



# Toxicologia

Toxicologia de Medicamentos

Prof. M.Sc. Yuri Albuquerque



# Toxicologia de Medicamentos



A interação entre fármacos e o organismo vivo é objeto de estudo há muitos anos, e continua recebendo importância da população científica ainda hoje. Na Antiguidade, muitas substâncias eram utilizadas para o tratamento de doenças, mas foi no século XX que inúmeras substâncias foram descobertas e desenvolvidas, principalmente durante as grandes guerras mundiais. Nesse período, também foi identificado que esses agentes terapêuticos não causavam somente efeitos benéficos, mas poderiam causar sequelas devido aos seus efeitos tóxicos.

O consumo de medicamentos de maneira indiscriminada, a automedicação e a indicação de medicamentos por pessoas não capacitadas são um grave problema nos dias atuais, e constituem o uso não racional de medicamentos.



# Toxicologia de Medicamentos



O consumo de medicamentos de maneira indiscriminada, a automedicação e a indicação de medicamentos por pessoas não capacitadas são um grave problema nos dias atuais, e constituem o uso não racional de medicamentos

Muitos profissionais da saúde e responsáveis pela regulamentação da produção e utilização de medicamentos também estão entre os responsáveis pelo uso indiscriminado dos mesmos. Dessa maneira, medidas de controle da legislação, produção, venda (por exemplo, medicamentos sujeito a controle especial) e propaganda de medicamentos são utilizadas, com o objetivo de evitar que a população seja afetada pelo uso indiscriminado, o que pode causar efeitos tóxicos





# Toxicologia de Medicamentos



O estudo da toxicologia de medicamentos é baseado nas reações adversas causadas pela utilização dos medicamentos em suas doses terapêuticas, além da intoxicação oriunda de doses excessivas por uso acidental ou inadequado.

As reações adversas em doses terapêuticas, por exemplo, podem ocorrer quando as funções de biotransformação e excreção das moléculas pelo organismo se encontram alteradas devido a uma disfunção fisiológica ou a uma interação medicamentosa.



# Toxicologia de Medicamentos



**Efeito adverso ou reação adversa ao medicamento (RAM)** – é uma resposta ou efeito prejudicial ou indesejável que ocorre durante ou posteriormente ao uso de um medicamento em doses terapêuticas.

**Efeito colateral** – é caracterizado por um efeito não pretendido, benéfico ou adverso, causado por doses terapêuticas de medicamentos.

**Efeito tóxico:** é um efeito adverso causado pela constância do efeito farmacológico, ou seja, do efeito terapêutico do medicamento em doses terapêuticas.

**Intoxicação medicamentosa** – ocorre com o uso de uma superdosagem do medicamento.



# Toxicologia de Medicamentos



Um efeito adverso pode ser oriundo de um efeito tóxico ou de um efeito colateral. O efeito tóxico é um efeito adverso causado pela constância do efeito farmacológico, ou seja, do efeito terapêutico do medicamento. Já o efeito colateral pode ou não ser um efeito adverso que é desenvolvido por uma reação farmacológica diferente daquela que produz o efeito terapêutico, podendo ou não estar relacionado com a dose do fármaco.

O efeito tóxico causado por um fármaco, na maioria das vezes, inicia-se pelo acúmulo de metabólitos do fármaco no corpo, podendo levar à produção de radicais tóxicos, peroxidação lipídica, depleção de glutathione e modificação de grupos sulfidrílicos, além de interagir diretamente com lipídios, proteínas, carboidratos e com o DNA da célula atingida.

Deve-se considerar a idiossincrasia, ou seja, a predisposição particular de cada indivíduo (organismo) à influência de um agente externo como o medicamento.



# Toxicologia de Medicamentos



Os medicamentos que têm um baixo **índice terapêutico (IT)** são os que têm a maior probabilidade de causar efeitos tóxicos, ou seja, quando um medicamento tem a **dose letal (DL50, ou dose que provoca morte de 50% dos animais experimentais)** muito próxima da dose eficaz mediana (**DE50, ou dose necessária para produzir efeito em 50% dos indivíduos**), esse medicamento tem maior chance de causar efeitos tóxicos devido às diferenças individuais de cada paciente relacionadas ao efeito farmacocinético (*absorção, distribuição, metabolização e excreção*).

**ALGUNS FÁRMACOS QUE TÊM IT BAIXOS** – ácido valproico, aminofilina, carbamazepina, ciclosporina, clindamicina, clonidina, clozapina, digoxina, disopiramida, fenitoína, fenobarbital, gentamicina, lítio, minoxidil, oxcarbazepina, prazosina, primidona, procainamida, quinidina, teofilina, verapamil (cloridrato), varfarina, vancomicina, entre outros.

$$\text{Therapeutic Index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

$LD_{50}$  = median lethal dose;  $ED_{50}$  = median effective dose



## Exemplo

A varfarina é um medicamento anticoagulante utilizado para a prevenção da embolia em pacientes com arritmia atrial, doença cardíaca reumática com dano valvular, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e trombose venosa profunda. É uma substância de baixo IT e com potencial de reações adversas graves, como sangramento espontâneo, anemia, necrose cutânea, cor arroxeada dos dedos dos pés, alopecia, náuseas, diarreia e icterícia. Interage com diversos medicamentos, como os da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que podem levar ao aumento de seus efeitos anticoagulantes devido ao IT limitado.





**O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas**

**Reações alérgicas:** caracterizadas por uma reação imunológica a uma substância química (alergia química), que resulta na sensibilização a esse produto ou a estruturas moleculares semelhantes. São chamadas de hipersensibilidade, reação alérgica e/ou reação de sensibilização. Doses relativamente baixas desses produtos tendem a desencadear importantes reações orgânicas, uma vez que o organismo já se encontra sensibilizado; as reações alérgicas são dose-dependentes, podendo ser muito graves e até mesmo fatais.





**O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas**

**Reações idiossincráticas:** a idiossincrasia química refere-se à reação geneticamente anormal a uma substância química. A resposta é geralmente semelhante em todos os indivíduos, entretanto com níveis de sensibilidade diferentes. Por exemplo, indivíduos anormalmente sensíveis a nitritos oxidam com facilidade o ferro da hemoglobina para produzir meta-hemoglobina, perdendo a capacidade de transportar oxigênio aos tecidos e causando hipóxia tecidual após exposição a substâncias químicas produtoras de meta-hemoglobina em doses que seriam inofensivas para indivíduos normais.



**O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas**

**Toxicidade imediata versus retardada:** os efeitos tóxicos imediatos se desenvolvem rapidamente após uma única administração de uma substância; já os efeitos tóxicos retardados ocorrem após o decurso de algum tempo a partir da ingestão da mesma. A grande maioria das substâncias produzem efeitos tóxicos imediatos, entretanto os efeitos carcinogênicos de algumas substâncias normalmente têm período de latência longo (20–30 anos) após a exposição inicial, para que os tumores sejam observados.



**O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas**

**Efeitos tóxicos reversíveis versus irreversíveis:** se determinada substância produz lesão patológica em um tecido, seu efeito reversível ou irreversível depende da capacidade de regeneração do tecido. Para o tecido hepático, que tem uma alta capacidade regenerativa, a maioria das lesões é reversível, enquanto lesões no sistema nervoso central (SNC) são, na maioria das vezes, irreversíveis. Os efeitos carcinogênicos e/ou teratogênicos são considerados efeitos tóxicos irreversíveis.



## O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas

**Toxicidade local versus sistêmica:** a distinção pode ser feita no sítio de ação. Efeitos tóxicos locais ocorrem primeiramente no sítio de ação de primeiro contato entre o agente tóxico e o sistema biológico, como é o caso, por exemplo, de distúrbios gastrointestinais após administração e medicamentos pela via oral. Já os efeitos sistêmicos necessitam de etapas de absorção e distribuição da substância tóxica. A maioria das substâncias produz efeitos sistêmicos e algumas substâncias têm ambos os efeitos. A toxicidade sistêmica ocorre geralmente em um órgão-alvo, que muitas vezes não é o local de maior concentração do agente químico. Os órgãos-alvo frequentemente envolvidos nas reações tóxicas são o SNC, os sistemas circulatório e hematopoiético, os órgãos viscerais (fígado, rins e pulmão) e a pele. Em contrapartida, músculos e ossos raramente são tecidos-alvo para efeitos tóxicos sistêmicos.



**O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas**

**Interações de substâncias químicas:** pode ocorrer por diversos mecanismos, como alteração na absorção, nas ligações a proteínas plasmáticas, na biotransformação e na excreção. Quando duas substâncias químicas são administradas simultaneamente, podem ocorrer estes efeitos:

**Efeito aditivo:** soma do efeito de cada agente isolado.

**Efeito sinérgico:** efeito combinado de dois produtos químicos. É maior do que o efeito aditivo, ou seja, efeito potencializado; por exemplo, o isopropanol não é hepatotóxico, mas, quando administrado com o tetracloreto de carbono, a hepatotoxicidade deste último é muito maior do que quando ele é administrado sozinho.

**Antagonismo:** quando duas substâncias administradas em conjunto interferem uma no efeito da outra. Existem quatro tipos de antagonismo: funcional, químico, deposicional e receptor.



# Toxicologia de Medicamentos



**O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas**

**Tolerância:** é um estado de resposta diminuída ao efeito tóxico de uma substância, devido à exposição prévia a ela ou a substância semelhante. Nesse caso dois mecanismos são responsáveis: redução da quantidade de substância tóxica ao atingir o local no qual o efeito tóxico é produzido (chamada de tolerância deposicional); e diminuição da resposta ao produto químico.



## O efeito adverso ou tóxico de um fármaco pode se manifestar de diferentes formas

**Antagonismo funcional** – quando duas substâncias químicas produzem efeitos opostos sobre a mesma função fisiológica (por exemplo, a queda da pressão arterial durante a intoxicação com barbitúricos pode ser antagonizada pela administração intravenosa de um agente vasopressor, como adrenalina ou metaraminol).

**Antagonismo químico ou inativação** – ocorre quando uma reação química entre dois compostos produz um constituinte menos tóxico (por exemplo, quelantes de metais diminuem a toxicidade de íons metálicos).

**Antagonismo deposicional** – ocorre quando as etapas farmacocinéticas são alteradas de modo que a concentração e/ou duração da permanência da substância no órgão-alvo é diminuída (por exemplo, ácido acetilsalicílico altera a ligação de fármacos à albumina por meio da acetilação do resíduo de lisina da molécula de albumina. Isso modifica a ligação de algumas substâncias ativas ácidas, como a fenilbutazona).

**Antagonismo de receptores ou bloqueadores** – quando duas substâncias se ligam ao mesmo receptor, produzindo um efeito menor quando administrados em conjunto do que quando são somados seus efeitos separadamente, ou ainda quando um antagoniza o efeito do outro (por exemplo, o antagonismo competitivo reversível da naloxona bloqueia os efeitos da morfina)





## Intoxicação Medicamentosa

A intoxicação medicamentosa é um dos eventos toxicológicos mais frequentes relacionados aos medicamentos e constitui em problema de saúde pública. É caracterizada por manifestações clínicas indesejadas, quando um medicamento é administrado em doses acima da dose posológica. Pode ser de caráter agudo ou crônico, tendo, para cada fármaco ou classe farmacológica, sinais e sintomas característicos.

A intoxicação medicamentosa ocorre por variados motivos, como, por exemplo, pela automedicação, ingestão acidental (crianças), tentativas de suicídio, aborto e abuso (principalmente entre adolescentes e adultos), erros de administração (principalmente em idosos), erros de prescrição, entre outros.



## Intoxicação Medicamentosa

De acordo com os dados obtidos junto ao Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX)

- No período de 2013 a 2016 o total de casos registrados de intoxicação foi de 92.875
- A faixa etária com maior ocorrência de intoxicações é de 1 a 4 anos de idade, com um número de 30,03% os casos registrados
- A segunda faixa etária de ocorrência de intoxicação vai dos 20 aos 39 anos (em torno de 12%) com motivo socio-cultural envolvido
- A população idosa (acima de 60 anos), caracterizada pela prática da polifarmácia, apresentou uma ocorrência de intoxicação em torno de 5%



UNISÃO MIGUEL

## Atividade



### Seminário

Equipe 03 Alunos

#### Temas:

Equipe 01 Imunotoxicologia (Barbara, Rossana, Renata, Isabelle);

Equipe 02 Respostas Tóxicas do Sangue (Mariane, Karol, João, Debora);

Equipe 03 Respostas Tóxicas dos Rins (Beatriz, Joana, Sara, Matheus);

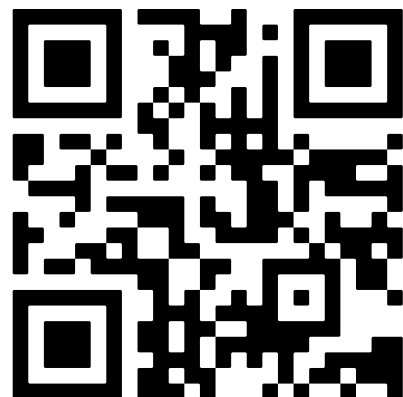
Equipe 04 Respostas Tóxicas do Sistema Respiratório (Julia, Gabriel);

## REFERÊNCIAS

- MOREAU, Regina Lúcia de Moraes. **Ciências Farmacêuticas - Toxicologia Analítica**. 2ª edição. Rio de Janeiro, 2015.
- MARCÃO, Renato. **Tóxicos**. 11ª edição. São Paulo, 2016.
- KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange)**. 2ª edição. Porto Alegre, 2012.

DOWNLOAD DO  
CONTEÚDO DA AULA

<https://yurialb.github.io>



# CONTATOS



E-mail: [yuri.albuquerque@outlook.com](mailto:yuri.albuquerque@outlook.com)

