

LISTA DE EXERCÍCIOS – TOXICOCINÉTICA E TÓXICODINÂMICA

- 1) A absorção de um fármaco está diretamente relacionada à sua via de administração. Sobre vias de administração e absorção dos fármacos, assinale a alternativa incorreta e justifique:
- a) Fármacos ácidos fracos são mais absorvidos em meio ácido. ✓
 - b) Fármacos básicos fracos apresentam maior absorção em meio alcalino. ✓
 - c) **A via respiratória apresenta-se como uma via importante de absorção de xenobióticos pouco voláteis.** ✗
 - d) Fármacos oleosos ou altamente lipossolúveis como o crack não podem ser administrados por via intravenosa. ✓
 - e) A acidificação da urina acelera a eliminação de bases fracas. ✓

Resposta: Para que haja absorção de xenobióticos pela via respiratória, estes precisam ser voláteis, pois está diretamente relacionada ao tamanho das partículas, que caso sejam muito grandes não são arrastados pela via, desta maneira, a alternativa incorreta é a **C**.

- 2) Após a absorção, o fármaco distribui-se para os líquidos intersticiais e intracelulares. Sobre o processo de distribuição, assinale a alternativa incorreta e justifique.
- a) A fração dos fármacos que estão ligados a proteínas plasmáticas, é que apresenta atividade farmacológica ou tóxica. ✓
 - b) A ligação de um fármaco a proteínas plasmáticas é dependente da sua afinidade pelos sítios de ligação a proteínas plasmáticas e da concentração de proteínas plasmáticas circulantes. ✓
 - c) Inicialmente os fármacos são distribuídos para órgãos com maior irrigação sanguínea como, por exemplo, fígado, rins e cérebro. ✓
 - d) **A distribuição independe de fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas como lipossolubilidade dos fármacos.** ✗

Resposta: Os fatores fisiológicos, como a massa do indivíduo, afetam a distribuição dos fármacos, pois estão relacionados à velocidade de transporte para os tecidos. A lipossolubilidade dos fármacos é responsável pela sua absorção, quanto mais lipossolúvel, maior é a absorção deste, isto ocorre por causa da bicamada lipídica que envolve as células, responsável pelo transporte a partir da membrana biológica. Assim, a alternativa **D** é a incorreta.

3) A lipossolubilidade e a hidrossolubilidade são características de um fármaco que afetam diretamente sua farmacocinética. Acerca da hidrossolubilidade e lipossolubilidade, assinale a alternativa incorreta e justifique.

- a) Características como hidrossolubilidade e lipossolubilidade interferem na taxa de difusão passiva de um fármaco através das membranas celulares. ✓
- b) Fármacos lipossolúveis atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e atingem sítios de ligação no sistema nervoso central. ✓
- c) **A hidrossolubilidade ou lipossolubilidade são fatores que não alteram a absorção dos fármacos por via transdérmica, respiratória ou nasal.** ✗
- d) Os fármacos lipossolúveis, após sua administração não ficam confinados principalmente no plasma e tecido intersticial. ✓
- e) Fármacos lipossolúveis tendem a se acumular no tecido adiposo. ✓

Resposta: Estes fatores afetam a absorção dos fármacos, as vias são, de fato, afetadas pela hidro ou lipossolubilidade. Se estes fármacos são mais hidrossolúveis têm-se uma mínima absorção, pois não há compatibilidade entre as forças intermoleculares do fármaco em relação às células. Tem-se, então, a alternativa **C** como incorreta.

4) Os xenobióticos podem ser classificados em função do seu comportamento como ácidos ou bases fracas. Tal comportamento é determinante para absorção e excreção dos mesmos. Assim, utilizando a figura 1, responda:

- a) Discuta se o xenobiótico 1 e/ou 2 são ácidos ou bases fracas, utilizando como suporte o grau de ionização apresentado na Figura 1? (Obs: Descrever a lipossolubilidade na discussão da questão)

Resposta: Observando o gráfico na Figura 1, tem-se que o xenobiótico 1 é um ácido fraco e o xenobiótico 2 é uma base fraca. O comportamento de ambos está relativo à sua

forma molecular, que é mais lipossolúvel e absorvida em maior quantidade pelo organismo, em 1 isso é observado em pH de caráter ácido, já em 2 isto pode ser observado em pH inferiores e levemente superiores a 7.

b) Qual é aproximadamente o pKa dos xenobióticos? (Obs: Deve-se utilizar critérios de lipossolubilidade e grau de ionização dos xenobióticos para correlação)

Resposta: Tendo pH e pKa em valores iguais, pode-se considerar o grau de ionização igual à 50%, o que significa que a concentração das moléculas é igual a concentração de íons, pela equação de Henderson Hasselbach. Observa-se então que o valor para estes pH e pKa se aproximam de 7, o que indica que os dois xenobióticos apresentados possuem a mesma capacidade de absorção no organismo, pois tem o mesmo caráter perante a lipossolubilidade neste ponto.

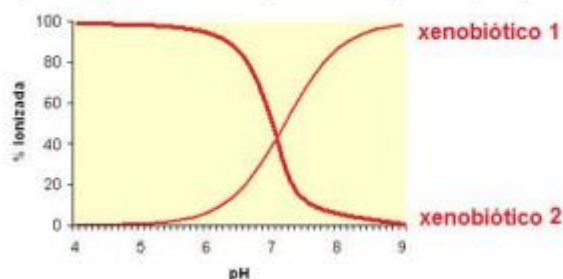
c) Em qual dos casos., xenobiótico 1 ou 2, a alcalinização da urina auxiliaria na taxa de excreção renal? Justifique?

Resposta: O favorecimento ocorre para o xenobiótico 1, pois ele se torna mais hidrossolúvel em pH básico por se tratar de um ácido fraco, estando na sua forma mais ionizável.

d) A extração do xenobiótico 1 da urina para análise toxicológica deve ser realizada em qual condição de pH?

Resposta: O ideal é que a análise ocorra na urina em pH básico, isto porque o xenobiótico 1 é um ácido fraco e sua forma mais ionizável ocorre em meio alcalino.

Figura 1) % de ionização em função do pH para os xenobióticos 1 e 2.

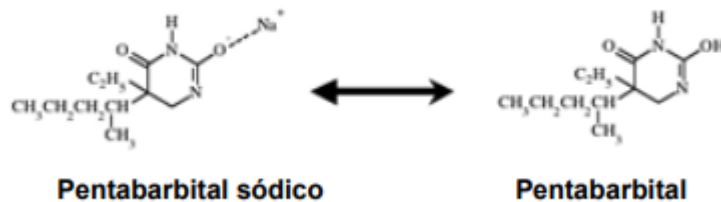


5) Sabendo-se que o pentabarbital, um barbitúrico, apresenta um comportamento de ácido fraco, discuta: em que condições de pH do trato digestório ele é mais absorvido e em quais condições de pH? Em uma intoxicação, a alcalinização da urina ajudaria na excreção do xenobiótico? Justifique suas respostas.

Dados: pH estômago (pH 1-3), duodeno (pH 5,6-6,0) e intestino delgado –jejuno e íleo (pH 7,0).

pH Urina normal (4,5-8,0), pH Urina alcalinizada com Bicarbonato de Sódio (>8,0).

O pKa é de 8,11 do pentabarbital.



Resposta: Considerando a lipossolubilidade do pentabarbital, para que sua absorção seja efetiva são necessárias condições de pH baixo, por se tratar de uma molécula com pKa = 8,11 configurando um ácido fraco, assim o equilíbrio será deslocado a favor dos reagentes, contrário à forma ionizada. Estabelecendo tais condições e sabendo que o pH do estômago varia entre 1 e 3, pode-se concluir que a melhor absorção ocorre neste órgão, já no intestino delgado (jejuno e íleo) essa absorção será baixa, pois o pH é 7,0. Quando o pH aumenta, favorece a eliminação do barbitúrico, devido a solubilização na urina, por ser mais hidrossolúvel.

A absorção, em ordem decrescente é: estômago > duodeno > intestino delgado

6) Os xenobióticos podem ser classificados em função do seu comportamento de ácido ou base fracos. Tal comportamento é determinante para absorção e excreção dos mesmos. Sobre o tema responda as questões abaixo utilizando a Figura 1.

a) Discuta se o xenobiótico 1 é um ácido ou uma base fraca, utilizando como suporte o apresentado na Figura 1? (Obs: Descrever a lipossolubilidade do fármaco na discussão da questão)

Resposta: Observando o comportamento do xenobiótico 1, percebe-se que o aumento do pH leva a uma maior taxa de eliminação o que significa que este xenobiótico é mais hidrossolúvel, pois está mais dissolvido. Isso ocorre porque o equilíbrio é deslocado a favor dos produtos, porque a presença de hidroxilas ocasiona um consumo de hídon (H^+).

b) Classifique o xenobiótico em B como um ácido ou uma base fraca e justifique o comportamento diferenciado em ambos os pHs? Xenobiótico 1 Xenobiótico 2.

Resposta: Ao contrário do que é observado para o xenobiótico 1, o xenobiótico 2 aumenta sua eliminação conforme o pH diminui, o que leva a conclusão de que nesta configuração está mais dissolvido e é hidrossolúvel, sendo, portanto, uma base fraca. Quando o pH aumenta, a concentração plasmática aumenta também, pois há uma maior distribuição no organismo devido a estar em sua forma molecular, caracterizando sua lipossolubilidade.

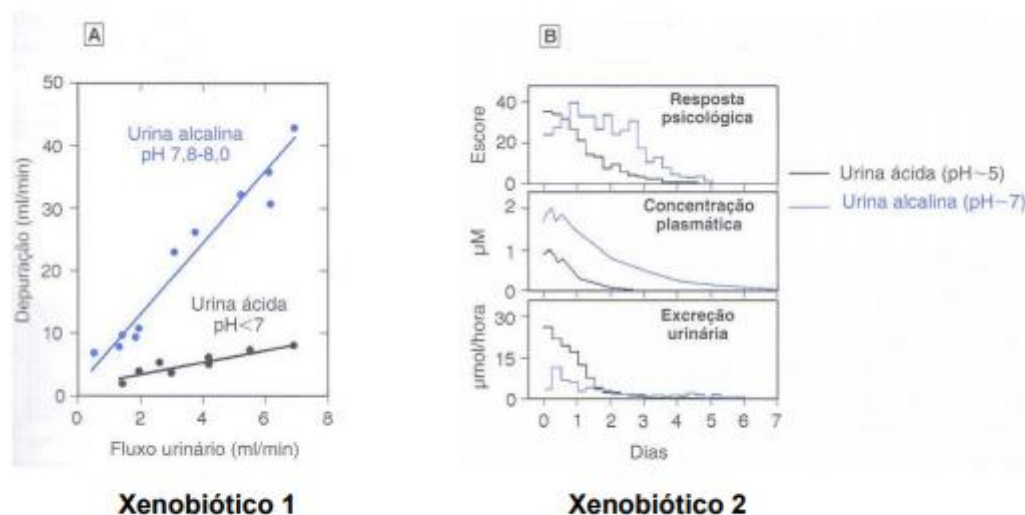


Figura 1) A- Depuração em função do fluxo urinário do xenobiótico 1 e B – resposta psicológica, concentração plasmática e Excreção urinária do xenobiótico 2.

7) Alguns fármacos como a barbitúricos podem causar um aumento da atividade microsossomal hepática, sendo considerado um potente indutor da enzima CYP3A4, que é responsável pelo metabolismo, por exemplo de fármacos anticoncepcionais (etinilestradiol). A administração crônica e conjunta de barbitúricos, mencionados acima, e de um anticoncepcional (etinilestradiol) a um paciente, promoverá:

a) Aumento do efeito farmacológico do etinilestradiol ✗

b) Aumento do metabolismo do etinilestradiol e gravidez ✗

c) Lesão hepática causada pelo estinilestradiol ✗

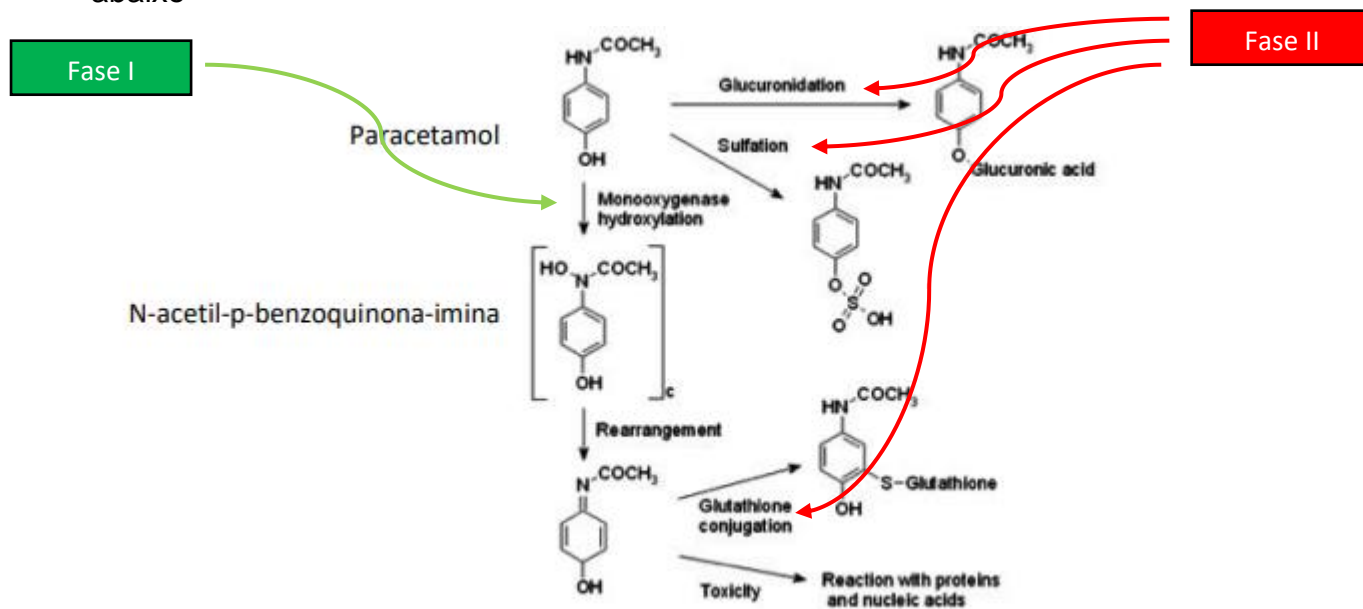
d) Redução do efeito farmacológico ✓

e) Sinergismo de efeito farmacológico entre inibidores enzimáticos e o etinilestradiol ✗

- 8) Sobre o metabolismo de xenobióticos e sua excreção, avalie as reações de fase I e II, descrevendo os processos, principais locais de ocorrência e função.

Resposta: São denominadas reações de fase I e II o conjunto de mecanismos que objetivam a diminuição da lipossolubilidade dos xenobióticos para aumentar a excreção por via renal. As principais reações na fase I são de oxidação, redução e hidrólise que transformam estes xenobióticos em metabólitos com atividade modificada ou não. O metabólito segue para as reações de fase II, onde se conjuga com uma estrutura hidrofílica objetivando a eliminação pelos rins. Estas reações ocorrem principalmente no fígado, seguido pelo sistema gastrointestinal, rins e pulmões.

- 9) Discuta o esquema de biotransformação descreva as fases I e II envolvidas no esquema abaixo



Resposta: No referido esquema, pode-se observar a glucoronidação do paracetamol que forma uma estrutura oriunda da conjugação do paracetamol e do ácido glucurônico. Também é possível observar a sulfatação do paracetamol, gerando uma estrutura com a conjugação entre o grupo sulfato e o paracetamol. Ainda, observa-se o processo de oxidação do nitrogênio da amida da molécula N-acetil-p-benzoquinona-imida, pelo mecanismo de hidroxilação monooxigenase, que sofre rearranjo se transformando em uma estrutura tóxica que reage com proteínas e ácidos nucleicos, porém pode sofrer conjugação glutatíônica.

- 10) Diferencie:

a) reforço positivo e reforço negativo

Resposta: A diferença entre os dois tipos de reforço está no fato de que o positivo está ligado a busca de algum efeito, que quando alcançado reforça o uso do xenobiótico, ao passo que o negativo está relacionado à mitigação dos efeitos negativos relativos ao não uso do estimulante, assim, é depressor do sistema e causa a busca pelo reforço positivo.

b) Dependência e uso abusivo/nocivo de drogas

Resposta: Uso nocivo está relacionado ao uso de substâncias psicoativas que são nocivas à saúde e a dependência está ligada ao abuso constante destas drogas, em que não há mais controle sobre o uso e em que são observados efeitos de ordem não apenas comportamental e/ou cognitiva, mas também de ordem fisiológica.

c) mutações pontuais e macrolesões ao DNA

Resposta: Quando alterações no organismo não causam danos para o DNA são denominadas mutações pontuais, em contrapartida, alterações que modificam o DNA que causam morte celular são chamadas de macrolesões, um exemplo é a duplicação de uma sequência de bases nitrogenadas diferentes da configuração original da fita de DNA.

d) mutagênicos e pró-mutagênicos

Resposta: Agentes mutagênicos são os capazes de gerar mutação quando as células são expostas a eles, podem ser químicos, físicos ou biológicos. Atuam alterando a base de genes, ao passo que os pró-mutagênicos não têm capacidade de causar alterações, mas os produtos gerados na metabolização destes são capazes de fazer mutagênese.

e) Toxicocinética e toxicodinâmica

Resposta: A toxicocinética está relacionada a absorção, distribuição, biotransformação, metabolização e excreção de xenobióticos, da mesma maneira que toxicodinâmica está ligada aos mecanismos de ação e efeitos causados por estes no organismo.

f) Agonista e antagonista

Resposta: Quando um fármaco se liga ao receptor pode gerar dois mecanismos, um de favorecimento da configuração ativa do receptor, denominado agonista, que pode

originar uma resposta como a depressão do sistema nervoso central, e outro de impedimento da ativação do receptor, denominado antagonista, que não causa resposta.

g) **Reações de fase I e fase II**

Resposta: Na fase I os xenobióticos têm seus grupos funcionais modificados por redução, oxidação ou hidrólise, isto é, a transformação química ocorre na própria molécula, enquanto que a fase II preconiza que a excreção pelos rins seja facilitada, isto pelo mecanismo de conjugação de xenobióticos ou estruturas resultantes da fase I.

LISTA DE EXERCÍCIOS – AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

1) Sobre avaliação toxicológica responda verdadeiro (V) ou falso (F), e se falsas justifique:

(F) Os compostos que têm potencial de interagir com o DNA são definidos como genotóxicos. Define-se mutagenicidade como o estudo dos efeitos dos agentes químicos e físicos sobre o material genético. Já os genotóxicos são capazes de propagar tal alteração às células filhas.

Justificativa: Ao contrário desta afirmação, compostos que têm potencial para interagir com o DNA são denominados **mutagênicos**, e são capazes de propagar estas alterações para às células filhas. Também, o estudo dos efeitos dos agentes químicos e físicos sobre o material genético é denominado de **genotoxicidade**.

(F) As doses (nível) sem efeito adverso observável são denominadas de LOAEL. As doses relacionadas aos efeitos adversos iniciais são denominadas de **NOAEL**. O **LOAEL** é utilizado para determinar a margem de segurança de cosméticos, bem como a ingestão diária aceitável (IDA).

Justificativa: Ao contrário desta afirmativa, doses sem efeito adverso observável são chamadas de **NOAEL**, que é utilizado para determinar a margem de segurança de cosméticos, bem como a ingestão diária aceitável. **LOAEL** é o nome que se dá para as doses relacionadas aos efeitos adversos iniciais.

(V) A toxicidade aguda é definida metodologicamente, principalmente, mas não somente, pela morte do animal, e pode ser expressa como uma dose letal em 50% dos animais em experimentação (**DL50**).

(F) A dose fixa/dose máxima não letal (DMNL) é uma metodologia em que são utilizadas apenas 10 concentrações do xenobiótico, de 5 a 2000 mg/kg. Entretanto, apesar do uso reduzido de animais, a DMNL permite uma classificação toxicológica.

Justificativa: A dose fixa/dose máxima é uma metodologia em que são empregadas no máximo 4 concentrações do xenobiótico.

(V) A metodologia de AMES para mutagenicidade refere-se ao uso de uma bactéria como a *Salmonella typhimurium*, auxotrófica (dependente) para histidina, que sofre mutação reversa quando em contato com o xenobiótico.

(V) A margem de segurança de um produto cosmético é dada pela relação do NOAEL (mg/kg) em função da Dose de Exposição Sistêmica (DES) (mg/kg), e deve ser superior a 100. O fator de 100 deve-se a maior sensibilidade do homem que a espécie roedora utiliza, bem como a diferenças metodológicas e modelos animais utilizados.

(V) Um pró-mutagênico é uma substância que não apresenta efeito mutagênico sem que ocorra um processo de biotransformação prévia. Como exemplo temos o benzeno e benzopireno.

(V) Todo mutagênico é um agente carcinogênico, entretanto nem todo carcinogênico é um mutagênico. Entretanto, a carcinogenicidade deve ser avaliada “in vivo”, já que deve-se avaliar a proliferação anormal de um conjunto de células em meio a outras células normais.

(F) Na toxicidade reprodutiva deve-se avaliar apenas a má formação fetal ou teratogênese.

Justificativa: A toxicidade reprodutiva deve avaliar não só a má formação fetal ou teratogênese, mas também aspectos de fertilidade, de desempenho reprodutivo, os períodos pré e pós-natal e as multigerações.

(F) O ensaio cometa é um teste característico de mutagenicidade. O mesmo é conhecido como eletroforese de células isoladas, e o seu nome é devido a forma da célula durante a eletroforese.

Justificativa: Este ensaio é característico da genotoxicidade.

2) O que é o NOAEL? Qual sua importância toxicológica?

Resposta: NOAEL, *no observed adverse effect level*, em tradução, nível sem efeitos adversos observáveis, é a relação de dose máxima de um fármaco que não causa efeito adverso. É importante para a área toxicológica pois auxilia no estabelecimento

da relação entre a dose e o efeito desejado até o nível em que não haja efeitos adversos.

- 3) Sobre a avaliação toxicologia e os imunoensaios são extensivamente aplicados para testes de triagem toxicológica. Sobre esta temática responda verdadeiro (V) ou falso (F):
- a) **(V)** a reatividade cruzada representa a relação da concentração do xenobiótico ou seu produto de biotransformação encontrada no teste toxicológico pela concentração adicionada do mesmo na amostra biológica. Tal resultado multiplicado por 100 fornece a reatividade cruzada;
 - b) **(F)** Reatividade cruzada de 100% tem-se maior chances de resultados falso positivos;
 - c) **(V)** Reatividade cruzada acima de 100% aumenta a chance de falso negativos;
 - d) **(F)** Na pesquisa de intoxicação por cocaína, em amostras de cabelo e saliva recomenda-se pesquisar a benzoilecgonina em testes por imunoensaios;
 - e) **(V)** Em urina, a pesquisa de benzoilecgonina é realizada normalmente com resultados positivos em até 2 a 3 dias após uma única dose.

LISTA DE EXERCÍCIOS – TOXICOLOGIA SOCIAL

- 1) Sobre o uso de drogas de abuso, considere as afirmativas abaixo:
- I - A dependência de substâncias psicoativas descreve a condição humana em que o uso de substâncias psicoativas torna-se compulsivo, assumindo precedência sobre outras necessidades básicas, com manutenção de uso mesmo com efeitos adversos evidentes.
 - II - A síndrome da retirada ou síndrome da abstinência descreve os efeitos adversos que duram dias ou semanas e surgem devido a suspensão abrupta do uso de uma substância psicoativa.
 - III - A tolerância caracteriza-se pela redução do efeito farmacológico ou toxicológico de uma mesma dose da droga, após a sua administração repetida.
 - IV - O fator de transcrição CREB, produzido em resposta a Dopamina, é o responsável pela tolerância aguda ao xenobiótico e pela produção de um opióide endógeno (dinorfina), responsável pelo efeito de reforço positivo.

V- A tolerância e dependência são dois processos desvinculados e independem um do outro para terem início.

VI- O neurotransmissor central no processo de dependência é a noradrenalina.

VII- As substâncias antagonistas dos receptores dopaminérgicos são os mais potentes agentes causadores de reforço positivo.

São corretas as afirmativas:

a) I, II, III e IV ✓

b) I, IV e III ✗

c) II, III e IV ✗

d) Somente a IV ✗

e) I, II, III e VI ✗

f) I, II e VII ✗

2) A dependência de álcool (etanol) representa um grave problema de saúde pública, com sérias consequências médicas, sociais e econômicas. Os efeitos do álcool sobre o sistema nervoso central, fígado, trato gastro-intestinal, pâncreas e coração são conhecidos e dependem fundamentalmente da quantidade ingerida e do tempo de utilização. O álcool é metabolizado pela ação de duas enzimas, a álcool desidrogenase— que transforma etanol em acetaldeído — e a aldeído desidrogenase, que metaboliza o acetaldeído em acetato. Geralmente, é preciso que o etanol atinja concentrações sanguíneas na ordem de milimol para que seus efeitos sejam percebidos. A quantidade ingerida pode ser determinada no sangue, na urina ou pelo ar expirado, e essas medidas são especialmente importantes para avaliar o papel do álcool em acidentes automobilísticos, suicídios, crimes, violência familiar e outras formas de injúria intencional ou não-intencional. Julgue os itens abaixo, relativos ao uso e à ação do etano, e assinale verdadeiro (V) ou falso (F), justificando sua resposta (Obs: a ausência de justificativa invalida a questão).

a) **(F)** O metabolismo do álcool é um fator regulador da sua concentração sanguínea, sendo o estômago responsável pela eliminação de mais de 90% de todo álcool consumido.

Justificativa: O principal responsável pela eliminação do álcool consumido é o fígado.

- b) **(F)** O álcool é metabolizado em indivíduos bebedores crônicos preferencialmente através da enzima álcool desidrogenase.

Justificativa: Quando a atividade da álcool-desidrogenase é bloqueada, outras vias intervêm no bebedor crônico, uma pelo citocromo P450 e outra pela catalase, para oxidação do etanol.

- c) **(V)** A ingestão crônica de etanol induz o citocromo P-450 (2E1), aumentando as reações de fase 1 para oxidação do etanol.
- d) **(V)** A utilização do disulfiram no tratamento do alcoolismo crônico baseia-se na inibição da enzima aldeído desidrogenase, provocando, logo após a ingestão de álcool, o acúmulo de acetaldeído e, conseqüentemente os sintomas de uma intoxicação como cefaleia, náuseas, vômito, sudorese e hipertensão.
- e) **(F)** O álcool quantificável em urina apresenta uma razão em relação ao sangue de 1,35-1,5. Assim, após a coleta de uma única amostra de urina, é possível determinar a concentração de etanol no sangue.
- Justificativa:** A coleta deve ser de duas amostras de urina para determinação da concentração de etanol no sangue.
- f) **(V)** A técnica de headspace –cromatografia gasosa pode ser utilizada como técnica para quantificação de etanol em sangue, urina, saliva ou humor vítreo.
- g) **(V)** No bafômetro eletroquímico o álcool é oxidado a acetaldeído e os elétrons são utilizados para redução do oxigênio, em uma reação catalisada pela platina.
- h) **(V)** Entre os efeitos tóxicos crônicos do etanol tem-se os relacionados diretamente ao agente tóxico ou indiretamente a ele, devido à ausência de nutrientes na ingestão crônica de álcool (calorias vazias).

- 3) Um indivíduo, após acidente automobilístico foi encontrado morto na BR116. Após 2,5 horas do acidente de trânsito foram determinados os teores de etanol sanguíneos de 2,0 g/L. Qual a alcoolemia na hora do acidente? Dados: A cinética de biotransformação do etanol é de 15 mg/dL/h ou 8 a 28 mg/dL/h (100% exatidão). Descreva a ordem reacional de metabolização do etanol antes de efetuar os cálculos de alcoolemia.

Resposta: A metabolização do álcool ocorre majoritariamente no fígado pela ação de enzimas, principalmente a álcool-desidrogenase (ADH), que oxida primeiramente o acetaldeído que é convertido em acetato pela enzima aldeído-desidrogenase (ALDH) que

é transportado pelo sangue e participa de outras reações. O citocromo P-450 está contido no Sistema de Enzimas Macrossomais Oxidativas, e também metaboliza o etanol em acetaldeído, sendo alternativo à ADH.

Cin. de biotransf. do etanol = 15 mg/dL/h

t = 2,5 h

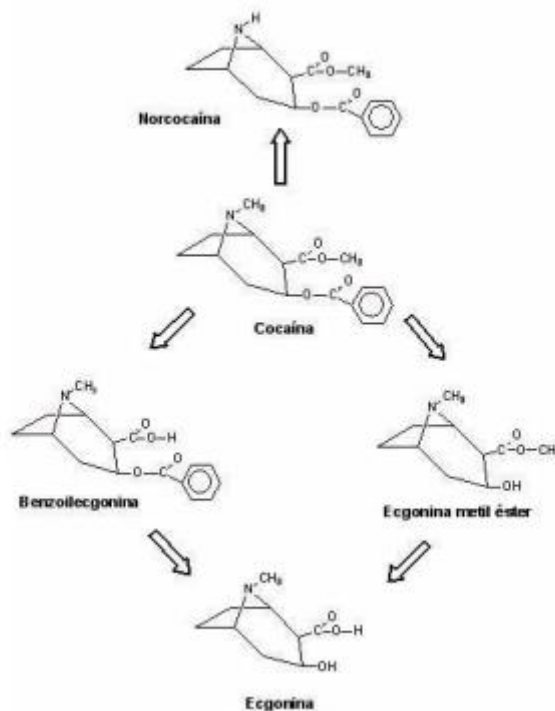
teor de etanol no sangue = 2,0 g/L

Alcoolemia no sangue = 2 g/L + (15x10⁻³ g/dL/h x 2,5 h)

Alcoolemia no sangue = 2,375 g/L

*Deber
Calcular*

- 4) Uma mulher (S.S) de 26 anos de idade foi internada no pronto atendimento do Hospital de Clínicas da UEM. Sua mãe relata o uso de drogas pela filha, mas não consegue descrever qual o agente tóxico. S.S. foi encontrada desorientada e apresentando diarreia profunda. No hospital apresentava-se hipertensa, taquicardica (aumento de batimentos cardíacos), maníaca e hipertermia (38°C). Apresentou sinais de distensão abdominal e sangue oculto nas fezes. O quadro é característico de uma intoxicação por cocaína ou crack.



a) Justifique as diferenças cinéticas e os aspectos dinâmicos de uma intoxicação por cocaína ou crack.

Resposta: Primeiramente é necessário diferenciar os dois compostos, assim, o crack é um derivado do cloridrato de cocaína (com quantidades entre 5% e 40%) e encontra-se na forma de uma base livre, enquanto que a cocaína é uma base protonada. Uma das principais diferenças é a resistência ao calor, por isso o crack é absorvido no corpo pela via pulmonar, pois é queimado e inalado, ao passo que a cocaína pode ser ingerida pelas vias intravenosa (que atinge o maior pico de concentração plasmática, ou seja, tem efeitos mais intensos e mais rápidos), nasal ou oral e não é resistente à altas temperaturas.

Os efeitos observados pelas duas drogas são semelhantes e incluem excitação, euforia, insônia, estado de alerta, episódios de mania (sensação de poder e grandeza), além de taquicardia, aumento da pressão arterial e da temperatura (hipertermia), sudorese e dilatação das pupilas. Todavia, a liberação de grandes quantidades de dopamina no sangue relativas à absorção do crack pode causar a sensação de múltiplos orgasmos na região abdominal. Sabe-se também que o caráter mais lipofílico do crack faz com que os efeitos no cérebro sejam mais intensos, porque há a dificuldade da passagem de xenobióticos hidrossolúveis devido a barreira hematoencefálica.

b) Descreva o que identificar e o porquê da escolha da espécie a ser quantificada em amostras de urina, saliva e cabelo?

Resposta: Na urina é possível identificar a benzoilecgonina, produto formado após a metabolização, após ingestão, da cocaína pelo organismo. Na saliva e cabelo, regiões em que o agente não é metabolizado (é encontrado apenas devido ao transporte realizado pelo sangue), pode-se identificar a cocaína inalterada.

c) Quanto tempo após a intoxicação poder-se-ia identificar esse agente em amostras de urina?

Resposta: O período ideal para identificação deste agente na urina é entre 24 e 48 horas, dependendo da concentração ingerida, concentrações menores serão degradadas e metabolizadas mais rapidamente, em contrapartida de doses maiores que levarão mais tempo.

d) Qual o efeito do etanol sobre as reações de fase 1 para a cocaína?

Resposta: O etanol faz com que os efeitos do xenobiótico no organismo seja prolongado, pois a enzima que metaboliza cocaína em benzilecgonina, na presença de etanol, metaboliza a cocaína em um outro composto com tempo de meia-vida superior, o cocaetileno.

e) Descreva as etapas de avaliação quanto a triagem e confirmação em testes toxicológicos para cocaína?

Resposta: Na etapa de triagem e confirmação são procurados os metabólitos da cocaína através de imunoensaios e de cromatografia (delgada, gasosa e líquida), além da espectrometria de massa. Os primeiros buscam a presença dos agentes tóxicos qualitativamente e, em caso de teste positivo, encaminham para a fase de confirmação. Nesta, a espectrometria de massa em conjunto com a cromatografia gasosa ou líquida que busca a benzilecgonina na urina, caso o resultado seja positivo indica que o indivíduo fez o uso da cocaína. Para usuários frequentes, pode ser encontrado o metabólito até aproximadamente 7 dias depois, enquanto que para usuários eventuais, este limite é de aproximadamente 3 dias.