



Toxicologia

Toxicocinética – parte 2

Prof. M.Sc. Yuri Albuquerque



Sumário



- Revisão da aula Toxicocinética (parte 1)
- Toxicocinética
- Transporte através das membranas
- Absorção
- Distribuição
- Biotransformação
- Excreção
- Modelos toxicocinéticos com base fisiológica



Revisão da Aula de Toxicocinética – parte 1



Conceitos

Modelos

farmacocinéticos
compartmentais

- Monocompartimental
- Bicompartimental

Modelos

- ✓ Clássico

Eliminação

Clearance

Absorção

Biodisponibilidade

Biotransformação



Toxicocinética

compreende os
mecanismos de



absorção,
distribuição,
biotransformação e
excreção em função
do tempo.

“Absorção”

- ✓ Dérmica
- ✓ Respiratória
- ✓ Oral

Relação entre
meia-vida de
eliminação,
clearance e
volume de
distribuição





Toxicocinética



#CONCEITOS_BÁSICOS_TOXICOCINÉTICA

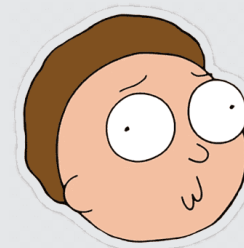
A sequência de eventos entre a exposição a um xenobiótico e o aparecimento de efeito resultante de sua interação com o sistema biológico pode ser dividida em duas fases: a toxicocinética e toxicodinâmica.



A toxicocinética é caracterizada pela chegada do xenobiótico no sítio de ação.

A toxicodinâmica é a interação com o receptor propriamente dita.

A toxicocinética é o estudo dos processos de movimento do xenobiótico no organismo, incluindo absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Esses processos podem se apresentar saturados em determinadas situações, como a superdosagem, e mostrar modificação em suas velocidades.



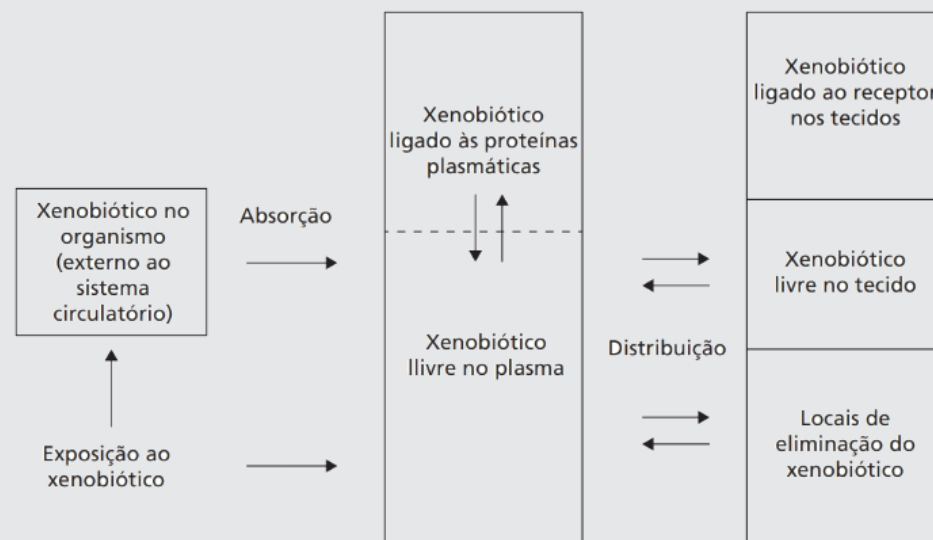


Toxicocinética



A toxicocinética pode ser determinada medindo-se a concentração do xenobiótico em **sangue** ou **plasma** em várias colheitas após a exposição.

A toxicocinética é o estudo da **disposição cinética de xenobióticos** e descreve a **quantificação e determinação em função do tempo** dos **processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção**. Em linhas gerais, os xenobióticos podem ser absorvidos pelo organismo e, uma vez nele, atingir a corrente circulatória. Do sangue, podem ser eliminados e distribuídos a diferentes locais no organismo, exercendo seu efeito. Ressalta-se que alguns toxicantes não precisam ser absorvidos para produzir efeito tóxico, pois possuem toxicidade local.



Disposição do xenobiótico no organismo

Toxicocinética



TRANSPORTE ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

Os principais mecanismos de transporte de compostos se dividem em **difusão passiva**, **difusão facilitada** e **transporte ativo**.

Difusão passiva – todos os xenobióticos que atingem a circulação sistêmica cruzam as membranas, exceto os que são introduzidos diretamente no sangue.

Em termos de estrutura, sejam elas dos pulmões, do trato gastrointestinal, da pele ou de alvo de órgão ou tecido, as membranas são bastante similares. São constituídas por uma bicamada lipídica, com interior apolar e parte externa polar, com rigidez que garante a estrutura da membrana.





Toxicocinética



TRANSPORTE ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

A **difusão passiva** é o método utilizado pela maioria dos compostos. Dois fatores influenciam a passagem: a **diferença de concentração** no interior e exterior da membrana e a facilidade com que as moléculas de xenobióticos atravessam as membranas. A facilidade de difusão é influenciada pela lipofilicidade do composto, pelo seu grau de ionização e pelo tamanho da molécula.

Lipofilicidade – característica de solubilidade em lipídeos é expressa pelo coeficiente de partição óleo/água;

Tamanho da molécula – moléculas muito pequenas, mesmo que hidrofílicas, podem cruzar a membrana pelos poros;

Grau de ionização – Com exceção das pequenas moléculas, que, mesmo ionizadas, podem atravessar os poros da membrana, os compostos, para serem absorvidos, precisam atravessar a membrana na forma não ionizada. Grande parte dos xenobióticos são ácidos ou bases fracas e costumam estar ionizados nos valores de pH encontrados nos fluidos corporais





UNISÃO MIGUEL

Toxicocinética



TRANSPORTE ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

Difusão facilitada – esse processo de transporte requer a participação de uma proteína carreadora, e, uma vez que as proteínas estão presentes na membrana em número finito, haverá aqui uma razão de difusão máxima, que pode ser limitante.

As proteínas transportadoras podem ser **inibidas de maneira seletiva ou competitiva** por moléculas que competem pelo sítio de ligação nas proteínas, e deve-se considerar que esse transporte acontece contra e também a favor do gradiente de concentração; no primeiro caso, há gasto de energia.





Toxicocinética



TRANSPORTE ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

Transporte ativo – além de participar na absorção de xenobióticos, o transporte ativo é essencial à regulação do suprimento de nutrientes essenciais ao organismo.

Assim, não há, nessa situação, necessidade de manter as concentrações a favor do gradiente de concentração. Muitas vezes esse transporte acontece, no caso de eletrólitos, para manter notadamente as diferenças entre os meios intra e extracelular acontecendo às expensas de energia e demonstrando seletividade

Várias famílias de proteínas transportadoras já foram identificadas, e podem ser divididas em proteínas de efluxo e proteínas de influxo. A glicoproteína P, que pode ser expressa em vários locais no organismo, é responsável pelo efluxo da substância recém-absorvida, diminuindo suas concentrações no meio interno.



Toxicocinética



ABSORÇÃO

- A passagem dos xenobióticos através das membranas para a corrente circulatória é considerada absorção.
- Os principais sítios de absorção, em termos quantitativos, são o trato gastrointestinal, os pulmões e a pele.
- Não há mecanismos especiais para os xenobióticos; eles utilizam os mesmos processos dos nutrientes.
- Mesmo sendo os pulmões e o trato gastrintestinal órgãos internos do organismo, os seus conteúdos são considerados externos à circulação.



Toxicocinética



ABSORÇÃO

O **trato gastrointestinal** é muito importante para a absorção de xenobióticos, pois estes podem estar presentes nos alimentos, nos líquidos, ou ainda, se inalados sem que haja condições aerodinâmicas próprias para absorção, podem ficar impactados na nasofaringe e ser deglutidos com o alimento. Além disso, muitas situações de tentativa de suicídio acontecem pela ingestão de grande quantidade de toxicantes por via oral.

A absorção acontece desde a cavidade oral até o reto, e as bases e ácidos orgânicos terão locais preferenciais de absorção.

Com a aplicação da **equação de Henderson-Hasselbalch**, podemos esperar que, na maior parte, os ácidos fracos estejam na forma não ionizada no estômago e na forma ionizada no intestino. Sendo assim, uma vez absorvidos os ácidos fracos, estes se ionizam, na grande maioria, e não podem atravessar membranas quando nessa condição. Por outro lado, as bases fracas terão prevalência de formas não ionizadas no intestino e ionizadas no estômago.

Porém, há de se ressaltar que há um equilíbrio, mesmo que deslocado pelo **pH local**, entre as formas ionizadas e não ionizadas de um composto. Sendo assim, mesmo que exista somente uma pequena quantidade de um ácido na forma não ionizada no intestino é absorvido, pois o equilíbrio é deslocado e, portanto, considera-se o intestino como um local de absorção de ácidos fracos, e, da mesma maneira, o estômago pode ser considerado para as bases fracas pela ação da lei das massas.



Toxicocinética



ABSORÇÃO

A presença da **glicoproteína P** no intestino diminui a absorção de substâncias, uma vez que atua no efluxo de compostos absorvidos. Alguns deles têm a propriedade de induzir a expressão da proteína, resultando em uma redução ainda maior das concentrações na circulação

O **transporte ativo** e a **difusão facilitada** também estão presentes no trato gastrointestinal, sendo que compostos que possuam similaridade em tamanho, configuração, entre outras características, podem utilizar os mesmos transportadores para serem absorvidos.

FATORES QUE AFETAM A ABSORÇÃO NO TRATO GASTROINTESTINAL

- Os compostos podem sofrer alterações ainda pelo pH ácido do estômago degradando o xenobiótico, e este pode nunca atingir o intestino.
- As bactérias da microflora intestinal também podem modificar os toxicantes antes da absorção.
- As enzimas presentes no estômago e no intestino podem metabolizar os compostos e, juntamente com o metabolismo de primeira passagem hepático, contribuir para a redução da biodisponibilidade



Toxicocinética



ABSORÇÃO

- A presença de outros compostos pode favorecer ou diminuir a absorção do xenobiótico, por competição que ocorre naturalmente entre eles
- O tempo de permanência no trato gástrico intestinal pode ser reduzido ou aumentado, por patologias, alterações em condições fisiológicas e medicamentos, resultando em maior ou menor motilidade e, neste último caso, em maior absorção.
- Serão observadas diferenças na absorção em situações de plenitude de alimentos e jejum, sendo que as variações observadas dependerão da natureza do xenobiótico a ser absorvido; compostos lipofílicos terão aumento de biodisponibilidade se ingeridos com alimentação preferencialmente gordurosa

Toxicocinética



ABSORÇÃO

A **pele** é uma barreira muito eficiente à absorção, pela presença do estrato córneo queratinizado, que é impermeável a grande parte dos toxicantes, embora a permeabilidade varie entre os diferentes locais do corpo.

Existem, porém, exceções de **substâncias que podem ser absorvidas pela pele intacta**, como o tetracloreto de carbono, e que, em quantidade, são capazes de causar dano renal.

Os compostos lipofílicos são muito mais bem absorvidos do que os hidrofílicos, uma vez que o principal mecanismo para a absorção é a difusão passiva.

A **absorção dérmica** pode ser influenciada de diversas maneiras:

- Abrasão
- Nível de hidratação
- Temperatura ambiente

Toxicocinética



ABSORÇÃO

Uma gama diversa de compostos pode ser absorvida pelos **pulmões**, incluindo gases, vapores, líquidos voláteis e material particulado.

OBS.: A absorção de gases e vapores é diferente dos aerossóis, e o local de deposição dos aerossóis influenciará o seu grau de absorção.

Gases e vapores – a absorção dos gases e vapores depende da solubilidade destes no sangue que perfunde os pulmões.

Porém, em um primeiro momento, antes de atingir os pulmões, esses compostos são aspirados pelo nariz e os hidrossolúveis permanecem retidos na mucosa nasal, podendo causar toxicidade local, mas não pulmonar

Aerossóis e partículas – podemos considerar que o pulmão possui três regiões distintas: a região nasofaríngea, a região traqueobronquiolar e a região alveolar.

Toxicocinética



ABSORÇÃO

- Partículas maiores que 5 μm de diâmetro ficarão depositadas na região nasofaríngea. Desse local podem ser removidas pela tosse, espirro ou pelo ato de assoar o nariz.
- Já partículas com diâmetro em um intervalo de 2 a 5 μm alcançarão a região traqueobronquiolar, podendo ser removidas pelo movimento ciliar e até atingir a cavidade oral, sendo deglutidas com as acima descritas.
- As menores partículas, com diâmetro menor que 1 μm , atingirão a região alveolar, local onde se dá majoritariamente a absorção de compostos pela via inalatória. Uma vez nos alvéolos, elas se dissolvem e são absorvidas, atingindo a corrente circulatória.

Toxicocinética



ABSORÇÃO

Barreiras fisiológicas

A **placenta** é uma barreira que provê nutrientes ao feto, realiza trocas gasosas, excreta material fetal e mantém a gestação. Muitas substâncias podem cruzar a placenta (xenobióticos, vírus, patógenos, entre outros). Mesmo com várias camadas a serem transpostas, a difusão passiva e os fatores que a afetam são importantes para determinar a absorção placentária.

A **barreira hematoencefálica** é uma das barreiras menos permeáveis do organismo, o que é conseguido pela justaposição das células, com quase ausência de poros entre estas, associada à presença de transportadores de efluxo. Essas características praticamente excluem compostos hidrossolúveis de absorção

Toxicocinética



DISTRIBUIÇÃO

Quando o toxicante atinge a corrente circulatória, passando ou não por processos de absorção, ele se encontra disponível para a **distribuição**.

A velocidade em que a distribuição acontece depende basicamente da taxa de perfusão dos órgãos; os locais para os quais o toxicante vai se distribuir depende da afinidade deste para os tecidos utilizando os mesmos mecanismos de passagem através de membranas já abordados previamente.

Os fluidos do organismo agem como solventes e transportadores para todos os xenobióticos, que, basicamente, são constituídos de água.

Quanto à localização, há três locais principais: intracelular, intersticial e água da corrente circulatória.

Toxicocinética



BIOTRANSFORMAÇÃO

A biotransformação ou metabolismo é um dos mecanismos gerais de eliminação definitiva dos xenobióticos do organismo.

As propriedades físico-químicas que permitem que um xenobiótico seja bem absorvido, como sua lipofilicidade, são obstáculos à sua eliminação. Consequentemente, para que ocorra a eliminação do composto do organismo, este deve ser quimicamente modificado em um composto hidrossolúvel, com maior facilidade em ser excretado

Podemos dividir as reações em dois tipos:

- Fase I
- Fase II



Toxicocinética



BIOTRANSFORMAÇÃO

As reações de **fase I** são reações catabólicas, que adicionam grupamentos ou expõem grupos reativos no composto precursor, sendo realizadas por reações de oxidação, redução e hidrólise.

Os produtos das reações de **fase I** são substratos para as reações de **fase II**.

Nesta última, as reações de **fase II** são basicamente de conjugação com cofatores endógenos (glicuronidação, sulfatação, acetilação, metilação, conjugação com glutathione ou aminoácidos), adicionam grupamentos que tornam os produtos da reação de **fase II hidrossolúveis**, *passíveis de serem excretados*.

OBS.: As reações de ambas as fases são geralmente catalisadas por enzimas, e não necessariamente os compostos passam pela fase I e subsequentemente pela fase II para serem eliminados, podendo ser submetidos somente a uma das fases, ou ainda, não ser metabolizados.



Toxicocinética



BIOTRANSFORMAÇÃO

Fase I – Não há um órgão exclusivo para a biotransformação, sendo que esta ocorre praticamente em todos os órgãos e tecidos do organismo; além disso, muitas vezes ocorre no sítio de absorção, antes de atingir a corrente circulatória. Embora as enzimas estejam presentes em praticamente todos os tecidos, o fígado é, sem dúvida, o órgão mais importante no metabolismo de substância.



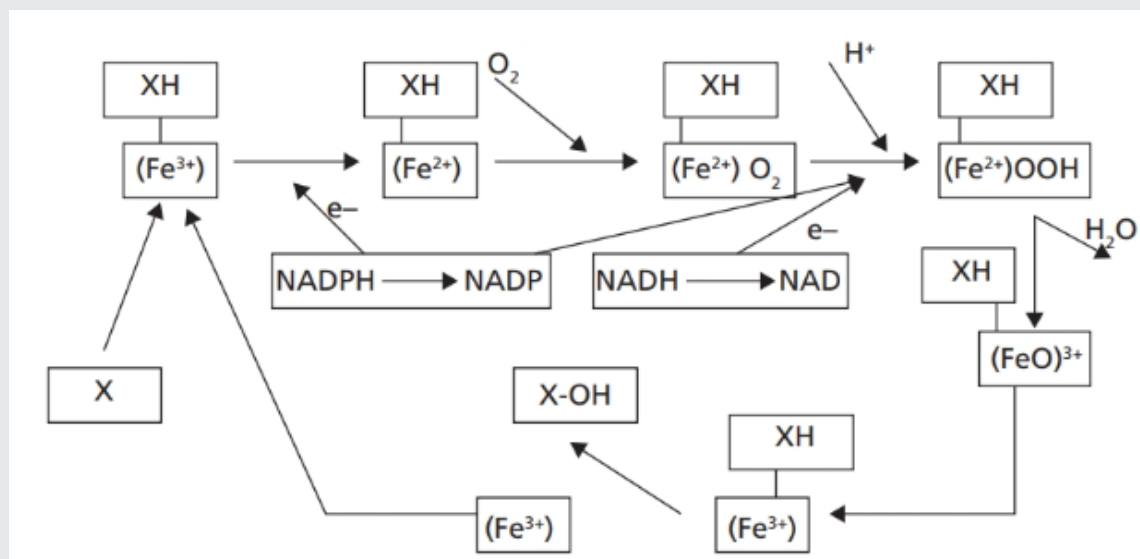
Toxicocinética



BIOTRANSFORMAÇÃO

1. Xenobiótico (X) se liga ao citocromo e o ferro é reduzido de Fe^{3+} para Fe^{2+} .

2. Nesse momento, é possível, à adição de um elétron via NADPH redutase



Ciclo catalítico do citocromo P450

4. A entrada do segundo próton quebra o complexo e produz água e $(\text{FeO})^{+3}$, que transfere um átomo de oxigênio ao xenobiótico.

5. O xenobiótico é então liberado oxidado e o ciclo retorna ao estado inicial.

3. O O_2 então se liga ao Fe^{+2} formado, Fe^{+2} e o complexo, que é convertido a FeOOH pela adição de um H^+ e um 2º e^- derivado do NADPH ou citocromo b_5 (NADH).



Toxicocinética



BIOTRANSFORMAÇÃO

Fase II – as reações de fase II geralmente envolvem o acoplamento do xenobiótico ou seu metabólito a um composto endógeno. A maioria das reações de conjugação resulta em **detoxificação**, porém há uma minoria de casos de bioativação em fase II.

Os cofatores endógenos reagem com grupos funcionais presentes ou introduzidos/expostos pelas reações de **fase I**. Há um aumento muito importante na hidrofiliabilidade do composto após as reações de glicuronidação, sulfatação, conjugação com glutathione e aminoácidos.

As reações de metilação e acetilação não aumentam a hidrofiliabilidade com as primeiras citadas. Uma vez que as reações de **fase II têm uma velocidade maior que as de fase I**, a velocidade do processo é limitada pela primeira reação.



Toxicocinética



EXCREÇÃO

A excreção acontece simultaneamente à biotransformação e à distribuição. Todos os compostos que são biotransformados, em sua grande maioria, se tornam mais hidrossolúveis e compatíveis com a eliminação do organismo.

Órgão de Excreção

A excreção dos produtos finais do metabolismo, ou mesmo do xenobiótico inalterado, acontece por várias vias:

- | | | |
|----------|----------|--------------|
| ▪ Rins | ▪ Fezes | ▪ Ar exalado |
| ▪ Fígado | ▪ Urina | ▪ Leite |
| ▪ Pulmão | ▪ Saliva | ▪ Lágrimas |
| | ▪ Suor | |

O **clearance** renal é função do volume de plasma depurado do xenobiótico, pela ação de todos os mecanismos especificados, em função do tempo. Qualquer alteração da função renal, como uma patologia, afetará a taxa de eliminação renal do composto.

O **clearance ou depuração** é um importante conceito de toxicocinética que descreve a quantidade de xenobiótico eliminado do organismo em função do tempo.



Toxicocinética



MODELOS TOXICOCINÉTICOS COM BASE FISIOLÓGICA

Modelos de cinética baseados em fisiologia são complexos, porém estão correlacionados fisiológica e anatomicamente ao organismo.

Os tecidos são agrupados de acordo com a perfusão sanguínea e também pela presença de locais especializados em absorção ou excreção.

Para que o modelo seja construído, são necessárias informações como razão de perfusão dos diversos órgãos e tecidos e afinidade aos tecidos

Um elemento de extrema importância para esse modelo é o entendimento de como a substância pode ser absorvida pelos tecidos.

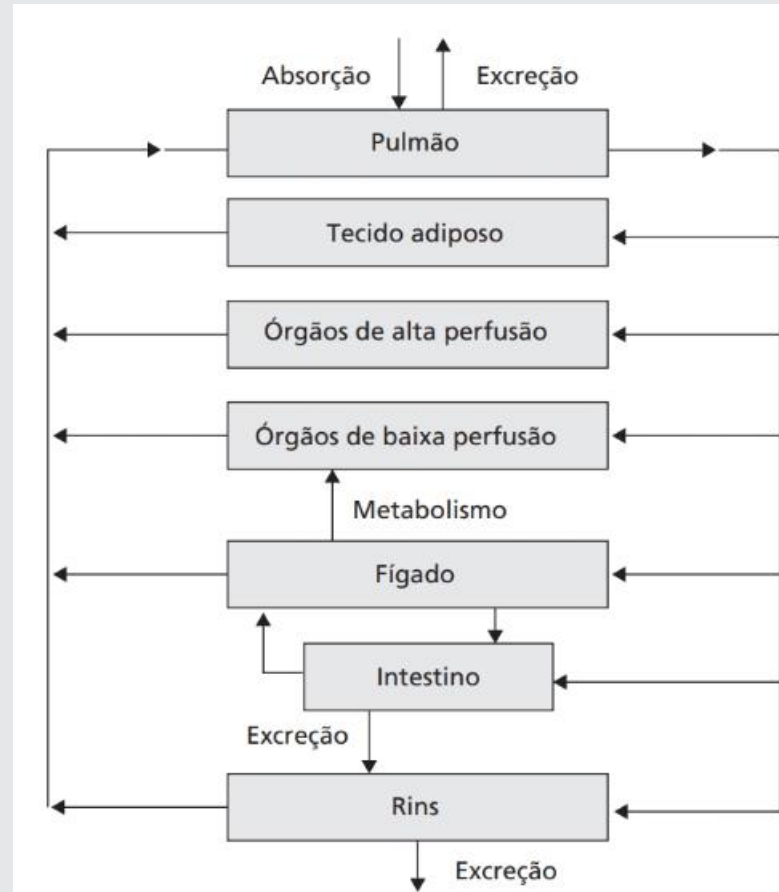


Toxicocinética



MODELOS TOXICOCINÉTICOS COM BASE FISIOLÓGICA

O diagrama esquemático representado representa um modelo toxicocinético com base fisiológica que pode ser aplicado a qualquer agente volátil lipofílico.



Representação esquemática de um modelo toxicocinético com base fisiológica para um xenobiótico volátil.

REFERÊNCIAS

- MOREAU, Regina Lúcia de Moraes. **Ciências Farmacêuticas - Toxicologia Analítica**. 2ª edição. Rio de Janeiro, 2015.
- MARCÃO, Renato. **Tóxicos**. 11ª edição. São Paulo, 2016.
- KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange)**. 2ª edição. Porto Alegre, 2012.

DOWNLOAD DO
CONTEÚDO DA AULA

<https://yurialb.github.io>



CONTATOS



E-mail: yuri.albuquerque@outlook.com

