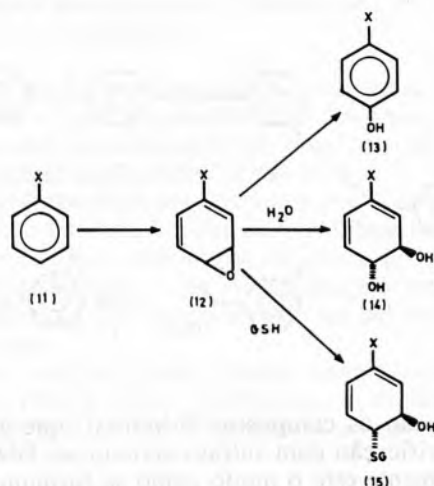


fenol (13). Por exemplo, a formação de trans-diois (14) e ácidos pré-mercaptúricos (15), isolados após administração de xenobióticos com anéis benzênicos, pode ser explicada em termos dum ataque nucleofílico da água e do tripéptido endógeno glutathiona reduzida (GSH), respectivamente, ao correspondente epóxido (esquema 5).

ESQUEMA 5



A tabela 1 contém alguns xenobióticos que sofrem oxidação do seu núcleo aromático.

TABELA 1

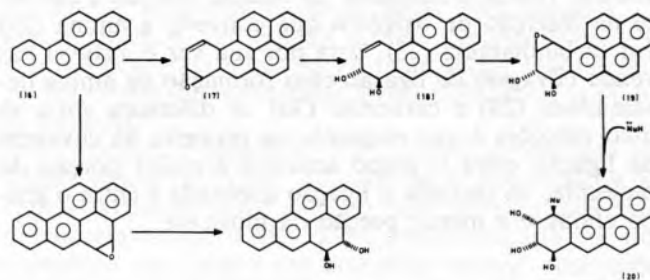
COMPOSTO	ESTRUTURA	METABOLITO
ANFETAMINA		
GLUTETIMIDA		
PRONETALOL		
CLORPROMAZINA		

Uma questão bastante importante é conhecer qual o destino dos óxidos de areno no organismo após a sua formação. Estes metabolitos devido ao seu carácter electrofílico são espécies reactivas capazes de alquilar ácidos nucleicos e proteínas e alterar as funções normais destes biopolímeros.

Esta reacção poderá ser o primeiro passo na formação dum tumor. Um dos compostos mais estudados nesta área é o benzo[a]pireno (16, BP), um hidrocarboneto policíclico aromático com actividade cancerígena bastante acentuada. Este composto encontra-se no fumo do tabaco e é conhecido como um dos iniciadores do tumor dos pulmões. A sua acção *in vivo* só é possível após activação metabólica pelo citocromo P450. Os

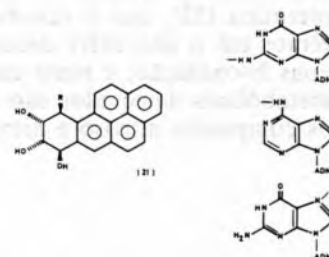
epóxidos mais importantes do BP são os diois-epóxidos (BPDE), pois apresentam elevada potência mutagénica em células bacterianas e de mamíferos, sendo ainda os únicos cuja actividade tumoral mais se assemelha com a do seu precursor. O (+)-7R,8S-, hidroxi-9R, 10R-oxi-7, 8, 9, 10-tetrahidrobenzo[a]pireno (19) ou (+) anti-BPDE parece ser o diol-epóxido formado em maior quantidade *in vivo*, e o responsável pelas propriedades toxicológicas do BP. O esquema 6 indica a via metabólica que conduz ao (+)-anti BPDE e outros metabolitos menores e as suas reacções.

ESQUEMA 6



O (+)-antiBPDE reage com o ADN e ARN para formar aductos estáveis. Os nucleófilos mais reactivos dos ácidos nucleicos são o grupo  $\text{NH}_2$  da guanina e em menor escala o grupo  $\text{NH}_2$  da adenina e o azoto 7 da guanina. A reacção ocorre apenas no carbono 10 do diol-epóxido (esquema 7).

ESQUEMA 7



### 3.2. Compostos contendo heteroátomos

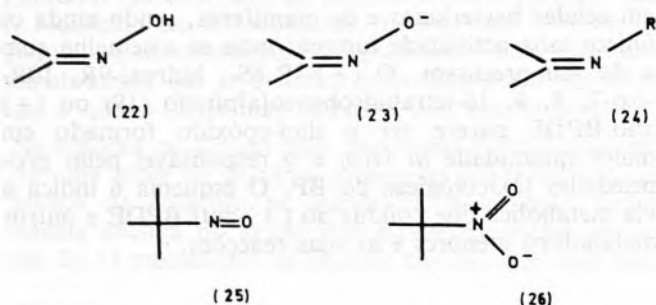
Há grande interesse em conhecer como se dá a oxidação metabólica das ligações carbono-azoto e carbono-oxigénio, já que estas existem em grande número de fármacos, um dos principais grupos de xenobióticos.

#### Sistemas carbono-azoto

Trataremos dos três principais tipos de reacção ao nível da ligação carbono-azoto, sendo de realçar o grupo amina como exemplo mais comum destes sistemas. As reacções que podem ocorrer são fundamentalmente de dois tipos: um em que ocorre clivagem da ligação carbono-azoto e é designada por N-oxidação e outro que envolve dois tipos de reacções, a desaminação oxidativa e N-desalquilação.

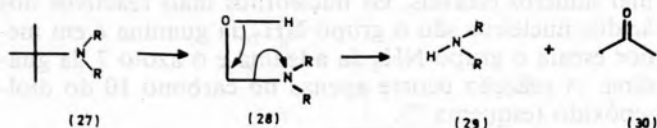
A N-oxidação leva à formação de oximas (22), nitroas (23) e compostos contendo imínio (24), nitroso (25) e nitro (26).

## ESQUEMA 8



Quanto à desaminação oxidativa e à N-desalquilação trata-se fundamentalmente da mesma reacção e consiste na inserção de oxigénio que converte a amina (27) em carbinolamina (28). Esta por sua vez é instável havendo clivagem da ligação com formação da amina desalquilada (29) e carbonilo (30). A diferença entre as duas reacções é que enquanto na primeira há clivagem da ligação entre o grupo amino e a maior porção da molécula, na segunda a ligação quebrada é entre o grupo amino e a menor porção da molécula.

## ESQUEMA 9



O que determina a facilidade com que se dá a N-oxidação ou a desaminação oxidativa é a substituição no carbono  $\alpha$ . Na anfetamina (31), ambas as reacções ocorrem. A fentermina (32), que é  $\alpha,\alpha$ -disubstituída e não tem hidrogénios em  $\alpha$  não sofre desaminação oxidativa, mas apenas N-oxidação, e neste caso os principais produtos metabólicos detectados são a N-hidroxi-pentermina, e os compostos nitroso e nitro.

## ESQUEMA 10



## ESQUEMA 11

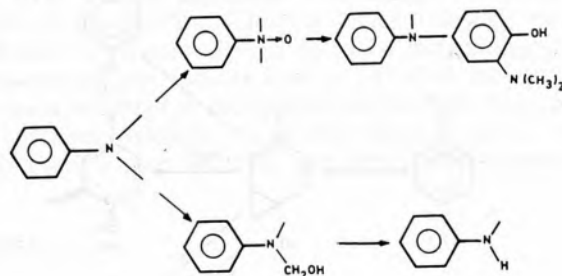
Exemplos de fármacos que contêm aminas secundárias e terciárias e seus metabolitos.

COMPOSTO	ESTRUTURA	PERFIL FARMACOLÓGICO	METABOLITOS
PROPANOLOL		$\beta$ -BLOQUEANTE	
CLORPROMAZINA		NEUROLÉPTICO	

A N-oxidação de aminas aromáticas tem sido relacionada com as propriedades carcinogénicas e citotóxicas dos compostos de origem. Citemos como exemplo a amina terciária aromática, N, N-dimetilanilina que tem sido sobejamente estudada.

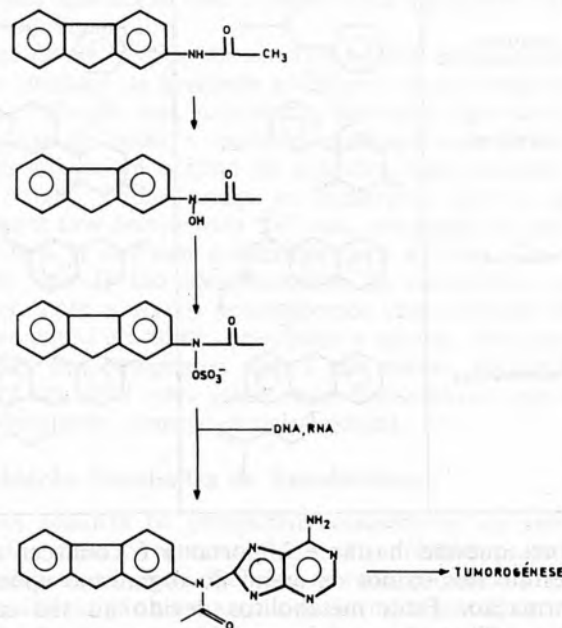
Sabe-se que ocorre N-desalquilação para N-metilanilina e N-oxidação para N, N-dimetilanilina N-óxido.

## ESQUEMA 12



Parece que são os compostos N-hidroxi, que após sofrerem esterificação com sulfato actuam no DNA, sendo possivelmente este o modo como se formam células tumorais a partir de células normais em contacto com aminas aromáticas.

## ESQUEMA 13

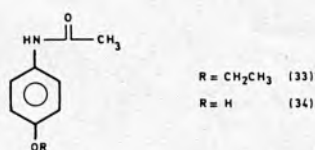


## Sistemas carbono-oxigénio

O metabolismo de compostos contendo oxigénio envolve fundamentalmente O-desalquilação.

Estas reacções geram normalmente metabolitos farmacologicamente activos. Um exemplo típico é o caso da fenacetina (33) que por O-desetilacção origina o acetaminofeno (34) verdadeiro responsável pela acção analgésica e antipirética da primeira.

ESQUEMA 14



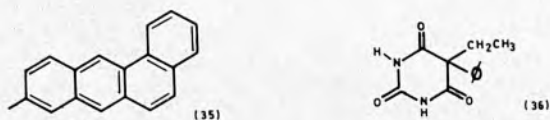
#### 4. Factores químicos que influenciam a biotransformação dos xenobióticos

Há uma grande variedade de factores químicos que pode alterar a taxa de metabolismo dos xenobióticos por modificações da concentração relativa e afinidade dos componentes enzimáticos envolvidos.

Esta regulação pode ser efectuada por dois mecanismos diferentes: um relacionado com a síntese da população enzimática e que pode ser do tipo indução ou repressão e o outro que tem a ver essencialmente com a capacidade catalítica do enzima e pode ser do tipo activação ou inibição.

Entre os indutores mais comuns contam-se o 3-metilcolantreno (3MC) (35) e os barbitúricos, donde se destaca o fenobarbital (36) que aumentam a quantidade do citocromo P450.

ESQUEMA 15



Dentro deste grupo contam-se ainda poluentes como os insecticidas e herbicidas.

Foi com a descoberta curiosa de que jaulas de animais pulverizadas com insecticidas causam indução do cito-

cromo P450, que se descobriu por exemplo que o DDT aumenta a actividade do mesmo por aumento da sua concentração. Estes compostos são extremamente potentes podendo actuar na concentração de 10  $\mu\text{g}$  DDT/grama de tecido gordo.

O fumo do cigarro conta-se igualmente entre os indutores do sistema citocromo P450, aumentando o seu conteúdo no fígado e pulmão de rato. De facto, o fumo do cigarro tem níveis relativamente elevados de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, os quais são responsáveis pelos efeitos indutores no metabolismo das drogas e das hormonas "in vivo". Em relação à metabolização de drogas, citemos por exemplo a fenacetina que se sabe atingir níveis séricos mais baixos em fumadores do que em não fumadores, sendo por isso necessário para atingir o mesmo patamar de concentração no sangue, a administração de doses mais elevadas.

Por outro lado, um grande número de compostos tem a propriedade de inibir os enzimas P450, mesmo que possuam pequena actividade farmacodinâmica para esta enzima.

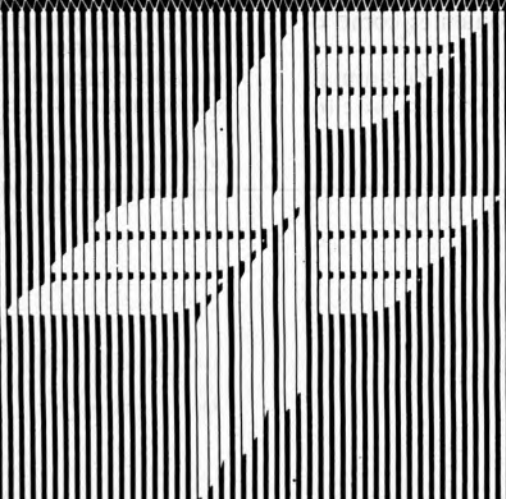
Por exemplo o composto 4,4 difenilo pentanoato de 2-dietilamino etilo (SKF 525A) inibe o metabolismo de alguns fármacos. Esta inibição pode ser explicada pela descoberta de que o SKF 525A é metabolizado por um composto que forma um complexo estável citocromo P450- $\text{Fe}^{2+}$ - $\text{O}_2$ . A SKF-525A aumenta a vida média de fármacos como a fenacetina, aumentando o seu nível plasmático, o que leva assim à diminuição de acetaminofeno, metabolito da fenacetina e que como já referimos é o verdadeiro responsável pela sua acção farmacológica.

Há ainda a sublinhar um grupo de compostos que destrói o citocromo P450 por diversos mecanismos.

Entre eles, cita-se o tetracloreto de carbono, que aparentemente causa a peroxidação dos lípidos no retículo endoplasmático com rápida perda de proteínas microsomais, citocromo P450 e actividade da glucose 6-P desidrogenase.



12 ANOS  
AO  
SERVIÇO  
DA  
INDÚSTRIA  
TÊXTIL



FISIPE

A FisiPE festeja doze anos de permanente colaboração com todos os seus Clientes. Brindando ao Industrial que prefere a fibra da FisiPE e a valoriza, concorrendo para uma etiqueta de prestígio. Ao Comerciante que reconhece a qualidade do produto acabado. Ao Consumidor que tem na etiqueta a garantia de qualidade dos produtos feitos com a fibra da FisiPE.

FisiPE. Para todos, uma garantia de qualidade.

- Na produção de matéria-prima
- No apoio técnico e de moda, assegurado por uma cadeia de serviços específicos
- Na etiqueta que valoriza o produto acabado.

FisiPE. Uma empresa há doze anos no caminho certo

FISIPE  
O CAMINHO CERTO EM FIBRAS TÊXTEIS



**FISIPE**  
FIBRAS SINTÉTICAS DE PORTUGAL, S.A. R. L.

Apartado 5 - Lavradio (Barreiro) Portugal  
Telex 13856 P  
Telex 207 51 70 to 207 51 85

