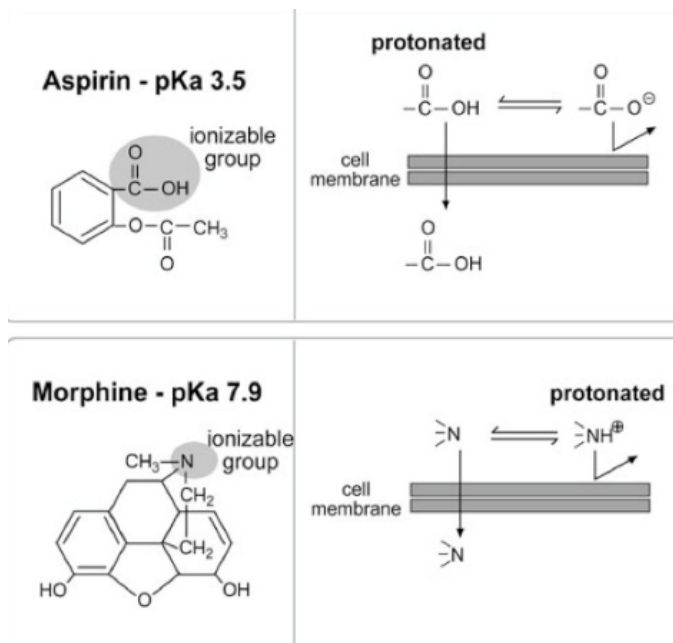


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
QUÍMICA TOXICOLÓGICA – CQ018 – Período Especial

Aluno: Gabriela Wiebe. Data: 16/03/2021

Questão 1) Discuta para os xenobióticos abaixo, ácido acetilsalicílico (aspirina) e morfina a absorção no estômago (pH 1-3) e intestino delgado (pH 6-7), distribuição em sangue (pH 7.4) e excreção em urina (pH 5-8).



Resposta:

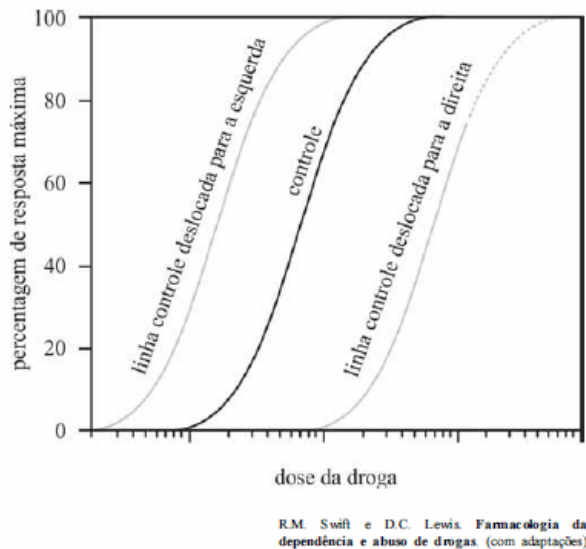
A aspirina é um ácido fraco, com valor de $pK_a = 3,5$, sendo melhor absorvida em ambientes com pH ácido, como é o caso do estômago, isto porque nessas condições tem-se maior concentração de moléculas, que são mais lipossolúveis, ao passo que, em pH básico, como urina e intestino delgado, observa-se uma maior concentração de íons, que não atravessam a membrana plasmática pois são mais polares e menos lipossolúveis, ocasionando uma menor absorção e maior solubilização na urina.

Já a morfina se comporta como uma base fraca, $pK_a = 7,9$, e será melhor absorvida em ambientes alcalinos como o intestino e urina, pois nestas condições tem-se mais moléculas do que íons, enquanto que em pH menores, como o estômago, há maior disponibilidade de íons que não ultrapassam a membrana plasmática.

Questão 2) O gráfico abaixo mostra os efeitos da tolerância e da sensibilização sobre a curva dose-resposta do fármaco propofol intravenoso (anestésico), e apontado como o medicamento causador do óbito do cantor Michael Jackson. Considerando essas informações, julgue os itens a seguir, relativos aos mecanismos de tolerância, dependência e abuso de drogas.

2.1) Identifique na curva a esquerda ou direita indivíduos tolerantes e sensíveis ao propofol, justificando sua resposta.

2.2) Discuta qual o risco da curva deslocada para esquerda e se há algum benefício toxicológico da curva deslocada para direita.



Resposta:

2.1) Na curva da esquerda é possível observar indivíduos que são sensíveis ao propofol, isto porque menor dose da droga para atingirem a resposta nova, enquanto na direita tem-se os indivíduos tolerantes ao propofol, que necessitam de doses maiores para atingir a resposta máxima.

2.2) Em indivíduos sensibilizados pela dependência, como é o caso de dependentes que pararam de usar a droga, menores quantidades causam grandes sensibilidades e assim há uma grande resposta a pequenas doses. Já indivíduos tolerantes tem menor risco de intoxicação, em relação à toxicidade aguda. A toxicidade crônica para estes casos ainda causa efeitos.

Questão 3) A quercetina, é um flavonoide encontrado em várias plantas e é utilizada como agente anti-inflamatório e anti-carcinogênico. Entretanto, foi publicado na revista Nature: Scientific Reports um estudo sobre o Teste de Ames com a quercetina, conforme apresentado na Figura 4.1.

3.1) Defina genotóxico, mutagênico e pró-mutagênico.

3.2) Com base no apresentado na Figura 4.1 discuta o efeito do S9 (homogeneizado de fígado de rato) nos experimentos com as bactérias.

3.3) Qual seria o possível resultado se as concentrações de quercetina continuassem aumentando em termos mutagênicos e/ou genotóxicos?

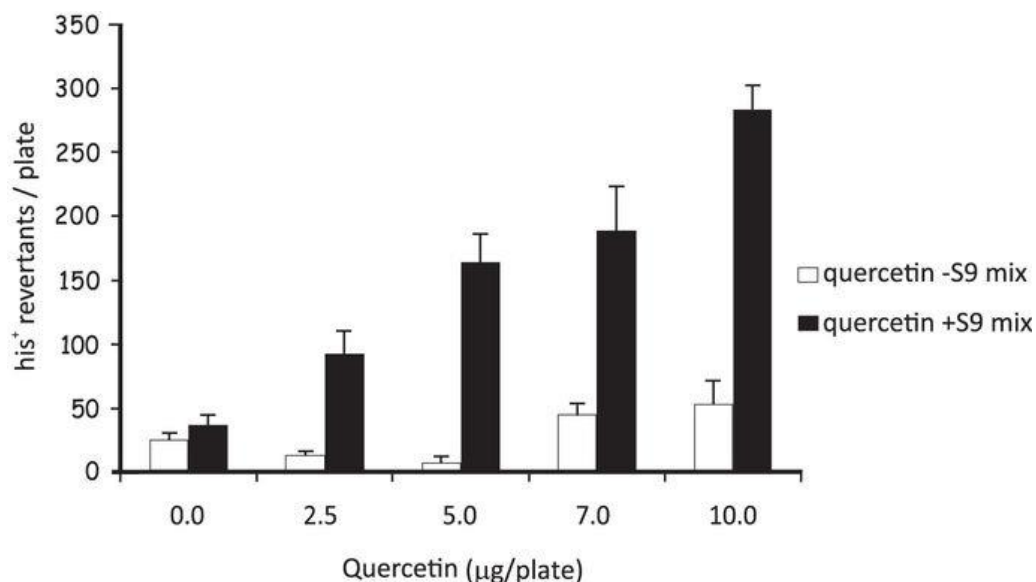


Figura 3.1 Mutações reversas geradas por quercetina (his+ revertants/plate) na presença (+S9mix) e ausência (-S9mix) (homogeneizado de fígado de rato).

Resposta:

3.1) Genotóxicos são espécies químicas e físicas que possuem capacidade de causar alterações nas informações genéticas, o que pode gerar mutação;

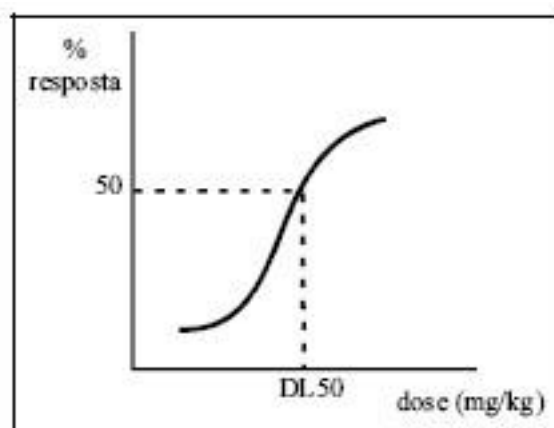
Mutagênico são os compostos que conseguem interagir com o DNA e tem capacidade de propagar as alterações oriundas dessa interação para as células filhas;

Pró-mutagênicos são substâncias em que não são observados efeitos mutagênicos até que estas sofram uma biotransformação.

3.2) O S9 metaboliza a quercitina, fazendo biotransformação, tendo efeito mutagênico, sendo pró-mutagênico, isto porque há uma relação diretamente proporcional entre o aumento de mutações e a concentração de quercitina.

3.3) Como há relação entre o aumento da concentração, como aumento de mutações observadas, aumentando mais ainda a concentração da quercitina mais danos genéticos seriam observados.

Questão 4) Sobre dose letal (DL50) responda:



O gráfico acima representa a relação dose/resposta para uma substância hipotética em uma população homogênea, sendo que o efeito medido foi a letalidade. A respeito dessa análise toxicológica, em que DL50 é a dose que causou a morte de 50% dos indivíduos analisados, assinale **verdadeiro (V)** ou **falso (F)** e se falsas justifique (Use os espaços abaixo das questões para inserir sua resposta):

(V) A toxicidade de uma substância química pode ser determinada por diversos métodos analíticos.

(F) O termo dose representa a quantidade de substância administrada a um organismo vivo, que é igual à dose absorvida, expressa por unidade de peso corpóreo. expressa por unidade de peso corpóreo.

Dose não é somente a quantidade de uma substância que foi absorvida.

(F) A frequência de administração da substância até se atingir a dose letal não interfere na determinação da DL50.

A frequência de administração interfere na determinação da DL50.

(V) Para se analisar a toxicidade de uma substância a partir de um gráfico com perfil sigmoide mostrado acima, há necessidade de converter o gráfico em uma reta (probitos), analisar sua inclinação e a distância entre a dose mínima e máxima tóxica. Quanto menor a distância, menor será a segurança terapêutica.

(V) São denominados de efeitos de quantidade de drogas aqueles observados após a administração de determinada substância, que podem ter sua mensuração graduada em porcentagem de ocorrência.

(F) Em termos de lógicos, a toxicidade aguda é sempre realizada após a sub-crônica e crônica e antes da carcinogenicidade.

O primeiro teste a ser realizado é o de toxicidade aguda, isto porque os testes para toxicidade sub-crônica e crônica necessitam de longos períodos de acompanhamento.

(F) Atualmente a DL50 via oral foi banida na Europa e substituída por métodos que permitem a classificação toxicológica sem determinação da dose letal.

Apesar da DL50 ter sido banida, os estudos trabalham com uma dose fixa, um parâmetro para identificar acima e abaixo de qual dose é observada a letalidade.

Questão 5.0) Estabeleça um paralelo entre cocaína e crack, com as estruturas apresentadas na Figura 5.1

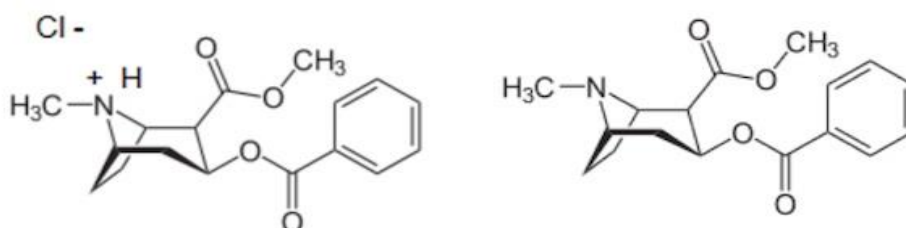


Figura 5.1) Representação das estruturas químicas da cocaína e crack

5.1) Há diferenciação cinética entre cocaína e crack? Justifique!

Sim, o crack é absorvido mais rápido por se tratar de uma base livre lipossolúvel que entra no organismo por via respiratória.

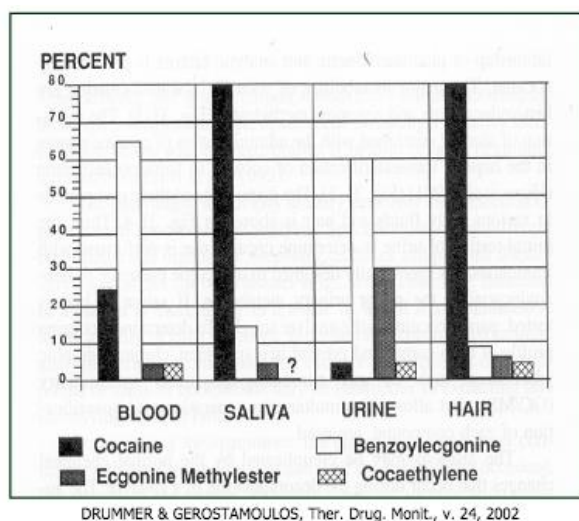
5.2) Há diferenças toxicodinâmicas entre cocaína e crack? Justifique!

Sim, o crack tem efeitos mais intensos, devido a absorção mais rápida em relação à cocaína que é menos lipossolúvel.

5.3) Em teste para identificação de cocaína o teste imunoenzimático A apresentou uma reatividade cruzada de 150% e o teste imunoenzimático B, apresentou uma reatividade cruzada de 15%. Indique os possíveis resultados de tais testes e como corrigir o problema.

Os testes poderiam apresentaram resultados de falso positivo e falso negativo, respectivamente, o que poderia ser corrigido com a adição de um fator de correção à matriz.

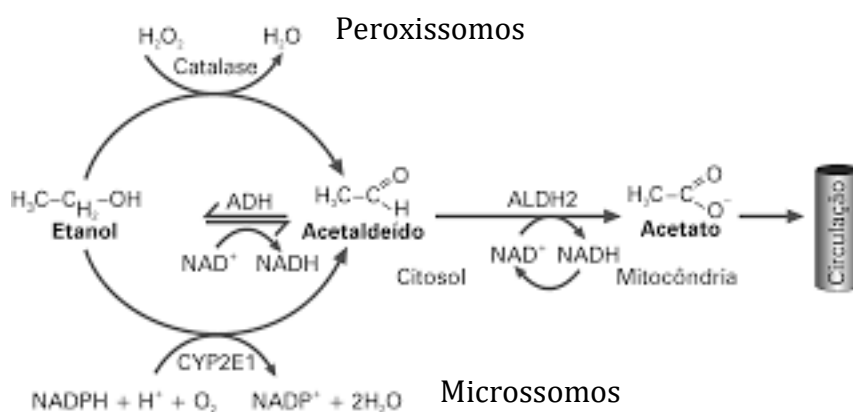
5.4) Compare as concentrações de cocaína, ecgonina metilester, benzoilecgonina e cocaetileno nas amostras de sangue, saliva, urina e cabelo e discuta os biomarcadores para cada uma das vias citadas, justificando sua resposta.



Na saliva e no cabelo, usado para buscar usos da droga há algum tempo, tem-se maior concentração de cocaína, pois no primeiro ainda não foi metabolizada e no segundo chega

através da corrente sanguínea, sem metabolização também. Porém, no sangue tem-se uma maior concentração de benzilecgonina, um dos metabólitos da cocaína que também é encontrada na urina, juntamente com a metilester ecgonina, outro metabólito da droga, este é um estudo realizado para identificação de usos recentes. O cocaeteno é um metabólito que só será encontrado em baixas concentrações, em todas as amostras, devido à sua rápida metabolização.

Questão 6) A administração de álcool com medicamentos é altamente questionada em literatura. Como exemplo tem-se os bloqueadores beta adrenérgicos (usados no tratamento de hipertensão), como o propranolol, em que o uso concomitante com etanol aumenta o risco de hipotensão arterial. Isso ocorre principalmente em indivíduos deficientes da aldeído desidrogenase, enzima envolvida em uma das etapas da biotransformação do álcool. Outros fármacos também são inibidores da mesma enzima, como é o caso do metronidazol, dissulfiram, antimicóticos, secnidazol, mebendazol e albendazol. Tais fármacos podem causar palpitações, taquicardia, náuseas e vômitos associados ao álcool. Por causa desses efeitos, o metronidazol e o dissulfiram podem, inclusive, ser uma opção para o tratamento de pacientes com dependência alcóolica.



6.1 Com base no apresentado acima discuta a biotransformação do etanol.

O etanol é transformado em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase consumindo NAD^+ e formando NADH , pode também ocorrer a catalase nos peroxissomos, em que o acetaldeído é formado a partir da reação com H_2O_2 e nos microssomos, ademais tem-se o sistema de enzimas microssomais oxidativas nos microssomos, onde ocorre não só a oxidação do etanol, mas também do NADPH , pelo citocromo P450. O acetaldeído, por sua vez, é oxidado pela aldeído-desidrogenase e transforma o NAD^+ em NADH formando o acetato, que é transformado em Acetil-CoA que segue para a circulação.

6.2 Como ocorre a intoxicação associado ao uso de medicamentos e álcool.

A metabolização do álcool ocorre por meio de enzimas, quanto ocorre a associação com medicamentos, parte dessas enzimas é consumida para sua metabolização, desta forma, quando o álcool chega ao fígado não é metabolizado corretamente.

6.3 Compare os efeitos DIRETOS e INDIRETOS da intoxicação por etanol.

Os efeitos diretos estão relacionados à lesões hepáticas, como cirrose, cardiomiopatia, hipertensão arterial sistêmica, além de efeitos gastrointestinais, musculares, no sistema reprodutor e carcinogênese.

Os efeitos indiretos estão relacionados à ingestão de álcool como alimentação, que não tem valor nutricional e denomina-se calorias vazias.

6.4 Diferencie os quadros tóxicos agudos e crônicos das intoxicações diretas em termos toxicodinâmicos.

Na intoxicação aguda o etanol age como depressor do sistema nervoso central e causa euforia.

Na intoxicação crônica são observados os efeitos diretos e indiretos do etanol, como sua toxicidade que causam problemas em diversos órgãos e a indireta que se dá pela má nutrição do indivíduo.

Questão 7) Sobre toxicologia de medicamentos responda:

Questão 7.1) Com relação às particularidades toxicológicas dos ansiolíticos e antidepressivos, determine se a questão é verdadeira (V) ou falsa (F) e **corrija as alternativas falsas**:

(V) A fluoxetina e a sertralina são fármacos antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) indicados no tratamento de depressão e transtornos obsessivos compulsivos e que não apresentam casos de dependência.

(V) Devido a sua ação antagonista dos receptores α_1 -adrenérgicos, os antidepressivos tricíclicos potencializam os efeitos hipertensores provocados pelos anti-inflamatórios não-esteroidais.

(V) As reações adversas ocasionadas pelos antidepressivos tricíclicos devem-se ao antagonismo específico de receptores histaminérgicos, α -adrenérgicos e muscarínicos.

(F) Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) não modificam a recaptação de outros neurotransmissores.

ISRS causam modificações em outros neurotransmissores, como é o caso da noradrenalina.

(F) Os antidepressivos tricíclicos são fármacos que inibem a recaptação de neurotransmissores, portanto apresentam maior segurança durante o uso concomitante com outros medicamentos.

Por não serem seletivos à um neurotransmissor específico, fazem interação com medicamentos como aspirina, esteróides e anti-hipertensivos, não sendo segura a sua associação.

(F) Para confirmar a intoxicação por benzodiazepínicos, deve-se pesquisar o fármaco na forma molecular na urina.

Benzodiazepínicos são lipossolúveis, passando por vários processos dentro do organismo, por fim são conjugados e excretados pelo rim, portanto a pesquisa do fármaco deve ser pela sua forma conjugada.

(V) Os benzodiazepínicos atuam potencializando a ação inibitória do neurotransmissor Ácido Gama Aminobutírico (GABA), através da ligação com os receptores do ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA_A), aumentando a condução intracelular de Cl⁻.

(F) Os barbitúricos são depressores do sistema nervoso central, causando ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes, pois são capazes de realizar esses efeitos no nível cerebral.

Barbitúricos são anticonvulsivantes e hipno-analgésicos que agem deprimindo o sistema nervoso central.

(F) O fenobarbital, anticonvulsivantes da classe dos barbitúricos, não causa dependência, porém causa síndrome de abstinência, cujos sintomas são irritação, agressividade, delírios, podendo até ocorrer convulsões.

Barbitúricos podem causar dependência e síndrome da abstinência.

Questão 7.2) Dalva, 20 anos, faz uso regular de Tranilcipromina (Parnate®), um inibidor da monoaminoxidase, para tratar sua depressão. Por tratar-se de um antidepressivo tricíclico, medicamento de controle especial, no momento da compra do medicamento ela deve apresentar a receita de controle especial em duas vias para o farmacêutico, no qual uma via fica retida na farmácia. Porém, Dalva não se precaveu e sua cartela de medicamento acabou, faltando uma semana para a sua consulta médica. Preocupada, Dalva encontrou nas coisas de sua irmã uma cartela de Amitriptilina 75 mg (Tryptanol®), um antidepressivo tricíclico, e resolveu tomar até o retorno ao médico. Após tomar o primeiro comprimido, Dalva começou a se sentir desorientada, tonta, reparou que seu corpo tremia e seu coração estava muito acelerado.

- a) O que pode ter ocorrido com Dalva ao fazer a troca de seu medicamento pelo da sua irmã?

A associação de antidepressivos tricíclicos com inibidores da monoaminoxidase pode causar episódios hipertensivos, que justificam os tremores e a aceleração dos batimentos cardíacos.

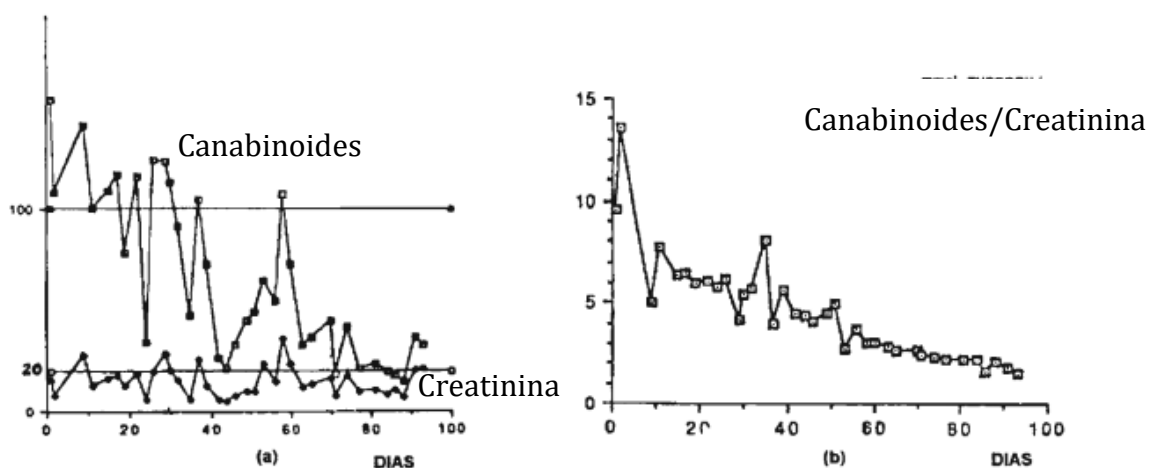
- b) No caso de uma nova troca de medicação feita de forma correta pelo seu médico, qual seria o melhor protocolo a ser aplicado à Dalva?

A troca dos medicamentos deve acontecer de forma gradual, para que a paciente diminua os sintomas de abstinência.

- c) Ao fazer uso contínuo do Tranilcipromina, quais outros cuidados devem ser reforçados por Dalva, em seus hábitos e alimentação, para evitar mais problemas?

Dalva deve evitar alimentos e bebidas que contenham tiramina, pois esta é degradada pela MAO e a sua inibição, causada pelo medicamento, impede a metabolização da tiramina. Caso consuma alimentos fermentados, um exemplo de alimento com tiramina, poderá ter crise hipertensiva, cefaléia, dor torácica, taquicardia e dilatação das pupilas.

Questão 8) Um atleta, após intoxicar-se com *Cannabis sativa* apresentou o seguinte perfil toxicológico em amostras de urina:



8.1) O atleta realmente parou de usar canabinóides após a primeira exposição? Qual o perfil da curva de creatinina se o atleta não refez o uso de *Cannabis sativa* após a primeira semana? Justifique.

É possível observar no gráfico um comportamento diferente do esperado para um indivíduo que não se expôs novamente à canabinoides, isto porque com o passar dos dias a concentração de canabinoides deveria diminuir, porém há outro pico, indicando que houve nova exposição ao xenobiótico.

A curva normalizada de creatinina deveria indicar uma decréscimo nas concentrações de canabinoides na urina, se não houvesse o novo uso.

8.2) Em uma pesquisa de intoxicação por canabinóides por cromatografia gasosa o principal produto a ser pesquisado seria o 11-COOH- Δ^9 THC conjugado com ácido glucurônico. Descreva as reações de fase 1 e fase 2 envolvidas e como a amostra deve ser processada para fins de análise cromatográfica.

Na fase 1 têm-se a hidrólise do delta-9-tetraidrocanabinol, transformando-se em 11-hidroxitetraidrocanabinol que reage formando o 11-nor-delta-9-tetraidrocarbinol.

Na Fase 2 tem-se o 11-nor-delta-9-tetraidrocarbinol transformado em um ácido carboxílico.

Como a excreção deste ácido carboxílico ocorrerá por via intestinal, a amostra deverá ser diluída em um solvente.

Questão 9) Caso – G.A.G. 14 anos, masculino, deu entrada no nosso setor de Emergência em 22 janeiro de 2007 com quadro de coma. Tratava se de um rapaz paulista em férias no Rio de Janeiro que foi encontrado por sua mãe desmaiado no chuveiro. Esta arrombou a porta do banheiro pois o mesmo permanecia cerca de 1 hora lá. Exame físico revelava escala de coma de Glasgow de 6 com abertura ocular 1, resposta verbal 1, e resposta a dor 4, insuficiência respiratória e corte no queixo. Não havia antecedentes médicos, nem tão pouco usava drogas. Levado a sala de trauma e iniciada a ventilação com O₂ a 100% a gasometria demonstrava acidose metabólica, havendo melhora do quadro neurológico após alguns minutos de ventilação de O₂ a 100%. Realizada Tomografia de crânio que foi normal. A carboxihemoglobina dosada no sangue foi de 15,9% (VR 0,0-0,8%), e uma vez mantido com ventilação sobre pressão não invasiva (CPAP) apresentou importante melhora e 24 horas após foi dada alta do CTI. Liberado para casa 48 horas após a admissão.

9.1) Poderia ser uma intoxicação por um asfixiante? Simples ou Químico? Justifique!

As condições observadas são consistentes com intoxicação pelo asfixiante químico monóxido de carbono, pois este causa tontura e desmaios, além de resposta rápida quando utilizada ventilação de oxigênio 100%.

9.2) Qual o biomarcador da intoxicação? É um biomarcador de exposição, efeito ou susceptibilidade?

O biomarcador observado para intoxicações com CO é a carboxihemoglobina, devido a afinidade da hemoglobina com o monóxido de carbono. Este biomarcador é da classe de exposição.

9.3) Como tratar a intoxicação? (discuta em termos de antagonismo, competitivo ou não-competitivo).

Primeiramente, deve-se ventilar o paciente com gás oxigênio 100%, antagonista do monóxido de carbono, isto porque a hemoglobina tem muito mais afinidade com o CO, sendo um mecanismo competitivo.

9.4) Estabeleça um comparativo em termos de intoxicações reversíveis e irreversíveis para asfixiantes.

Denominam-se intoxicações irreversíveis aquelas que necessitam de intervenção médica e farmacológica, pois naturalmente demorariam longos períodos para serem eliminadas do organismo e não ocorreriam em tempo hábil para salvar o indivíduo. Em contrapartida, intoxicações reversíveis são aquelas em que, em comparação com as irreversíveis, são mais facilmente tratadas e ocorre a eliminação do agente tóxico por métodos mais simples. Por exemplo, intoxicações por monóxido de carbono são irreversíveis e podem causar morte se o agente tóxico não for tratado rapidamente, ao passo que na intoxicação por

medicamentos em que a metemoglobinemia é observada, a utilização de azul de metileno reverte o quadro.

Questão 10) Um animal do haras de Curitiba chegou a óbito e a suspeita recaiu sobre a ração do animal. Após uma análise anatômica-histológica pós morte observou-se uma alteração significativa hepática, com aumento do tecido hepático e pontos de necrose. Uma das suspeitas recaiu sobre as micotoxinas, especificamente a Aflatoxina.

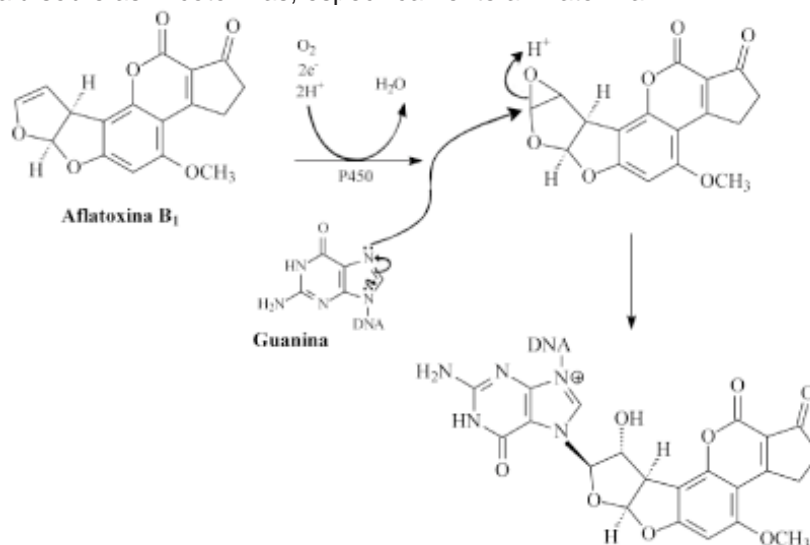


Figura 10.1 - Reação de fase 1 e adução ao DNA da aflatoxina B1

10.1) Como as aflatoxinas podem causar efeito tóxico (discuta a aflatoxicose e carcinogênese) no caso.

Aflatoxinas são o grupo de micotoxinas, causadoras da aflatoxicose por fungos *Aspergillus*, que se dividem em grupos denominados B1, B2 e seus metabólitos M1 e M2, além de G1 e G2.

Característica das aflatoxinas como dose e tempo de exposição, além de características dos animais como espécie, idade, raça e estado físico são importantes para determinar os efeitos da aflatoxicose e o caráter carcinogênico, visto que animais mais jovens são mais susceptíveis e que a carcinogênese que se dá pela exposição por longos períodos a pequenas doses e também é um efeito da toxicidade crônica.

10.2) Como tais toxinas geram sua ação tóxica? Use a figura como suporte.

A forma mais abundante e mais tóxica das aflatoxinas, a B1, é convertida no fígado em aflatoxina B1-epóxido, que reage com o organismo ocasionando a toxicidade. Esta aflatoxina pode ligar-se ao DNA por meio da guanina e replicar seu efeito tóxico.