

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



**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*.

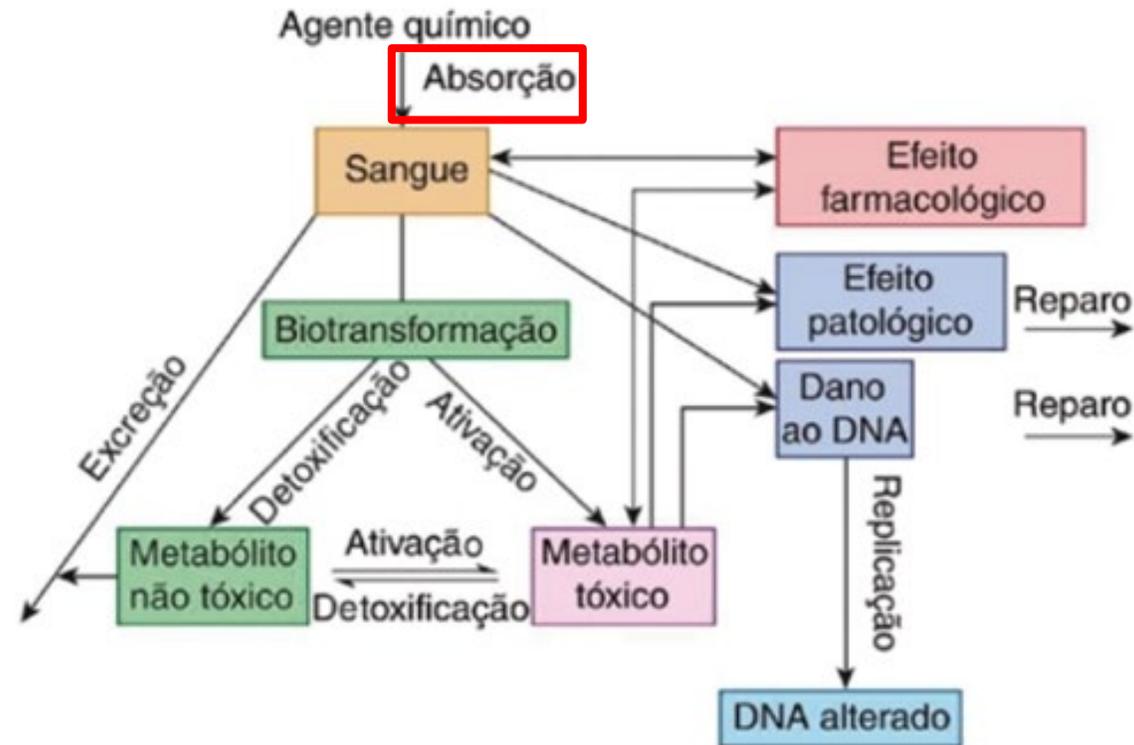
# Veneno

- 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.

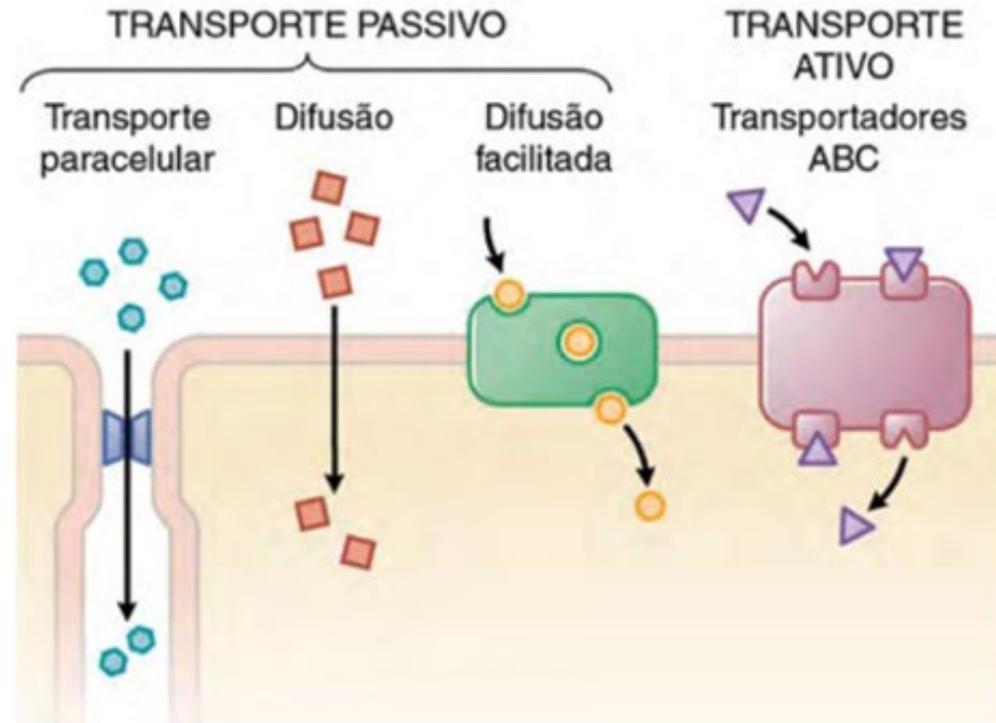
**Fonte:** Klaassen (2012, p. 68).

# 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 ser absorvido por diferentes mecanismos de transporte.
- **TRANSPORTE PASSIVO** ocorre por **transporte mediado** (por canais e transportadores) e, por **difusão simples** (por difusão eletroquímica e, por difusão simples).
- **TRANSPORTE ATIVO** ocorre **contra um gradiente** de concentração, utilizando **transportadores**, por **transporte mediado** (por canais e transportadores) e, por **transporte ativo** (por difusão eletroquímica e, por difusão simples).
- A grande maioria dos toxicantes, atravessam as membranas biológicas por **difusão simples**.

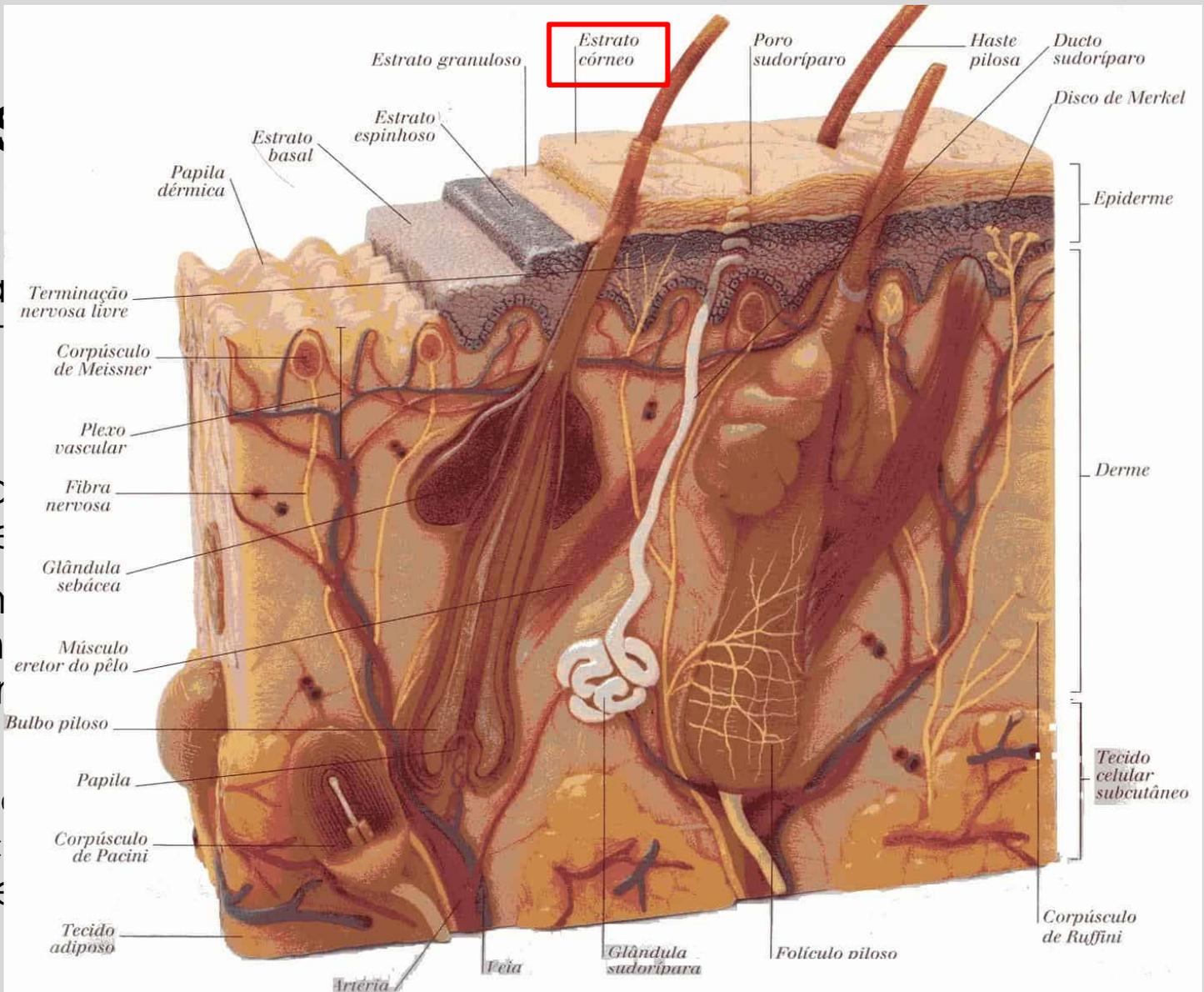


**Figura 2.** Mecanismos gerais pelos quais as substâncias químicas atravessam as membranas biológicas.

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

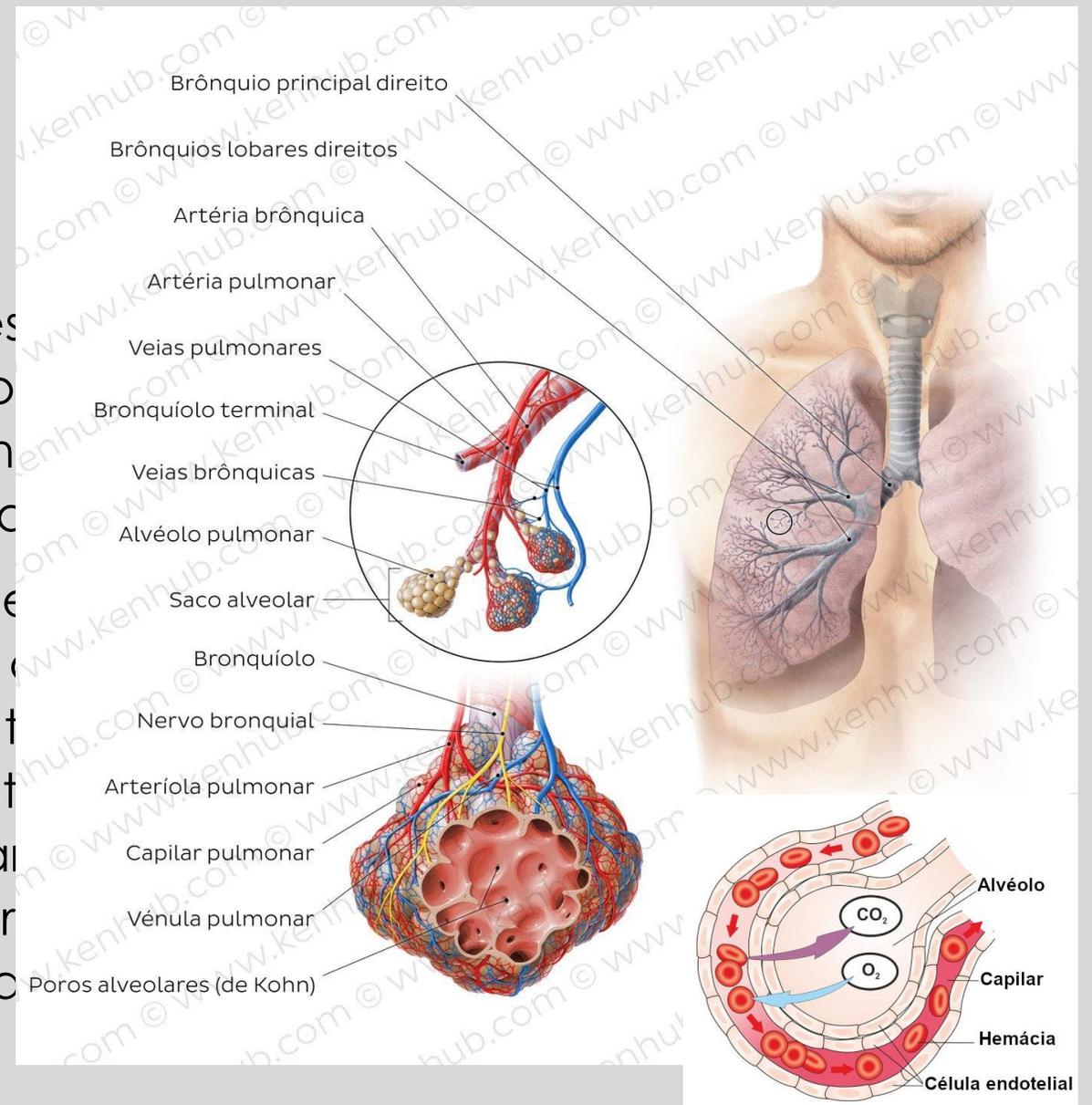
# Absorção – vias

- **Via dérmica/ tópica:** Apesar do grande número de toxicantes que entram pela pele, a quantidade que chega à circulação sanguínea é pequena.
- Para ser absorvido por essa via, o agente tóxico deve penetrar através da pele ou das glândulas e folículos pilosos.
- Diversos fatores podem aumentar a absorção pela pele: integridade comprometida, aumento da temperatura, presença de produtos químicos do toxicante.
- Certos agentes tóxicos podem ser absorvidos diretamente pela pele, causando efeitos locais ou sistêmicos, sem necessidade de absorção sistêmica para induzirem efeitos.



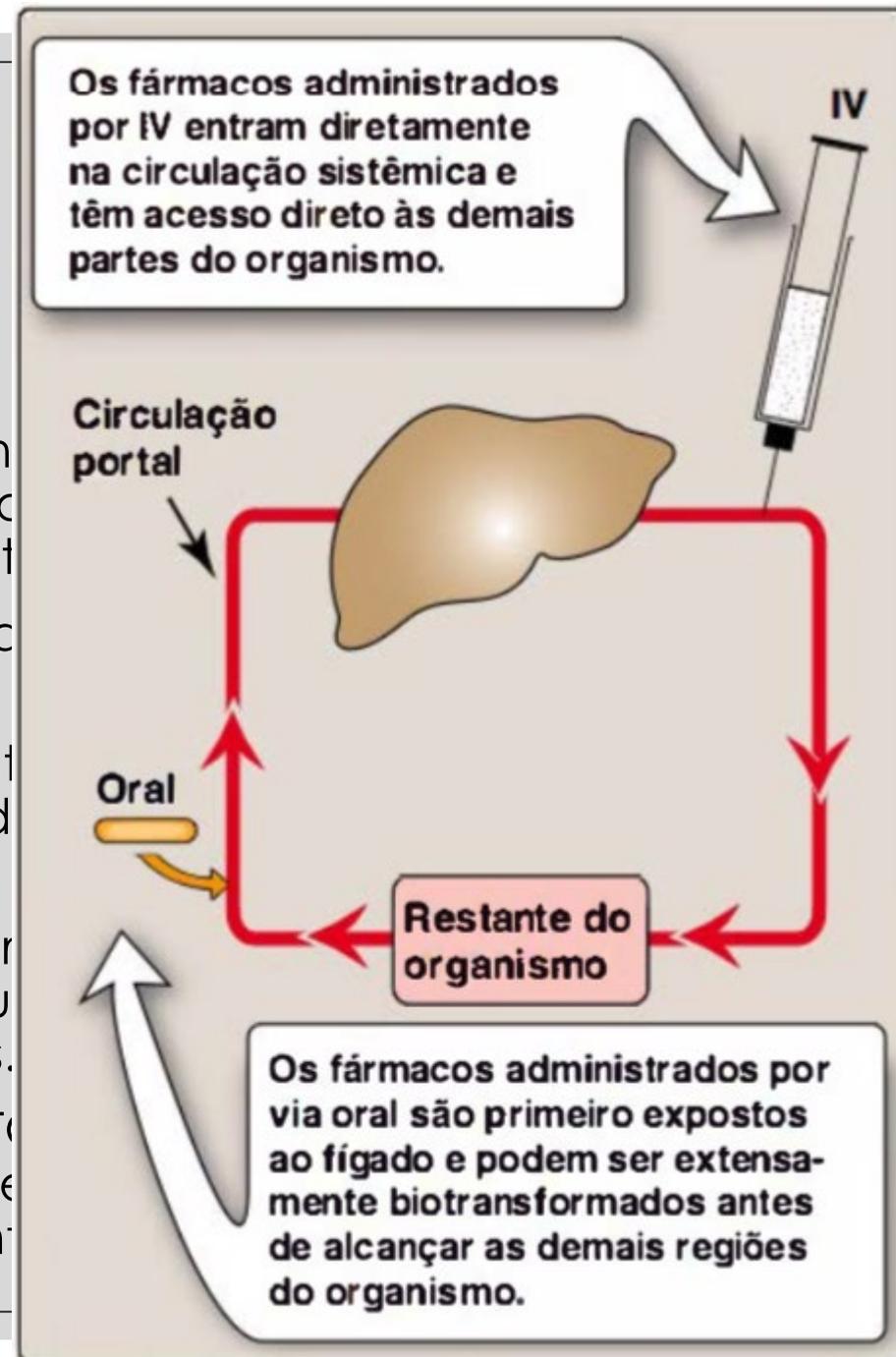
# Absorção – vias

- **Via respiratória/ inalatória:** O trato respiratório apresenta grande superfície de absorção. A absorção pela via inalatória é de fun- ções substâncias voláteis e partículas líquidas.
- Partículas suspensas no ar com diâmetros semelhantes aos alvéolos junto com o ar inspirado, são geralmente depositadas na região torácica e absorvidas de forma semelhante; entretanto, as partículas maiores, geralmente, ficam retidas na região nasofaríngea e são eliminadas mecânica- mente ao se limpar, assoar o nariz ou tossir. Partículas eventualmente deglutidas e absorvidas pelo trato gastrointestinal.

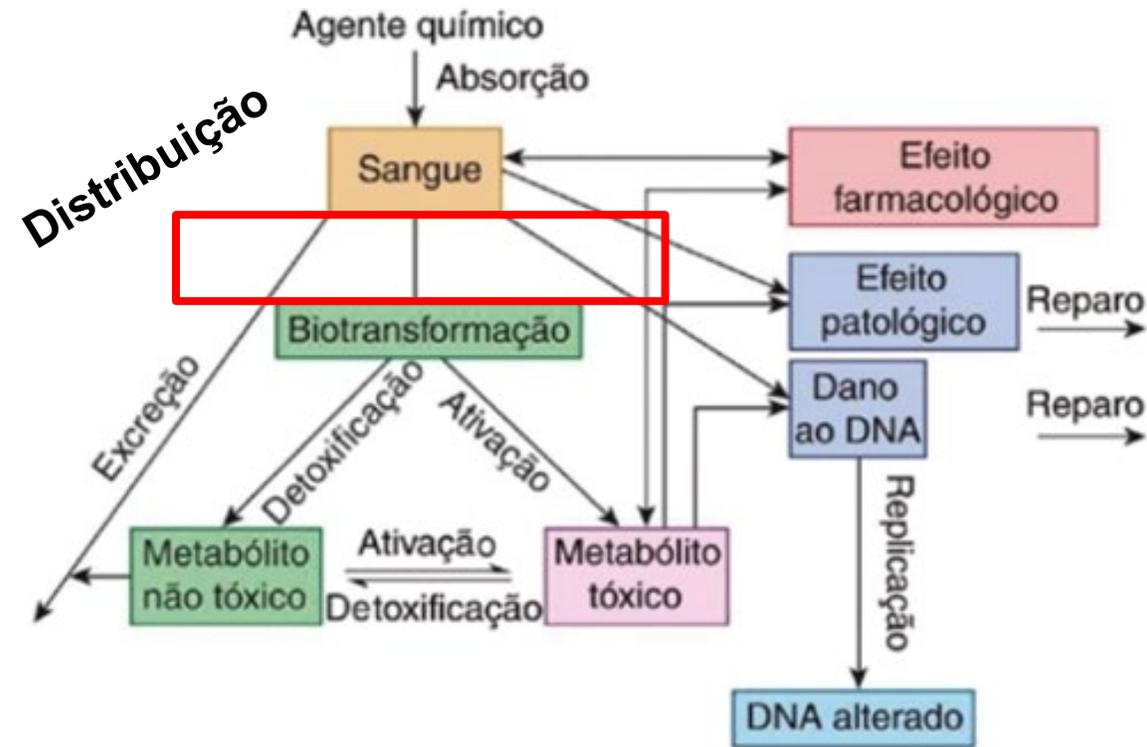


# Absorção – vias

- **Via oral/ interna:** a absorção das substâncias no intestino e 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 na mucosa gastrointestinal e pelo fígado antes de chegarem à circulação sistêmica.



# Toxicocinética

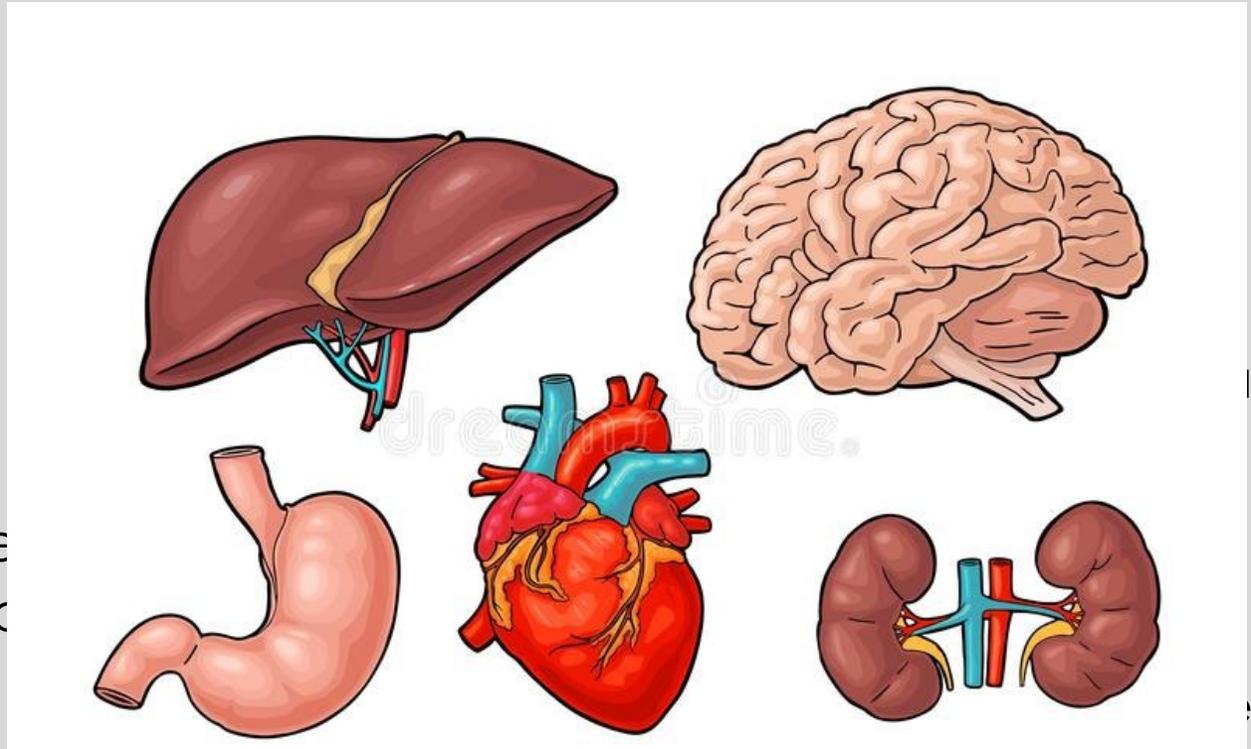


**Figura 1.** Diferentes etapas toxicocinéticas pelas quais passam os agentes tóxicos, a fim de exercer seus efeitos biológicos.

**Fonte:** Klaassen (2012, p. 68).

# Distribuição

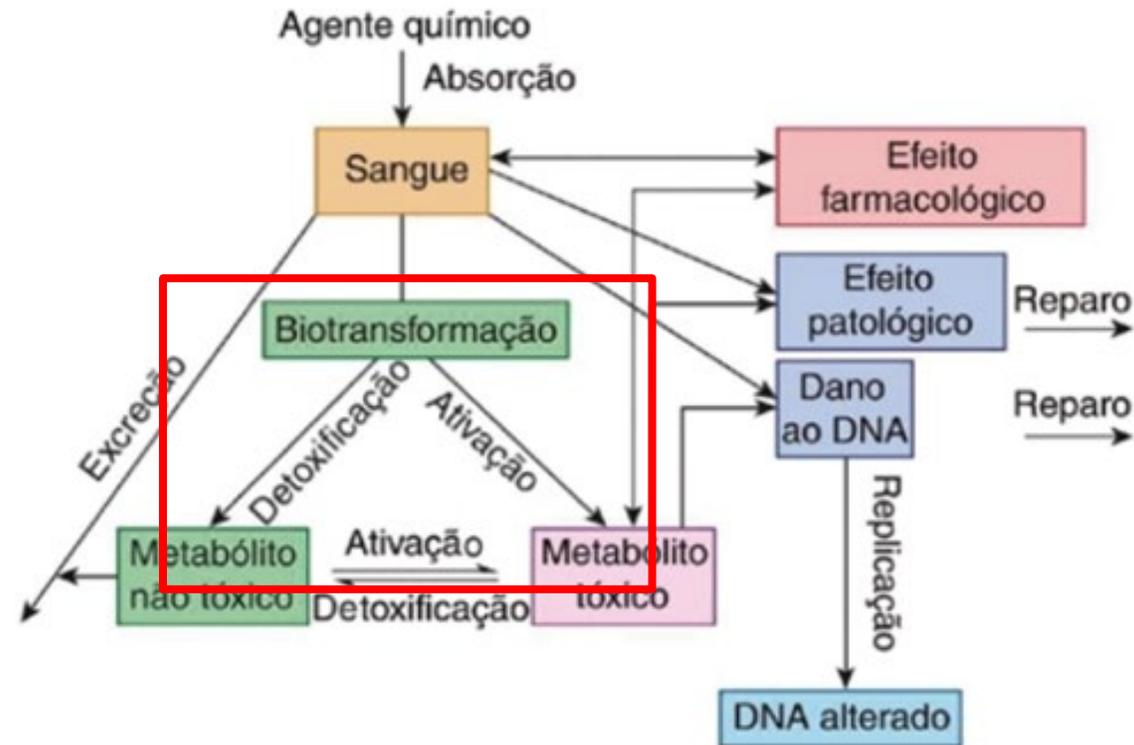
- A distribuição de substâncias é do organismo.
- Esse fenômeno pode acontecer dependendo das características
- O transporte de substâncias no



**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 relaciono hidrossolu
- A metabo substânc
- Ainda qu mencion



ética  
a-los mais

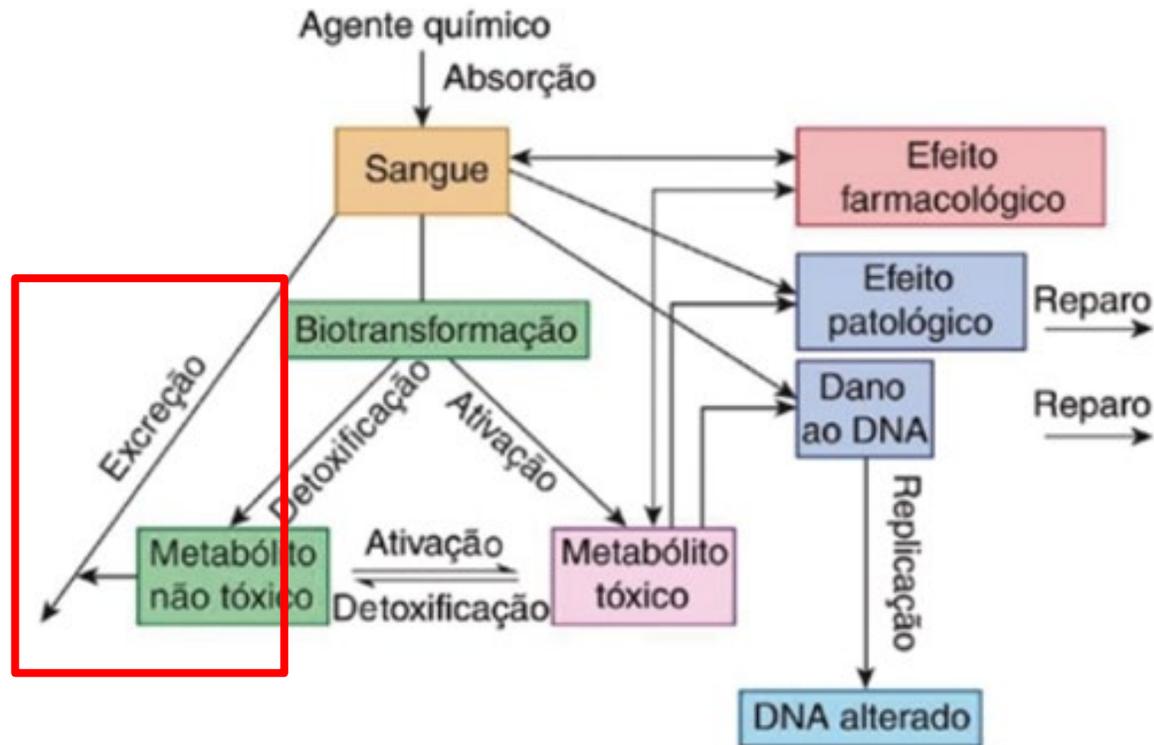
que algumas

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).

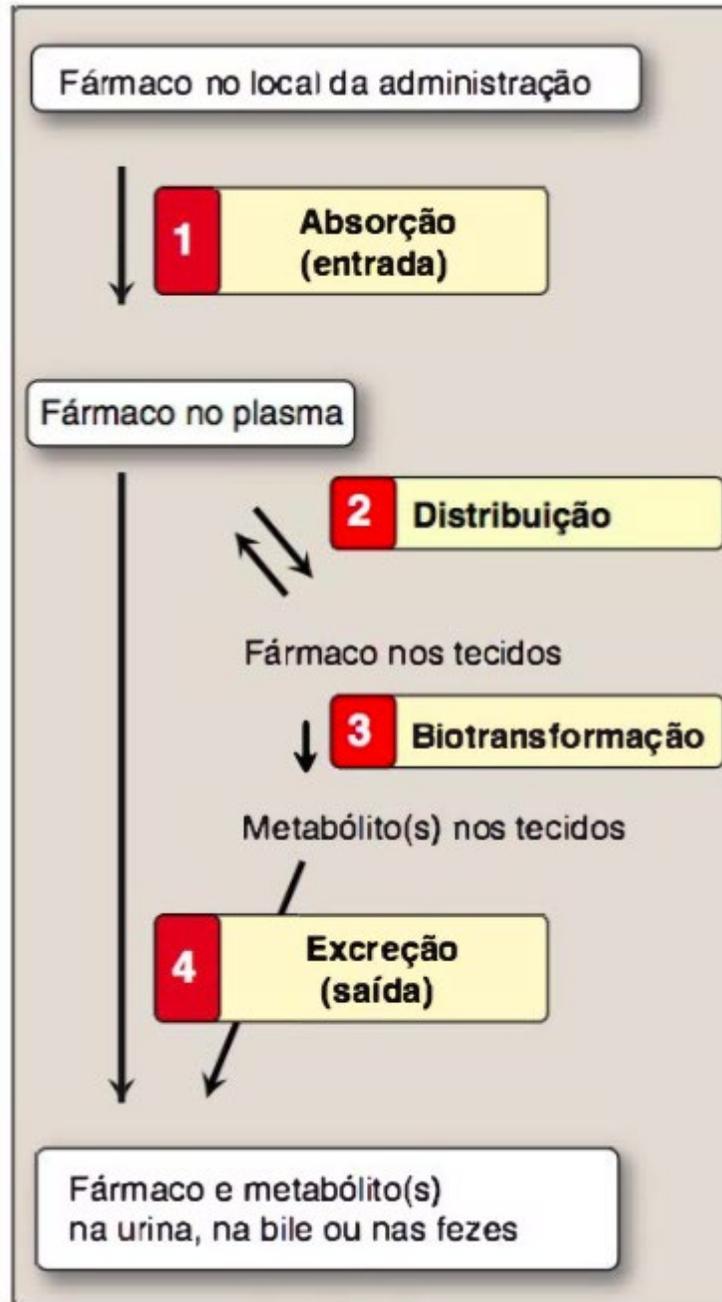
# Excreção

- 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**.

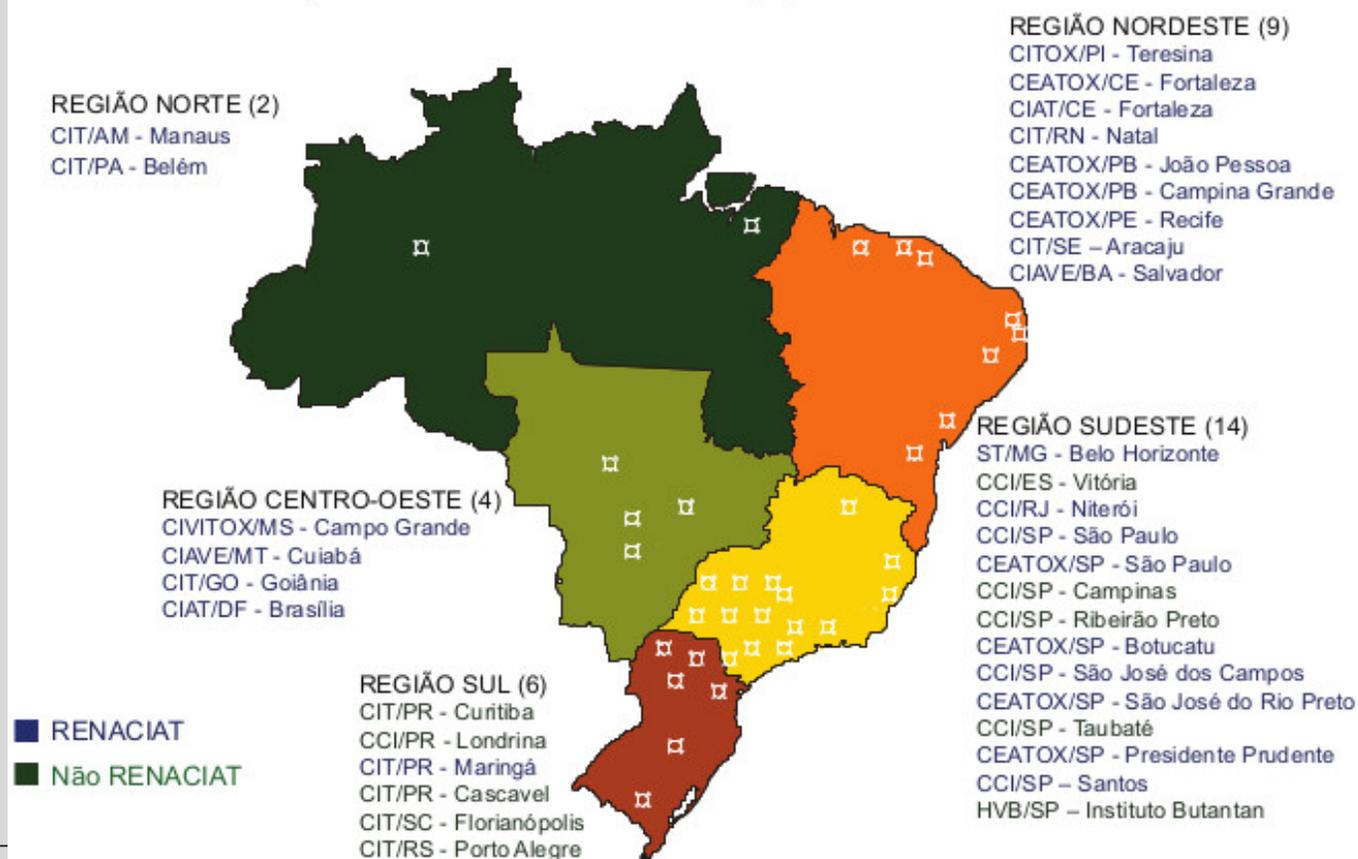
# Fármacos e seus antídotos

- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| 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 <sub>2</sub> 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!