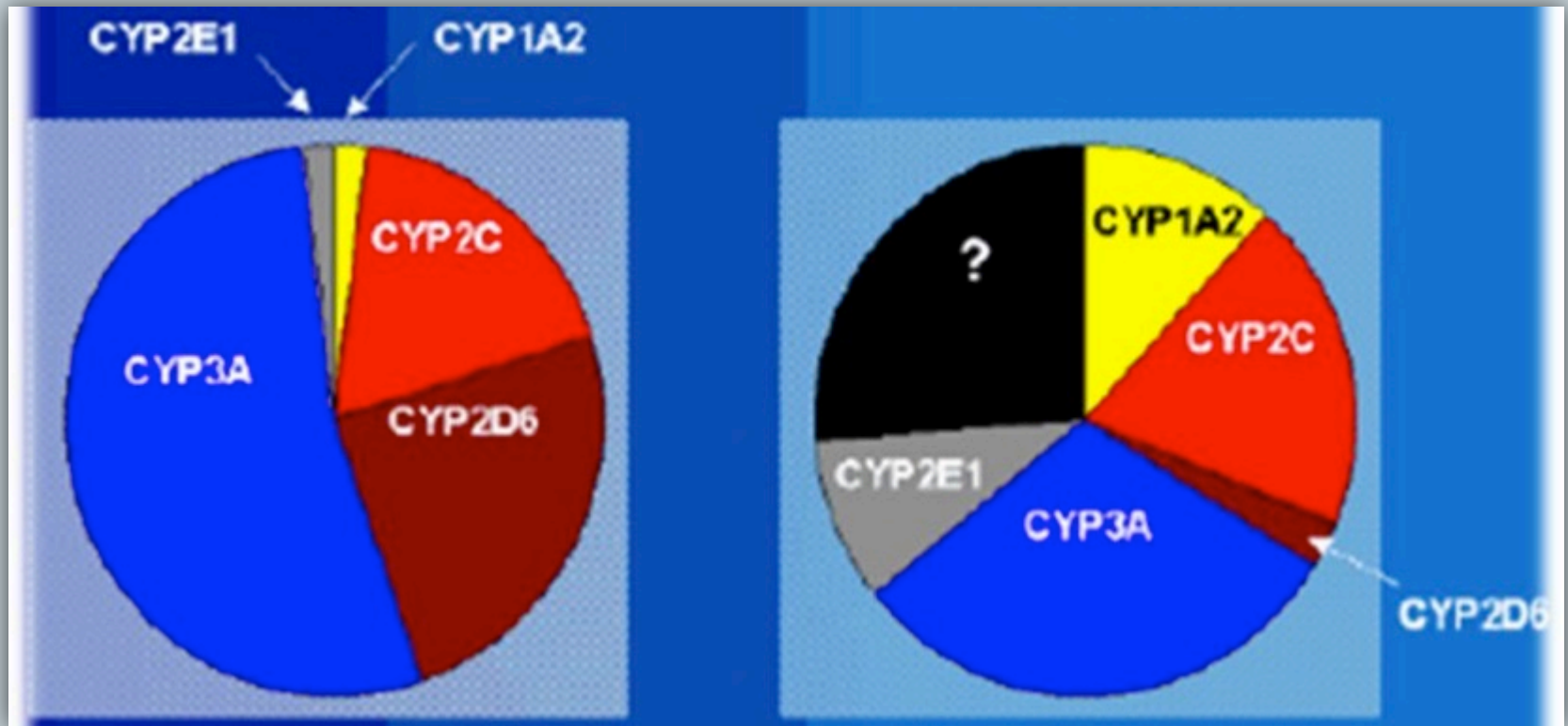


# NOMENCLATURA

35

- Importância relativa

Quantidade relativa

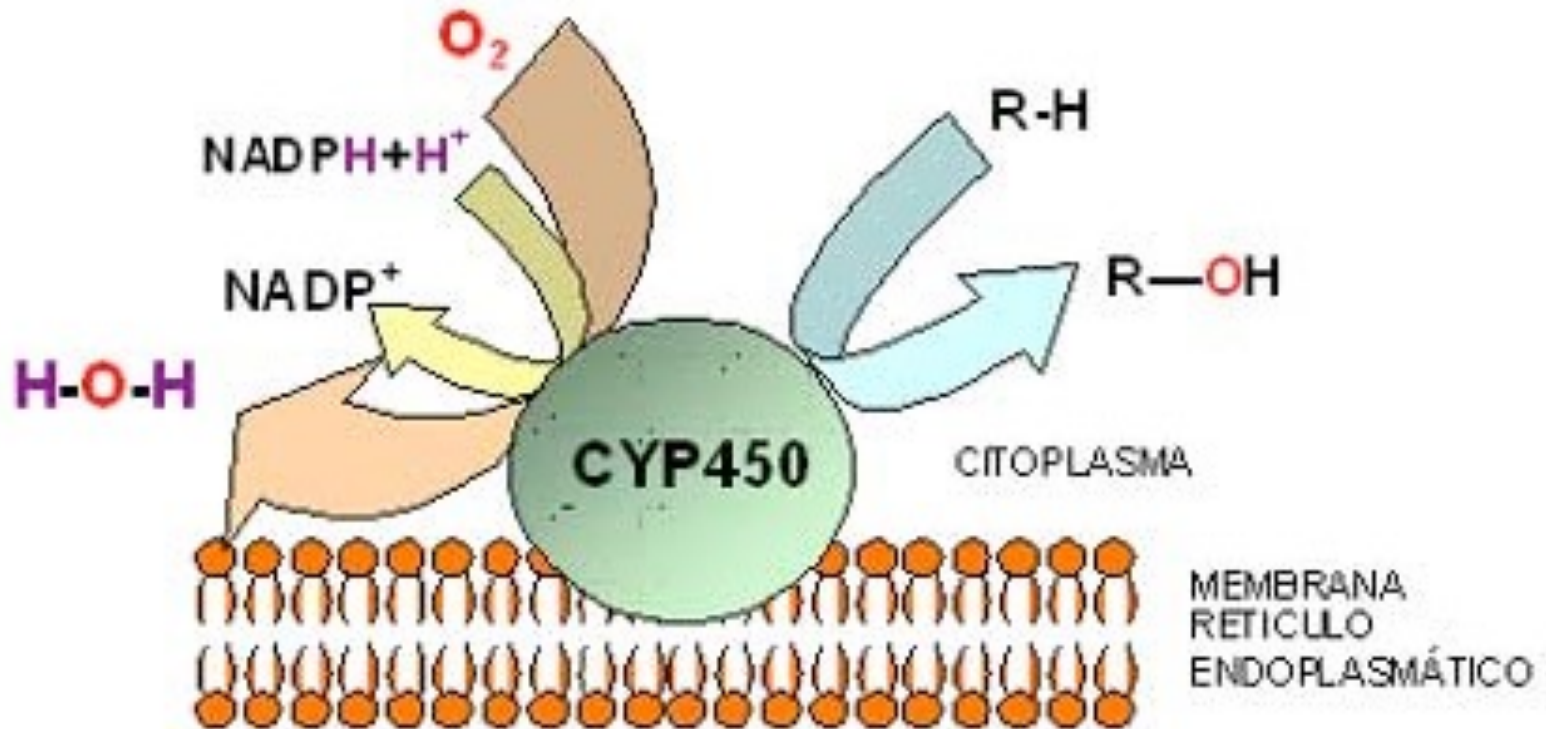


# Indutores e inibidores do CYP-450

Citocromo P-450	Indutores	Inibidores
CYP1A	Hidrocarbonetos aromáticos Benzopireno Rifampicina	Fluvoxamina Flurafilina
CYP2B	Fenobarbital	
CYP2C	Carbamazepina Rifampicina Prednisona	Fluoxetina Omeprazol Fluvoxamina
CYP2D	Rifampicina	Fluoxetina Quinidina Cimetidina
CYP2E	Etanol, Isoniazida	Dissulfiram
CYP3A	Barbitúricos Carbamazepina Fenitoína Rifampicina	Cetoconazol Itraconazol Eritromicina

# Mecanismo resumido

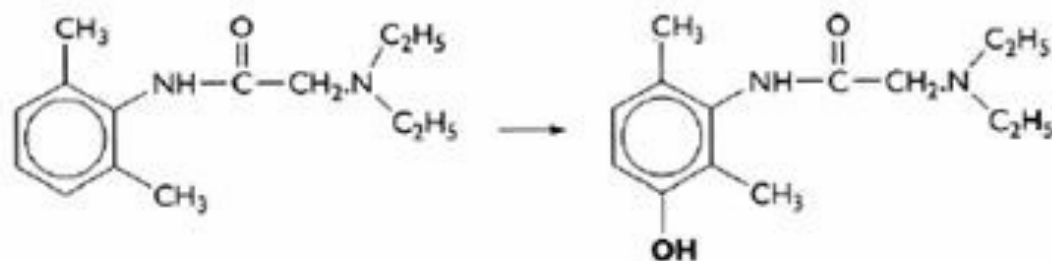
37



# Exemplos de reação fase I

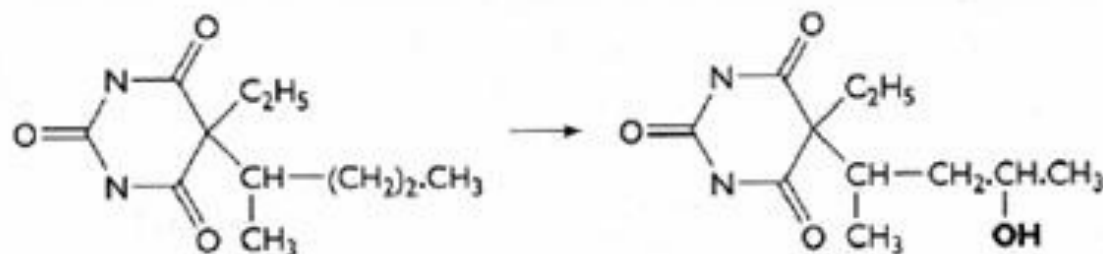
38

- Hidroxilação aromática



**Figure 1.1** The 3-hydroxylation of lignocaine.

- Hidroxilação alifática

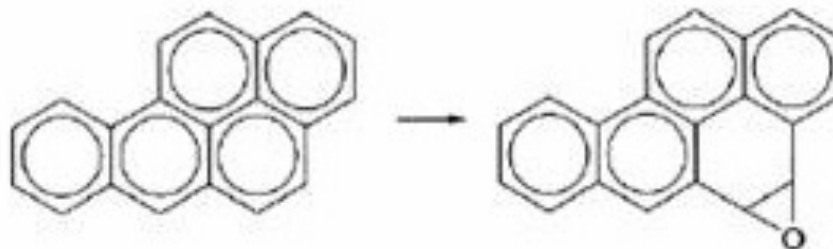


**Figure 1.2** The side-chain hydroxylation of pentobarbitone.

# Exemplos de reação fase I

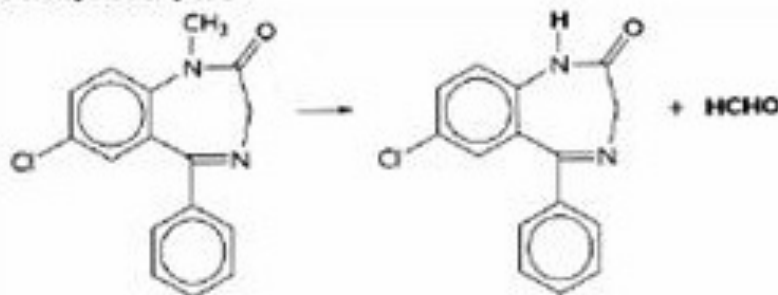
39

- **Epoxidação**



**Figure 1.3** The formation of benzo[*a*]pyrene-4,5-epoxide.

- **Desalquilação**

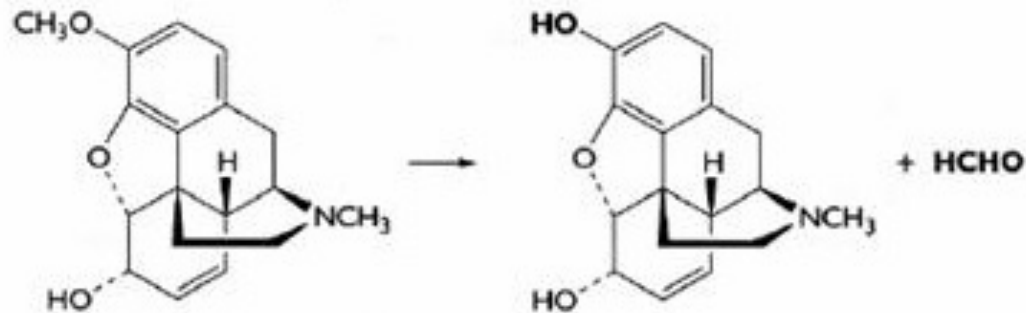


**Figure 1.4** The N-demethylation of diazepam.

# Exemplos de reação fase I

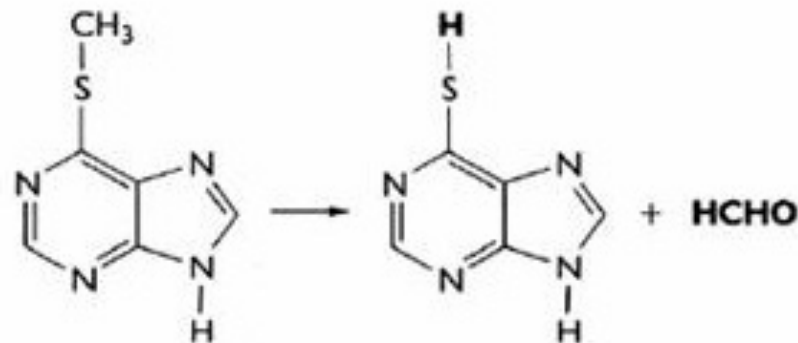
40

- O-desmetilação



**Figure 1.6** The O-demethylation of codeine.

- S-desmetilação



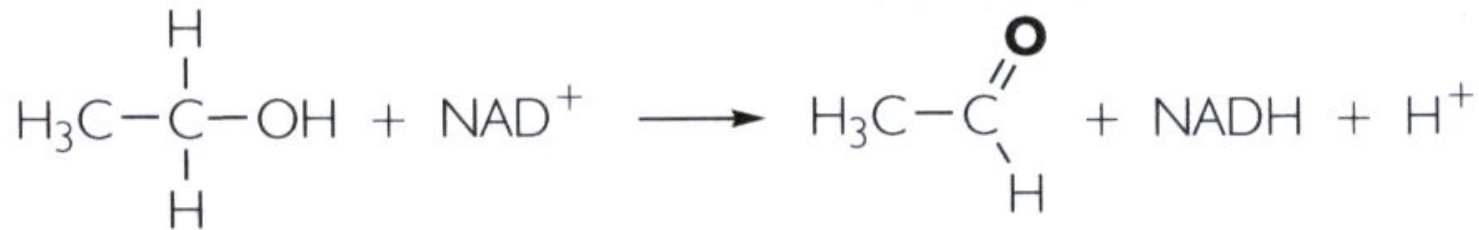
**Figure 1.7** The S-demethylation of S-methylthiopurine.



**Lembrete:** Ocorre biotransformação também por outras enzimas: solúveis e mitocondriais

43

- Álcool desidrogenase



**Figure 1.16** The oxidation of ethanol by alcohol dehydrogenase.

- Aldeído desidrogenase
- Aminoxidases

# REAÇÃO DE FASE II

44

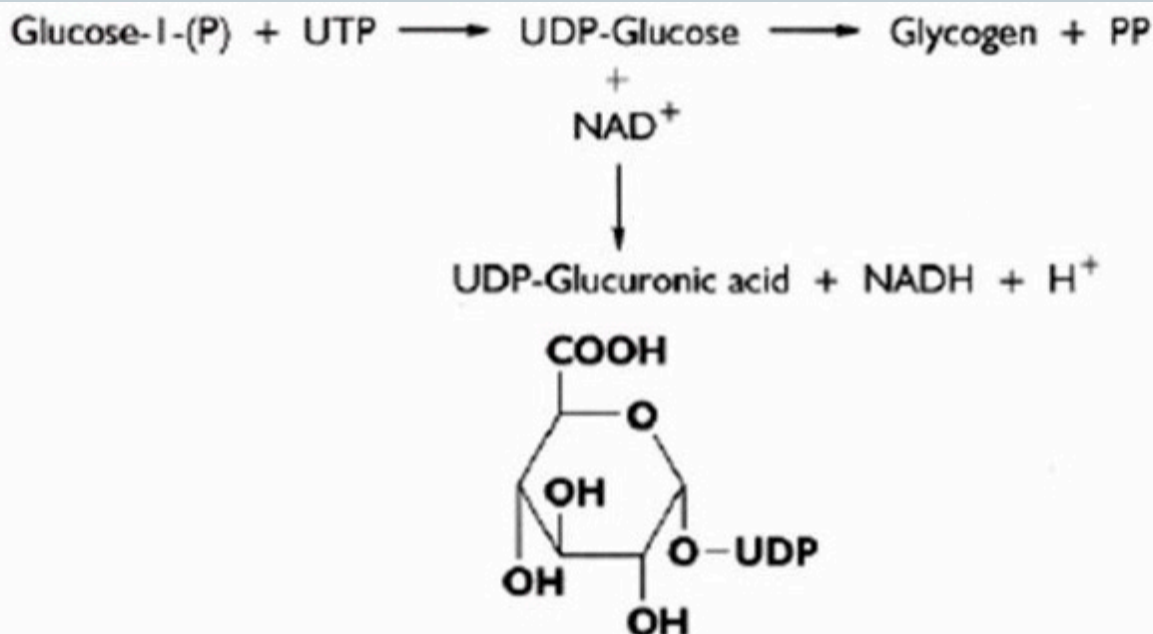
## Reações de Conjugação

Reação	Enzima	Grupo
Glucoronidação	UDP-Glucoronosiltransferase	-OH; -COOH; -NH <sub>2</sub> ; -SH
Sulfatação	Sulfotransferase	-OH; -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ; -NH <sub>2</sub>
Metilação	Metiltransferase	-OH; -NH <sub>2</sub>
Acetilação	Acetiltransferase	-OH; -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ; -NH <sub>2</sub>
Conjugação com aminoácidos		-COOH
Conjugação com Glutation	Glutationa-S-transferase	- epóxidos; haletos orgânicos

# Exemplos de reação fase II

45

- Conjugação glucurônica: álcoois, ácidos carboxílicos, aminas, tióis.

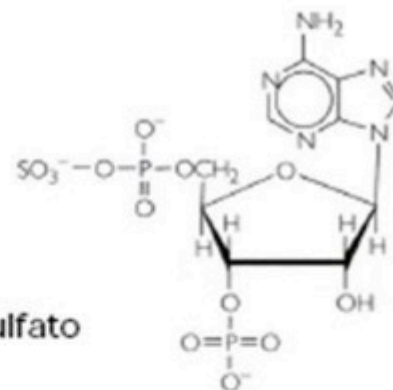


**Figure 1.30** Synthesis of UDP-glucuronic acid.

# Exemplos de reação fase II

46

- Sulfatação: Álcoois, aminas, tióis



PAPS: 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato

**Figure 1.35** The structure of PAPS.

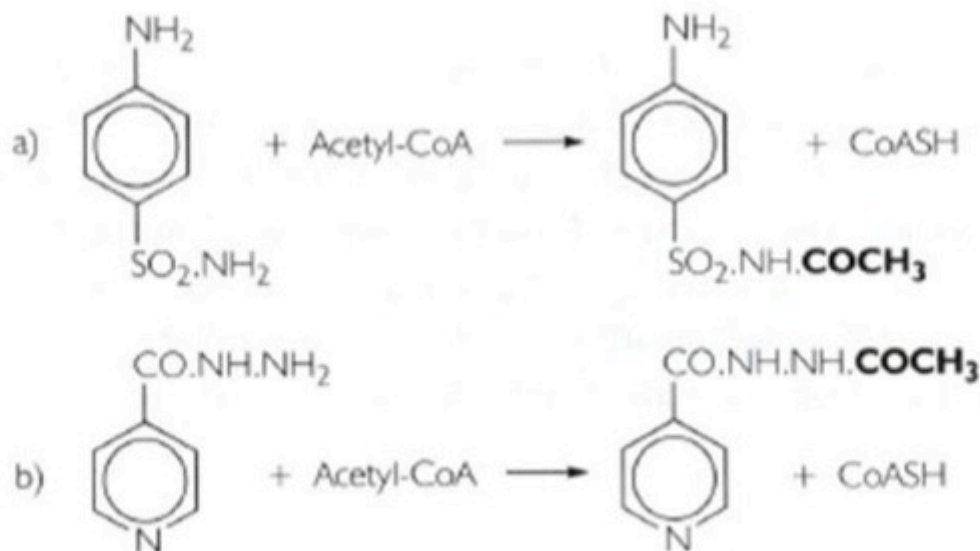
**Table 1.8** Sulfotransferases and their substrates

Isoenzyme	Substrate	Site
Phenol sulfotransferase	Isoprenaline	Liver Kidney Gut
Alcohol sulfotransferase	Dimetranidazole	Liver
Steroid sulfotransferase	Oestrone	Liver
Arylamine sulfotransferase	Paracetamol	Liver

# Exemplos de reação fase II

47

- Acetilação: aminas aromáticas e sulfonamidas

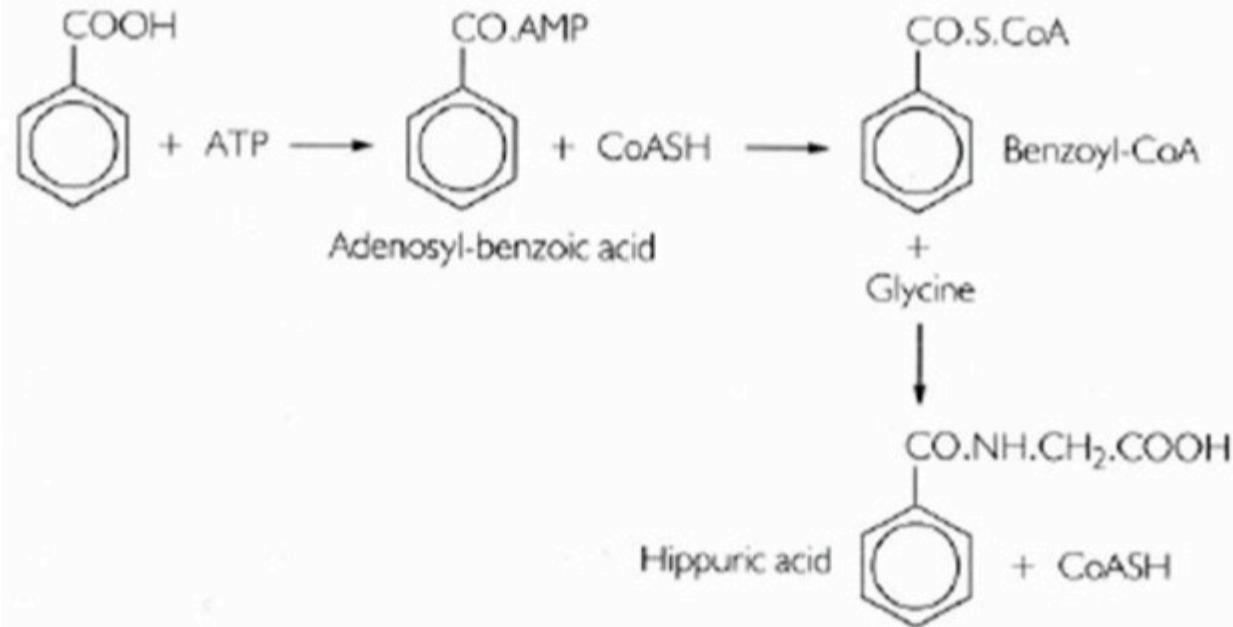


**Figure 1.42** The N-acetylation of (a) sulfanilamide and (b) isoniazid.

# Exemplos de reação fase II

48

- Conjugação com glicina: ácidos

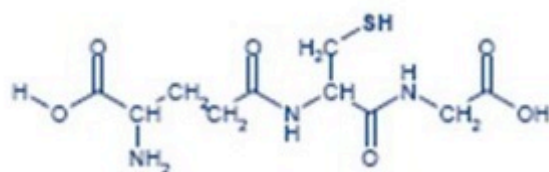


**Figure 1.44** The glycine conjugation of benzoic acid.

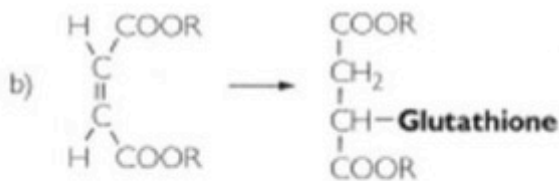
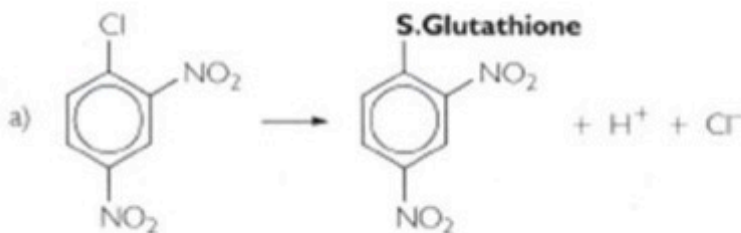
# Exemplos de reação fase II

49

- Conjugação com a glutathiona: epóxidos.



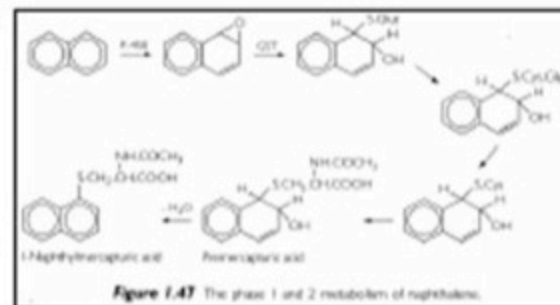
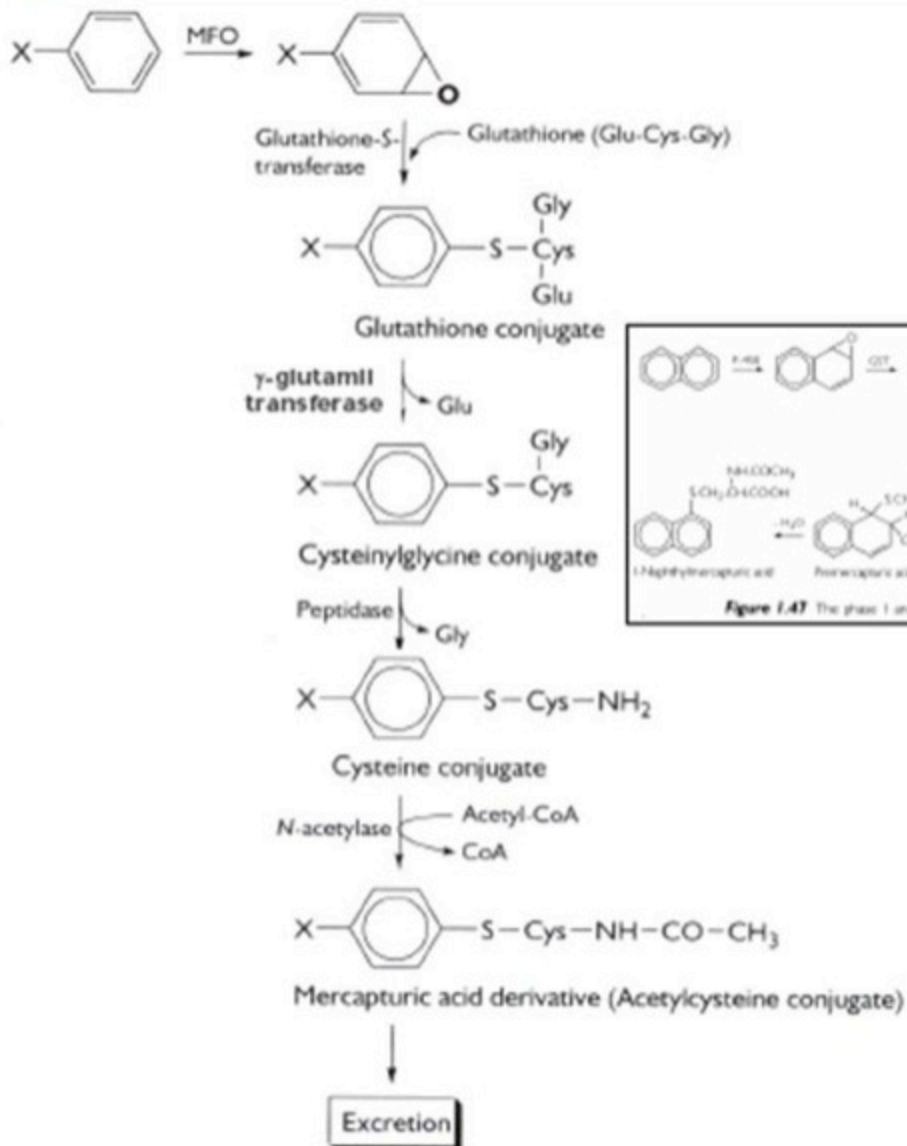
Glutathiono reduzido (GSH)  
 $\gamma$ -glutamilocisteinilglicina



Glutathione conjugation of (a) 2,4-dinitro-1-chlorobenzene and (b) esters of maleic acid.

# Exemplos de reação fase II

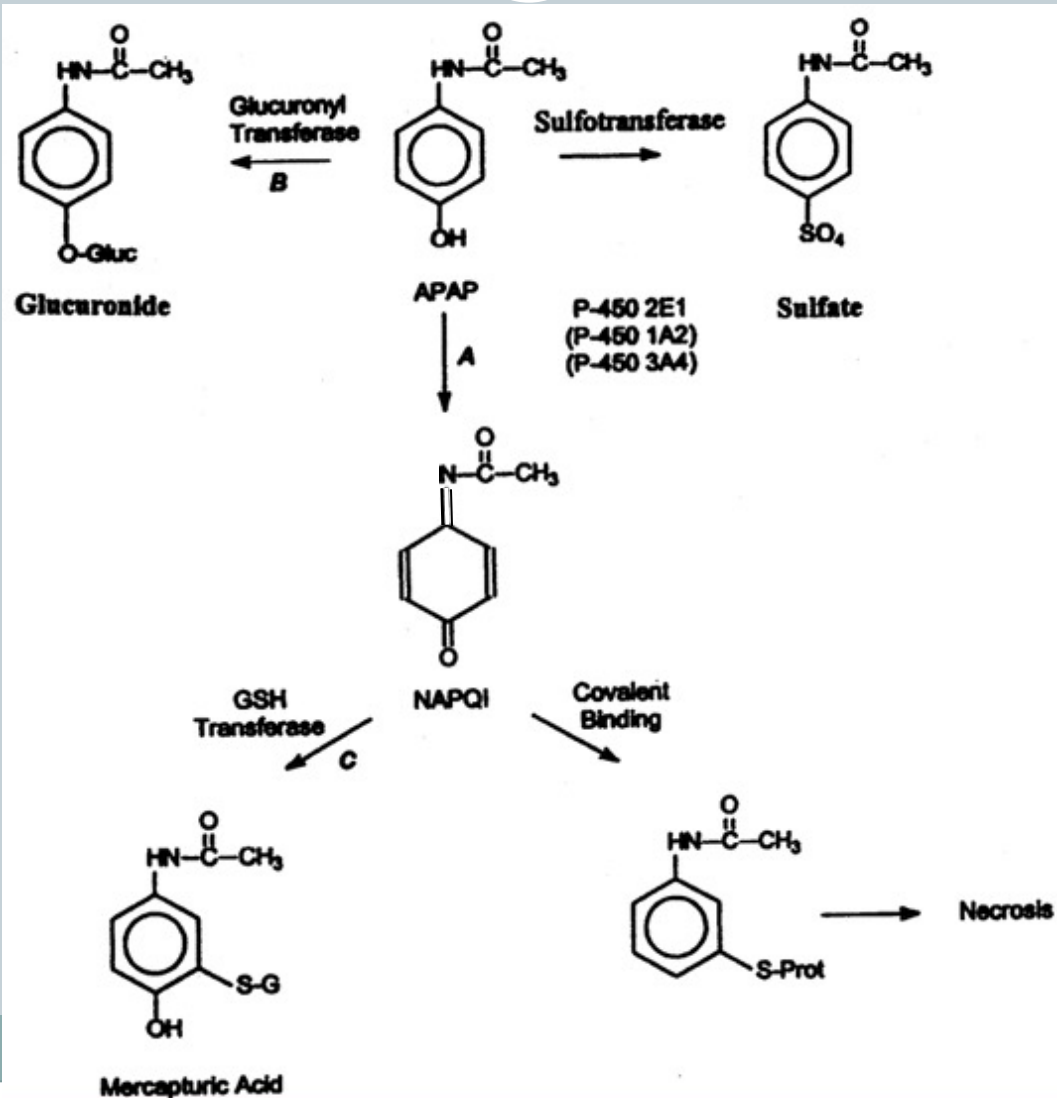
(50)





# Exemplos de reação fase II

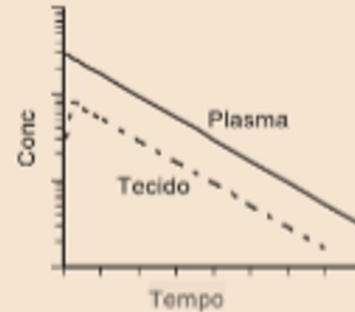
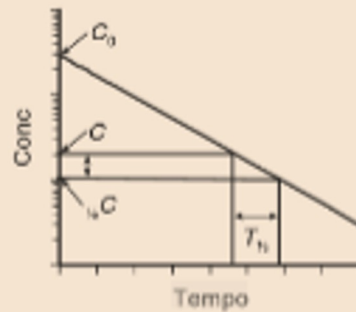
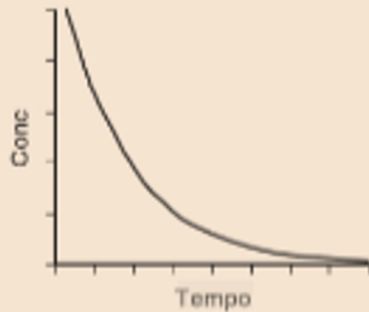
51



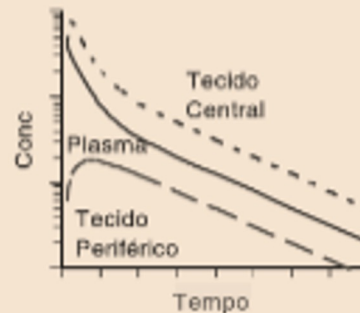
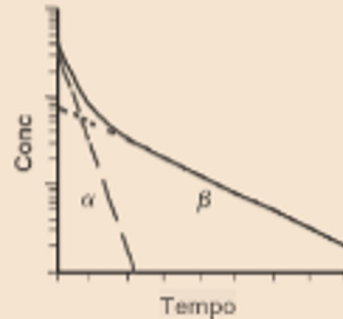
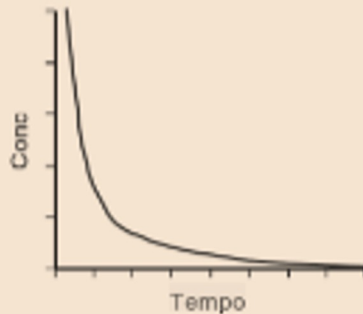
# Tempo de meia-vida

52

Modelo Monocompartimental



Modelo Bicompartimental



Ordem 0

$$t_{1/2} = \frac{0.5C_0}{k}$$

1ª ordem

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

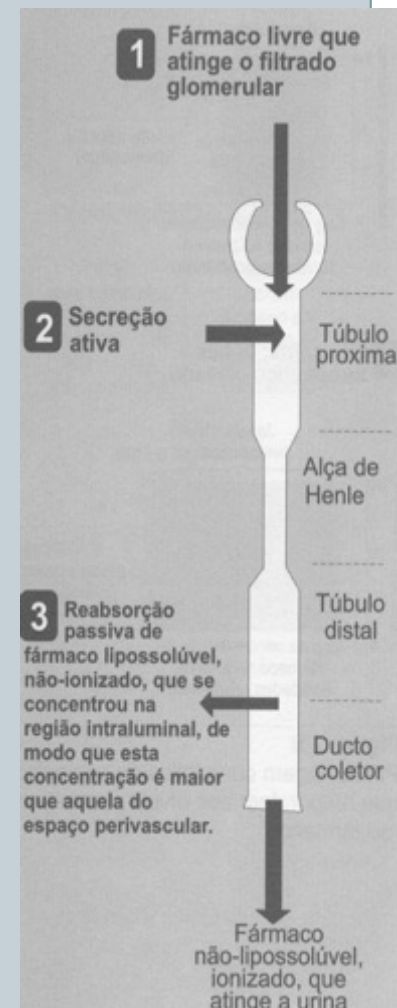
Onde  $k=\beta$

# EXCREÇÃO RENAL

53

Existem três processos básicos responsáveis por grandes diferenças na excreção renal:

- **Filtração glomerular**
- **Secreção ou reabsorção tubulares ativas**
- **Difusão passiva através do epitélio tubular**



# Exemplos

54

