

1. Toxicocinética I

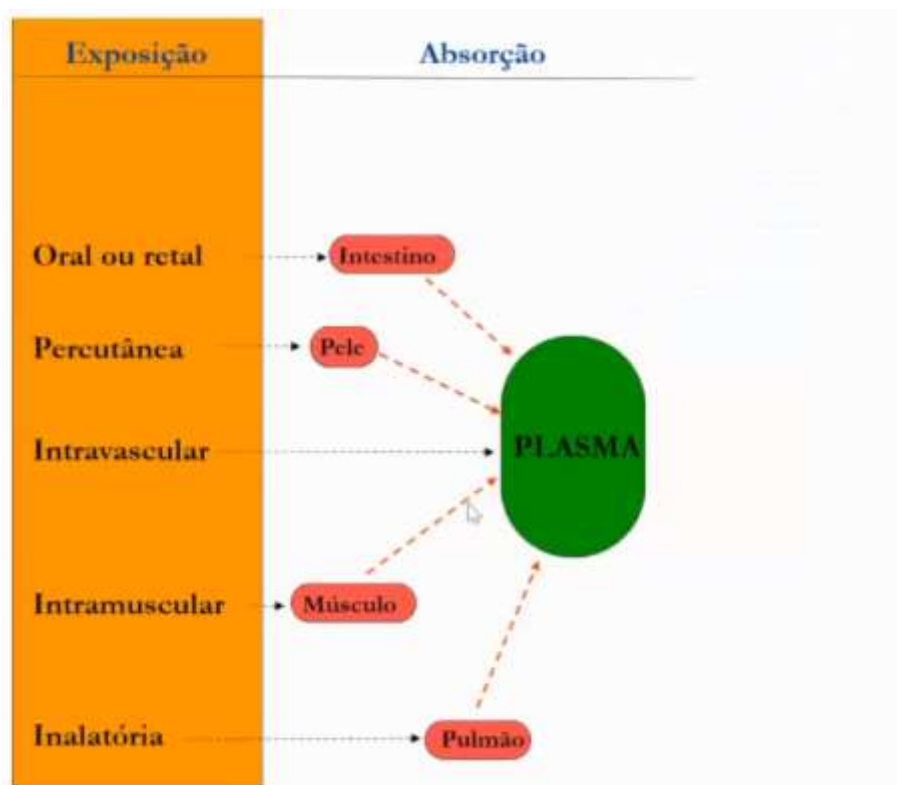
Estudo dos processos aos quais uma substância química está sujeita após entrar em contato com o corpo (humano / animal) em função da dose e do tempo.

A ação do agente tóxico sobre o organismo faz parte do estudo da **toxicodinâmica** e os efeitos do organismo sobre o agente tóxico é o interesse da **toxicocinética**.

Processos **ADME**, as quatro fases pelos quais uma substância passa após entrar no organismo: **Absorção**; **Distribuição**; eliminação através do **Metabolismo** e da **Excreção**.

ABSORÇÃO

Processo pelo qual a substância chega à corrente circulatória quando é aplicada em um sítio extravascular. Observe o esquema:



A capacidade de ser absorvida determinará a existência de toxicidade sistêmica da substância. Exemplo: ingestão de álcoois (são absorvidos) vs. Polímeros (não são absorvidos).

Importante para a avaliação correta do risco à saúde decorrente da exposição (evitar superestimação de toxicidade sistemática). Exemplos: na ingestão do mercúrio via oral não ocorrerá grande toxicidade, pois não é absorvido no aparelho gastrointestinal, mas sim pelo contato da pele ou inalação do vapor; no caso do naftaleno a absorção ocorre pelo contato da pele ou inalação.

MÓDULO 2

EXPOSIÇÃO => ABSORÇÃO:

Oral ou retal => intestino => plasma;
Percutânea => pele => plasma;
Intravascular => plasma;
Intramuscular => músculo => plasma;
Inalatória => pulmão => plasma.

PASSAGEM DE SUBSTÂNCIAS ATRAVÉS DE MEMBRANAS CELULARES DO MEIO EXTRACELULAR PARA O MEIO INTRACELULAR

Difusão através de lipídeos:

Processo favorecido para toxicantes de baixo peso molecular e com características lipofílicas. Ocorre pela existência de diferenças de concentração do toxicante a ambos lados da membrana de forma espontânea (sem gasto de energia).

Difusão através de canais aquosos:

Processo favorecido para toxicantes de baixo peso molecular com características hidrofílicas que podem passar junto com a água através dos canais.

Passagem via transportadores:

Processo mediado por proteínas encarregadas pelo transporte do toxicante através das membranas celulares; o processo envolve gasto de energia. Mecanismo também presente nos processos de excreção.

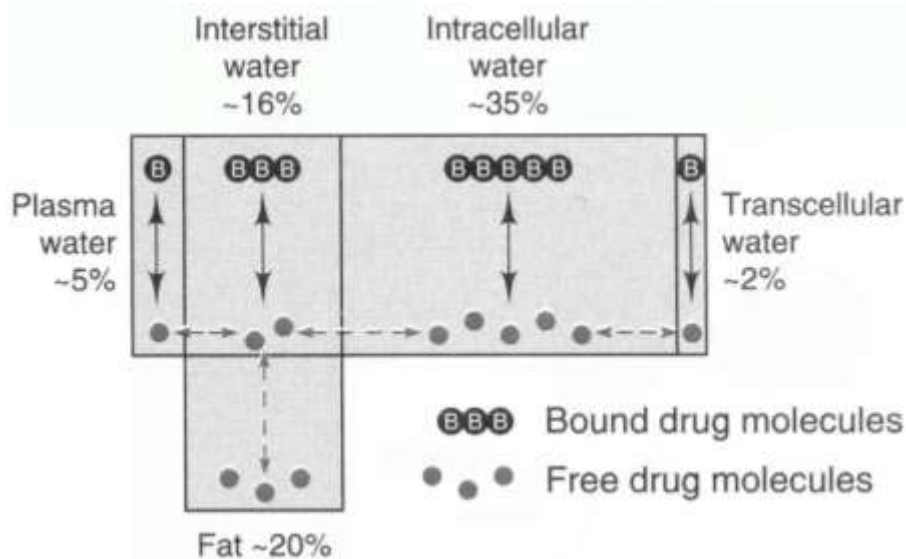
2. Toxicocinética II

DISTRIBUIÇÃO

No plasma as substâncias são distribuídas para os órgãos e tecidos: pele; músculo; cérebro; pulmão; placenta e feto; glândulas (sudoríparas, mamárias, salivares, outras); intestino; fígado; rins. Observe o esquema:



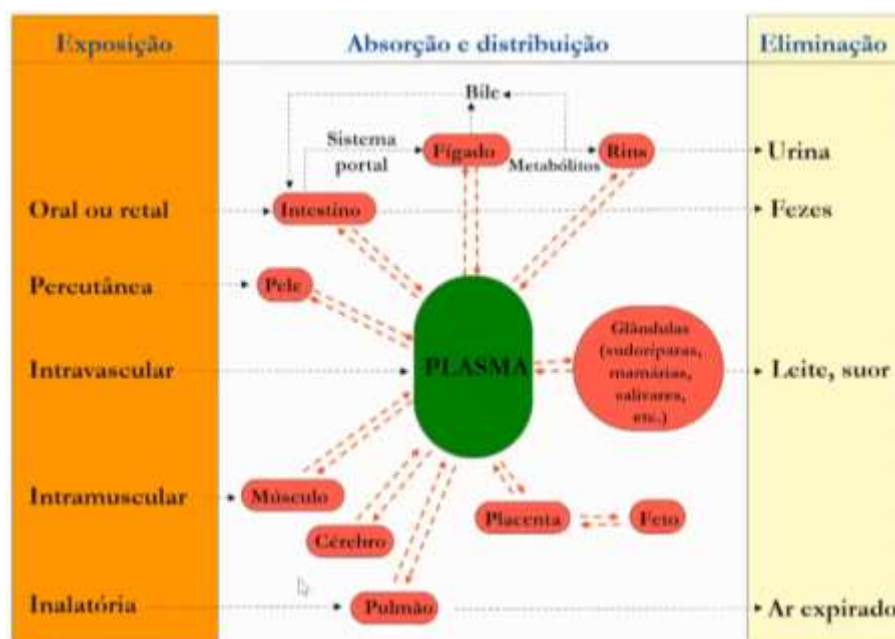
As substâncias não têm a mesma afinidade, nem chegam a todos os órgãos e tecidos na mesma proporção, em vista das suas características químicas. Observe o esquema:



3. Toxicocinética III

ELIMINAÇÃO

Perda irreversível de substâncias que ocorre através do metabolismo (biotransformação) e da excreção. Observe o esquema:



SUBSTÂNCIAS HIDROFÍLICAS

São facilmente eliminadas pelos rins (mecanismo de excreção mais importante).

SUBSTÂNCIAS LIPOFÍLICAS

Não são suficientemente eliminadas pelos rins. Devem ser metabolizadas à produtos mais polares para poderem ser excretadas na urina.

METABOLISMO

Formalmente, usamos o termo **metabolismo** quando nos referimos a substâncias endógenas (glicose, proteínas, ácidos graxos) e o termo **biotransformação** no caso de substâncias exógenas (xenobióticos). Mas é importante enfatizar que ambos os termos só diferem pela semântica, pois o processo é o mesmo:

- Conversão enzimática de uma entidade química em outras;
- Geralmente são produzidos produtos de polaridade crescente, para facilitar a excreção renal.

A biotransformação ocorre predominantemente no FÍGADO (sistema do citocromo P450), mas também pode ocorrer em outros tecidos (intestino, cérebro, rins, pulmões, plasma).

Não existe relação entre a toxicidade do agente tóxico e seus metabólitos pois:

- O metabólito pode ser mais tóxico que o agente tóxico que o originou. Exemplo: N-acetil-p-benzoquinona imina (metabólito do paracetamol) é o responsável pela toxicidade hepática causada pelo fármaco em altas doses.

MÓDULO 2

- O metabólito pode ser tão tóxico quanto agente tóxico que o originou. Exemplo: diazepam (toxicante) e nordiazepam, oxazepam (metabólitos);
- O metabólito pode ser menos tóxico que o agente tóxico que o originou. Exemplo: benzeno (toxicante) e glucuronato de fenila (metabólito).

FATORES QUE INFLUENCIAM A BIOTRANSFORMAÇÃO:

- Espécie;
- Idade;
- Sexo;
- Variabilidade genética;
- Nutrição;
- Doença;
- Exposição a outros produtos químicos.

4. Toxicocinética IV

EXCREÇÃO

Saída da substância do corpo, de forma irreversível, seja quimicamente inalterada ou biotransformada.

EXCREÇÃO RENAL

Principal via de excreção. Ocorre pelos mecanismos usuais de:

- Filtração glomerular;
- Secreção tubular ativa;
- Difusão passiva através do epitélio tubular.

OUTRAS VIAS DE EXCREÇÃO

- Biliar: excreção pelas fezes.
- Pulmonar: ocorre com substâncias voláteis que possam ser excretadas no ar expirado.
- Leite materno: importante para o lactente (mínima importância para a mãe).
- Saliva, suor, pele, cabelo: vias de menor importância.

5. Toxicodinâmica I

Estudo dos mecanismos de ação dos toxicantes nos organismos vivos, isto é, sua toxicidade;

Descreve a interação dinâmica de um toxicante com as moléculas alvo e as consequências biológicas dessa interação.

TOXICANTE

Agente químico tóxico (xenobiótico), capaz de agir de maneira nociva, provocando alterações estruturais e/ou funcionais, ao entrar em contato ou ser introduzido no organismo vivo, de forma específica ou não específica (atua em mais de um alvo biológico).

FATORES DE SUSCETIBILIDADE

Variam de acordo com o indivíduo, com respostas biológicas diferentes, além da presença de algumas doenças que podem acelerar os efeitos tóxicos observados.

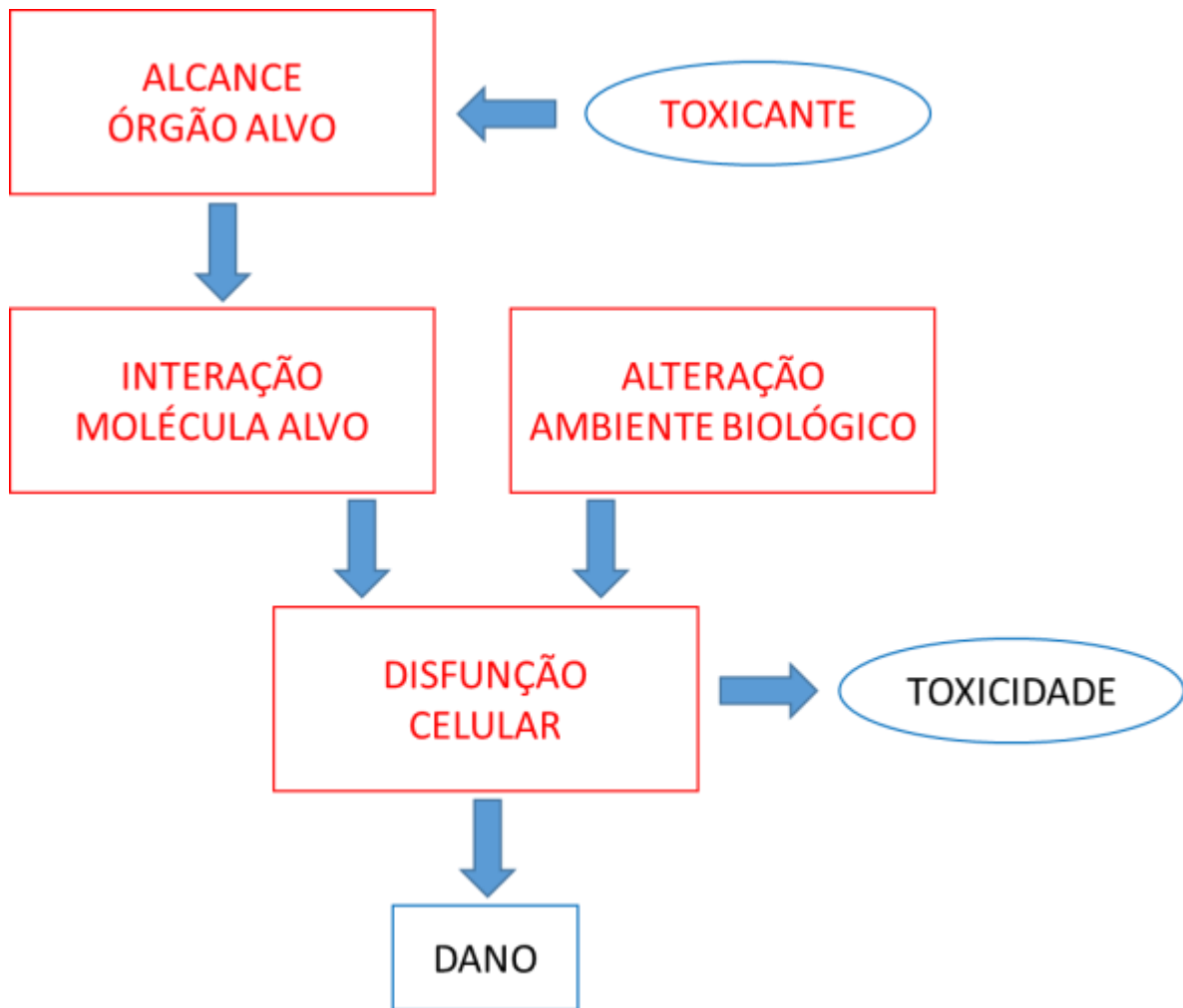
TOXICIDADE DO AGENTE QUÍMICO

É característica inerente dele e não pode ser mudada, sem que ocorra mudança do agente químico.

TIPOS DE TOXICIDADE

Característica	INTRÍNICA	IDOSSINCRÁTICA
Dependência à dose	Com frequência sim	Nem sempre
Predisposição particular	Normalmente não	Totalmente dependente e imprevisível
Frequência	Mais comum	Rara
Severidade do efeito	Variável, na maioria das vezes de média gravidade	Variável, mas proporcionalmente mais grave
Prognóstico	Alta morbidade e baixa mortalidade	Baixa morbidade e alta mortalidade
Modelos experimentais	Usualmente reproduzível em animais	Não reproduzível em animais

MÓDULO 2



6. Toxicodinâmica II

O toxicante se liga a um alvo específico (receptor) formando um complexo (toxicante-receptor), capaz de promover alterações celulares / moleculares e, por fim, os efeitos biológicos ou toxicológicos, podendo ser mediados por diferentes tipos de alvos.

Alvos celulares e moleculares são componentes da célula que interagem com o agente / tóxico e inicia a cadeia de eventos celulares e bioquímicos, que conduzem aos efeitos (tóxicos ou terapêuticos), podendo ser:

- Receptores localizados na membrana das células ou no citoplasma;
- Canais iônicos (cálcio, sódio, potássio, outro);
- Enzimas (como no caso dos agrotóxicos);
- Transportadores (do meio extracelular para o meio intracelular).

Dependendo do tipo de alvo, a resposta intracelular ou molecular pode ser imediata, rápida, moderada ou prolongada.

Primeira etapa / barreira - fatores toxicocinéticos:

- Absorção;
- Distribuição;
- Biotransformação;
- Excreção.

Segunda etapa / barreira - tipos de reações:

- Ligação não covalente: interações apolares, ligação iônica e ponte de hidrogênio: receptor;
- Ligação covalente: formação de aduto covalente entre agentes eletrofílicos e nucleofílicos;
- Abstração de elétrons: radicais livres;
- Transferência de elétrons: oxidação do Fe^{++} a Fe^{+++} .

Terceira etapa / barreira - observação do efeito biológico / toxicológico / clínico. Alterações da função reguladora ou da manutenção da célula.

ESTÁGIO DA TOXICIDADE e MECANISMO MOLECULAR

Molecular	Interação do toxicante/droga com o alvo molecular	Receptor tirosina quinase
Celular	Transdução amplificação do sinal	Translocação de GLUT4 Síntese e Ativação enzimática

MÓDULO 2

Tecidos	Efeitos na função do tecido	Transporte de glicose gliconeogênese
Sistemas	Efeitos na função do sistema	Em excesso, suporte energético inadequado

EFEITOS ESPECÍFICOS

Quando o agente interage com um único alvo, sendo possível reverter com o uso do antagonizante, neutralizando a ação.

A administração da insulina, por exemplo, fora das doses terapêuticas pode causar efeitos tóxicos / adversos graves.

MÚLTIPLOS MECANISMOS INDUZEM MÚLTIPLOS EFEITOS

Por exemplo, o chumbo (Pb) pode levar a:

- Efeitos hematológicos por inibir enzimas com grupamento sulfidríla;
- Efeitos neurotóxicos por alterara a neurotransmissão;
- Hipertensão por induzir este oxidativo e aumentar os níveis de cálcio.

RELEVÂNCIA DO ESTUDO TOXICODINÂMICO

- Estabelecer procedimentos para antagonizar os efeitos tóxicos;
- Desenvolver fármacos ou produtos químicos mais seguros;
- Elucidar os mecanismos de toxicidade dos toxicantes conduz a uma melhor compreensão dos processos fisiológicos e bioquímicos, que vão desde a neurotransmissão até o reparo do DNA;
- Avaliar a probabilidade de uma substância causar efeitos adversos / deletérios.

7. Para Saber Mais

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics – 12^a ed.
McGraw-Hill (NY), 2011.

Katzung – Farmacologia – Básica e Clínica – 12^a ed. AMGH Editora, Porto Alegre
2014.

National Toxicology Program (NTP). Web site: <https://ntp.niehs.nih.gov/>

Nyman A-M , Schirmer K, Ashauer R. Toxicokinetic-toxicodynamic modelling of survival of *Gammarus pulex* in multiple pulse exposures to propiconazole: model assumptions, calibration data requirements and predictive power. *Ecotoxicology* (2012) 21:1828–1840.

Chen CY, Lu TH, Liao CM. Integrated toxicokinetic/toxicodynamic assessment modeling reveals at-risk scleractinian corals under extensive microplastics impacts. *Sci Total Environ.* 2021 Oct 14:150964.