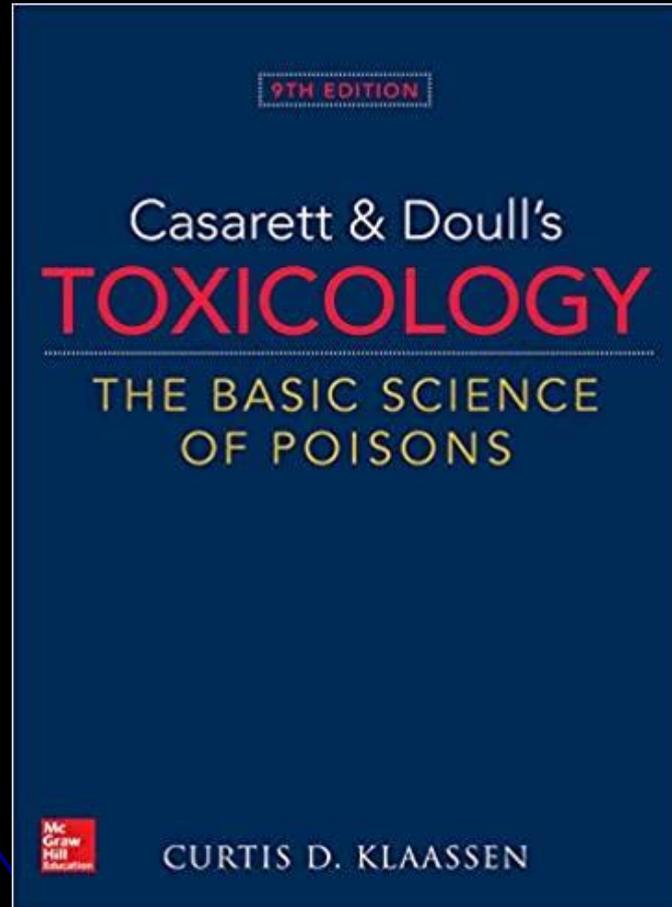


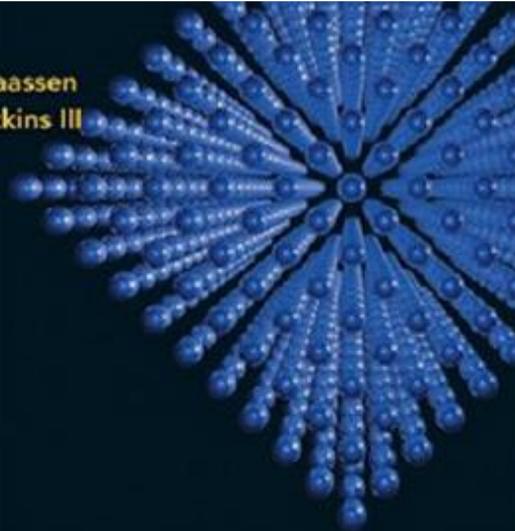
TOXICODINÂMICA

BIBLIOGRAFIA BÁSICA



cap. 3: pags 65-125

Curtis D. Klaassen
John B. Watkins III



FUNDAMENTOS
em TOXICOLOGIA
de Casarett e Doull

2ª Edição

Mc
Graw
Hill



LANGE

Cap. 3, pags 21-46

Toxicodinâmica é o estudo dos mecanismos de ação dos toxicantes nos organismos vivos, isto é, sua toxicidade. A toxicodinâmica descreve a interação dinâmica de um toxicante com as moléculas alvos e as consequências biológicas dessa interação.

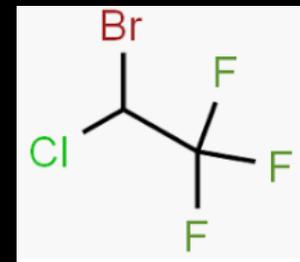
(União Internacional de Química Pura e Aplicada, IUPAC)

toxicante = agente tóxico = xenobiótico. Substância química capaz de agir de maneira nociva provocando alterações estruturais e/ou funcionais ao ser introduzida no organismo.

evolução do conceito de toxicidade

Toxicidade é a capacidade inerente do xenobiótico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. A toxicidade de um agente químico é uma qualidade inerente do agente químico e não pode ser mudada sem mudança do agente químico para outra forma.

- ⇒ DL₅₀ da 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina para o porquinho da índia é de cerca de 1mg/Kg; para o hamster é > de 100 mg/kg.
- ⇒ a toxina difitérica produz necrose da mucosa gastrointestinal no homem, carneiro, etc...mas não no rato e camundongo



halotano

A toxicidade é um termo usado para descrever o efeito tóxico resultante da **interação específica entre toxicante-organismo.**

Tipos de Toxicidade

Característica	Intrínseca	Idiossincrática
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

Idiossincrasia [Medicina]. Tendência própria do organismo que causa no indivíduo uma reação particular, quando exposto à ação de agentes exteriores; anafilaxia. (Aurelio)

Adaptado de JPET 332:692–697, 2010 .



“...todas as substâncias são venenos, não existe nenhuma que não seja. A dose correta diferencia um remédio de um veneno”.

Paracelso 1493-1541

DIPYRONE

A drug **N** one needs

Num estudo realizado em Israel, demonstrou-se que a probabilidade de agranulocitose por dipirona corresponde a 0,0007%, ou seja, foi de 1:130.000, com probabilidade de morte inferior 0,0002%

(An. Acad. Nac. Med., 1997; 157:,40-52).

Dipyrone - one of the world's most widely used painkillers carries unacceptable risks. Dipyrone is not needed and should no longer be used.

BUKO
PHARMA · KAMPAGNE

This book explains why.

HAI
Health Action International

A toxicodinâmica procura responder as seguintes questões:

Como os agentes tóxicos interagem com as moléculas alvos?

Como os agentes tóxicos exercem seus efeitos tóxicos a nível molecular?

Quais as consequências biológicas dessa interação e como os organismos tratam com os possíveis efeitos?

Importância do Estudo da Toxicodinâmica

- * Estabelecer procedimentos para antagonizar os efeitos tóxicos
- * Desenvolver fármacos ou produtos químicos mais seguros
- * A elucidação dos mecanismos de toxicidade dos toxicantes conduziu a uma melhor compreensão dos processos fisiológicos e bioquímicos que vão desde a neurotransmissão até a reparação do DNA
- * Avaliar a probabilidade de uma substância causar efeitos deléxicos

ESTÁGIOS DA TOXICIDADE

TOXICANTE



1 – liberação (entrega)



2 - interação com a molécula
alvo



3 – disfunção ou dano celular



4 - reparo e adaptação
inapropriada

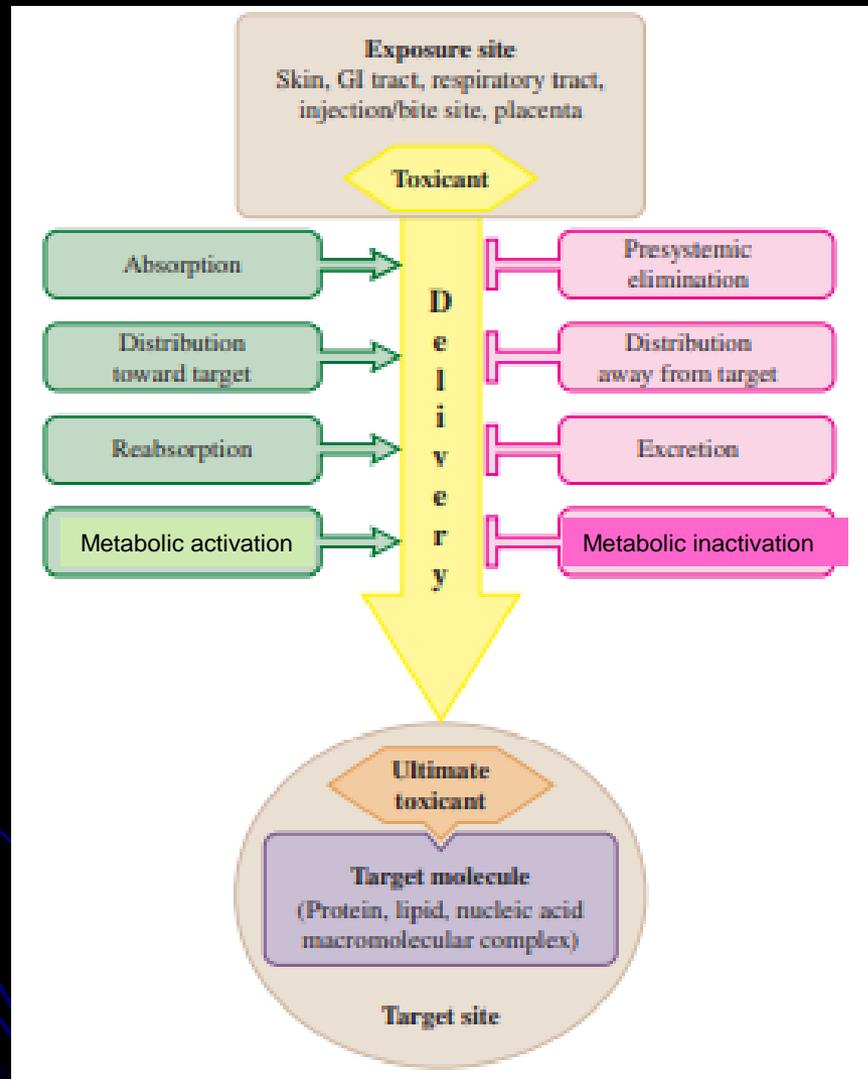


TOXICIDADE



Primeiro Estágio - entrega (liberação)

fatores toxicocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e excreção)



toxicante inicial = toxicante final

Chumbo Inorgânico

Dioxinas

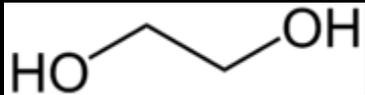
Metilisocianato

Ácido Cianídrico

Monóxido de Carbono

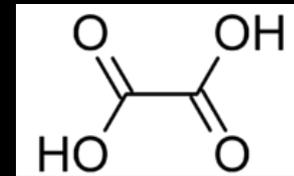
toxificante inicial \neq toxificante final, mas mantêm uma relação estrutural entre si.

toxificante inicial

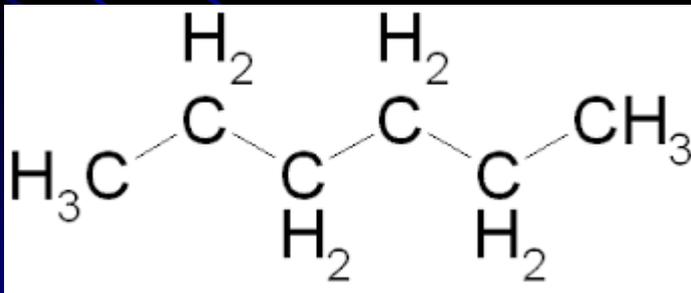


etilenoglicol

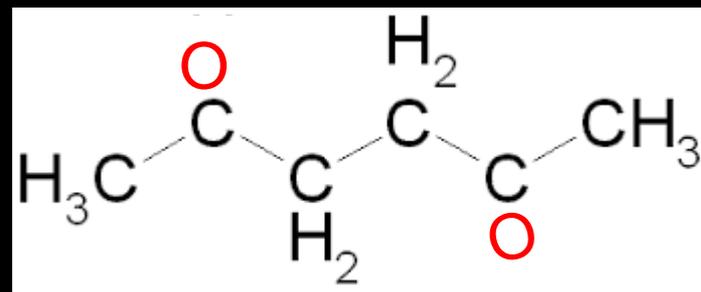
toxificante final



ácido oxálico



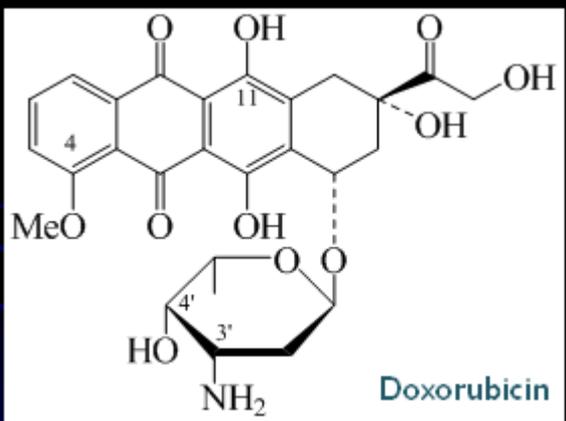
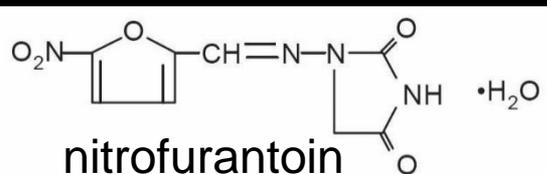
hexano



2,5 hexanodiona

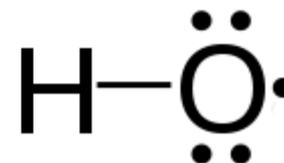
toxificante inicial # final e não mantém uma relação estrutural entre si.

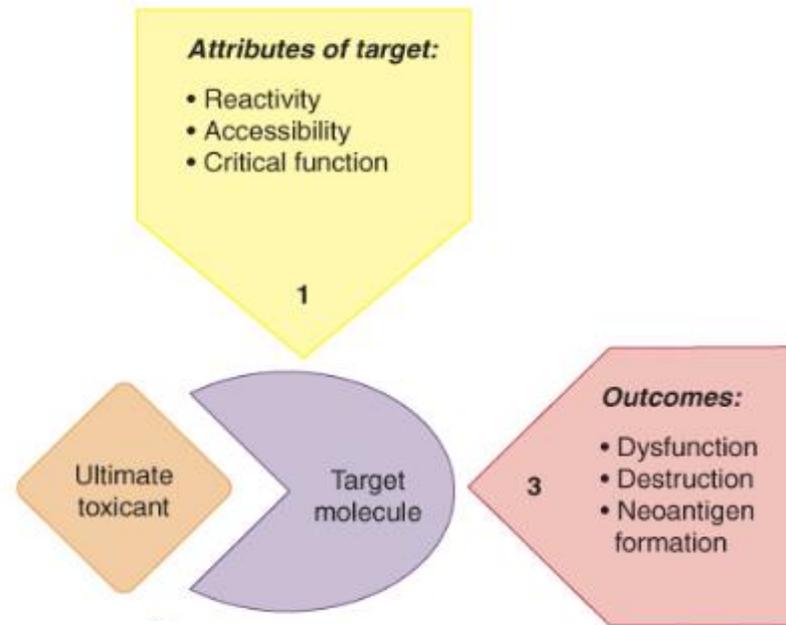
toxificante inicial



toxificante final

Hydroxyl radical





2 - TIPOS DE REAÇÕES

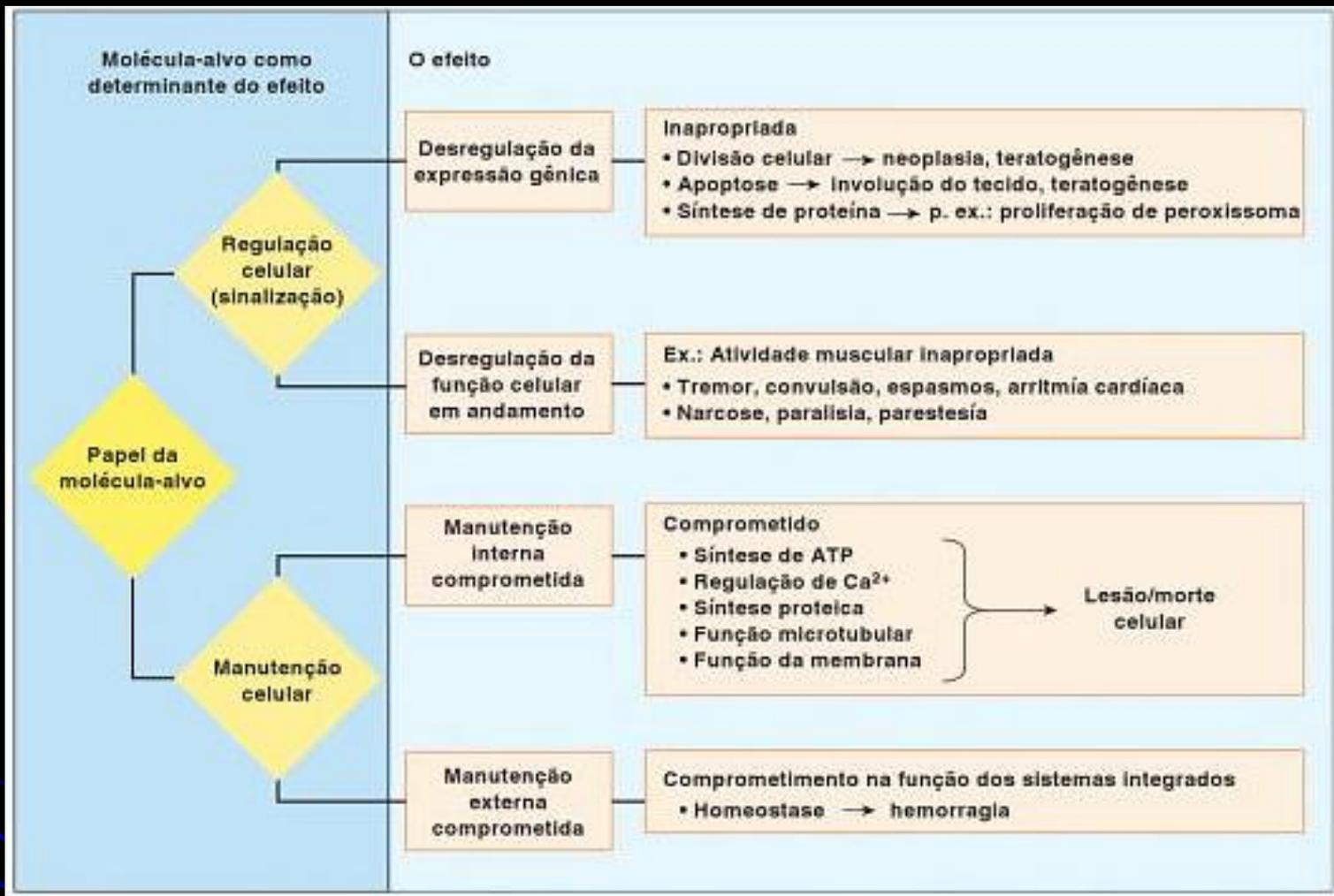
ligação não covalente: interação apolares, ligação iônica e ponte de hidrogênio: receptor

ligação covalente: formação de aduto covalente entre eletrofílicos e nucleofílicos

abstração de elétrons: radicais livres

transferência de elétrons: oxidação do Fe^{++} a Fe^{+++}

Segundo Estágio - interação com a molécula alvo



Terceiro Estágio –alteração da função reguladora ou da manutenção de célula.