

CQ018 – QUÍMICA TOXICOLÓGICA

LISTA DE EXERCÍCIOS – TÓXICOCINÉTICA 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.

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.

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.

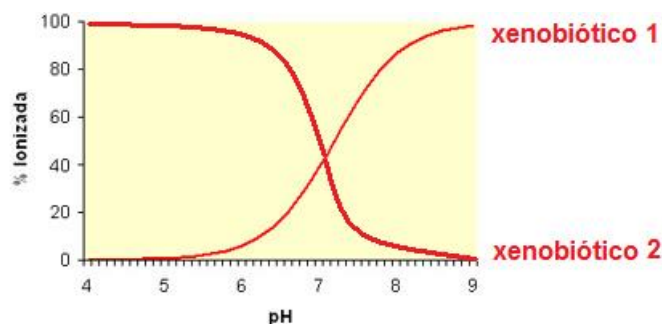
d) Os fármacos lipossolúveis, após sua administração não ficam confinados principalmente no plasma e tecido intersticial.

e) Fármacos lipossolúveis tendem a se acumular no tecido adiposo.

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:

- 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)
- Qual é aproximadamente o pKa dos xenobióticos? (Obs: Deve-se utilizar critérios de lipossolubilidade e grau de ionização dos xenobióticos para correlação)
- Em qual dos casos., xenobiótico 1 ou 2, a alcalinização da urina auxiliaria na taxa de excreção renal? Justifique?
- A extração do xenobiótico 1 da urina para análise toxicológica deve ser realizada em qual condição de pH?

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

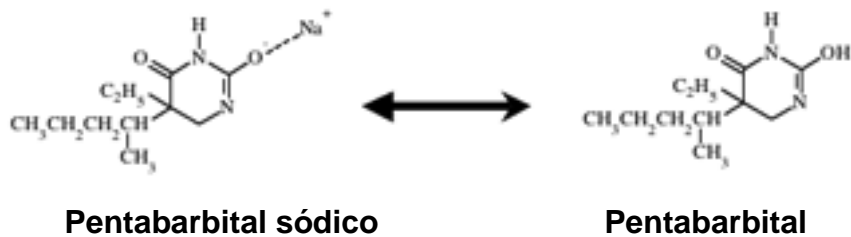


5) Sabendo-se que o pentabarbital, um barbitúrico, apresenta um comportamento de ácido fraco, discuta: em que condições de pH do trato digestório ele é mais absorvido e em quais condições de pH? Em uma intoxicação, a alcalinização da urina ajudaria na excreção do xenobiótico? Justifique suas respostas.

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

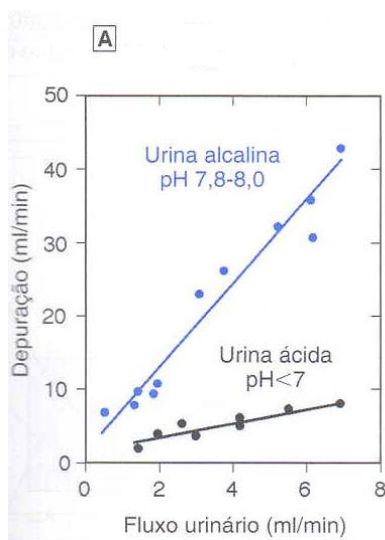
pH Urina normal (4,5-8,0), pH Urina alcalinizada com Bicarbonato de Sódio (>8,0).

O pKa é de 8,11 do pentabarbital.

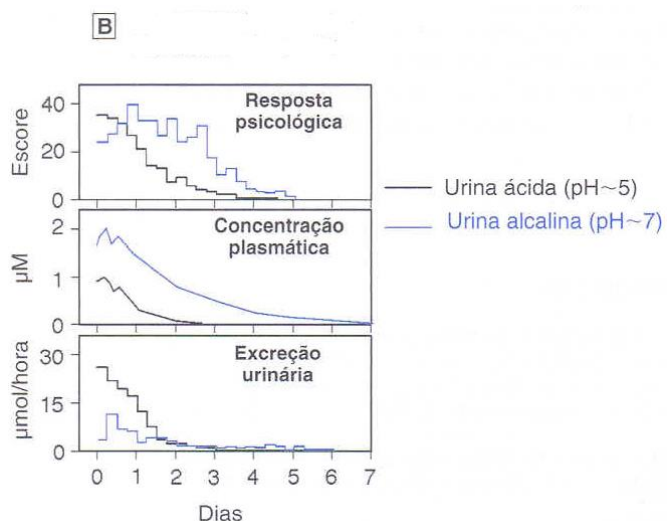


6) Os xenobióticos podem ser classificados em função do seu comportamento de ácido ou base fracos. Tal comportamento é determinante para absorção e excreção dos mesmos. Sobre o tema responda as questões abaixo utilizando a Figura 1.

- 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)
- 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

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

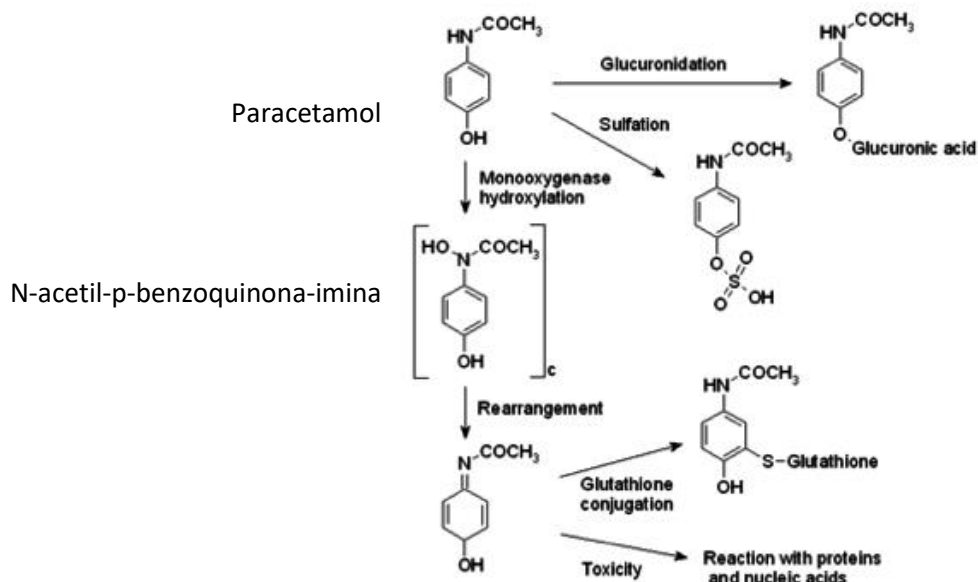
7) Alguns fármacos como a barbitúricos podem causar um aumento da atividade microsomal hepática, sendo considerado um potente indutor da enzima CYP3A4, que é responsável pelo metabolismo, por exemplo de fármacos anticoncepcionais (etinilestradiol). A administração crônica e conjunta de barbitúricos,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

- 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.

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



10) Diferencie:

- a) reforço positivo e reforço negativo
- b) Dependência e uso abusivo/nocivo de drogas
- c) mutações pontuais e macrolesões ao DNA
- d) mutagênicos e pró-mutagênicos
- e) Toxicocinética e toxicodinâmica
- f) Agonista e antagonista
- g) Reações de fase I e fase II

CQ018 – QUÍMICA TOXICOLÓGICA

LISTA DE EXERCÍCIOS – AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA

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

() Os composto 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.

() 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).

() 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 (DL_{50}).

() 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.

() 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.

() 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.

() 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.

() 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.

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

() 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.

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

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) () 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) () Reatividade cruzada de 100% tem-se maior chances de resultados falso positivos;
- c) () Reatividade cruzada acima de 100% aumenta a chance de falso negativos;
- d) () Na pesquisa de intoxicação por cocaína, em amostras de cabelo e saliva recomenda-se pesquisar a benzoilecgonina em testes por imunoensaios;
- e) () Em urina, a pesquisa de benzoilecgonina é realizada normalmente com resultados positivos em até 2 a 3 dias após uma única dose.

CQ018 – QUÍMICA TOXICOLÓGICA

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) () 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.
- b) () O álcool é metabolizado em indivíduos bebedores crônicos preferencialmente através da enzima álcool desidrogenase.
- c) () A ingestão crônica de etanol induz o citocromo P-450 (2E1), aumentando as reações de fase 1 para oxidação do etanol.
- d) () 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) () 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.
- f) () A técnica de headspace –cromatografia gasosa pode ser utilizada como técnica para quantificação de etanol em sangue, urina, saliva ou humor vítreo.
- g) () 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) () 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).

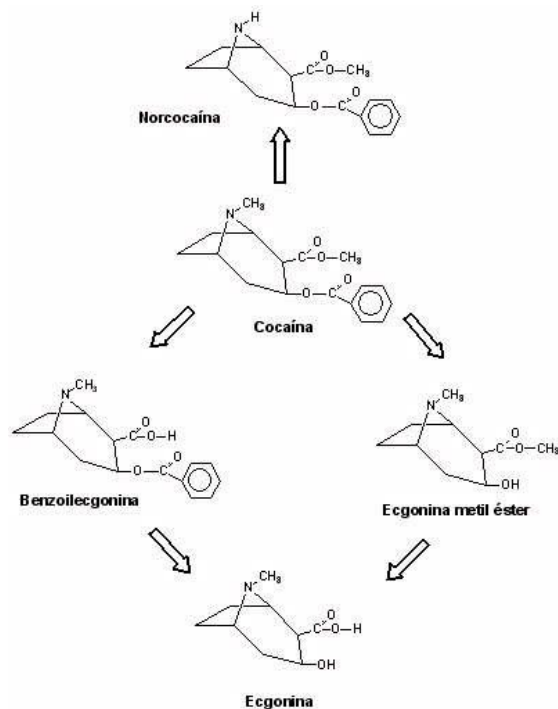
3) Um indivíduo, após acidente automobilístico foi encontrado morto na BR116. Após 2,5 horas do acidente de trânsito foram determinados os teores de etanol sanguíneos de 2,0 g/L. Qual a alcoolemia na hora do acidente?

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.

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, taquicárdica (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.



- Justifique as diferenças cinéticas e os aspectos dinâmicos de uma intoxicação por cocaína ou crack.
- Descreva o que identificar e o porquê da escolha da espécie a ser quantificada em amostras de urina, saliva e cabelo?
- Quanto tempo após a intoxicação poder-se-ia identificar esse agente em amostras de urina?
- Qual o efeito do etanol sobre as reações de fase 1 para a cocaína?
- Descreva as etapas de avaliação quanto a triagem e confirmação em testes toxicológicos para cocaína?