



UNISÃOMIGUEL

# Toxicologia

Toxicocinética – parte 1

Prof. M.Sc. Yuri Albuquerque

## SUMÁRIO



- Revisão da Aula de Toxicidade e Intoxicação
- Conceitos básicos da toxicocinética
- Modelos farmacocinéticos comportamentais
- Toxicocinética clássica
- Modelo monocompartimental
- Modelo bicompartimental
- Eliminação
- Clearance



UNISÃO MIGUEL

# Revisão da Aula de Toxicidade e Intoxicação



## Conceitos

Risco  
Intoxicação  
Dose  
Efeito  
Resposta  
Síndrome de  
abstinência

## Fases da ação tóxica

- ✓ Toxicante
- ✓ Toxicidade
- ✓ Intoxicação



## Toxicocinética

compreende os  
mecanismos de  
absorção,  
distribuição,  
biotransformação e  
excreção em função  
do tempo.



## “Absorção”

- ✓ Dérmica
- ✓ Respiratória
- ✓ Oral

## Conceitos de distribuição e biotransformação



UNISÃO MIGUEL

# Toxicocinética



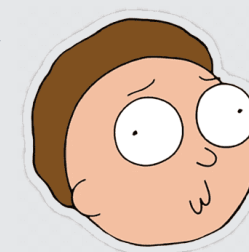
## #CONCEITOS\_BÁSICOS\_TOXICOCINÉTICA

*Toxicocinética* é o estudo dos modelos e da descrição matemática da disposição cinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) do xenobióticos no organismo.



No modelo clássico, considera-se que os xenobióticos sejam distribuídos completamente no organismo em um, dois ou mais compartimentos, os quais não necessariamente representam a fisiologia ou a anatomia real.

Nos modelos toxicocinéticos com base fisiológica, o organismo é representado como uma série de equações de equilíbrio de massas, as quais descrevem cada órgão ou tecido considerando suas bases fisiológicas.

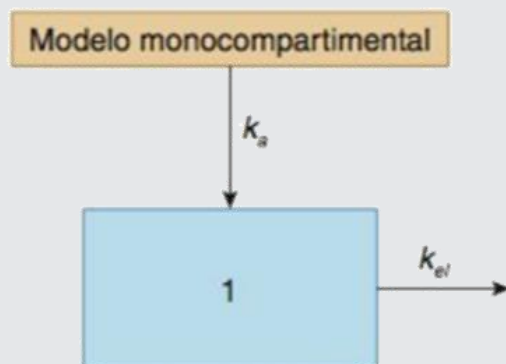




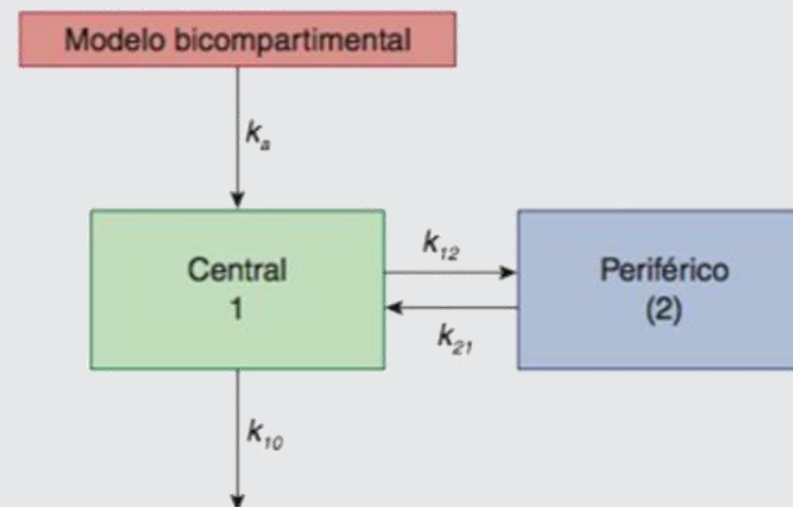
# Toxicocinética



## MODELOS FARMACOCINÉTICOS COMPARTIMENTAIS



$k_a$  é a constante de velocidade de absorção de primeira ordem para o compartimento central (1),  $k_{el}$  é a constante de velocidade de eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central (1)



$k_{12}$  e  $k_{21}$  são as constantes de velocidade de distribuição de primeira ordem “para” e “a partir do” compartimento periférico (2) no modelo bicompartimental, enquanto  $k_{10}$  é a constante de velocidade de eliminação de primeira ordem a partir do compartimento central em um modelo bicompartimental



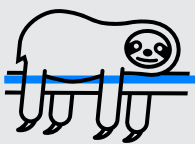
# Toxicocinética



## TOXICOCINÉTICA CLÁSSICA

O método mais simples e menos invasivo para a obtenção de informações relativas aos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de um xenobióticos é por meio da coleta seriada de amostras de sangue ou plasma.

As alterações nas concentrações plasmáticas de um xenobióticos refletem as alterações nas concentrações teciduais, desde que a concentração do xenobióticos no sangue ou plasma esteja em equilíbrio com as concentrações nos tecidos.



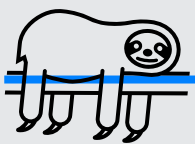


# Toxicocinética



## TOXICOCINÉTICA CLÁSSICA

Esses modelos são de grande importância para prever as concentrações plasmáticas do xenobióticos em diferentes doses, determinando o perfil das concentrações plasmáticas e teciduais ao longo do tempo, o acúmulo em regime de dose múltipla e a dose efetiva em estudos de toxicidade.







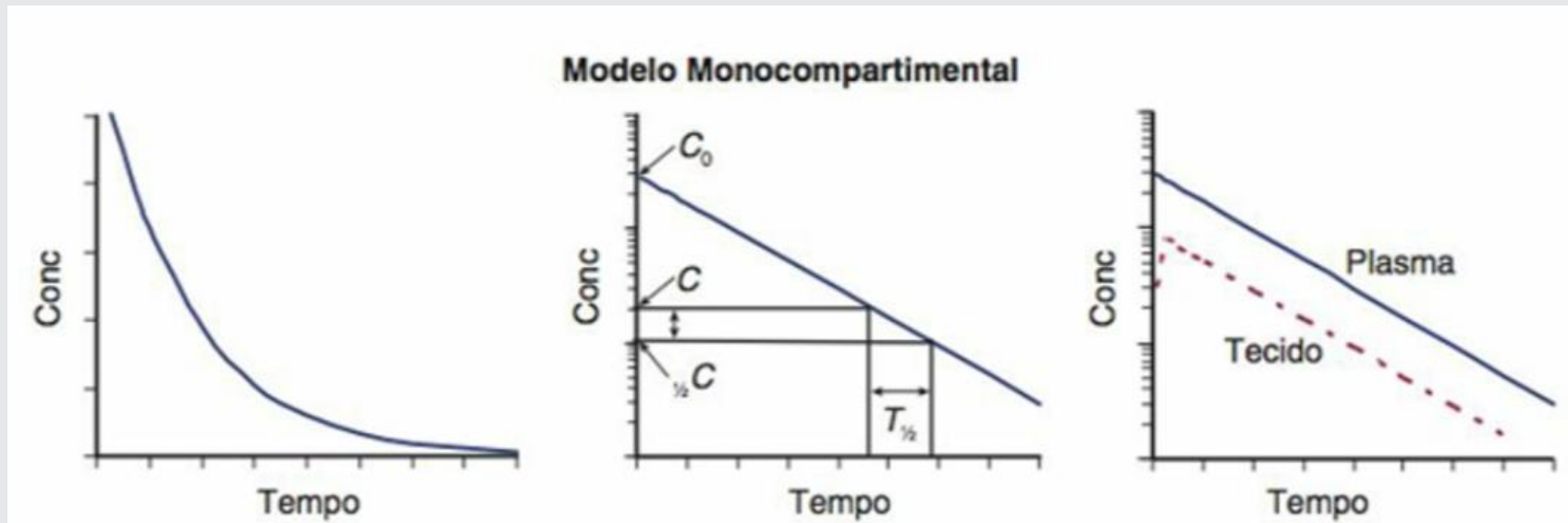
# Toxicidade e Intoxicação



## MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

A análise toxicocinética mais simples requer a quantificação da concentração plasmática de um xenobióticos em diversos momentos após a administração de uma dose intravenosa em *bolus ou push*.

A toxicocinética pode ser descrita por modelo monocompartimental quando o logaritmo das concentrações plasmáticas versus tempo resultar em uma reta caracterizada por uma única função exponencia.





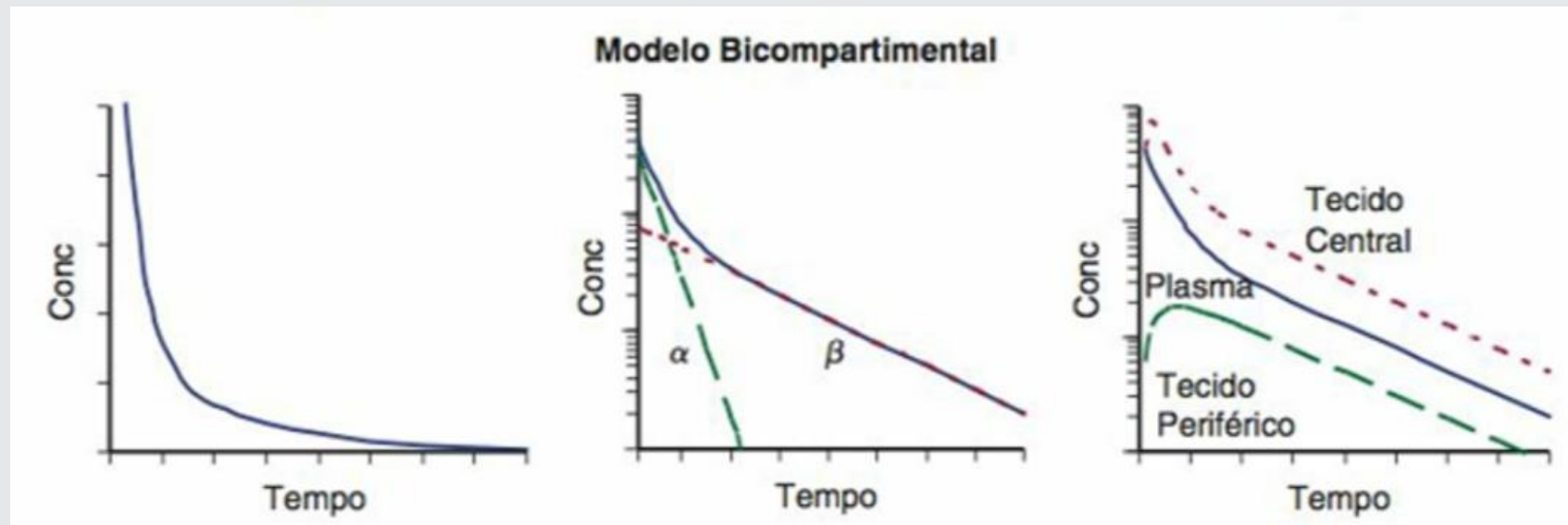


# Toxicidade e Intoxicação



## MODELO BICOMPARTIMENTAL

Alguns xenobióticos administrados por via intravenosa rápida não podem ser caracterizados por uma única função exponencial, pois as concentrações plasmáticas versus tempo inseridas em um gráfico semi-logarítmico exibem duas retas, implicando a presença das fases de distribuição e eliminação.



# Toxicidade e Intoxicação



## ELIMINAÇÃO

A eliminação compreende os processos de biotransformação e excreção.

A eliminação de um xenobióticos do organismo, cuja disposição cinética é descrita por modelo monocompartimental, geralmente ocorre por meio de um processo de primeira ordem; ou seja, a velocidade de eliminação é proporcional à quantidade do xenobióticos no organismo em qualquer tempo. A toxicocinética é descrita por um modelo de primeira ordem quando a concentração do xenobióticos não é suficientemente alta para saturar o processo de eliminação.





# Toxicocinética



## *CLEARANCE*

O *clearance* descreve a velocidade de eliminação do xenobiótico do organismo como o volume de fluido que é totalmente depurado do xenobióticos por unidade de tempo

O clearance caracteriza a eficiência da remoção de um xenobiótico do organismo. Altos valores de clearance indicam remoção eficiente e geralmente rápida, enquanto baixos valores indicam remoção menos eficiente e mais lenta.

Portanto, o clearance apresenta unidade de fluxo (mL/min). Um clearance de 100 mL/min significa que 100 mL de sangue ou plasma são completamente depurados do xenobiótico por minuto.

## RELAÇÃO ENTRE MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO, *CLEARANCE* E VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

A meia-vida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) é o tempo necessário para que a concentração do xenobiótico no sangue ou plasma reduza à metade. É dependente tanto do volume de distribuição quanto do *clearance*.





# Toxicocinética



## ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E BIOTRANSFORMAÇÃO

A absorção da maioria dos xenobióticos de importância na toxicologia é incompleta em função de a exposição ocorrer por vias extravasculares (inalatória, dérmica e oral).

A biodisponibilidade pode ser avaliada em diferentes doses para os xenobióticos que não apresentam cinética dose-dependente ou saturável.

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos na administração intravenosa são utilizados como referência quando comparados com a administração extravascular, uma vez que todo xenobiótico administrado por via intravenosa está totalmente disponível na circulação sistêmica (100% biodisponível).

A biodisponibilidade de um xenobiótico é considerada completa quando  $F = 1$ . Quando  $F < 1$ , significa que menos de 100% da dose atinge a circulação sistêmica. A fração da dose de um xenobiótico que atinge a circulação sistêmica é de fundamental importância na avaliação da toxicidade. A biodisponibilidade pode ser alterada por vários fatores, incluindo (1) absorção limitada após a administração oral; (2) efeito de primeira passagem intestinal; (3) efeito de primeira passagem hepático; e (4) formulação, a qual afeta, por exemplo, a velocidade de dissolução ou incorporação em micelas (para compostos lipossolúveis)



# Toxicocinética



## ATIVIDADE 04

Faça um resumo crítico sobre do artigo abaixo com base no tema da aula toxicocinética.

LINK PARA  
DOWNLOAD  
DO ARTIGO



• Rev. bras. farmacogn. 2-3-4 • 1989 • <https://doi.org/10.1590/S0102-695X1989000100009>

[COPIAR](#)

### 8 Considerações sobre a toxicocinética da Cannabis sativa L. ou maconha, com ênfase no homem

Some aspects of pharmacokinetics of Cannabis sativa L. (Marihuana) with emphasis on man

Luiz Marques de Sá

[SOBRE O AUTOR](#)

» Resumos

» Text

» Datas de Publicação

#### Resumos

O presente artigo consiste em uma análise sobre a origem da Cannabis no Brasil, suas principais substâncias químicas, realçando o  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol como responsável pelos efeitos farmacológicos. É citado também o fato de existirem duas formas de numeração dos carbonos do  $\Delta^9$ THC. Para melhor entender a toxicocinética foram feitas considerações sobre as doses de maconha, que vão variar de acordo com o usuário, e origem do vegetal. Finalmente é feito um estudo detalhado sobre, absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e eliminação dos diversos componentes químicos da maconha.

Cannabis sativa L.; Maconha;  $\Delta^9$ THC; Biotransformação; Toxicologia

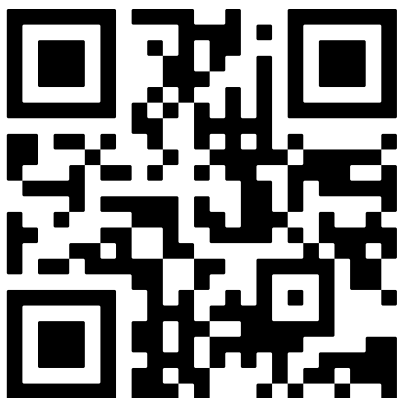


## REFERÊNCIAS

- 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](mailto:yuri.albuquerque@outlook.com)

