

## AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA TOXICIDADE DE CARBAMATOS DE IMPORTÂNCIA EM MEDICINA VETERINÁRIA

62

Gabriele Viviam Ferreira<sup>1\*</sup>, Giuliane Alves Lopes<sup>2</sup>, Isabela Medeiros Ferreira<sup>3</sup>, Nathali Fumagalli Neutzling<sup>4</sup>, Sandro Moreira Tuerlinckx<sup>5</sup>

1\* - Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário da Região da Campanha-URCAMP, gabrieleferreira187052@sou.urcamp.edu.br

2,3,4- Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário da Região da Campanha-URCAMP

5- Dr. Sandro Moreira Tuerlinckx, Centro Universitário da Região da Campanha-URCAMP

Carbamatos são compostos derivados do ácido carbâmico. Essas substâncias são utilizadas como inseticidas, sendo decompostas em um período de aproximadamente quatro dias, porém possuem um elevado poder tóxico. Esta classe de droga está entre as principais causadoras de intoxicações agudas, algumas vezes proposital, atendidas em clínicas de pequenos animais. Dentro deste grupo estão: aldicarb, carbaril propoxur e carbofurano. O presente trabalho teve o objetivo de realizar uma análise e comparação dessas substâncias em relação à sua toxicidade. As estruturas lineares das moléculas dos carbamatos foram recuperadas da plataforma *PubChem* e inseridos em conjunto na plataforma *SWISSADME* para a predição da absorção gastrointestinal passiva e a permeabilidade à barreira hemato-encefálica. Além disso, as propriedades toxicológicas foram obtidas por intermédio da aplicação dos *SMILES* na plataforma *ADMETLab 2.0*. Pelo método utilizado foi constatado que os carbamatos estudados são bem absorvidos no trato gastrointestinal, mostrando seu potencial tóxico, destes apenas o aldicarb não ultrapassa a barreira hematoencefálica.

Palavras-chave: Aldicarb; Carbaril; Carbofurano; Propoxur; Toxicologia computacional.

### INTRODUÇÃO

Carbamatos são compostos derivados do ácido carbâmico e são quimicamente denominados como carbamatos heterocíclicos, aromáticos e naftílicos (FIKES, 1990; ROCHA; SPINOSA, 1992; FRAZIER et al., 1999). São utilizados como inseticidas de baixo poder residual, sendo decompostos em aproximadamente de um a quatro dias, porém sua toxicidade é bastante elevada (MOUNT; MOLLER; COOK, 1991; HATCH, 1992). Estes compostos estão entre as principais causas de intoxicação aguda em pequenos animais, tanto acidentalmente quanto propositalmente (XAVIER, 2007).

O propoxur é um ectoparasiticida de uso tópico indicado para cães, gatos, bovinos e equinos. De maneira geral, as intoxicações ocorrem por erro na dose

administrada ou por ingestão acidental (ALMEIDA e AYRES, 2011; SANTARÉM, 2008).

O carbofurano é um inseticida e nematicida sistêmico (JÚNIOR, 2015) de amplo espectro, sendo utilizado no controle de insetos no solo que se alimentam de cultivos agrícolas como batatas, milho, arroz, trigo e uvas, com absorção por via oral, dérmica, e inalatória, e agindo por contato e ingestão (JÚNIOR, 2015; SILVA, 2019).

O aldicarb, também conhecido como “chumbinho”, é considerado um carbamato praguicida de alta toxicidade, principalmente por via oral (TRACQUI, 2001).

O carbaril é um inseticida de amplo espectro do grupo dos carbamatos, inibidor da acetilcolinesterase. As vias mais importantes nas intoxicações são a respiratória e oral, onde há uma absorção significativa (SILVA, 2019).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise e comparação *in silico* dos carbamatos, aldicarb, carbaril, propoxur e carbofurano em relação à sua toxicidade.

## METODOLOGIA

Os carbamatos utilizados neste estudo foram identificados durante a revisão sistemática da literatura e então obtidos na plataforma *PUBCHEM* e compilados de acordo com o formulário da notação de estrutura química do sistema molecular simplificado de entrada em linha (*SMILES*), conforme KIM et al. (2021).

Para a determinação dos parâmetros de toxicocinética, os *SMILES* foram inseridos em conjunto na plataforma *SWISSADME*, como descrito por DAINA et al. (2017). A metodologia aplicada consiste principalmente no *BOILED-Egg*, um modelo de classificação construído para prever simultaneamente dois parâmetros importantes de toxicocinética, ou seja, a absorção gastrointestinal passiva (HIA) e a permeabilidade à barreira hemato-encefálica (BBB) a partir de

dois descritores físico-químicos (*WLOGP* e *TPSA*, para lipofilicidade e polaridade aparente) e que apresenta elevada significância estatística e robustez (DAINA e ZOETE, 2016).

As previsões de propriedades toxicológicas e de ligação a receptores celulares dos agentes químicos foram obtidas por intermédio da aplicação dos *SMILES* no servidor ADMETlab 2.0, que emprega modelos robustos e precisos baseados em uma estrutura de atenção gráfica multitarefa de acordo com XIONG et al., (2021).

Os dados obtidos foram organizados para representação gráfica em forma de *heatmap* ou mapa de calor (PLOTLY TECHNOLOGIES, 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado na figura 1, o propoxur, carbofurano e aldicarb possuem alta toxicidade aguda em relação à mamíferos (*Rat Oral Acute Toxicity*), enquanto o carbaril possui potencial moderado. De fato, estudos clínicos em cães demonstraram que as doses de 5,25 e 10,5 mg/kg causaram o óbito de 33% dos animais expostos (JÚNIOR, 2015). Quanto aos efeitos mutagênicos (*AMES Toxicity*), o carbaril apresenta maior potencial tóxico e o propoxur apresenta potencial moderado. O carbaril é o único com índice de toxicidade para sensibilização da pele (*Skin Sensitization*) e ativação da via de sinalização do receptor de hidrocarboneto de arila (*NR-AhR*). Propoxur e carbofurano possuem potencial moderado para toxicidade respiratória (*Respiratory Toxicity*), enquanto o carbaril apresenta alto potencial. Ainda, carbofurano e carbaril demonstram um baixo potencial cancerígeno (*Carcinogenicity*) e o carbaril, juntamente com o aldicarb, possuem baixa capacidade de irritação e corrosão ocular (*Eye Irritation*).

Estes resultados encontram sustentação em estudos com intoxicações por carbamatos que evidenciaram efeitos muscarínicos, alterações no sistema nervoso central, além de efeitos nicotínicos e gastrointestinais, como por

exemplo, dor abdominal, dispnéia, paralisia das extremidades dos membros e fraqueza muscular (SANTARÉM, 2008; ALMEIDA e AYRES, 2011; SILVA, 2019).

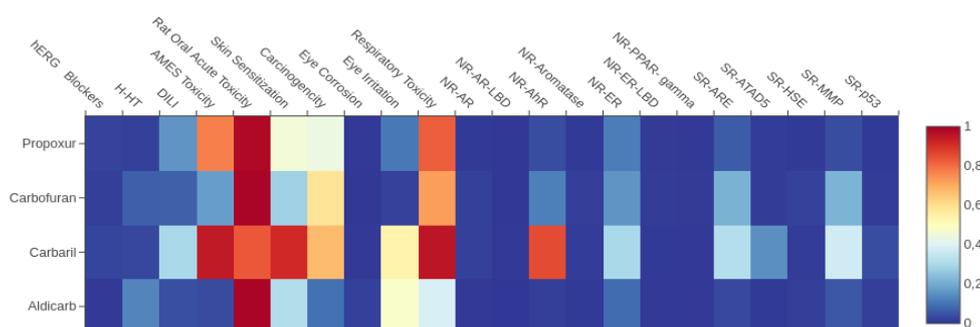


Figura 1. Gráfico 1 mapa quente: contendo o nome dos quatro carbamatos utilizados como objeto de estudo nesse artigo. Interpretação: 0 ou azul é negativo (baixa toxicidade) e 1 ou vermelho é positivo (alta toxicidade).

Através do gráfico *Boiled Egg* (Fig 2.) pode-se observar que todos os carbamatos evidenciados nesta pesquisa são absorvidos pelo trato gastrointestinal, e que o aldicarb consta como o único que não possui capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.

Como demonstrado por Tracqui et al. (2001) os carbamatos apresentam rápida absorção pela via oral e também podem ser absorvidos pela pele íntegra, atravessando a barreira hemato-encefálica ocasionando convulsões.

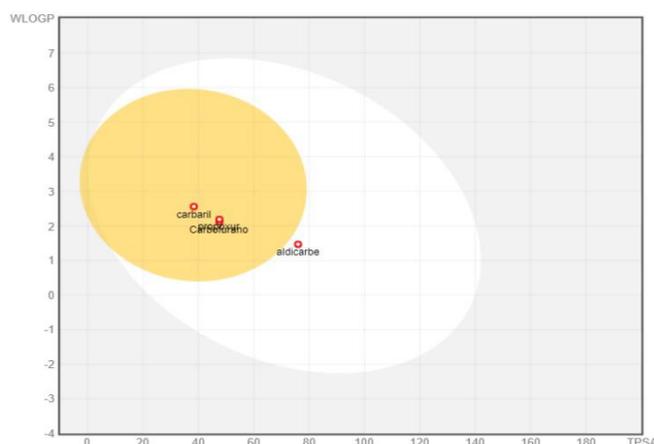


Figura 2. Gráfico 2 *Boiled Egg*: Demonstração da absorção. Interpretação: amarelo – atravessa a barreira hematoencefálica; branco – absorvido pelo trato gastrointestinal; cinza – não é absorvido pelo trato gastrointestinal e não ultrapassa a barreira hematoencefálica.

## CONCLUSÃO

Todos os carbamatos analisados neste estudo são bem absorvidos no trato gastrointestinal, mostrando seu potencial tóxico, destes apenas o aldicarb não ultrapassa a barreira hematoencefálica, mas nem por isso deixa de ser tóxico ao organismo.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. A. O.; AYRES, M. C. C. Agentes Antinematódeos. In: SPINOSA H. S. et al. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, 7, 42717 (2017). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42717>

DAINA, A; ZOETE, V. A. BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem**, 2016, 11, 1117. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

FIKES, J. D. Organophosphorus and carbamate insecticides. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 353-367, 1990.

FRAZIER, K. 162 cases of aldicarb intoxication in Georgia domestic animals from 1988-1998. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 41, n. 4, p. 233-235, 1999.

HATCH, R. Venenos causadores de insuficiência respiratória. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992. p.816-853.

JÚNIOR, V. G. **Desenvolvimento e validação de um método analítico para detecção de carbofurano e 3-hidroxicarbofurano em matrizes biológicas com finalidade forense**. 2015. 96 f. Dissertação, Mestrado em Ciências - Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

MOUNT, M. E.; MOLLER, G; COOK, J. Clinical illness associated with a commercial tick and flea product in dogs and cats. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 33, n.1, p. 19-26, 1991.

PLOTLY TECHNOLOGIES INC. **Collaborative data science**. Montréal, QC; 2015. Disponível em: <https://chart-studio.plotly.com/>

ROCHA,L.C.S.; SPINOSA, H. S. Praguicidas organofosforados e carbamatos: algumas considerações. **Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**,v.16,n.1/2,p.41-44,1992.

SANTARÉM, V. A. Endo e Ectoparasiticidas. In: ANDRADE, S. F. Manual de terapêutica veterinária. 3ª ed. – São Paulo: Roca, 2008.

SILVA, A. R. da. **Propriedades estruturais e vibracionais dos pesticidas agrícolas carbaril e carbofurano: simulações computacionais no formalismo dft**. 2019. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Materiais, Centro de Engenharias, Universidade Federal do Semi-Árido, Mossoró, 2019. Disponível em: <http://repositorio.ufersa.edu.br/handle/prefix/5483>. Acesso em: 07 set. 2021.

TRACQUI, A. Repeated measurements of aldicarb in blood and urine in a case of aldicarb nonfatal poisoning. **Human & Experimental Toxicology**, v.20, p.657-660, 2001.

XAVIER, F. G.; RIGHI, D. A.; FLÓRIO, J. C. et al. Cromatografia em camada delgada para o diagnóstico da intoxicação por aldicarb (“chumbinho”) em cães e gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1231-1235, 2007.

XAVIER, F. G.; RIGHI, D. A.; SPINOSA, H. S. et al. Toxicologia do praguicida aldicarb (“chumbinho”): aspectos gerais, clínicos e terapêuticos em cães e gatos. **Ciência Rural**, v.37, n.4, p.1206-1211, 2007.

XIONG G, WU Z, JIACAI YI, LI FU, ZHIJIANG YANG, CHANGYU HSIEH, MINGZHU YIN, XIANGXIANG ZENG, CHENGKUN WU, AIPING LU, XIANG CHEN, TINGJUN HOU, DONGSHENG CAO. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties, **Nucleic Acids Research**, Volume 49, Issue W1, 2 July 2021, Pages W5–W14. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>