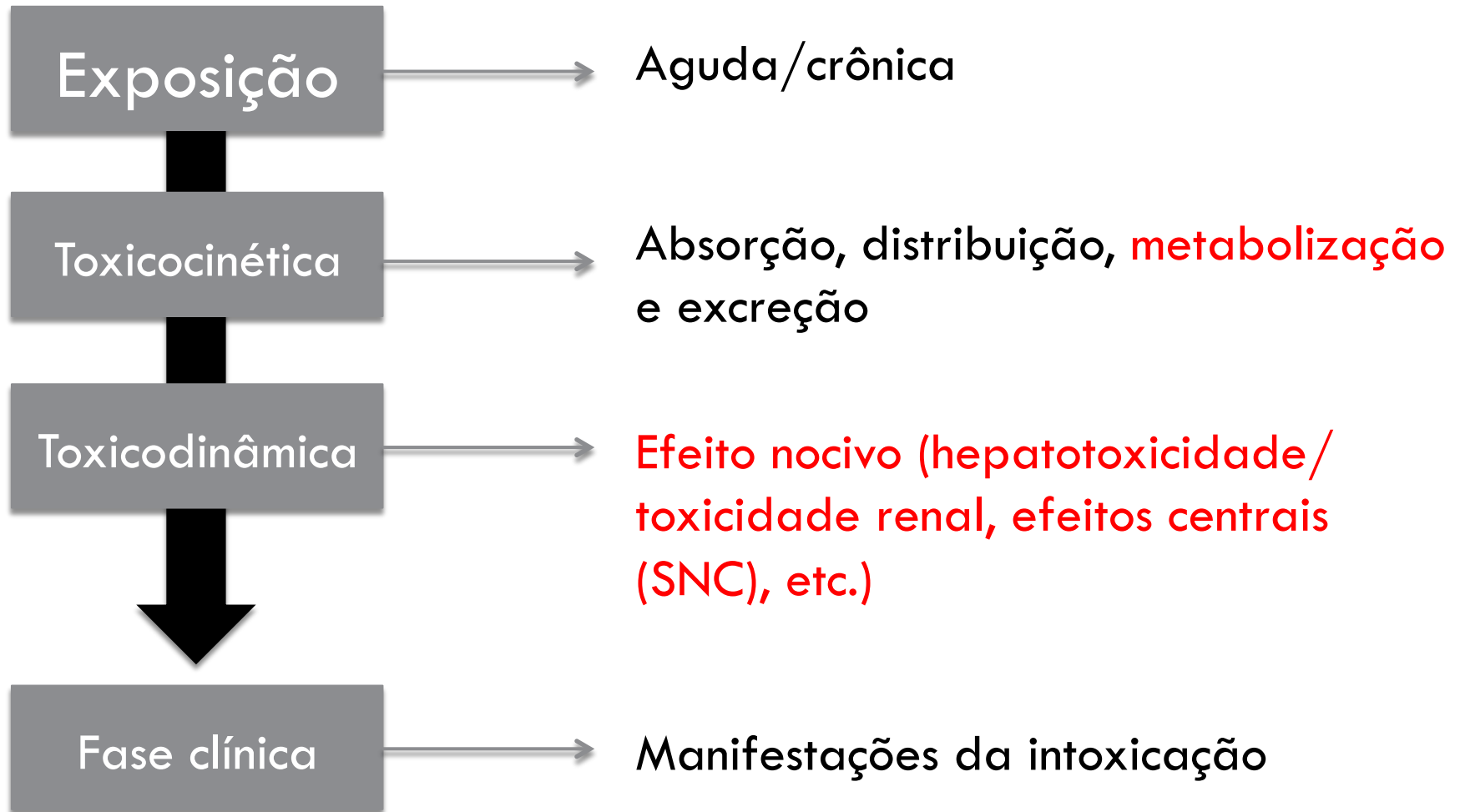


TOXICOLOGIA: ANALGÉSICOS E ANESTÉSICOS

Prof. Dr. José Roberto Santin
Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI

Princípios da toxicologia



Princípios de toxicologia

INTOXICAÇÃO: conjunto de sinais (síndrome) decorrente dos efeitos nocivos de um agente tóxico.

Importante! deve-se considerar simultaneamente:

- dose e concentração do agente tóxico
- via de administração
- tempo e frequência de exposição



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
DIRETORIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Casos de intoxicação CIATox - SC

CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA – CIT/SC

Tabela 1 - Número de atendimentos, por grupo de Agentes, registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina no ano de 2015.

Grupo de Agentes	Atendimentos		Informação	Total
	Humanos	Animais		
Animais Peçonhentos/Venenosos	3094	16	221	3331
Aranhas	1655	1	78	1734
Insetos	593	1	60	654
Serpentes	549	14	31	594
Escorpiões	177		46	223
Outros	75		4	79
Animais Aquáticos	45		2	47
Medicamentos	3039	5	31	3075
Diagnóstico Diferencial/Outros	2004	15	19	2038
Agrotóxicos	586	24	16	626
Produtos Químicos Residenciais ou Industriais	501	5	16	522
Produtos Químicos Domissanitários	444		1	445
Animais Não Peçonhentos/Não Venenosos	318	2	63	383
Associação de Grupos	360	1	14	375
Drogas de Abuso	240		4	244
Raticidas	207	8		215
Plantas e Fungos	129	3	5	137
Inseticidas de Uso Doméstico	118	8	1	127
Informações fornecidas pelo CIT			109	109
Produtos de Uso Veterinário	86	8	1	95
Cosméticos e Higiene Pessoal	87	1	2	90
Alimentos	14		3	17
Metais	2		1	3
Total	11229	96	507	11832

2080 Feminino
958 Masculino
1874 tentativas de
suicídio
660 acidental
18 óbitos
136 manifestações
clínicas graves

Medicamentos

Fármacos frequentemente envolvidos em intoxicações:

→ **Anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos** → efeitos no TGI, cardiovascular, hematológico, renal, equilíbrio hidroeletrolítico, fígado, psiquiátricos.

Derivados do ácido Salicílico – AAS,

Derivados do p-aminofenol – Paracetamol

Derivados pirazolidínicos – Dipirona, fenilbutazona

Derivados do ácido indolacético - Indometacina

Derivados do ácido antranílico – Ácido mefenâmico

Derivados de ácidos arilalcanoicos – Diclofenaco

Derivados da benzotiazina – Piroxicam, Meloxicam

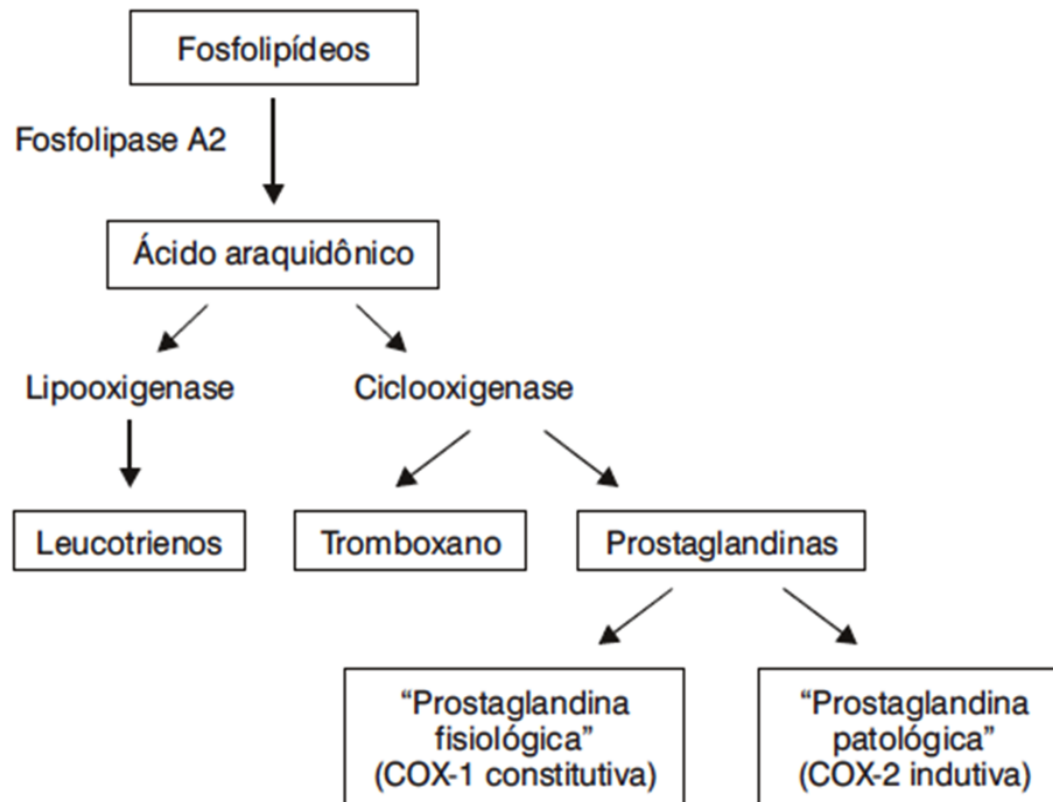
Derivados da sulfonanilida – Nimesulida

Coxibes – Celecoxibe

Tratamento da gota – Colchicina, Alopurinol.

Salicilatos

→ **Propiedades:** analgésica, antitérmica, anti-inflamatória, antiagregante plaquetária



Toxicocinética

→ **Administração oral**

Absorção parte superior do ID

Pico de concentração plasmática é atingido cerca de 0,5 a 2h

Cerca de 80 a 90% de LPP especialmente albumina.

→ **Hipoalbuminemia:** aumento do fármaco livre

→ **Interação com penicilina e fenitoína** – competição por sítios de ligação a albumina ocorre aumento do fármaco livre = intoxicação

→ **Principal via de excreção urinária** – dependente do **pH** e da **dose**

Ácido salicílico livre (10%)

Ácido salicíúrico (75%)

Salicilglucoronato fenólico (10%)

Salicilglucoronato acílico (5%)

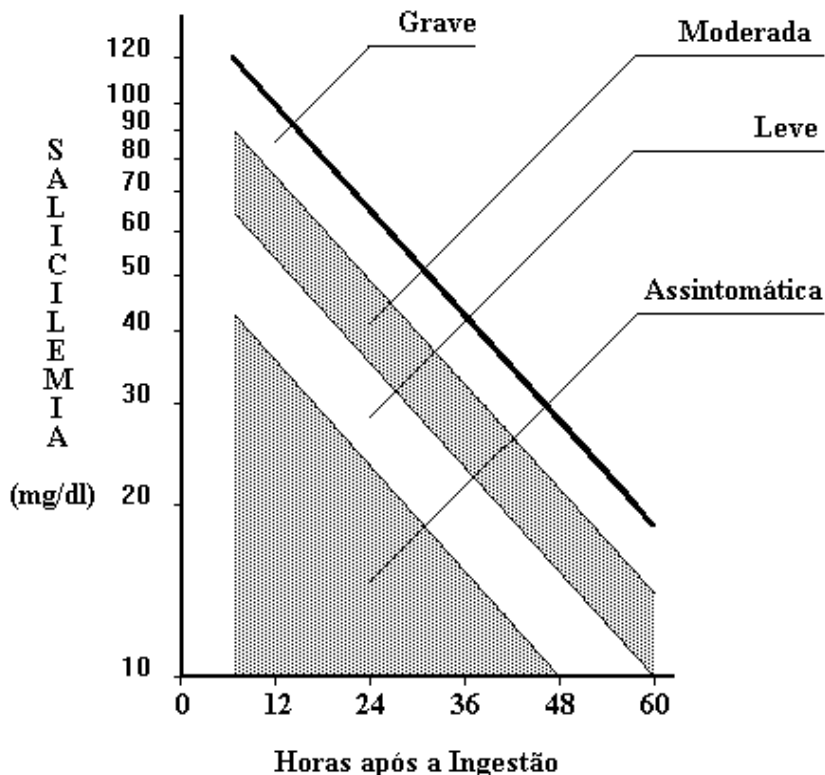
Ácido gentísico e ácido gentisúrico (<1%)

pH = 8 → 80% de salicilato livre
em urina alcalina

pH = 4 → 10% em urina ácida

SALICILATOS

Nomograma de Done



Ex: Estabelecer a correlação entre a concentração de salicilato no soro e o tempo.

Tempo após ingestão (h)	Conc. sérica (mg%)	Toxicidade
12	25	Assintomático
24	25	Branda
36	25	Moderada

Intoxicação aguda (25 – 35 mg%)
Salicilismo Crônico (10 – 15 mg%)

SALICILATOS

Doses tóxicas

Quantidade ingerida da substância

Concentração sérica/plasmática

- Doses fatais variam de acordo com a preparação dos salicilatos.
- Descrição de óbito em adultos: 10 a 30 g de salicilato de sódio ou AAS.

Há relatos de intoxicação por doses maiores porém sem óbito.

Dose	Toxicidade
30-50 mg/dL	Leve
50-70 mg/dL	Moderada
Acima de 70 mg/dL	Grave

mg % : número de miligramas de um constituinte (soluto) em 100 mL da preparação (solução).

SALICILATOS

Ingestão aguda

→ O vômito ocorre logo após a ingestão, seguido por hiperpneia, tinido e letargia. Alcalose respiratória e acidose metabólica.

→ Intoxicação grave: coma, convulsão, hipoglicemia, hipertermia e edema pulmonar.

A morte geralmente ocorre por acentuada depressão do SNC e está relacionada à paralisia respiratória central ou colapso cardiovascular.

Intoxicação crônica

→ As vítimas normalmente são idosos → recebendo salicilatos terapeuticamente.

→ Apresentação inespecífica: confusão, desidratação, acidose metabólica.

Diagnóstico negligenciado: a apresentação pode ser entendida como casos de sepse, pneumonia ou gastroenterite.

SALICILATOS

Mecanismo de toxicidade

→ **Estímulo central do centro respiratório:** Hiperventilação, alcalose respiratória. Consequências secundárias da hiperventilação incluem desidratação e acidose metabólica compensada.

→ **Efeitos intracelulares:** Desacoplamento da fosforilação oxidativa e interrupção do metabolismo da glicose e ácidos graxos, que contribuem para a acidose metabólica.

→ **Edema cerebral e pulmonar:** o mecanismo não é conhecido, porém pode estar relacionado com uma alteração da integridade capilar.

→ **Morte:** geralmente ocorre por acentuada depressão do SNC e está relacionada à paralisia respiratória central ou colapso cardiovascular.

SALICILATOS

Tratamento

- **Não existem antídotos** específicos para intoxicação por salicilatos.
- **Carvão ativado**: administração de CA se as condições forem apropriadas. Ingestão de altas doses de salicilatos (30 a 60 g) serão necessárias doses de CA também altas (300 a 600 g), administrado em várias doses de 25 a 50g em intervalos de 3 a 5 horas.
- **A irrigação intestinal total**: é recomendada para auxiliar na movimentação dos comprimidos e do CA pelo TGI.
- **Alcalinização da urina**: administração de Bicarbonato de sódio. Prevenção da acidemia e eliminação dos salicilatos pelos rins.

PARACETAMOL

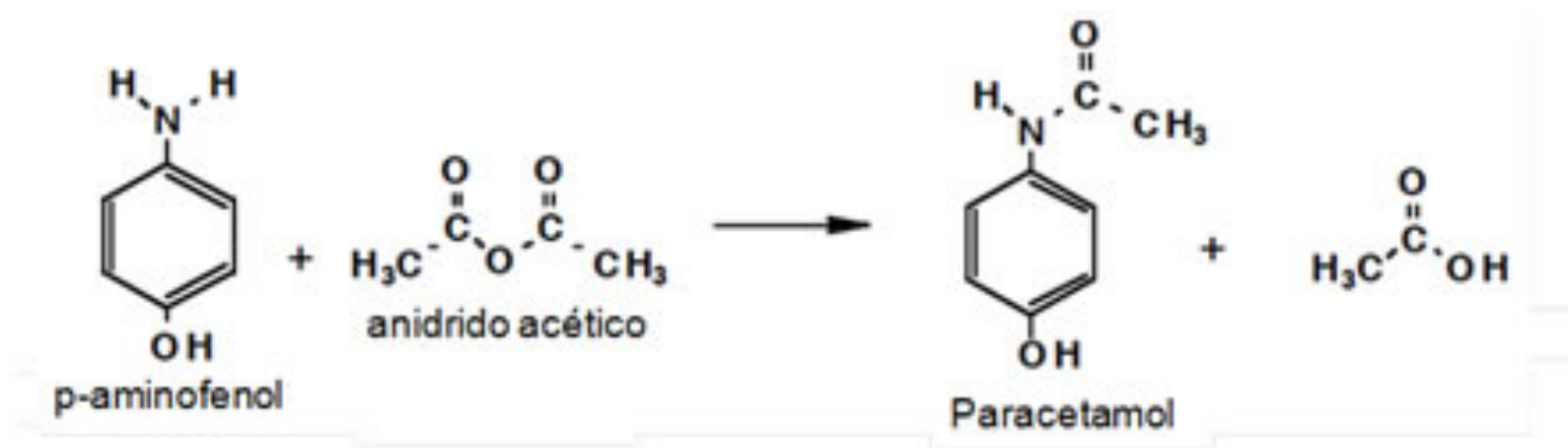
Histórico

1893 – VON MERING: Primeira descrição como analgésico e antipirético

1940 – BRODIE E AXELROD: Confirmação das propriedades farmacológicas

1950 – Universalmente empregado como analgésico / antipirético

1966 – Primeira descrição de intoxicação aguda



N-acetil-p-aminofenol; paracetamol ou acetaminofeno

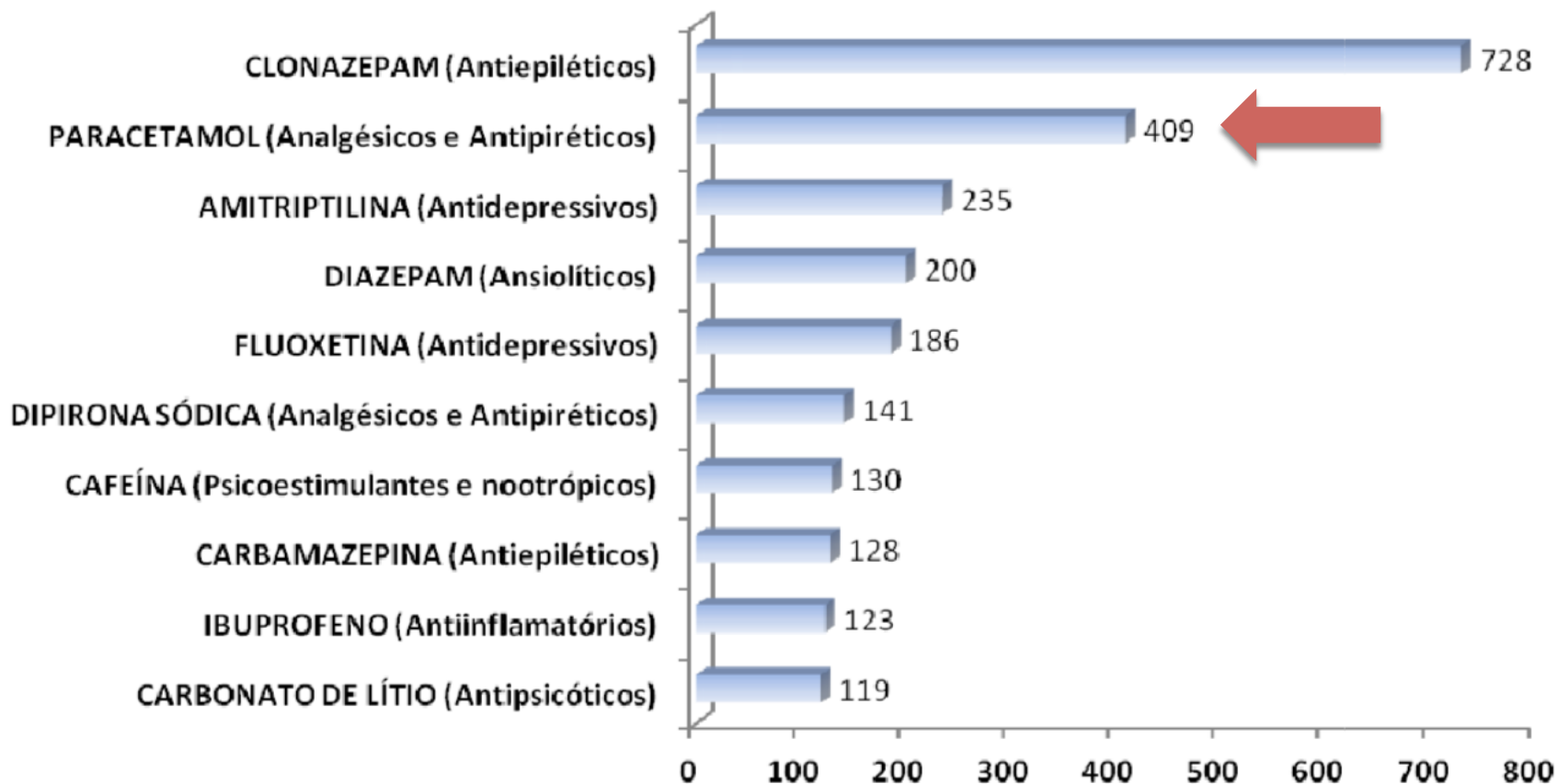
Paracetamol

- Um dos analgésicos e antipiréticos orais mais utilizados na clínica (**AAS/Sd. Reye**)
- Apresenta excelente perfil de segurança quando administrado em doses terapêuticas adequadas
- Porém, **hepatotoxicidade** pode ocorrer após uma sobredosagem ou quando utilizada em populações de risco

“Nos Estados Unidos, a toxicidade do acetaminofeno substituiu a hepatite viral como a causa mais comum de insuficiência hepática aguda”

CIATox – relatório 2015

Figura 12: Medicamentos mais frequentes envolvidos nas exposições humanas. CIATox/SC, 2015.



Hepatotoxicidade

- Doses que acarretam em toxicidade aguda/crônica
- Adultos: 7.5 a 10g (recomendado não ultrapassar 4g/dia)
- Crianças (1-6 anos) 150 a 200 mg/kg (recomendado não ultrapassar 50 – 75 mg/kg)

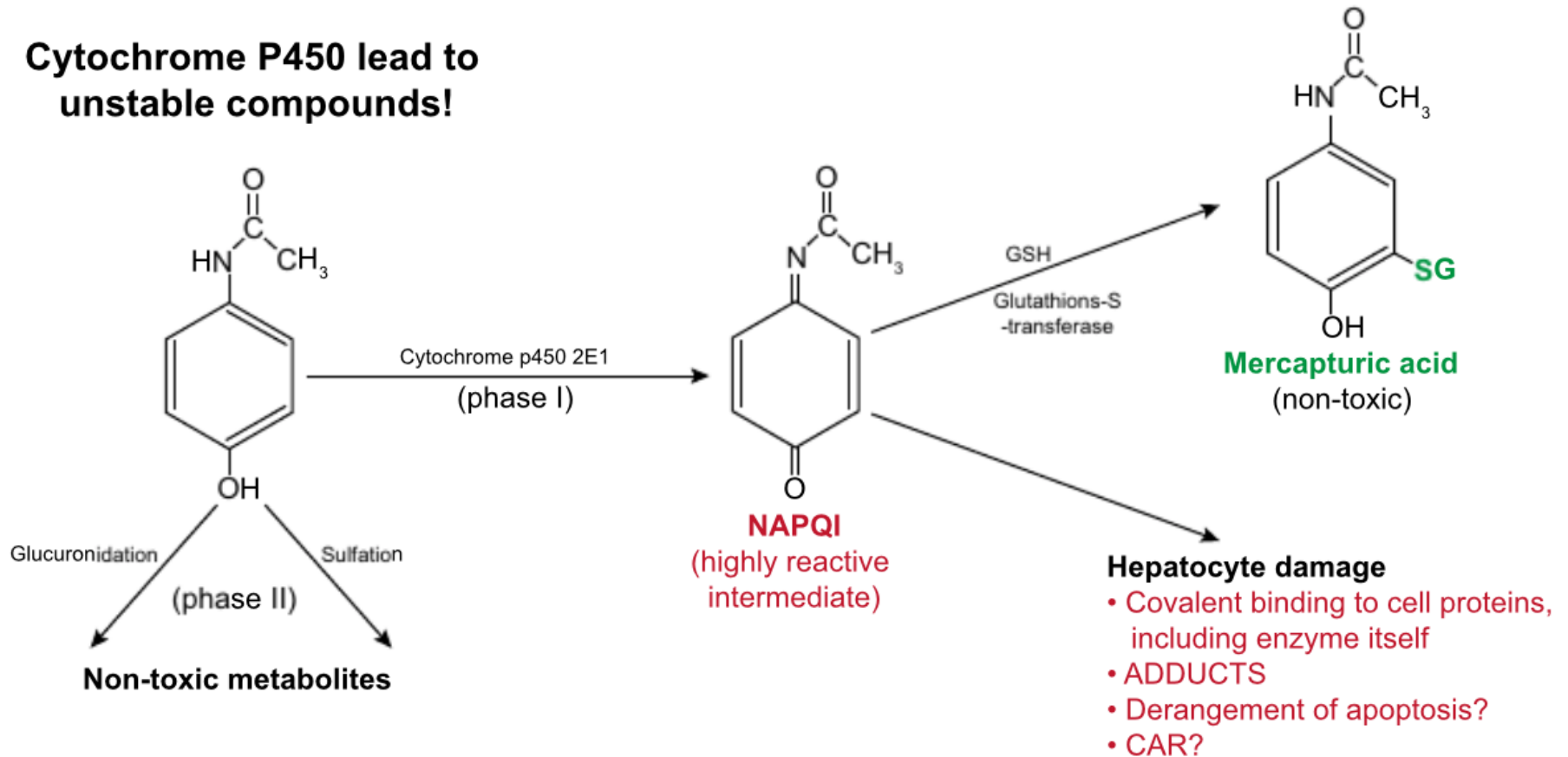
PARACETAMOL

Mecanismo de toxicidade

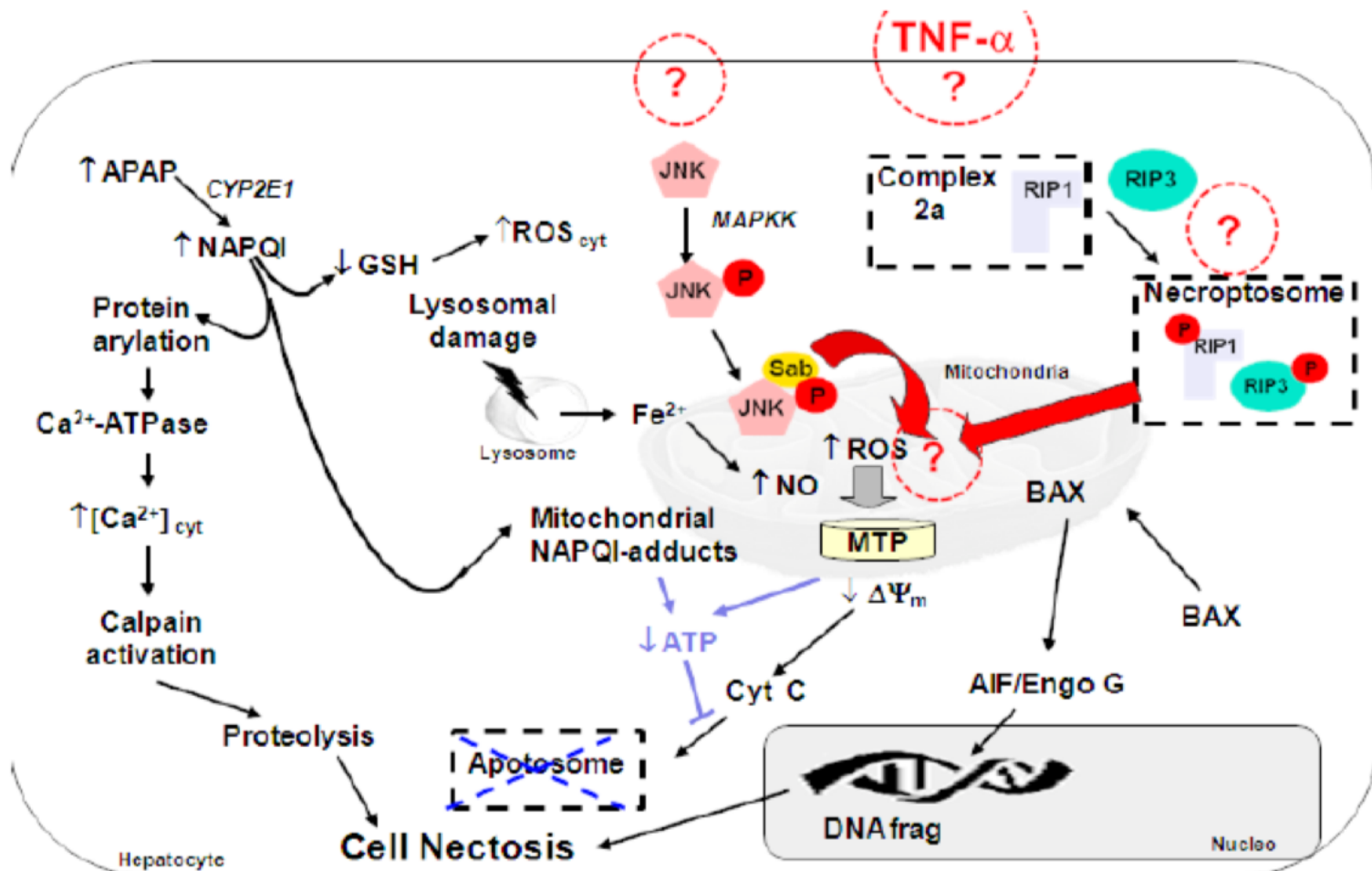
- O subproduto obtido através do sistema P450 oxidase é hepatotóxico (**N-acetil-benzoquinoneimina - NAPQI**);
- **NAPQI** reage com os grupamentos **–SH** da glutathiona (**GSH**), produzindo o ácidomercaptúrico-cisteína;
- Em **superdosagem**, a produção do **NAPQI** excede a capacidade de conjugação com GSH (70%) e o **NAPQI** reage diretamente com as macromoléculas hepáticas, as proteínas tiólicas (PSH) (ligação covalente);
- Oxidação de PSH e tióis não protéicos $\Rightarrow$ peroxidação lipídica e distúrbio da homeostase do íon cálcio intracelular (morte celular);
- O **dano renal** talvez ocorra pelo mesmo mecanismo.

Hepatotoxicidade

Cytochrome P450 lead to unstable compounds!



Hepatotoxicidade



Hepatotoxicidade

- É ainda de salientar que o **metabolismo** do paracetamol **varia consoante a idade**.
- Os recém-nascidos e as crianças têm taxas superiores de Sulfatação em relação aos adultos, taxas inferiores de Glucuronidação e ainda uma imaturidade na isoenzima CYP2E1, responsável pela formação do NAPQI, o que leva a uma menor produção deste metabolito em crianças e consequentemente uma menor probabilidade de desenvolver hepatotoxicidade por excesso de paracetamol no organismo

Hepatotoxicidade

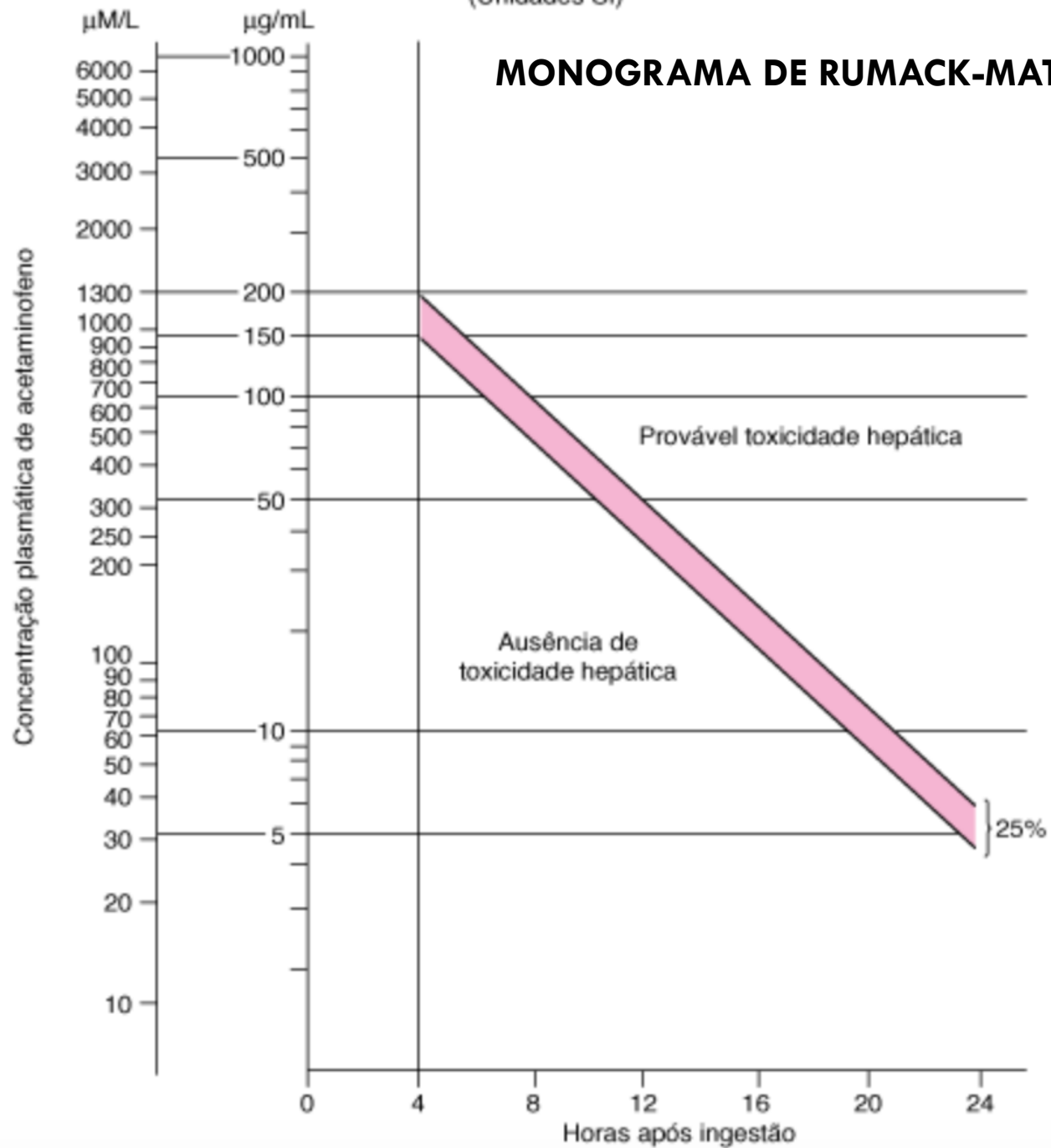
O curso clínico da toxicidade do paracetamol geralmente é dividido em quatro fases
Os achados físicos podem variar, dependendo do grau de hepatotoxicidade

Fase	Tempo após ingestão	Descrição
I	0–24 h	Anorexia, náuseas e vômitos
II	24–72 h	Dor abdominal no quadrante superior direito (comum); AST, ALT e, se a intoxicação for grave, bilirrubina e tempo de protrombina (em geral relatado conforme INR) algumas vezes elevados
III	72–96 h	Vômitos e sintomas de insuficiência hepática; AST, ALT, bilirrubina e pico de INR; às vezes, insuficiência renal e pancreatite
IV	> 5 dias	Resolução da hepatotoxicidade ou progressão para insuficiência de múltiplos órgãos (às vezes fatal)

Pequenos aumentos das transaminases (p. ex., até 2 ou 3 vezes o limite normal superior) podem ocorrer em adultos que tomam doses terapêuticas de acetaminofeno há dias ou semanas.

(Unidades SI)

MONOGRAMA DE RUMACK-MATTHEW



Tratamento

- N-acetilcisteína
- Carvão ativado

Public Health



Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—Isn't it time for APAP to go away?

William M. Lee*

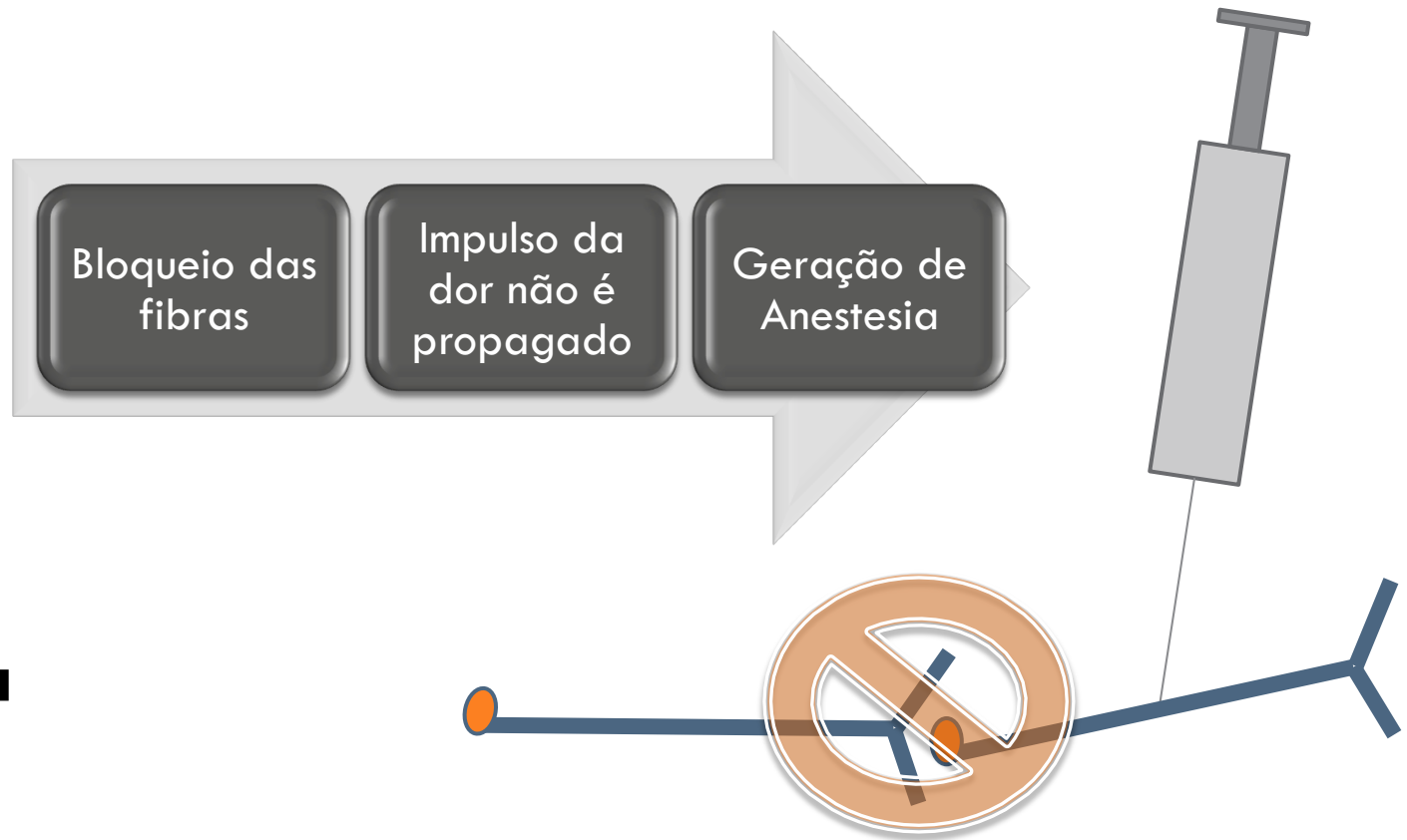
Conclusão

“The most promising strategy would be to find a new analgesic that had the same properties as APAP but without the toxicity”

Anestésicos locais

São fármacos que inibem os processos de excitação e condução do impulso nervoso ao longo dos nervos.

São usados para bloquear a sensação de **DOR** em áreas específicas do organismo



Usos:

- Odontologia
- Medicina

Anestésicos locais

- Fármacos relativamente seguros se administrados na região anatômica correta e em dosagens adequadas
- Reação tóxicas sistêmicas podem ocorrer após doses excessivas

Toxicidade



[Plasmática]

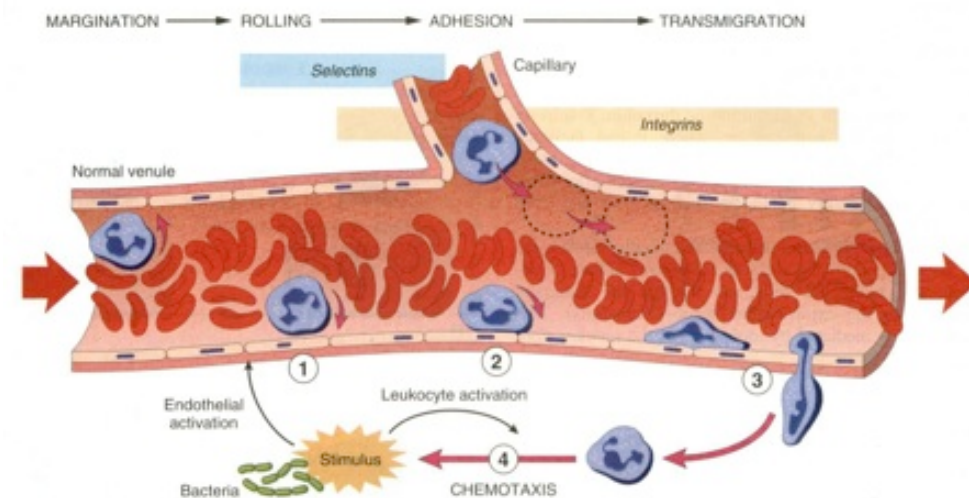
Anestésicos locais

A absorção e atividade anestésica local depende acentuadamente do pH.

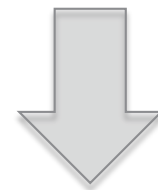
pH alcalino → maior número de moléculas não-ionizadas → maior absorção

pH ácido → maior número de moléculas ionizadas → menor absorção

Tecidos inflamados → ambiente ácido → levemente resistentes aos agentes anestésicos



Necessita de uma dose maior para se obter o efeito



toxicidade

Anestésicos locais

- Toxicidade envolve principalmente:
- Sistema nervoso central e cardiovascular
 - ▣ SNC mais sensível (BHE)
 - ▣ Absorção sistêmica depende da vascularização do tecido
 - ▣ Epinefrina → diminuir risco!

Anestésicos locais

□ Sinais e sintomas

- ▣ Inquietação, vertigem e dificuldade visual
- ▣ Parestesias, gosto metálico, confusão mental, alucinações auditivas e visuais
- ▣ Dificuldade de fala
- ▣ Convulsões
- ▣ Depressão generalizada SNC, hipotensão, apnéia

Toxicidade

- Cardiotoxicidade
 - ▣ Bloqueio de canais de Ca^{2+} (efeito ionotrópico neg)
- Neurotoxicidade
 - ▣ BHE → Inibe neurônios inibitórios (convulsões tônico-clônicas)
 - ▣ BHE → inibição neurônios excitatórios e inibitórios → queda de PA, FC e FR.
- Hematotoxicidade (rara)
 - ▣ Metemoglobinemia aguda → bloqueio do transporte de oxigênio pelos eritrócitos

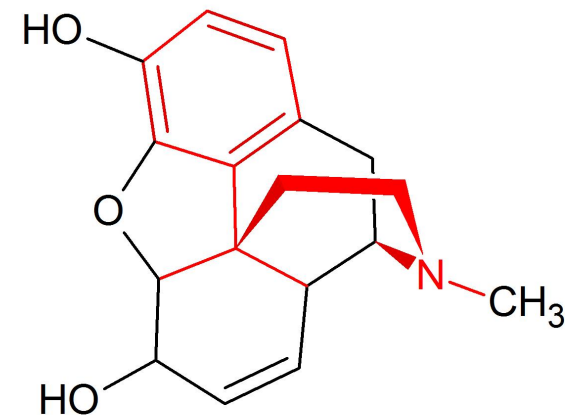
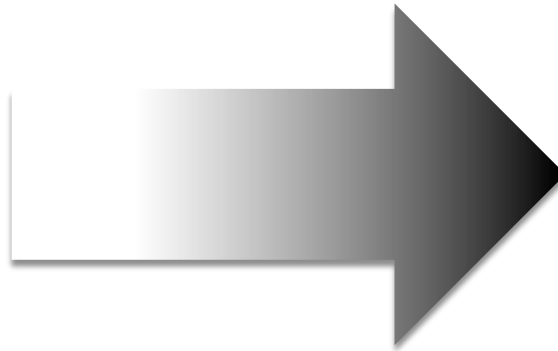
Opioides



Bulbo das flores



Flor da papoula



Morfina

1902

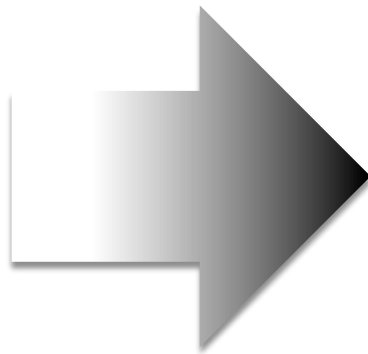
Opioides



Bulbo das flores



Flor da papoula

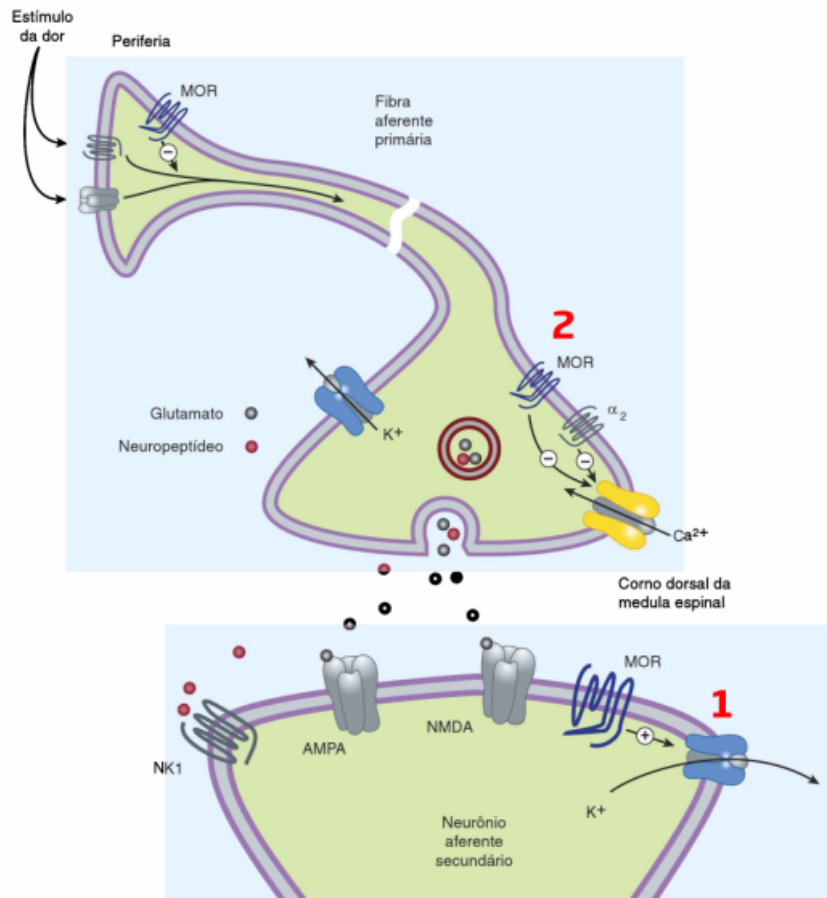


CDC/USA: 33.091
óbitos em 2015

Crescimento no uso!!
1200%

Heroína
Fentanil / carfentanil

Mecanismo de ação



1- Abertura de canais de potássio, impedindo a despolarização da membrana;

2- Bloqueio dos canais de cálcio, íon que participa da liberação de neurotransmissores, como o glutamato e outros neuropeptídeos;

Efeitos adversos



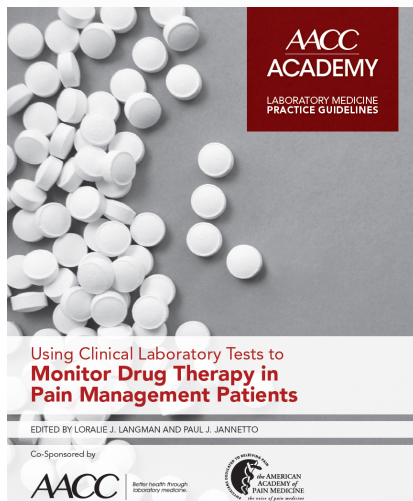
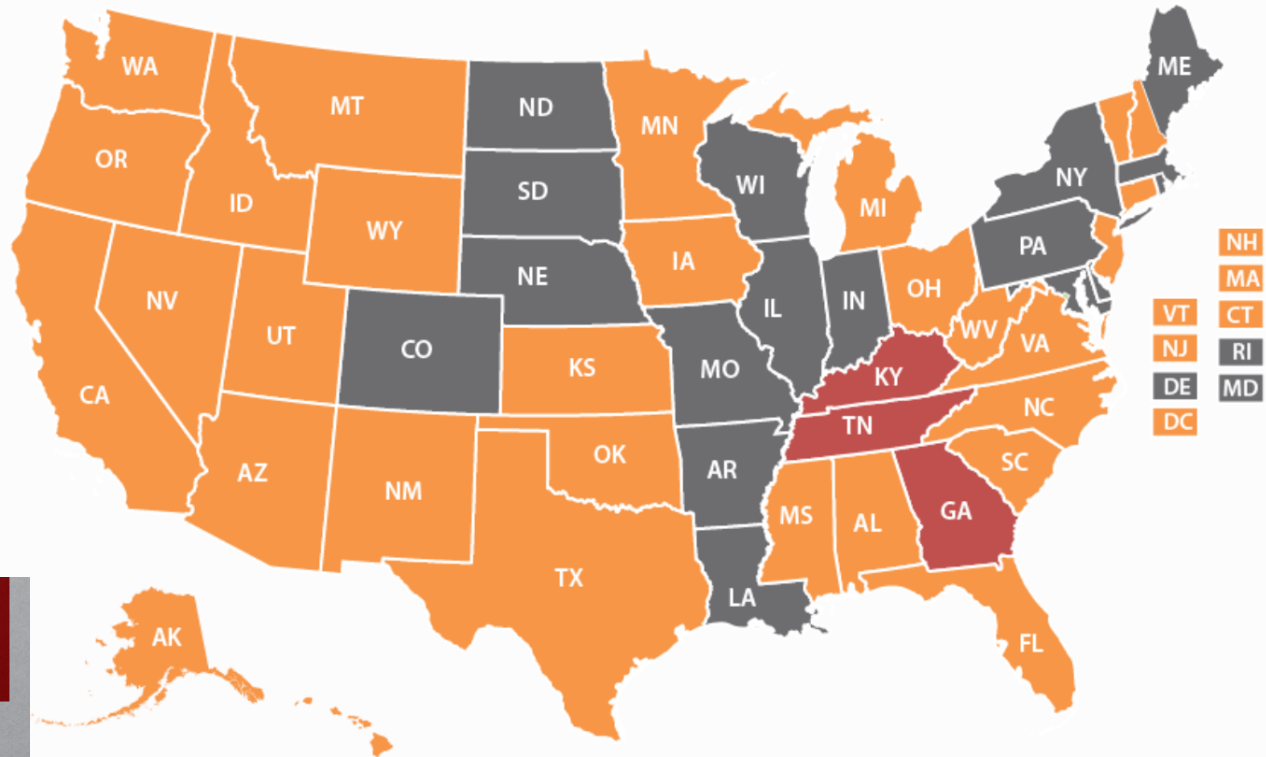
Receptores opioides → SNC
→ controle da respiração
(cessa a vigília para
resposta respiratória)

→ Hipoxia

→ Hipercapnia

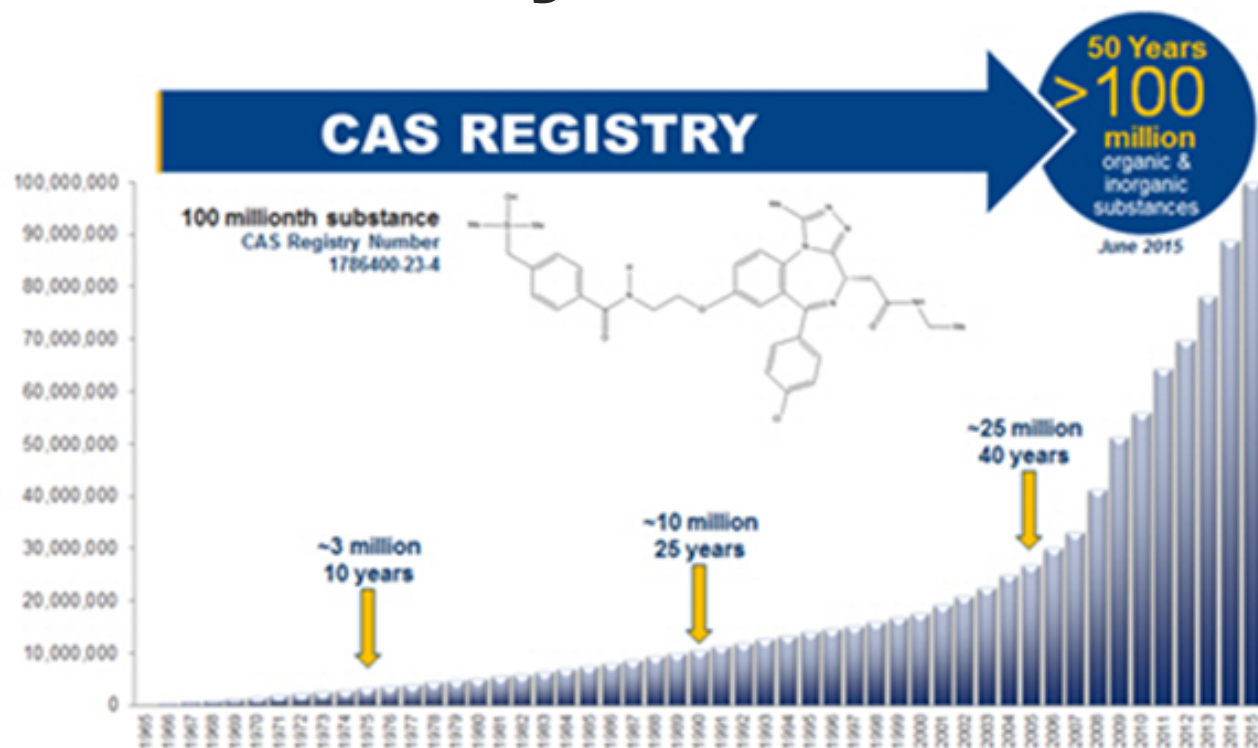
→ **Efeitos no TGI**

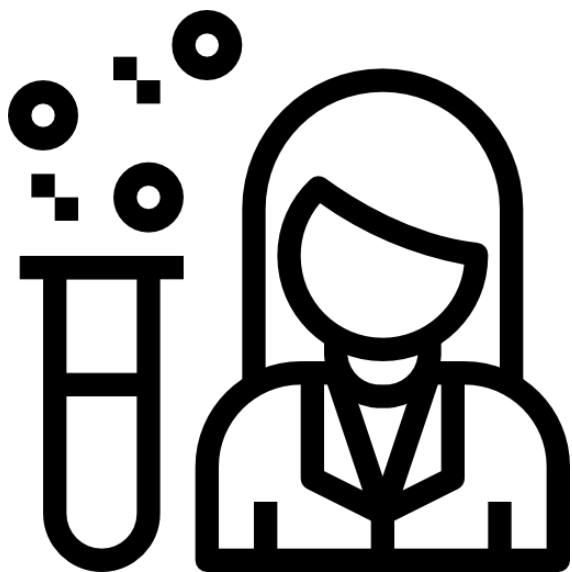
Toxicology Testing for Pain Prescription Monitoring



TOXICOLOGIA XXI: DESAFIOS E INOVAÇÕES

...tudo e toxico
mesmo??.....





..mas afinal, porque é preciso inovar????

Vocês sabem quem sou?

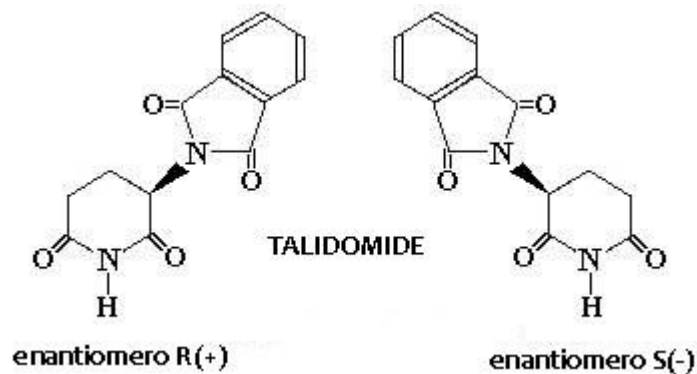
- Sou um dos produtos mais consumidos no mundo
- Sou usado por crianças, adolescentes, adultos e idosos
- Sou um produto seguro para o organismo humano, apesar de que posso ser bastante tóxico para certos animais, como cachorro, gato, porcos e cavalos
- Talvez nunca poderia ter chegado ao mercado consumidor se tivesse sido testado em animais
- Sou uma mistura de ingredientes, mas meu “vilão” é a teobromina, um potente diurético, cardiotoxico e neurotóxico para animais



..mas afinal, porque é preciso inovar????



TALIDOMIDA



TOXICOLOGIA DO SECULO XXI

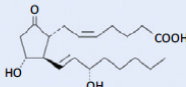
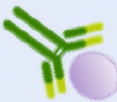
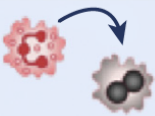
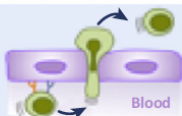
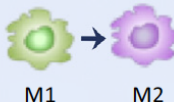
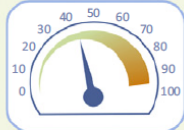


ética

qualidade

econômico

Perspectivas → Novos tratamentos

	Inflammation pharmacology	Resolution pharmacology
Classes	❖ Glucocorticoids ❖ NSAIDs ❖ Biologics ❖ Methotrexate ❖ Colchicine ❖ DMARDs ❖ Cyclosporin ❖ H1 antagonists ❖ Chromones ❖ Lukast drugs	❖ Annexin A1 ❖ Melanocortins ❖ Galectins ❖ Chemerin 15 ❖ Somatostatin ❖ ω-3 derived: resolvins, protectins, maresins ❖ Lipoxin A₄ ❖ Adenosine ❖ Cannabinoids
Actions	Pg synthesis inhibition  Diclofenac Ibuprofen (...)	Increase on phagocytosis efferocytosis  αMSH AnxA1 RvD1
	Cytokine blockade  Infliximab anakinra tocilizumab	Induction of neutrophil apoptosis  LXA₄ CDK inhib. HDACIs
	Inhibition leukocyte migration  Natalizumab	Macrophage phenotype switch  RvD1 AnxA1
MoA	❖ Based on 'inhibition' ❖ Directed actions ❖ Strong inhibition (80–90%) 	❖ Based on 'activation' ❖ Broad actions ❖ Modulation (40–50%) 
Side effects	❖ Immunosuppressive ❖ Resolution toxic ❖ Compensation/tolerance	❖ Unknown

microRNAs



XV TIAFT Latin-American
Regional Meeting



Prof. Dr. José Roberto Santin

Universidade do Vale do Itajaí

E-mail: jrs.santin@univali.br



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Hospital
Baía Sul

