


PLANO DE AULA		MÓDULO:	PERÍODO LETIVO: 2023/1
TEMA	Conceitos farmacológicos relacionados à toxicidade		
CARGA HORARIA	2		
PROFESSOR (A)			
Jade Pinheiro de Carvalho Tonet			
OBJETIVO GERAL			
Proporcionar aos alunos uma compreensão abrangente dos conceitos farmacológicos relacionados à toxicidade, incluindo os mecanismos de toxicidade, fatores que influenciam a toxicidade, avaliação toxicológica e manejo de intoxicações.			
OBJETIVOS ESPECÍFICOS			
<ul style="list-style-type: none"> • Compreender os principais conceitos e definições relacionados à toxicidade farmacológica. • Identificar os mecanismos de toxicidade de diferentes classes de fármacos. • Reconhecer os fatores que influenciam a toxicidade dos fármacos. • Descrever os métodos de avaliação toxicológica em contextos clínicos e laboratoriais. • Discutir estratégias de manejo e tratamento de intoxicações medicamentosas. • Analisar casos clínicos de toxicidade farmacológica e suas abordagens terapêuticas. 			
DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO			
<ul style="list-style-type: none"> • Aula Expositiva • Recursos Necessários: <ul style="list-style-type: none"> - Projetor de slides - Computador ou dispositivo para apresentação 			
Bibliografia Básica			
<ul style="list-style-type: none"> • Damiani, Roberto, M. et al. Toxicologia. Disponível em: Minha Biblioteca, Grupo A, 2021. 			



**CONCEITOS
FARMACOLÓGICOS
RELACIONADOS À
TOXICIDADE**
Jade Pinheiro de
Carvalho



“A ÚNICA COISA QUE
DIFERENCIA UM VENENO DE
UM REMÉDIO É A DOSE”

Paracelso (1493 – 1541)

Sumário

I. Conceitos

II. Toxicocinética

I. Conceitos

- Agente tóxico, toxicante ou xenobiótico
- Alvo
- Antídoto / Antagonista
- Droga
- Fármaco
- Efeito tóxico ou adverso
- Intoxicação
- Risco e segurança
- Toxicidade
- Toxina

Agente tóxico, toxicante ou xenobiótico

- Qualquer substância que provoque dano ao organismo, seja por alterar a função de um de seus órgãos ou por levar à morte.
- Geralmente, é **exógena**, ou seja, tem sua origem fora do organismo humano, e **xenobiótica**, por não se conhecer seu papel fisiológico.

Alvo

- Local específico do organismo onde a droga ou o fármaco tenha ação e apresente uma resposta biológica, como órgãos, receptores ou moléculas.

Antídoto / Antagonista

- Qualquer agente que consiga neutralizar ou diminuir os efeitos tóxicos das substâncias.
- **Antídoto** se opõe à substância tóxica, ao passo que o **antagonista** impede que o agente tóxico se ligue ao seu receptor.

Droga

- Qualquer substância modificadora do sistema fisiológico **sem propriedade terapêutica.**

Fármaco

- Toda substância com estrutura e função bem definida, **com propriedades terapêuticas.**

Efeito tóxico ou adverso

- É uma reação indesejada a uma substância com potencial tóxico.
- É importante enfatizar que os **efeitos adversos de medicamentos nem sempre são tóxicos**, apenas indesejáveis e toleráveis, que podem surgir durante o tratamento.
- Já os **efeitos tóxicos são de maior gravidade**, com chances de levar à morte.

Intoxicação

- É a **manifestação clínica** (sinais e sintomas) dos efeitos nocivos e também evidenciados por exames laboratoriais.
- É um processo de perda do equilíbrio fisiológico que provoca modificações bioquímicas no organismo.

Risco e segurança

- O risco inerente de uma substância é a **probabilidade desta causar efeitos tóxicos**, dependendo das condições de exposição.
- Por exemplo, o tolueno é um solvente carcinogênico, ou seja, se o homem estiver exposto a ele, poderá causar-lhe câncer.
- Em resumo, o risco dependerá principalmente da forma como a substância tóxica é armazenada e se há uma exposição significativa do homem a ela.
- Conseqüentemente, podemos definir segurança como a **garantia** de que uma substância tóxica não causará danos ao indivíduo em quantidade e forma recomendadas de uso.

Toxicidade

- **Capacidade específica** de cada substância em causar danos aos seres vivos.
- Essa capacidade é relativa, já que uma substância com alta toxicidade pode causar danos em baixas doses, ao passo que outra com baixa toxicidade somente causará efeito tóxico em altas doses.

Toxina

- Qualquer substância tóxica proveniente de um organismo vivo - animal, vegetal ou micro-organismo.
- Botox: toxina botulínica é uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*.

Veneno

- Termo popular que indica uma substância tóxica de origem animal ou vegetal com finalidade de defesa, como os venenos ofídicos (de cobras).

II. Toxicocinética

- Para entender o processo de intoxicação humana, é necessário conhecer a interação entre a substância tóxica e o organismo.
- Esse processo conhecido como “toxicocinética” é dividido em 4 processos: **Absorção; Distribuição; Biotransformação ou Metabolização; Excreção.**

Toxicocinética

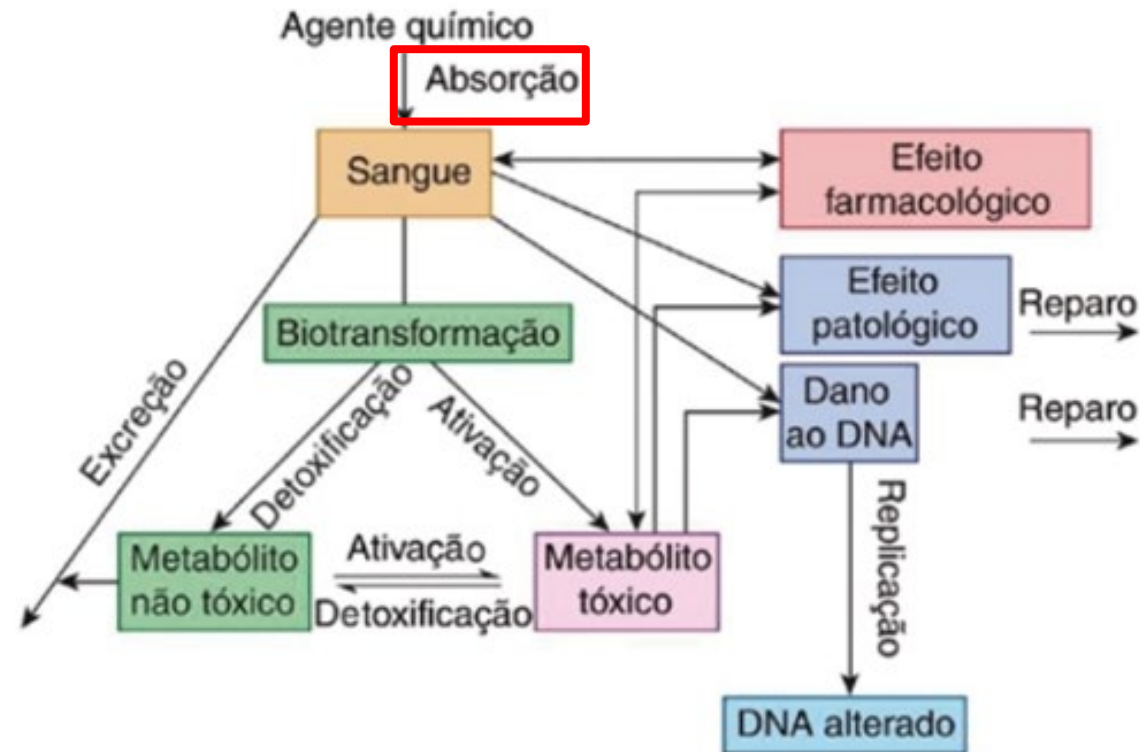


Figura 1. Diferentes etapas toxicocinéticas pelas quais passam os agentes tóxicos, a fim de exercer seus efeitos biológicos.

Fonte: Klaassen (2012, p. 68).

Absorção

- É a passagem da substância tóxica pelas membranas celulares para a **corrente sanguínea**.
- As principais **vias** de absorção são a dérmica, a oral e a respiratória.
- A pele, os pulmões e o sistema digestório atuam como barreiras, que separam os organismos de um ambiente contendo um vasto número de toxicantes.

Absorção

- O agente tóxico pode atravessar as membranas biológicas por diferentes mecanismos de transporte.
- **TRANSPORTE PASSIVO** ocorre por **transporte mediado** (por canais e transportadores) e **transporte não mediado** (por difusão simples), sendo este último o mais comum. O transporte passivo ocorre a favor do gradiente eletroquímico e, portanto, não requer energia.
- **TRANSPORTE ATIVO** ocorre contra um gradiente eletroquímico e requer energia, sendo realizado por transportadores, por exemplo, os transportadores ABC.
- A grande maioria dos toxicantes, atravessando as membranas biológicas, ocorre por difusão simples.

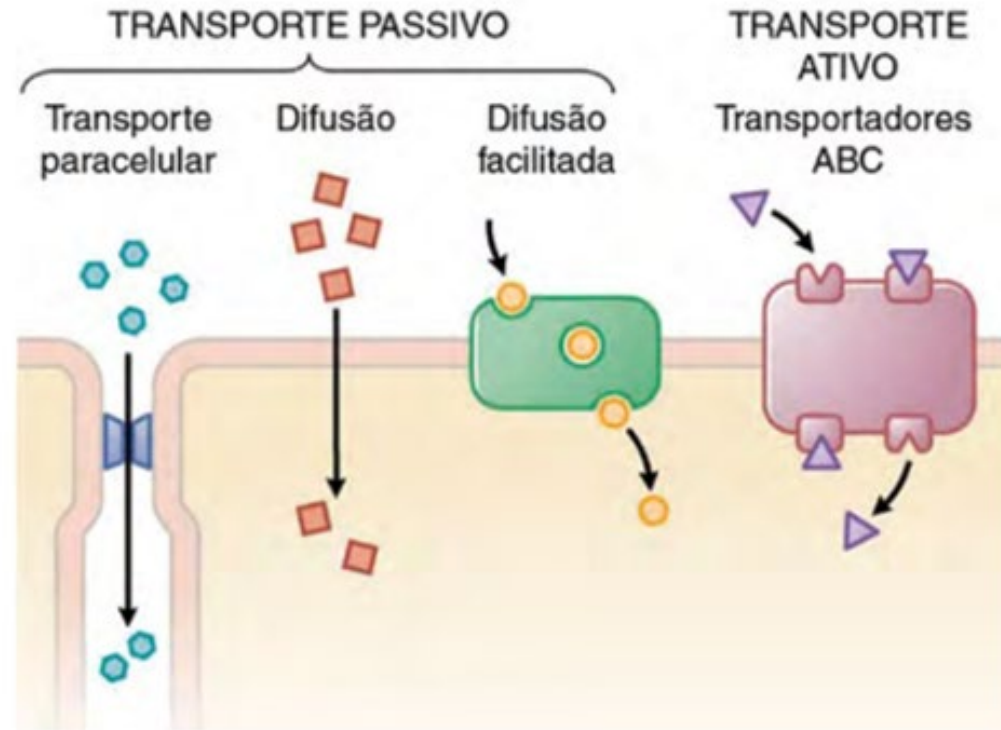
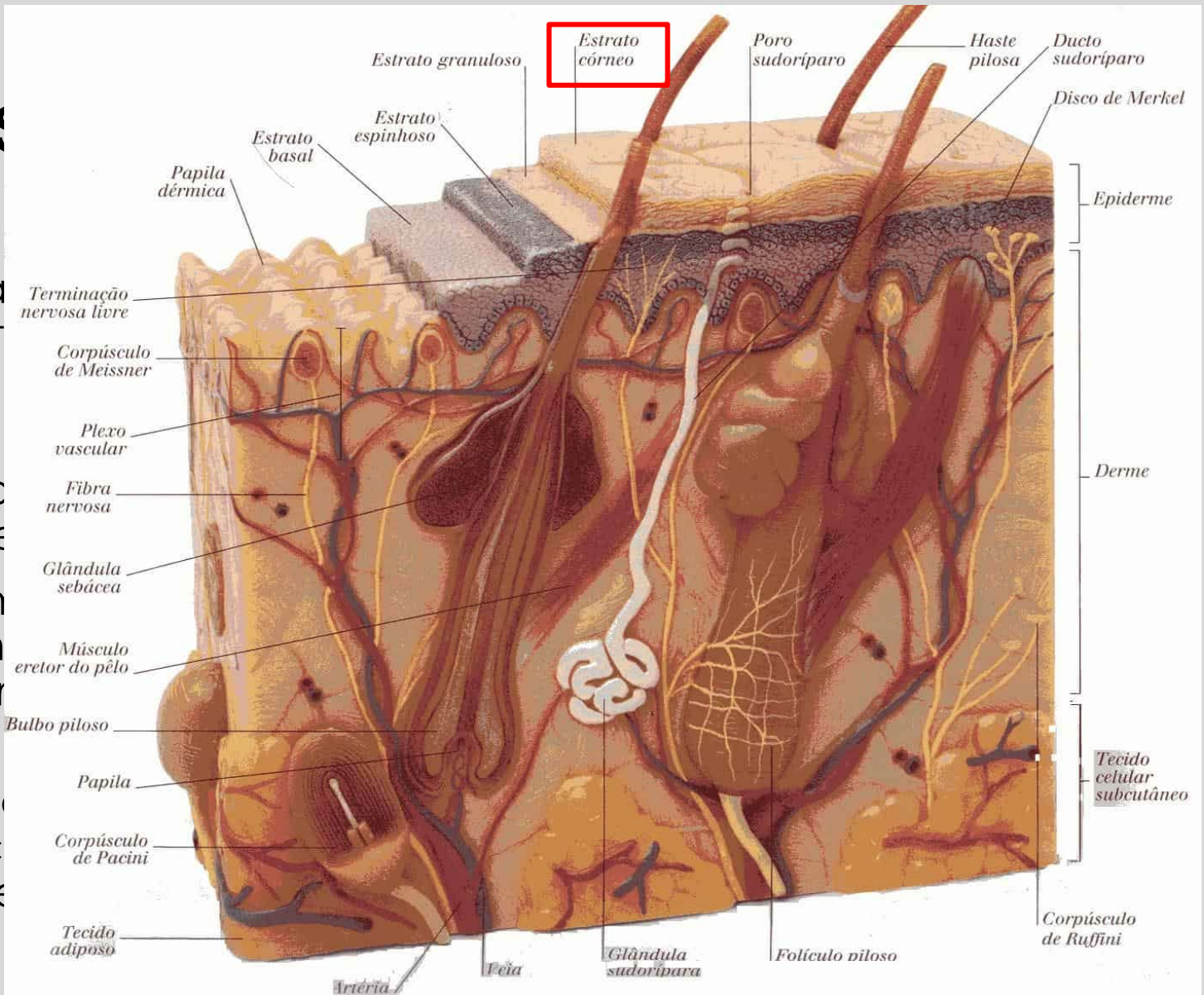


Figura 2. Mecanismos gerais pelos quais as substâncias químicas atravessam as membranas biológicas.

Fonte: Hilal-Dandan e Brunton (2015, documento *on-line*).

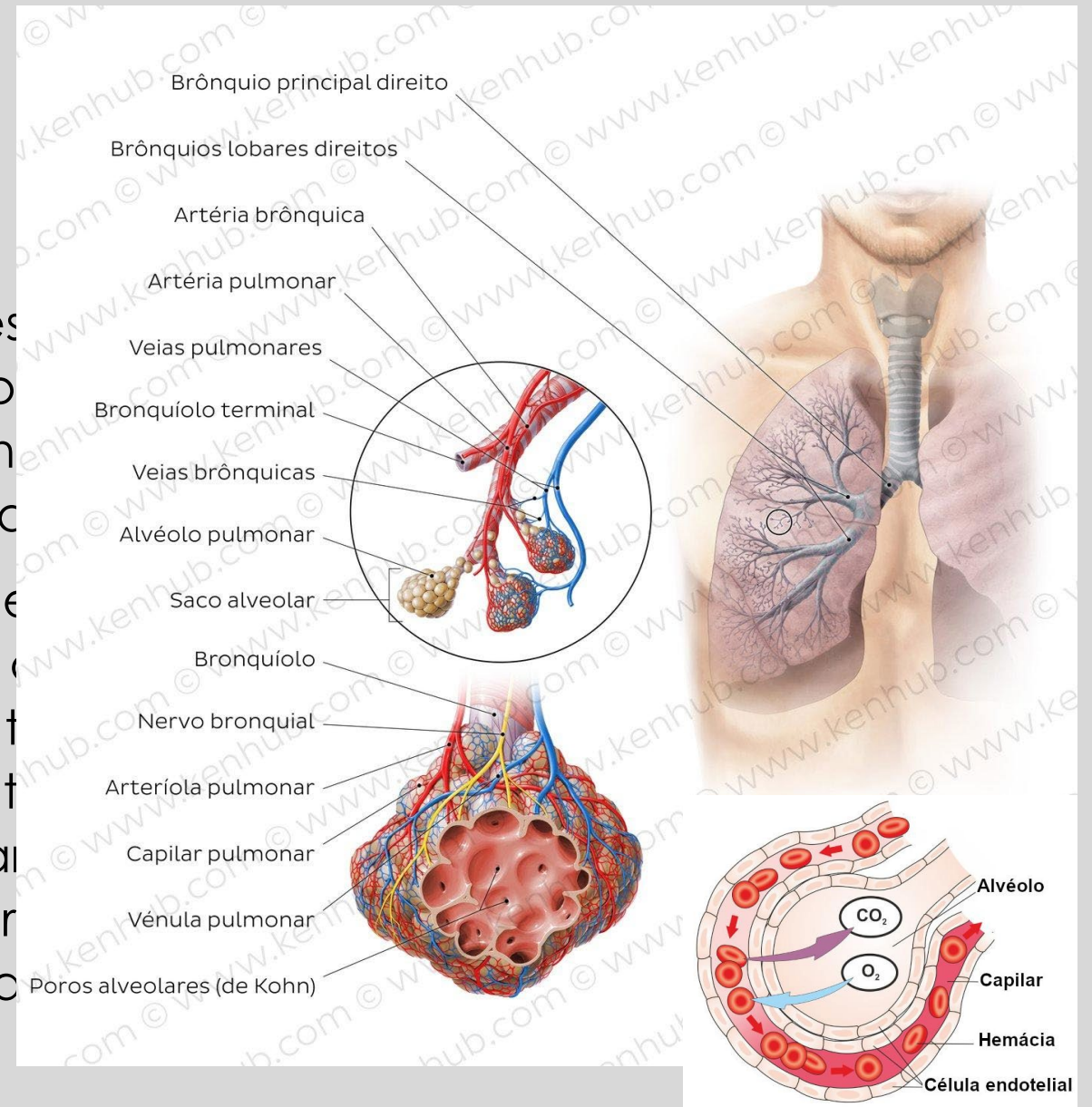
Absorção – vias

- **Via dérmica/ tópica:** Apesar grande número de toxicant sanguínea.
- Para ser absorvido por essa ou as glândulas e folículos p da quantidade que um age
- Diversos fatores podem aun pele: integridade comprom sanguíneo devido à temper químicas do toxicante.
- Certos agentes tóxicos pod corrosivos ou de sensibilizaç sistêmica para induzirem efe



Absorção – vias

- **Via respiratória/ inalatória:** O trato respiratório apresenta grande superfície de absorção. A absorção pela via inalatória é de função para substâncias voláteis e partículas líquidas.
- Partículas suspensas no ar com diâmetro semelhante aos alvéolos junto com o ar inspirado, são geralmente depositadas na região torácica e absorvidas de forma semelhante; entretanto, geralmente, ficam retidas na região nasofaríngea por mecanismos mecânicos ao se limpar, assoar o nariz ou eventualmente deglutidas e absorvidas.



Absorção – vias

- **Via oral/ interna:** a absorção das substâncias no intestino é dependente do pH, assim como das propriedades físico-químicas dos toxicantes.
- O trato gastrointestinal (TGI) é considerado a principal via de absorção de substâncias químicas.
- A ingestão pela via oral pode ser acidental, como no caso de alimentos contaminados, ou intencional, no caso de abuso de drogas.
- A absorção por essa via pode acontecer em nível intestinal, uma vez que a superfície de absorção é grande, devido às microvilosidades.
- Uma particularidade da absorção pelo TGI é a primeira passagem hepática, no qual algumas substâncias já podem ser metabolizadas pela mucosa gastrointestinal e pelo fígado antes de chegarem à circulação sistêmica.



o
as
de
parte
e maior
agem,
a
nica.

Toxicocinética

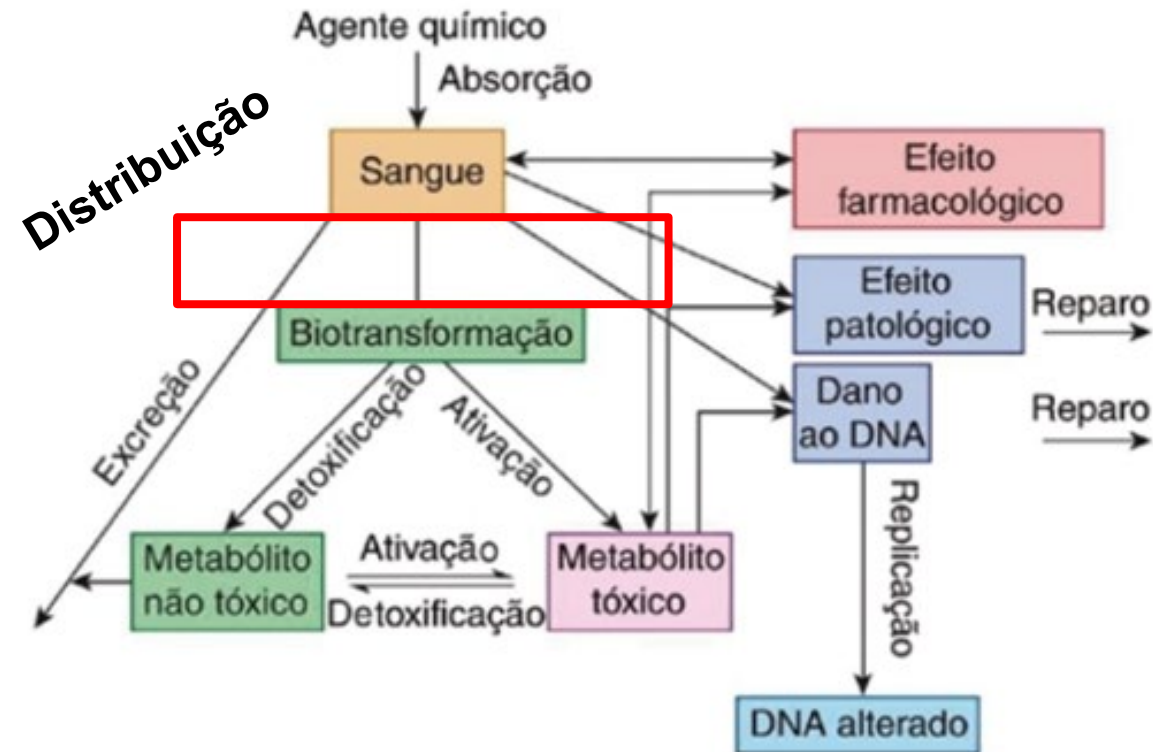
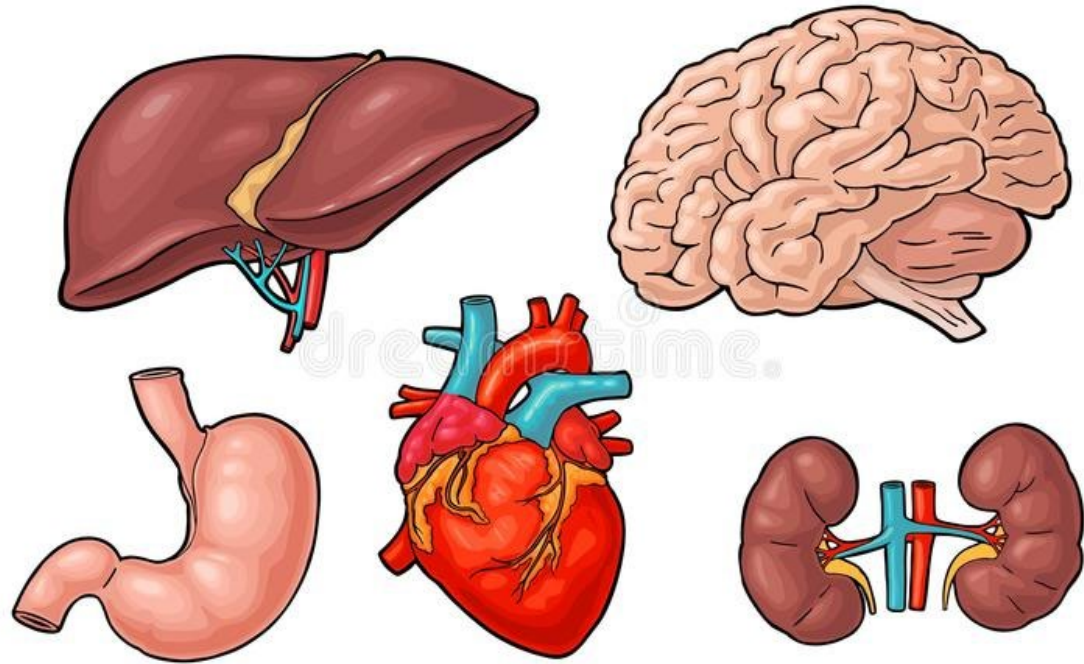


Figura 1. Diferentes etapas toxicocinéticas pelas quais passam os agentes tóxicos, a fim de exercer seus efeitos biológicos.

Fonte: Klaassen (2012, p. 68).

Distribuição

- A distribuição de substâncias é do organismo.
- Esse fenômeno pode acontecer dependendo das características
- O transporte de substâncias no



Órgãos como coração, cérebro, rins e fígado, que são altamente irrigados, vão receber maior volume de fluídos, assim o equilíbrio da distribuição é alcançado mais facilmente. Já em órgãos como ossos, unhas, dentes e tecido adiposo, o processo é mais lento.

Exemplo: o chumbo tem tropismo com os ossos. 30 dias após ocorrer uma intoxicação por chumbo, esse metal estará depositado nos ossos em grande quantidade (90%) e será liberado lentamente, conforme a concentração plasmática diminui. Essa intoxicação pode durar muito tempo, pois sua meia-vida de eliminação é de 20 a 30 anos.

Toxicocinética

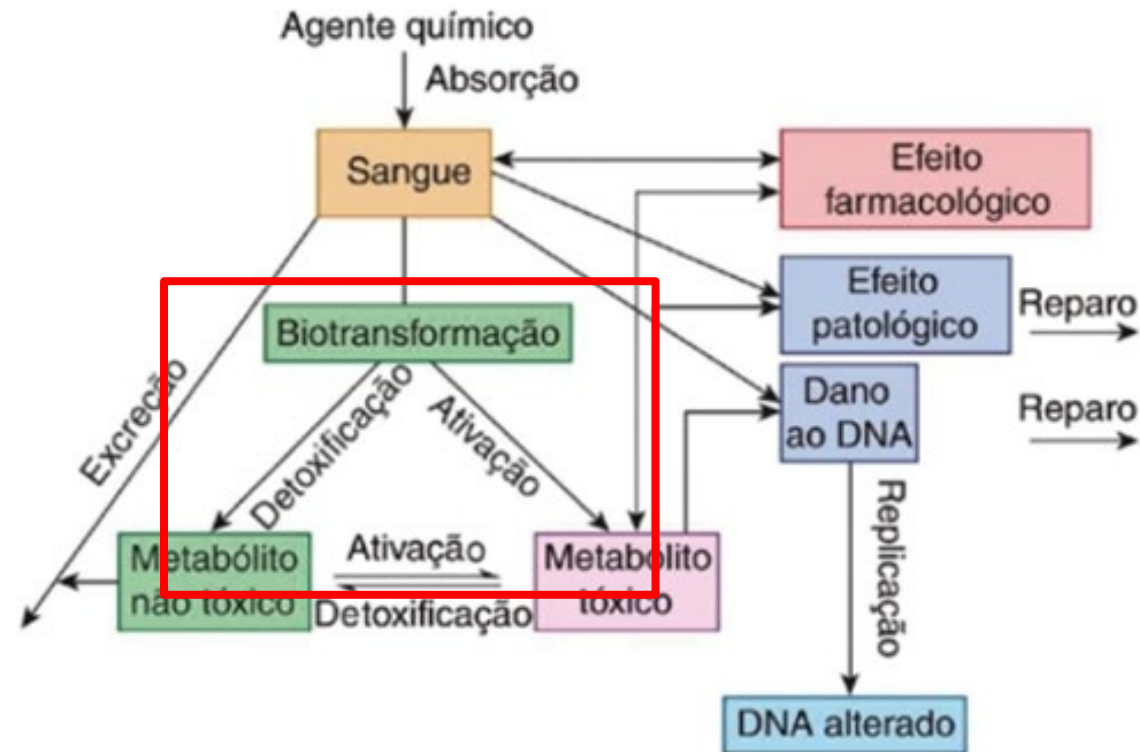


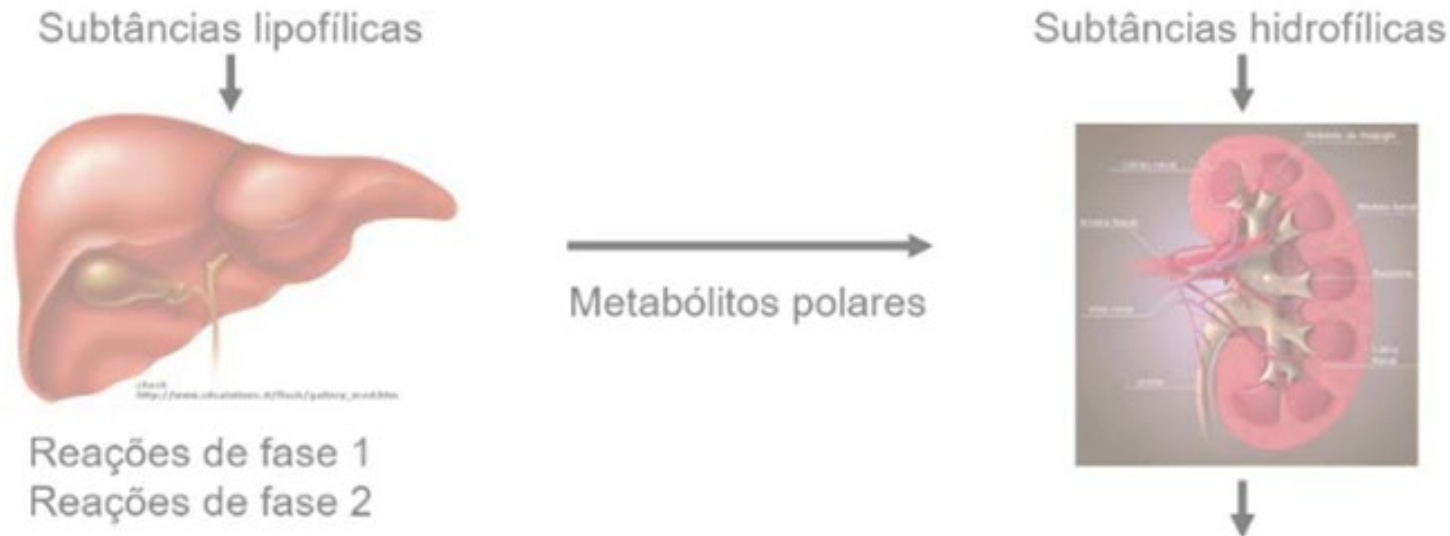
Figura 1. Diferentes etapas toxicocinéticas pelas quais passam os agentes tóxicos, a fim de exercer seus efeitos biológicos.

Fonte: Klaassen (2012, p. 68).

Biotransformação de fármacos (metabolismo)

Biotra

- A metabo relaciona hidrossolu
- A metabo substânc
- Ainda qu mencion



ética
a-los mais
que algumas
er

A velocidade dos processos de biotransformação de agentes tóxicos pode sofrer alterações relacionadas a diversos fatores. Um desses fatores é a administração simultânea de diferentes agentes, uma vez que certas substâncias podem inibir, enquanto outras podem estimular enzimas do metabolismo.

Toxicantes metabolizados pelo CYP (Citocromo P450 - superfamília ampla e diversificada de proteínas responsáveis por oxidar um grande número de substâncias a fim de torná-las mais polares e hidrossolúveis) são particularmente influenciados por esse aspecto. Fármacos da classe dos barbitúricos são exemplos de substâncias que aumentam a expressão de diversas enzimas do CYP, sendo frequentemente associados a interações medicamentosas e toxicológicas.

Toxicocinética

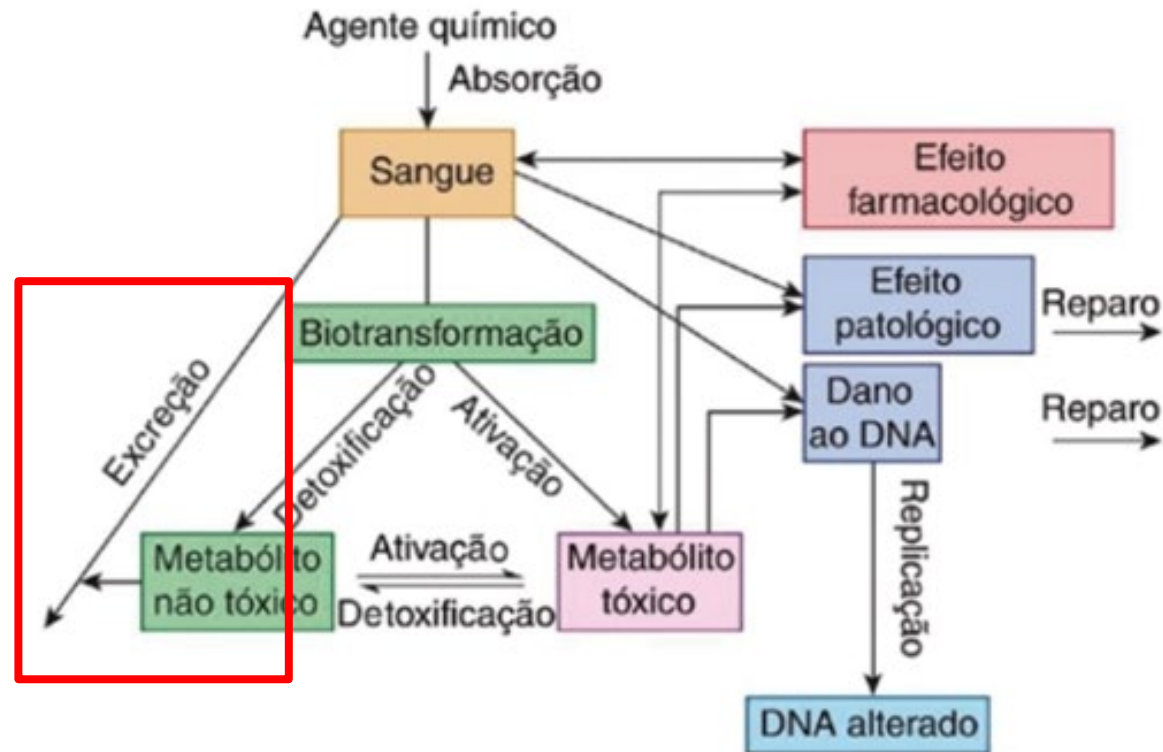


Figura 1. Diferentes etapas toxicocinéticas pelas quais passam os agentes tóxicos, a fim de exercer seus efeitos biológicos.

Fonte: Klaassen (2012, p. 68).

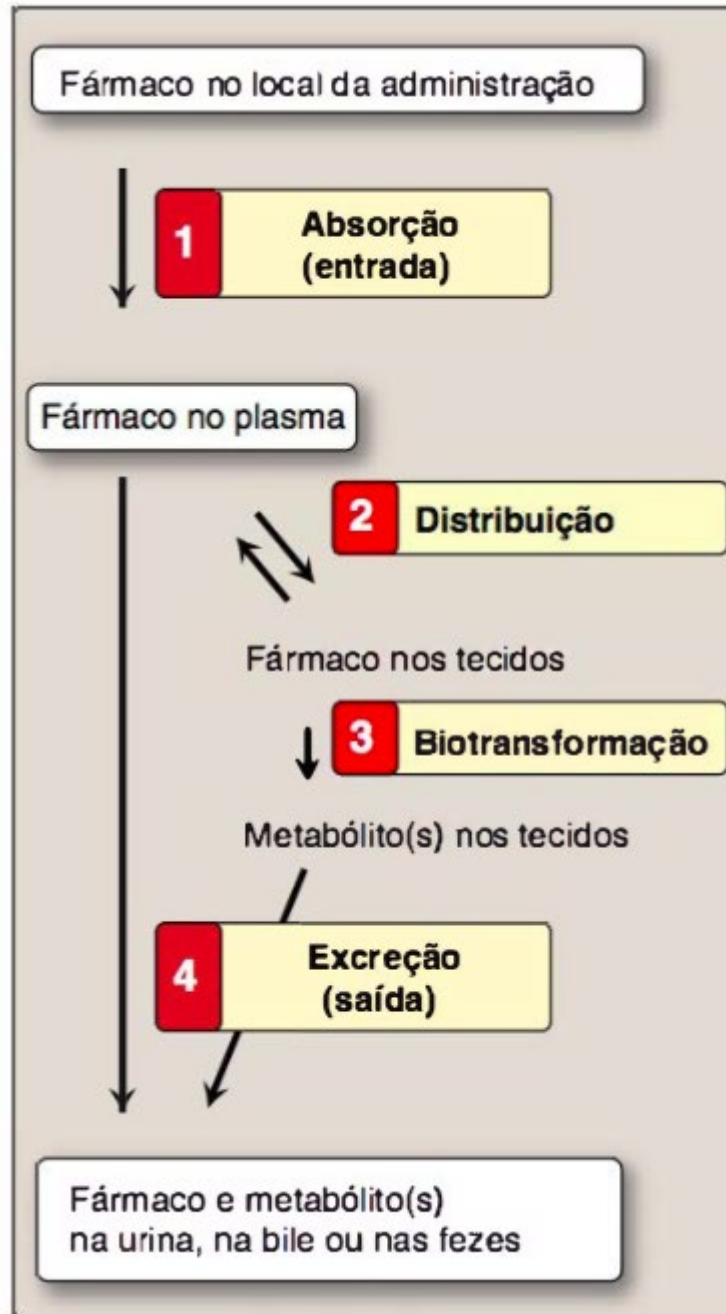
Excreção

- A excreção é o processo pelo qual a substância ou metabólito é eliminado do organismo, de forma irreversível.
- Todas as secreções podem estar relacionadas à excreção de agentes químicos: a via considerada majoritária é a via renal (através da urina), mas o suor, a saliva, o leite e as fezes também podem levar à eliminação de xenobióticos.
- A excreção de toxicantes pela via renal segue os mesmos processos fisiológicos da formação da urina e eliminação de metabólitos endógenos: filtração glomerular, excreção tubular passiva e secreção tubular ativa.
- A excreção fecal é uma via de eliminação considerável em dois aspectos: em relação à eliminação de substâncias administradas por via oral que não sejam absorvidas, e toxicantes ou metabólitos excretados pelo sistema hepatobiliar.

Excreção

- Excreção por via respiratória: O ar exalado é relacionado à eliminação de gases e líquidos voláteis. Uma aplicação dessa via é a determinação da alcoolemia em equipamentos conhecidos popularmente como bafômetros (etilômetro).
- Excreção pelo leite: o qual pode estar relacionado à passagem de medicamentos e toxinas da mãe para o bebê, assim como a transferência de agentes tóxicos por meio de produtos lácteos — compostos básicos tendem a ser encontrados em maior concentração, uma vez que o leite é geralmente mais ácido do que o sangue.

Resumindo...



Toxificação × detoxificação

- Como vimos, os processos de biotransformação de xenobióticos tem como função principal a transformação dos mesmos em substâncias mais hidrossolúveis, não sendo, necessariamente, um sinônimo de inativação.
- Uma reação de biotransformação que diminua o potencial tóxico de uma substância é chamada de **detoxificação**.
- Entretanto, algumas reações de biotransformação podem levar à produção de compostos altamente reativos, responsáveis pela ação tóxica de um composto. Esse processo é chamado de **toxificação, bioativação ou ativação metabólica**.

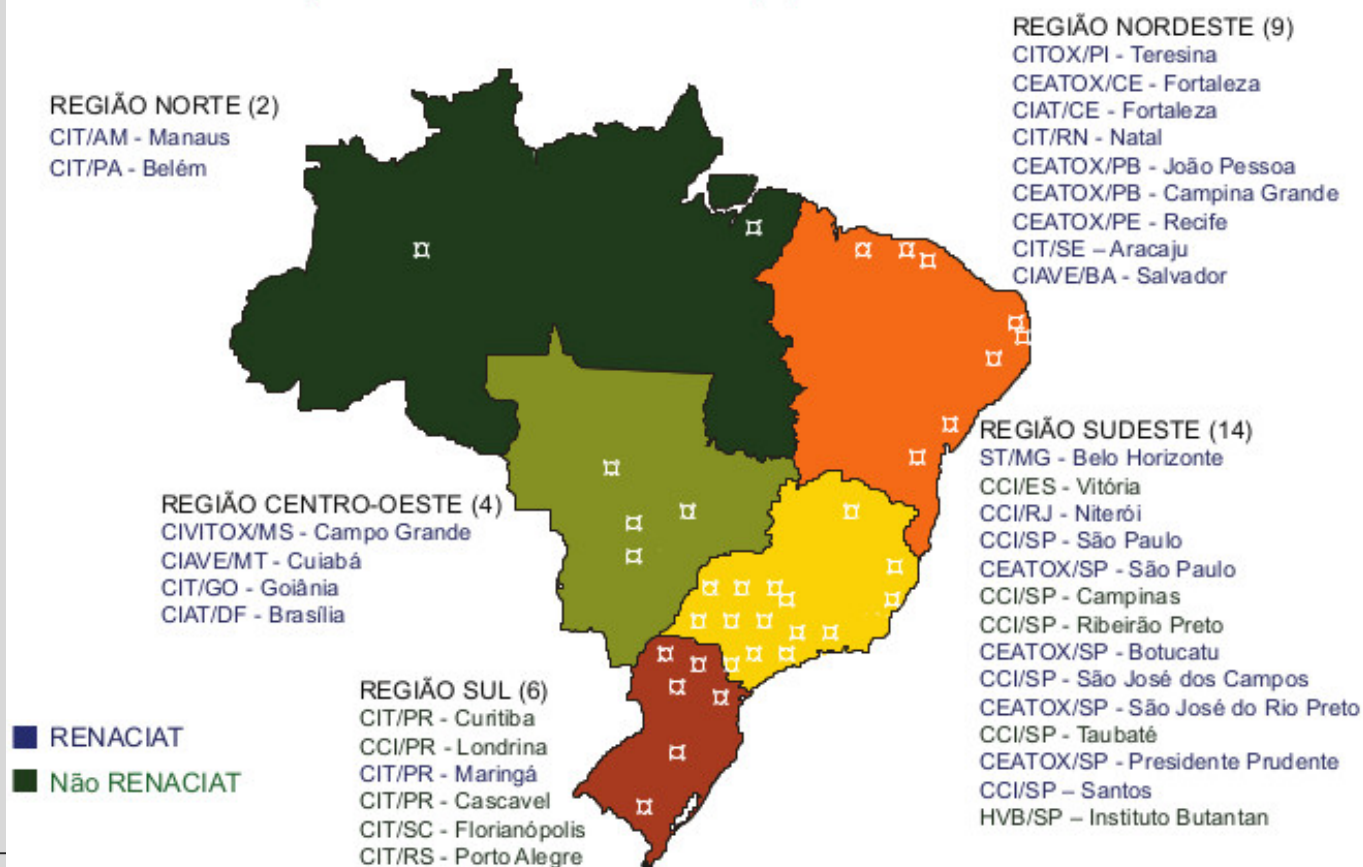
Fármacos e seus antídotos

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| 1. Paracetamol = | 1. Acetilcisteína |
| 2. Metoclopramida = | 2. Biperideno |
| 3. Benzodiazepínicos = | 3. Flumazenil |
| 4. Betabloqueadores = | 4. Glucagon |
| 5. Anticolinesterásicos = | 5. Atropina |
| 6. Isoniazida = | 6. Piridoxina |
| 7. Opiáceos = | 7. Naloxona |
| 8. Cumarínico = | 8. Vitamina K |
| 9. Cianeto = | 9. Vitamina B12 |
| 10. Digoxina = | 10. Anticorpo antidigoxina |
| 11. Monóxido de carbono = | 11. O ₂ a 100% |

CIATox - Centro de Informação e Assistência Toxicológica

- **Telefone de contato:** [08000 410 148](tel:08000410148) – **atendimento 24hrs**
- Orientação em caso de intoxicações com medicamentos, pesticidas, produtos de higiene e limpeza em geral, cosméticos e acidentes com animais peçonhentos para a população em geral;
- Auxílio aos profissionais de saúde nos casos de intoxicações exógenas e acidentes com animais peçonhentos;
- Captar informações epidemiológicas confiáveis e integrar-se aos programas governamentais;
- Confirmar uma intoxicação, aplicando os princípios básicos e protocolos de tratamento;
- Realizar busca ativa de casos;
- Divulgar alertas epidemiológicos;
- Acompanhamento ativo dos casos notificados e atendidos;
- Atuar na área da prevenção;
- Produção científica;

CENTROS DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA (35)



Referências

- Damiani, Roberto, M. et al. *Toxicologia*. Disponível em: Minha Biblioteca, Grupo A, 2021.



OBRIGADA!