# Centro Universitário São Miguel



# **Toxicologia**

Toxicodinâmica

Prof. M.Sc. Yuri Albuquerque





A toxicologia se baseia no paradigma de Paracelsus (1493-1541) de que toda substância química pode causar algum efeito tóxico à saúde, e de que a diferença entre o agente terapêutico e o agente tóxico está na magnitude da exposição (dose).



A toxicología trabalha com a possibilidade de prevenir e/ou minimizar a incidência de mortes ou doenças decorrentes da interação das substâncias químicas com o organismo.

Desse modo, a toxicidade é a propriedade potencial de substâncias químicas de promover injúrias às estruturas biológicas, em consequência da sua introdução e distribuição (toxicocinética) e interação (toxicodinâmica) com o organismo.

O efeito tóxico (intoxicação) é geralmente proporcional à concentração do agente tóxico, ou dose efetiva deste, no sitio molecular de ação (descrito também como sitio-alvo).

Prof.: SILVA, Y. J. de A.





Um agente tóxico em questão pode ser a substância química inicial ou seu metabólito gerado após o processo de biotransformação

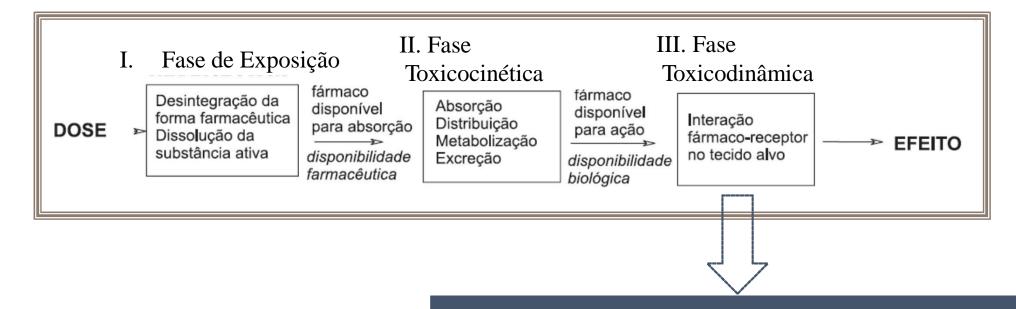
A toxicidade dificilmente está relacionada com um evento molecular único, sendo geralmente consequência de uma cascata de eventos que se inicia com a exposição, seguida da introdução da substância química no organismo, ou seja, a passagem de substâncias do local de contato para a corrente sanguínea e posterior distribuição, biotransformação e, finalmente, interação do agente tóxico com biomoléculas-alvo e expressão dos sinais e sintomas da intoxicação. Ela pode ser atenuada pela excreção do agente tóxico e de seus metabólitos ou também pelo sistema de reparo endógeno, quando ativado.

Uma vez que o agente tóxico ou seu metabólito alcança o seu alvo em concentração adequada, desencadeará alterações moleculares, bioquímicas ou fisiológicas que serão responsáveis por seu efeito tóxico (dano).





#### FASE DA TOXICODINÂMICA

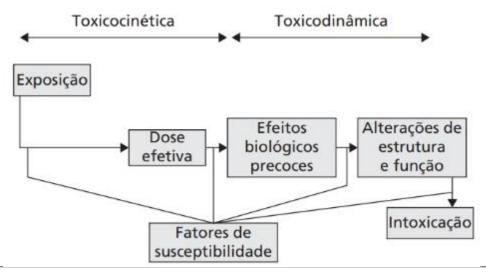


Será o que o xenobiótico fará com o organismo





A progressão do dano pode ser interceptada por mecanismos de reparo que agem em nível molecular, celular e tecidual. Contudo, o mecanismo de reparo pode falhar ou não ser ativado e, com isso, a toxicidade ser expressa.

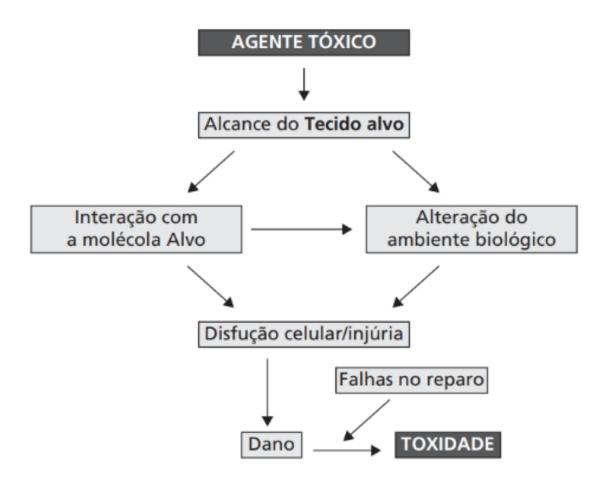


Relação entre toxicocinética e toxicodinâmica. Após a exposição à substância química, a dose efetiva do agente tóxico desencadeia alterações nos sistemas biológicos decorrente de sua interação com seu sítio-alvo, o que resulta em alterações estruturais e funcionais do sítio-alvo e, consequentemente, a manifestação dos sinais e sintomas da Intoxicação. Todas essas etapas são influenciadas por fatores de suscetibilidade.





# ETAPAS DA TOXICODINÂMICA NO DESENVOLVIMENTO DA TOXICIDADE







#### IMPORTÂNCIA DA TOXICODINÂMICA

- Auxiliar na avaliação do risco, análise da probabilidade de uma substância química causar efeitos deletérios e definir qual população pode ser atingida
- Conceitos uma vez que o agente tóxico ou seu metabólito
- Auxiliar o desenvolvimento de substâncias químicas menos perigosas, ou mais seletivas, por exemplo, praguicidas que apresentem maior seletividade de ação ao organismo-alvo
- Melhor compreensão dos processos fisiológicos e bioquímicos, uma vez que os estudos de mecanismos de toxicidade de substâncias químicas têm auxiliado no entendimento de processos de reparo de DNA, carcinogênese, entre outros
- Estabelecer ou desenvolver procedimentos que visam prevenir ou tratar intoxicações.

Prof.: SILVA, Y. J. de A.





# CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM A EXPOSIÇÃO

#### 1. Aguda:

- exposição <u>única</u> ou <u>múltiplas exposições</u> em curto período de tempo (24 h)
- efeitos imediatos ou após alguns dias (máx. 2 semanas)
- avaliação experimental: mínimo 3 espécies animais
  - √ observação de sinais/sintomas
  - ✓ determinação do percentual de mortalidade

#### Parâmetros para determinar o grau de toxicidade:

- ✓ DL<sub>50</sub> ou DL<sub>10</sub>: doses letais para 50 ou 10% dos animais testados
- > toxicidade inversamente proporcional ao valor da DL
- para medicamentos:
- ✓ DE<sub>50</sub> ou DE<sub>90</sub>: doses efetivas (efeito esperado) para 50 ou 90% dos testados
- ✓ Para medicamentos:
- $\checkmark$  <u>Índice Terapêutico</u> (IT)  $\rightarrow$  IT = DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>
- ✓ Margem de Segurança (MS)  $\rightarrow$  MS =  $DL_{10} DE_{90}$  X 100  $DE_{90}$
- ➤IT e MS: inversamente proporcionais ao risco de intoxicação.





# CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES TÓXICOS



#### Critérios:

- químico: metais, aminas aromáticas, hidrocarbonetos halogenados, etc...
- > físico: gás, líquido e sólido
- bioquímico: inibidor de enzimas específicas, metemoglobinizantes, etc.
- ➤ farmacológico: bloqueio de receptores nicotínicos, canais de Cl-, etc...

#### Seletividade de ação:

- 1 **não-seletivos**: mesmo efeito em qualquer estrutura do organismo; ex.: ácidos e bases corrosivos
- 2 seletivos: danos a estruturas/órgãos específicos → alvo biológico
  - receptores, inibição da expressão gênica)
  - fatores: diferenças fisiológicas/bioquímicas entre espécies e tipos celulares
  - ex.: antibióticos, fungicidas, inseticidas

#### > A intensidade da intoxicação depende do alvo biológico:

- capacidade de regeneração: tecido epitelial, hepático e nervoso
- capacidade funcional de reserva: rins, pulmões, hemoglobina





# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

- I. Interação com receptores
- II. Interferência na excitabilidade de membranas
- III. Inibição da fosforilação oxidativa
- IV. Complexação/reação com biomoléculas
- V. Perturbação da homeostase cálcica





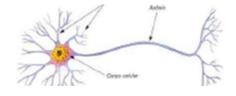
# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

#### 1 Interação com receptores

Exemplo de mecanismo de ação mediado por receptores:

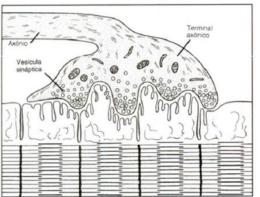
Bloqueio colinérgico em receptores nicotínicos da junção neuromuscular *d-tubocurarina*: alcalóide presente no <u>curare</u> (usado em flechas para caça de animais) estrutura polar (quaternário de amônio) → protótipo de fármacos.

- antagonista competitivo de receptores colinérgicos na placa motora
- impede despolarização e propagação de estímulo nervoso aos músculos estriados
- efeitos: flacidez muscular (face membros tronco respiratoria)







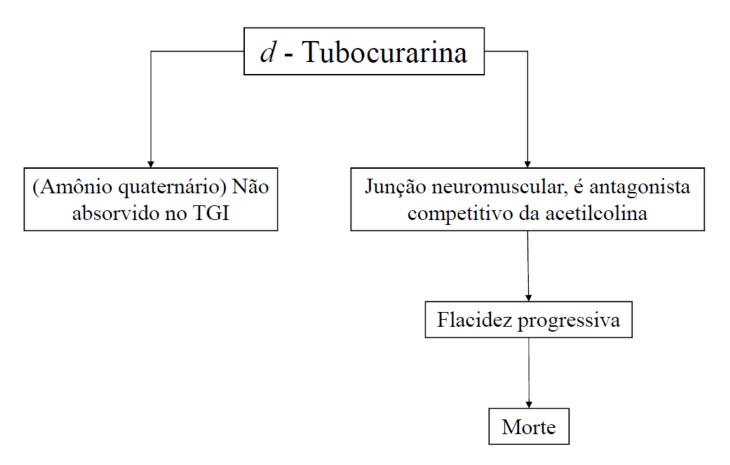






# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

# **Interações com receptores:**







# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

#### II. Interferência na excitabilidade de membranas

✓ interação do toxicante com canais iônicos de células excitáveis → influência no fluxo de íons → efeitos na transmissão nervosa e/ou contração muscular

#### ex.1: canais de Na+ voltagem dependente:

despolarização da membrana de axônios e potencial de ação\*

#### **► <u>Tetrodotoxina</u>** (fugu e baiacu):

√ <u>bloqueio</u> de canais de Na<sup>+</sup> na membrana dos axônios impede impulso nervoso e liberação de Ach (placa motora) → fraqueza muscular, paralisia e morte

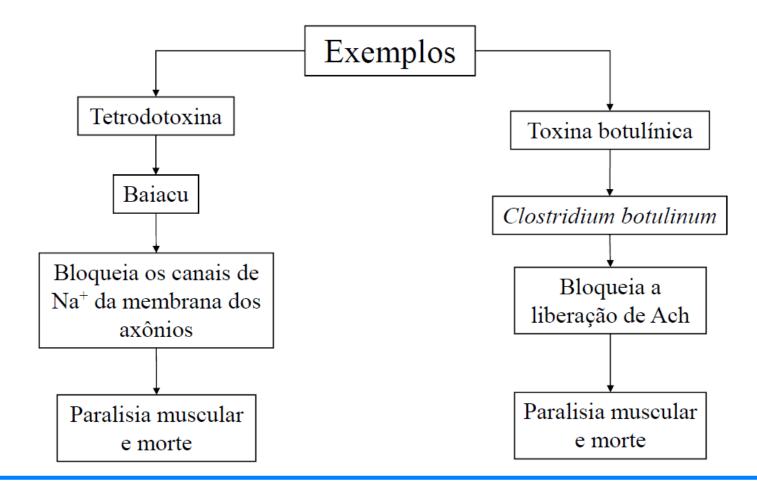






# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

# Interferências com membranas excitáveis:







MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

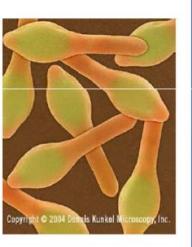
# II. Interferência na excitabilidade de membranas

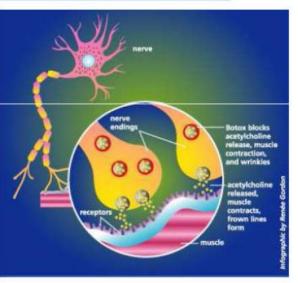
✓ Outros Mecanismos:

#### ➤ Bloqueio da liberação de Ach no terminal axônico:

- toxinas botulínicas (*Clostridium botulinum*) → alimentos enlatados
- β-bungarotoxina (veneno da Naja)
  sintomas: paralisia progressiva até parada respiratória,
  SNA (boca seca, visão turva, dificuldade para engolir)



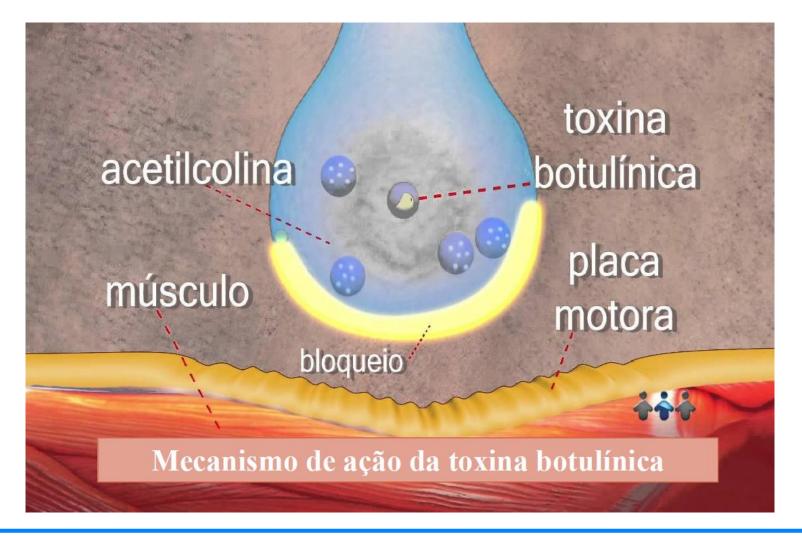








# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO







# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

Inseticidas inibidores da colinesterase: Organofosforados (OF) e

Carbamatos (CARB)

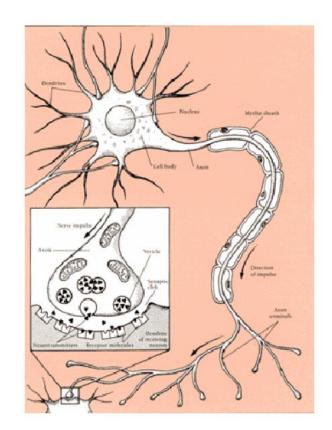
Modo de ação

Acetilcolinesterase é inibida, há o acumulo de acetilcolina nos receptores muscarinicos, nicotínicos

SÍNDROME COLINERGICA

-Organofosforados: Irreversível/ Complexo mais estável

- Carbamatos: reversível/ complexo menos estável
- Antidoto: ATROPINA







# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

# III . Inibição da fosforilação oxidativa:

A fosforilação oxidativa é uma via metabólica que utiliza energia libertada pela oxidação de nutrientes de forma a produzir trifosfato de adenosina (ATP). O processo refere-se à fosforilação do ADP em ATP, utilizando para isso a energia libertada nas reações de oxidação-redução





# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

III . Inibição da fosforilação oxidativa:

Oxidação de carboidratos



Sintese de ATP

- Consequências:
- Integridade da membrana plasmática
- Funcionamento das bombas iônicas
- Depleção de energia perda das funções celulares





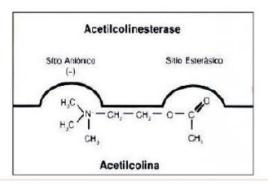
# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

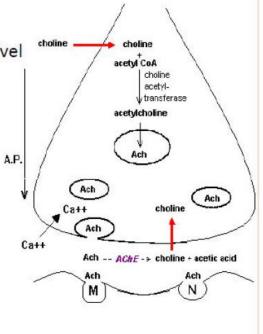
# IV. Complexação/reação com biomoléculas

#### a) Enzimas:

<u>Inibidores enzimáticos</u> – ex.: inseticidas organofosforados (paration), carbamatos

- ✓ <u>organofosforados</u>: inibem de forma irreversível a acetilcolinesterase (ligação a sítio esterásico\*, fosforilando a enzima)
- √ <u>carbamatos</u>: inibição competitiva rápida e reversível
  - Efeito: reforço do estímulo colinérgico
  - <u>Sintomas neurológicos difusos</u>: miose/midríase, lacrimejamento, visão turva, fotofobia, salivação, bradicardia, paralisia respiratória



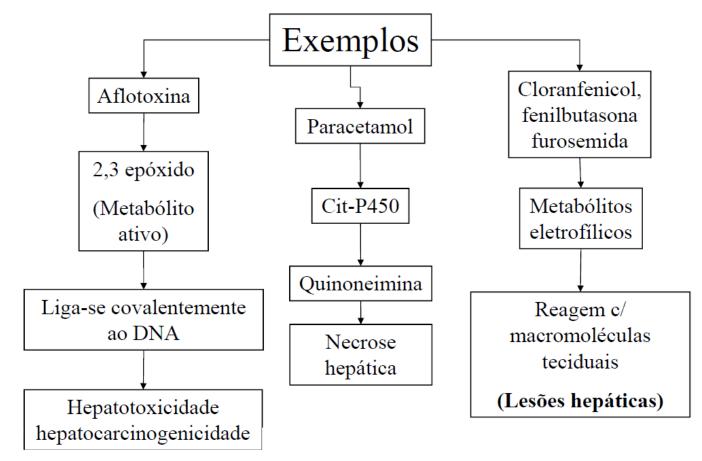






# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

# Complexação com biomoléculas (PROTEÍNAS):

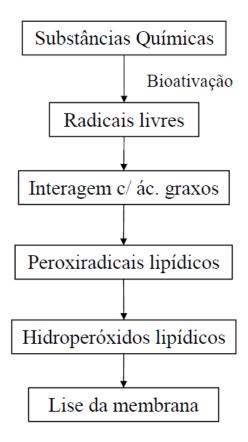






# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

# Complexação com biomoléculas (LIPIDEOS):







# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

# IV. Complexação/reação com biomoléculas

# c) Ácidos nucleicos:

- espécies reativas (eletrófilos) podem reagir em vários sítios do DNA: modificação estrutural de nucleotídeos
- ex.: metabólito epóxido da aflatoxina B1 (hepatotóxico e carcinogênico)
- *Consequências*: alteração da expressão gênica, síntese proteica, morte celular, câncer
- Mecanismos de reparo: reversão e manutenção da integridade do DNA (se falhar haverá propagação do gene alterado → mutação)





# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

- Interações entre agentes tóxicos:
- # Efeito aditivo: efeito tóxico final é igual a soma dos efeitos separadamente

Chumbo + arsênico inibição biossíntese do heme

# Efeito sinérgico: efeito final é maior que a soma dos efeitos individuais

CCl<sub>4</sub> + aromáticos clorados hepatotoxicidade sinérgica

# Potenciação: efeito de um xenobiótico é aumentado por interagir com outro, que inicialmente não produzia tal efeito

Propranolol não é hepatotóxico

Propranolol + CCl<sub>4</sub> aumento da hepatotoxicidade do CCl<sub>4</sub>





# MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DE AGENTE TÓXICO

• Interações entre agentes tóxicos:

# Antagonismo competitivo: antagonista compete com o agonista pelo mesmo sítio de ação

Organofosforado e acetilcolina acetilcolinesterase

# Antagonismo químico: antagonista inativa o agonista

AAS + bicarrbonato de sódio

# Antagonismo funcional: quando dois agonistas agem no mesmo sistema, produzindo efeitos contrários

Cardiotônicos glicosídeos aumento da PA

Bloqueadores α-adrenérgicos diminuição da PA



# **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.

# https://yurialb.github.io





E-mail: yuri.albuquerque@outlook.com







