



***Universidade de São Paulo***

***Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto***

***TOXICOLOGIA***

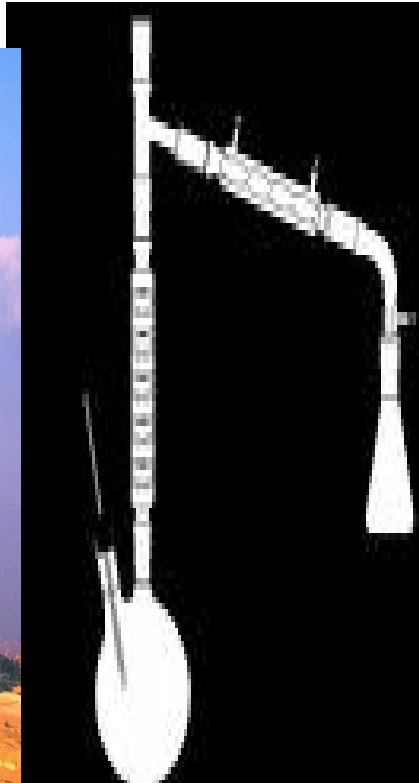
***ETILISMO***

***Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz***

# “FERMENTADOS AOS DESTILADOS”



**EGITO**



**ÁRABES - DESTILAÇÃO**

**WHISKY- “ÁGUA DA VIDA”**

**“Cachaça é dinheiro vivo”**



# **PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA**

Atinge 5-10% da População Mundial

**Cirrose - 50% Câncer da Fígado e Esôfago-35%**

**Síndrome de Abstinência -10% - Morte**


**Violência na Família**

**Problemas Neurológicos- Hospital Psiquiátrico**

- **Violência Sexual , Racismo , Homofobia**
- **Gravidez Indesejável**
- **TERATOGENICO → SAF**
- **SÍFILIS, CLAMÍDIA, AIDS, ZIKA, HPV** 

# ESTADO DE EMBRIAGUÊS

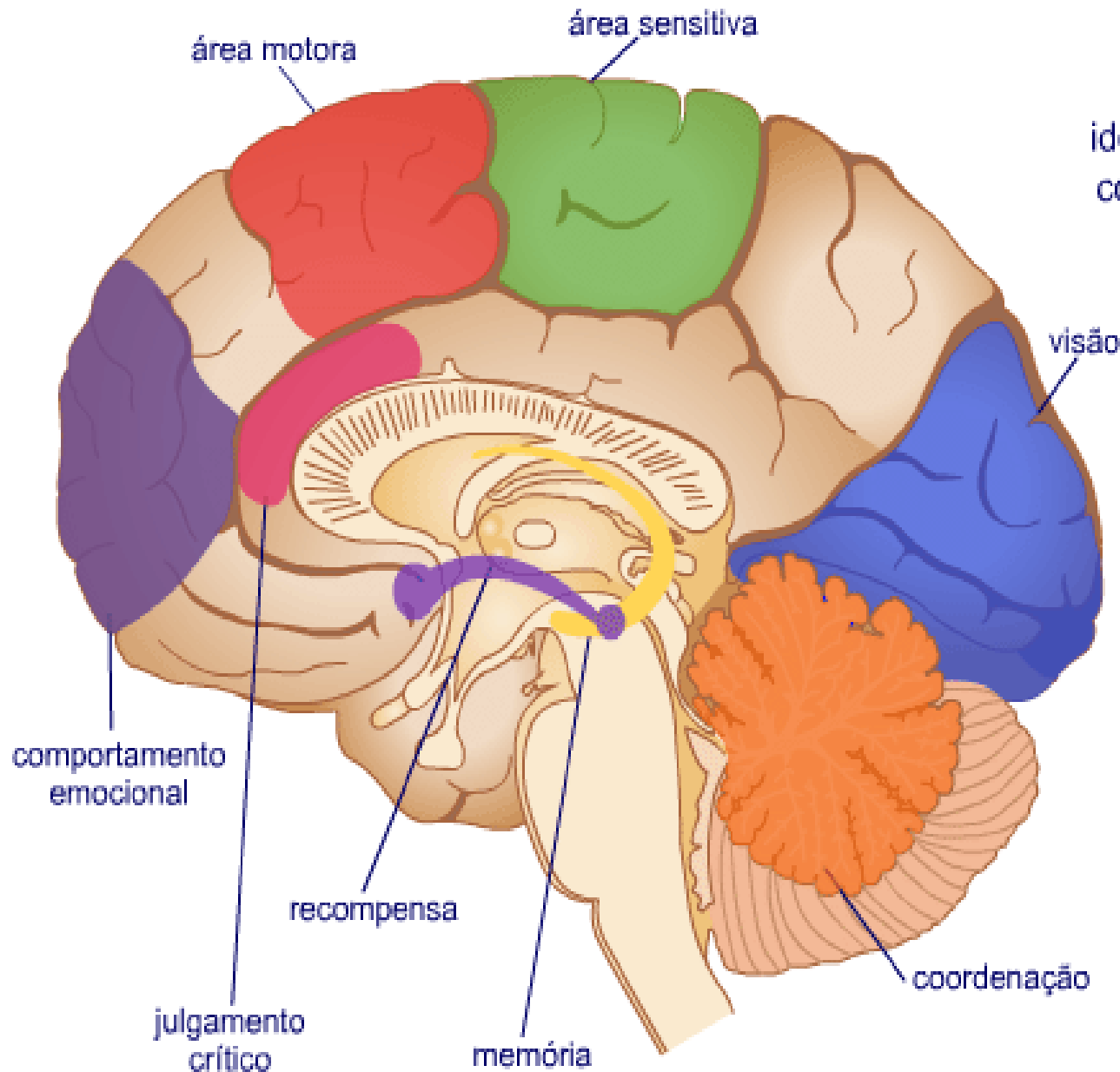




# TOXICODINÂMICA

## ALCOOL

## Circuito de Recompensa Cerebral



No córtex cerebral pode-se identificar áreas relacionadas com a atividade motora, com atividade sensitiva, equilíbrio, julgamento, área visual, memória e aquela relacionada com comportamento emocional (córtex pré-frontal).

# ETANOL

▲ GABA    ▲ INFLUXO de CLORETOS

Reforço negativo ► Alívio das tensões  
ansiedade, dor, medo, sofrimento

Sistema opióide /dopamina

Reforço Positivo

Centro de prazer ► EUFORIA



▼ **GLUTAMATO** ► **Etanol x NMDA**

▼▼ **Na e Ca**

**Hipotálamo - blackouts**

**Lóbulo cerúleo- ▼ atenção e regulação do sono-  
vigília**

**▲ NMDA ► DEMÊNCIA**

▼▼▼ **Canais de Cálcio L x Etanol**

**Célula ▼ excitável**

**Cerebelo- alterações motoras, coordenação da  
marcha, alteração de regulação do  
sono-vigília**

▼▼▼ **Noradrenalina e Acetilcolina**

# Etanol

## Ação sedativa e motora

Ação semelhante a **BARBITÚRICOS e ANESTÉSICOS e BENZODIAZEPÍNICOS**



Membrana Celular x Componente lipídico e Viscosidade

Neurotransmissores, enzimas, canais iônicos



# Tolerância e Dependência ETANOL

- Tolerância Funcional e metabólica
- Síndrome de Abstinência
- Farmacodependência
  - vulnerabilidade - carga genética modula a gravidade da doença
  - Frequência e quantidade de uso, tipo da bebida
  - Expressão da doença - conjunto de fatores









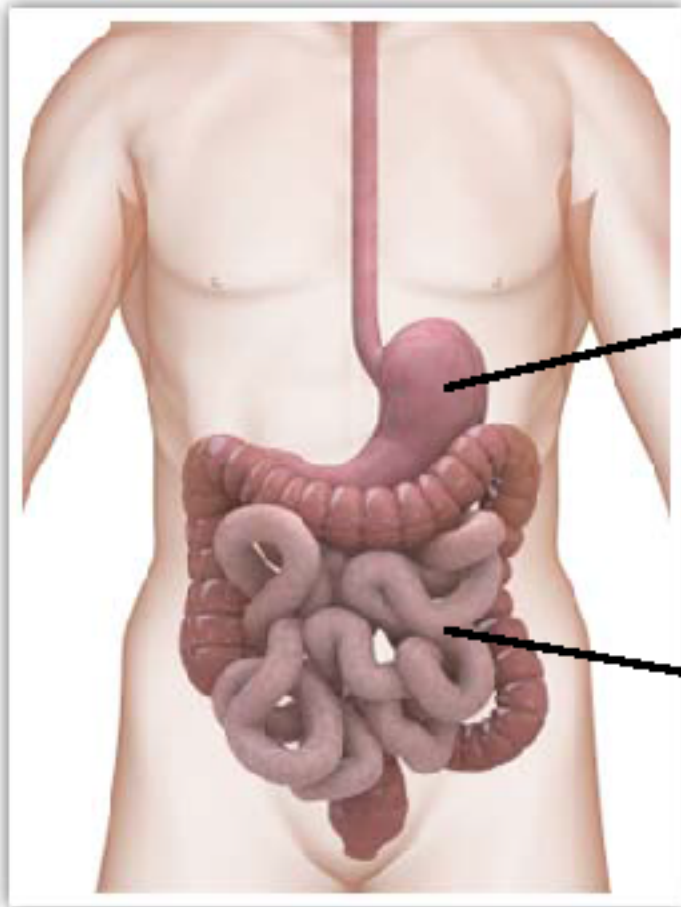
# TOXICOCINÉTICA





# Metabolismo do Etanol

## Absorção



estômago (20%)

intestino delgado (80%)

### **Fatores interferentes:**

- Volume e concentração de etanol
- Presença ou ausência de alimento
- Taxa de esvaziamento gástrico
- Permeabilidade dos tecidos
- Variações individuais

# TOXICOCINÉTICA DO ETANOL

## Absorção

▲ teor alcoólico ▼  
absorção

plenitude de  
estomacal

$t_{\frac{1}{2}} \alpha$  0,33

5,4 h (> em doses altas)

↑  $t_{\max}$  em doses altas

20% no estômago

80% no intestino delgado

## Biodisponibilidade

80%

$V_d$ -0,55l/kg

# TOXICOCINÉTICA DO ETANOL

Biotransformação

ETANOL



ACETALDEÍDO

ADH (90%)

Catalase (10 %)

CYP2E1 (35%)

ACETALDEÍDO

Aldeído

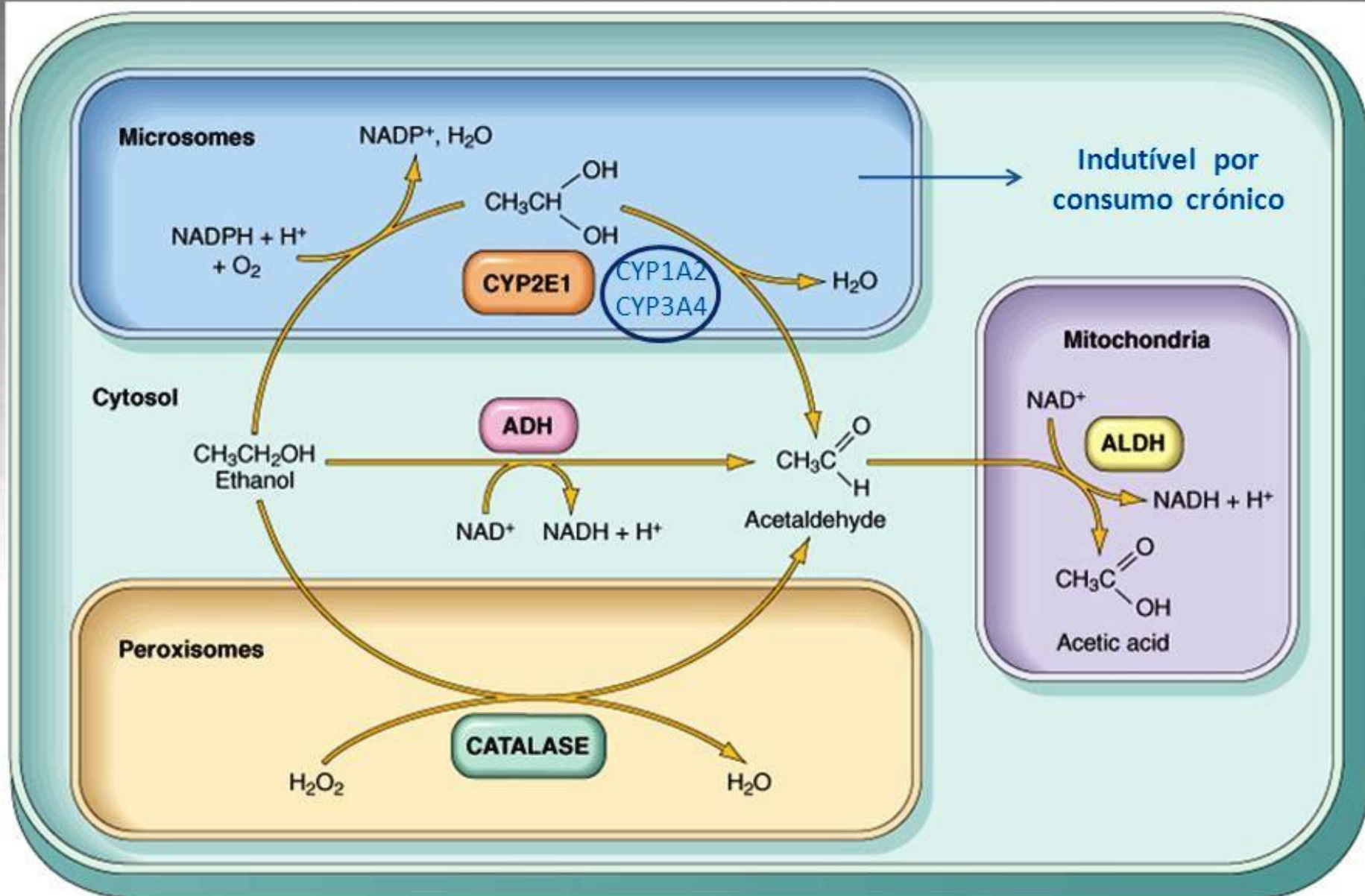


acetato  
acetil Co-A

Desidrogenase

$t_{\frac{1}{2}} = 4-5 \text{ h}$

# Metabolismo do Etanol



# METABOLISMO DO ETANOL HEPÁTICO

Álcool - desidrogenase - ADH

↑ NADH/NAD

- Enzima polimórfica, dependente de Zinco e do Cofator NAD
- Via de biotransformação SATURÁVEL por Depleção de NAD

# TOXICOCINÉTICA DO ETANOL

## DISTRIBUIÇÃO

Hidrossolúvel



70 kg, o volume de distribuição é cerca de 50 litros

SNC , PLACENTA

sangue, rins, pulmões, coração, paredes intestinais, músculos estriados e fígado

$$V_{\max} = 0,12\text{g/h/kg}$$

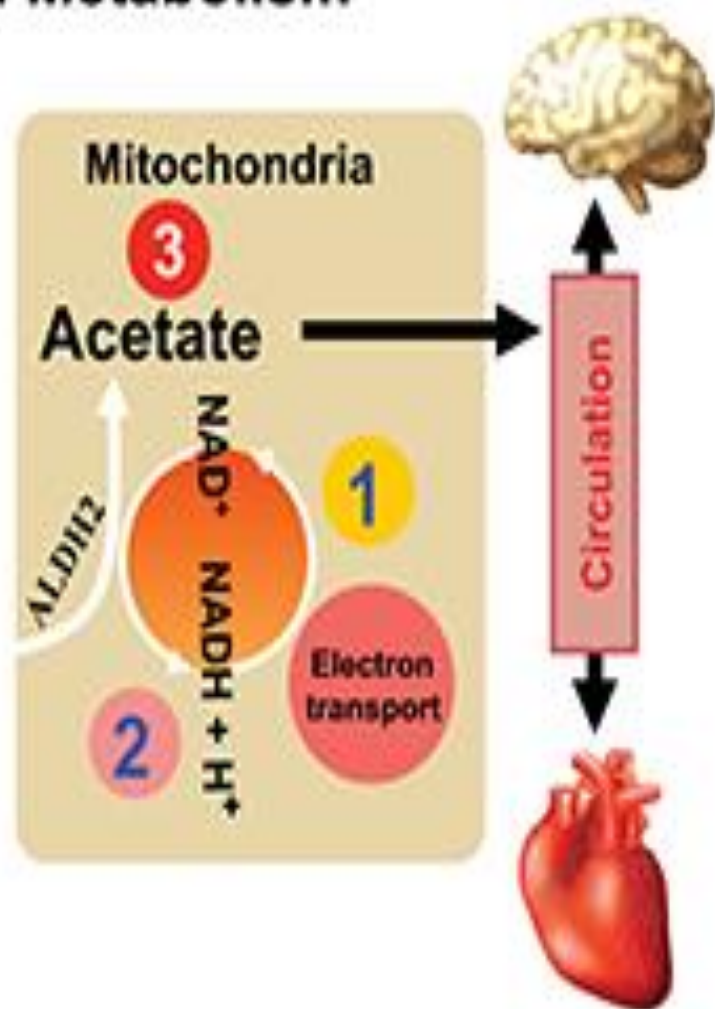
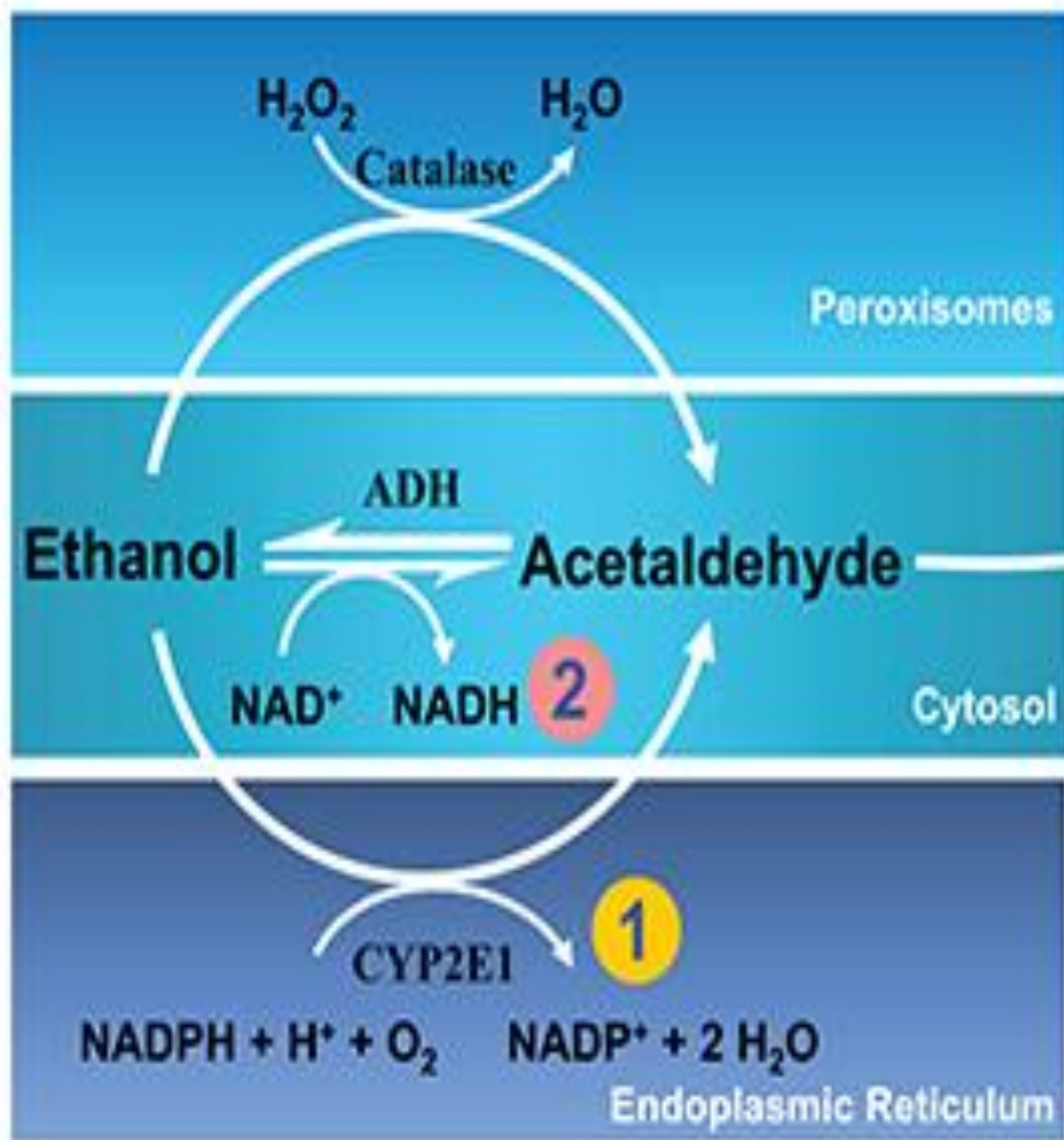
## ELIMINAÇÃO

suor, urina, ar exalado 1%  
sangue : ar = 1ml : 2100 de ar

Bafômetro

LEI DE HENRY

# Oxidative Pathways of Alcohol Metabolism



- 1 ROS
- 2  $NADH/NAD^+$
- 3 Acetate

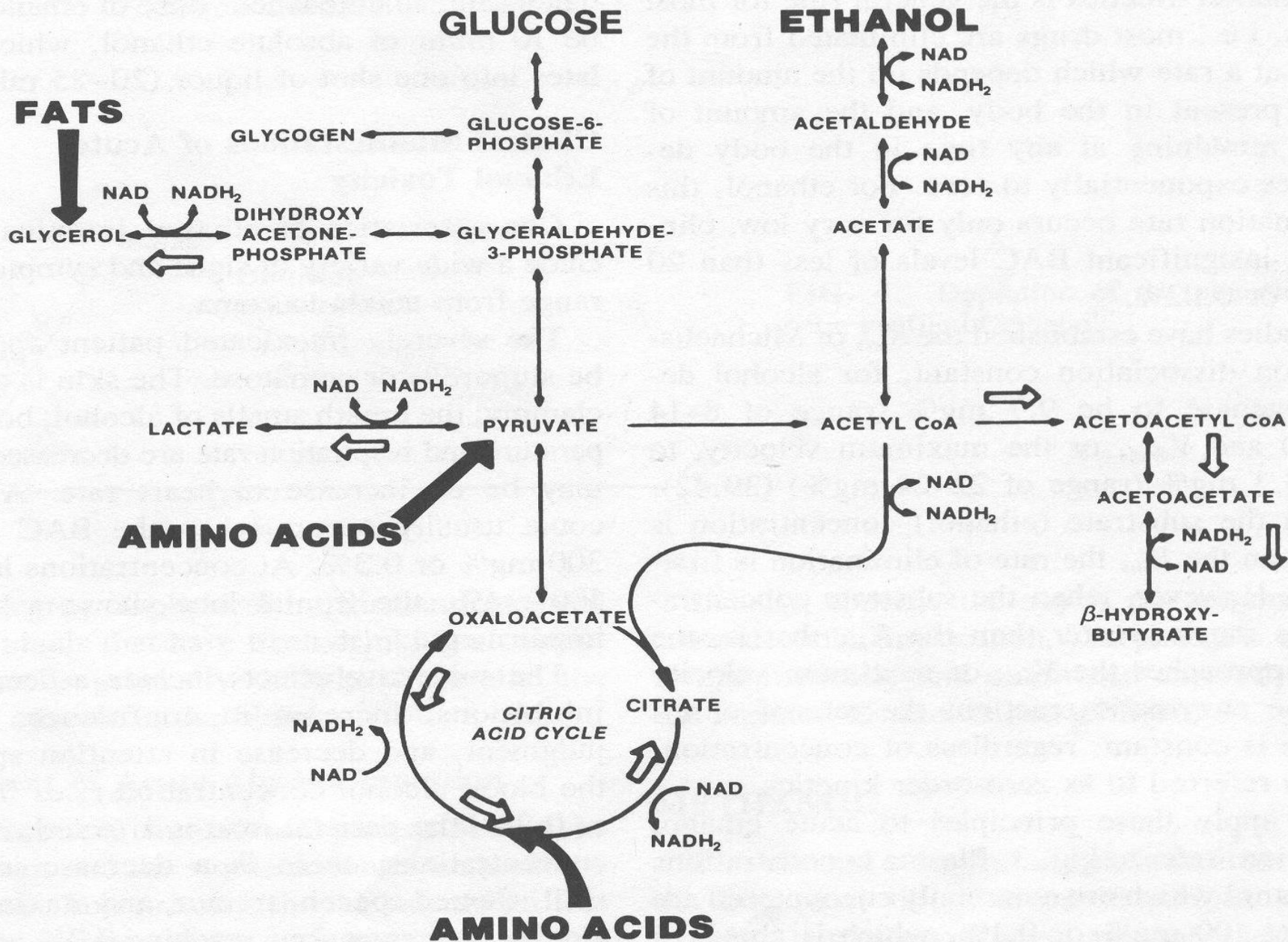
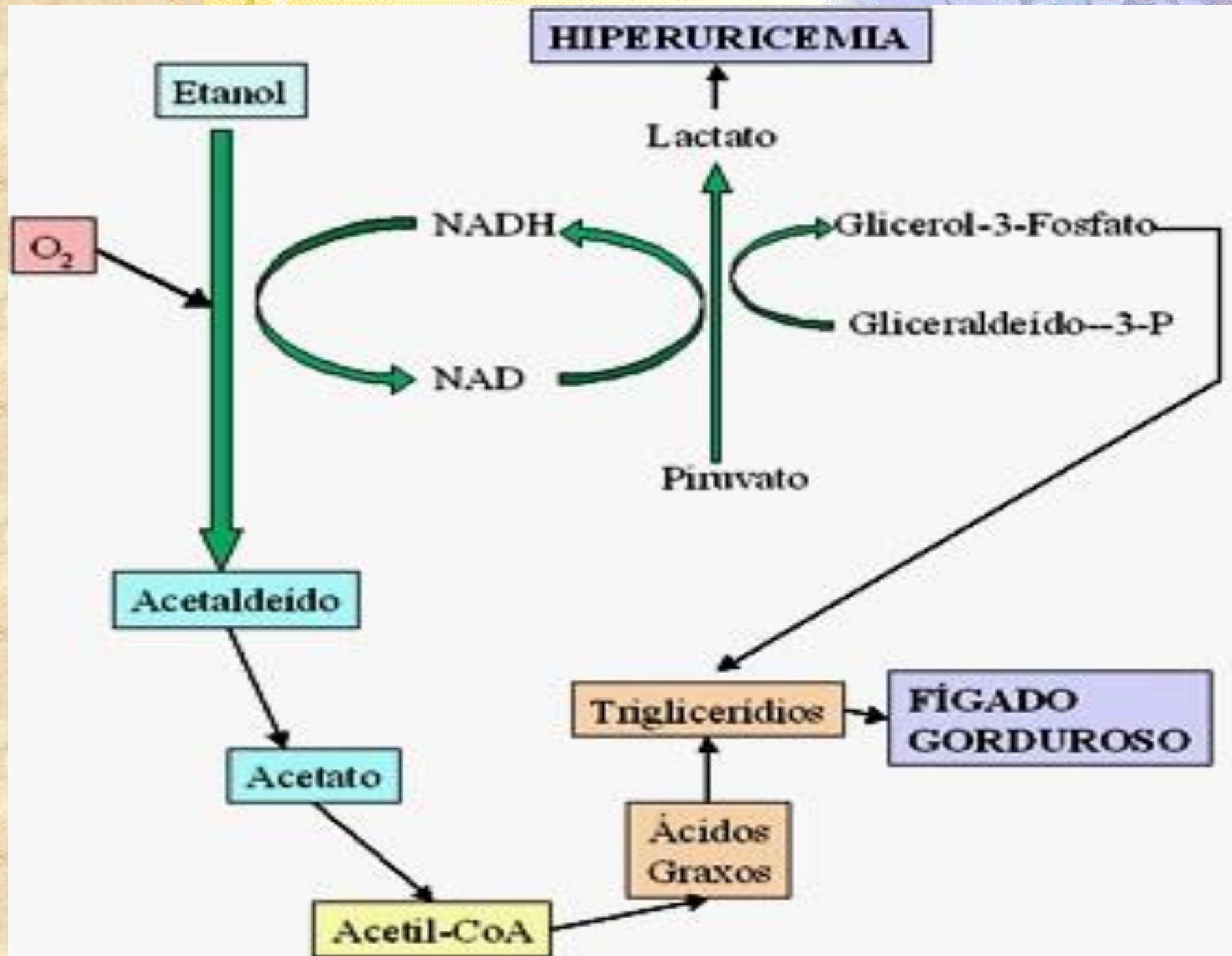


FIG. 2. Effect of alcohol ingestion on gluconeogenesis.





# OXIDAÇÃO DO ETANOL

**Álcool desidrogenase ↑ NADH/NAD**

- **Acetoacidose – hiperlactacidemia e Hiperuricemia**
- **Gota-precipitação de Ac. Úrico nas articulações**
- **Inibição da Gliconeogênese- Hipoglicemia**
- **Esteatose hepática - triglicerídeos**

# PATOGÊNESE GASTRINTESTINAL

## Esteatose Hepática

- ↑ Ácidos graxos
- ↑ Triglicerídeos

Oxidação do Etanol  
pelo fígado

Interação de Etanol  
com hormônios e  
vitaminas

## Hepatite Alcólica

- Balonização dos hepatócitos
- Necrose
- Infiltração polimorfonucleares

Efeitos tóxicos do  
acetaldeído



# PATOGÊNESE GASTRINTESTINAL

## Cirrose

- Depósito de colágeno
- Fibrose
- Desordens no metabolismo do colágeno

Acetaldehyde

lipid hydroperoxides: **LOOH**  
malondialdehyde: **MDA**  
4-hydroxy-2-nonenol: **HNE**  
[fibrotic response  
in other liver cells]

superoxide:  **$O_2^{\cdot-}$**   
hydroxyl radical:  **$OH^{\cdot}$**   
hydrogen peroxide:  **$H_2O_2$**   
other radicals

acetol - - - - -  $\rightarrow$  glucose

ketones

$\omega$ -oxidation  
epoxidation

fatty acids



$NADP^+ + H_2O$

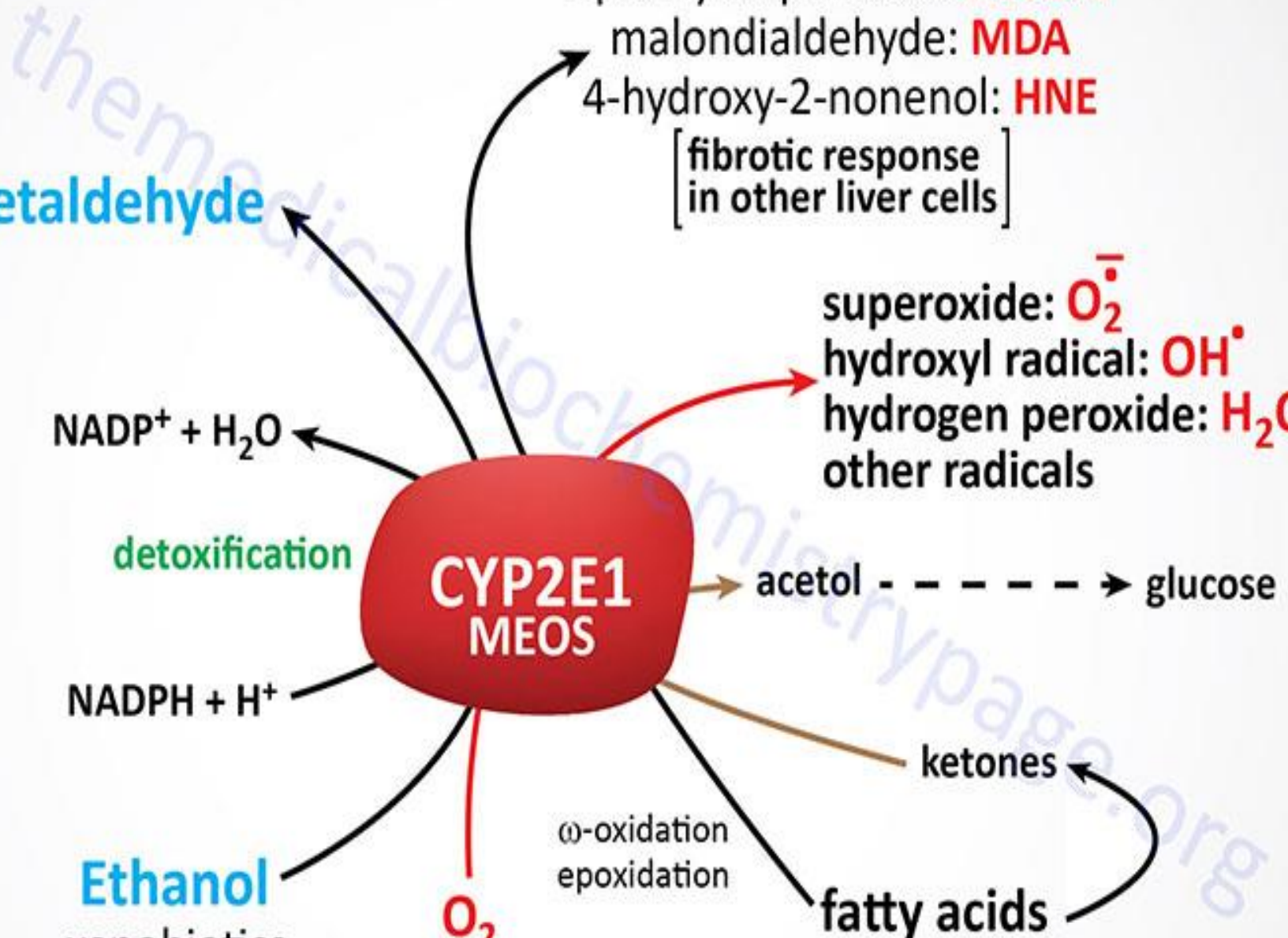
detoxification

$NADPH + H^+$

Ethanol

xenobiotics

$O_2$



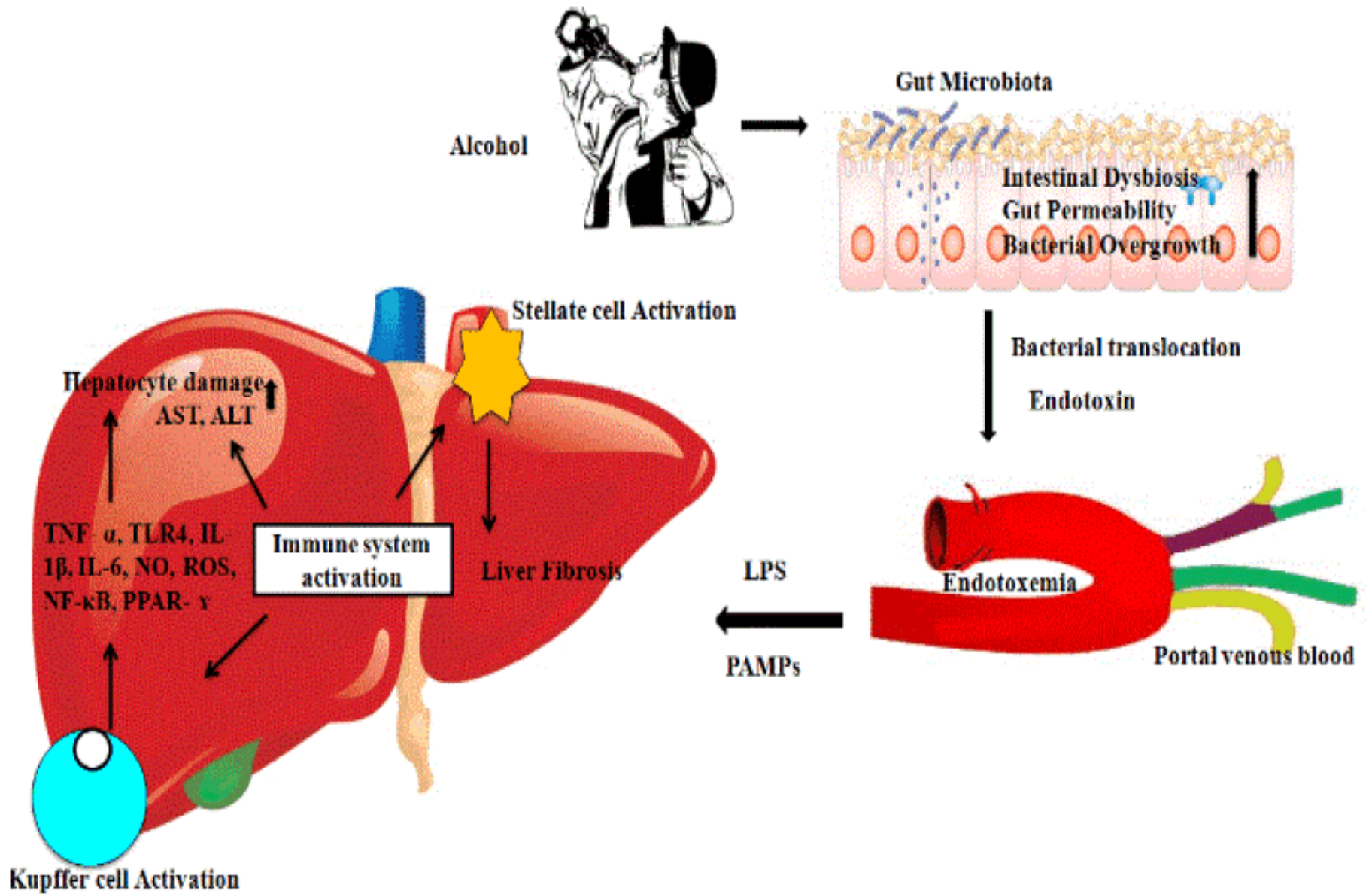


Figure 1: Mechanism of alcoholic liver disease. Ethanol exposure sensitizes Kupffer cells to the activation by lipopolysaccharide (LPS) via toll-like receptor 4 (TLR4). This sensitization enhances the production of various pro-inflammatory mediators, such as tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and ROS that contribute to hepatocyte dysfunction (necrosis or apoptosis) leading to fibrosis/cirrhosis.

# TOXIDADE DO ACETALDEÍDO

Ligação com Grupos  
Sulfidrilas da Cisteína e  
Lisina

↓ **GSH**

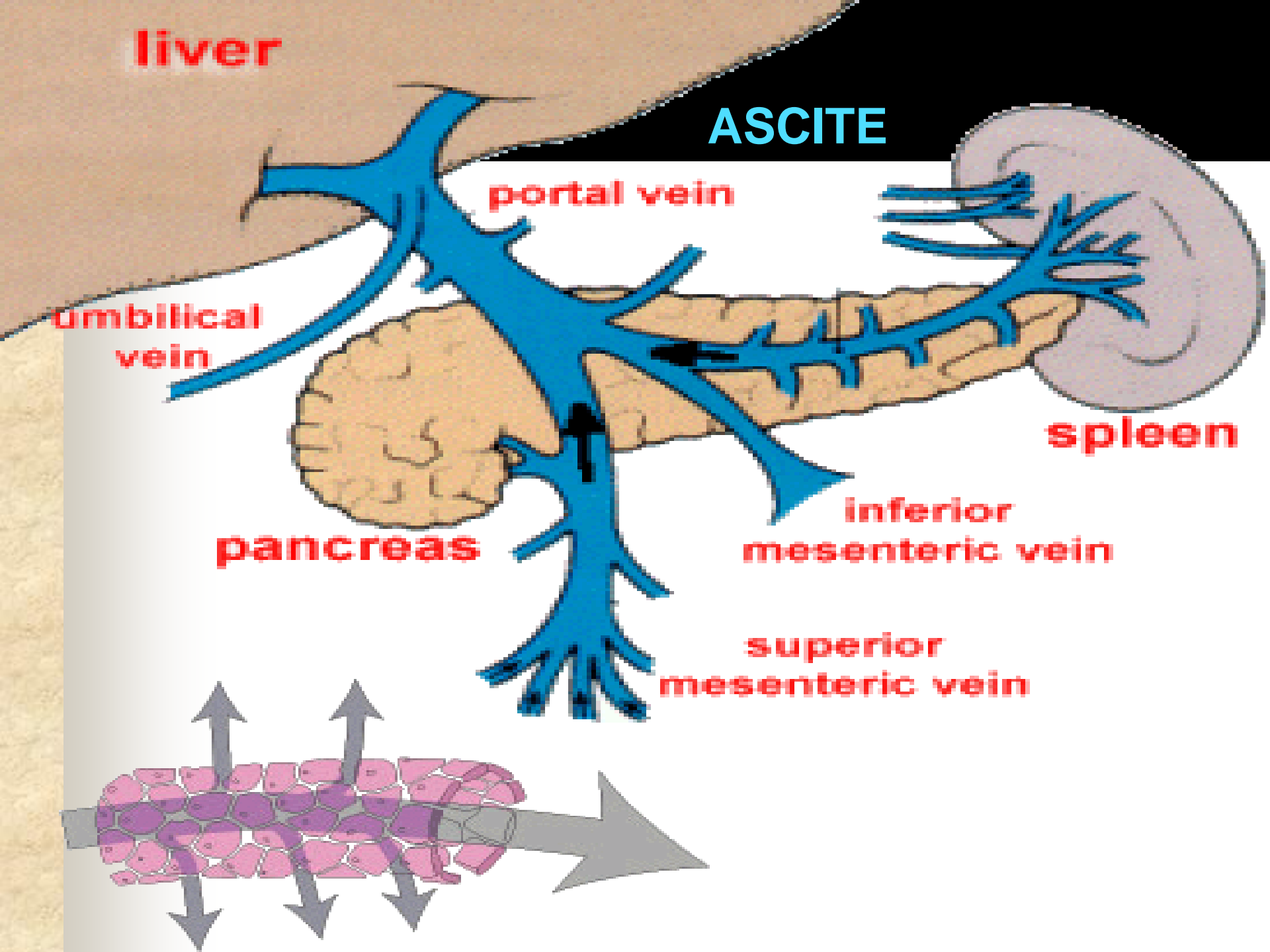
↑ Espécies reativas de O<sub>2</sub>

↑ Peroxidação lipídica

**Mudança nas Cromátides**

↑ Anomalias  
Cromossômicas

↑ **Câncer**





# ASCITE



**123RF**

[www.mdsaude.com](http://www.mdsaude.com)



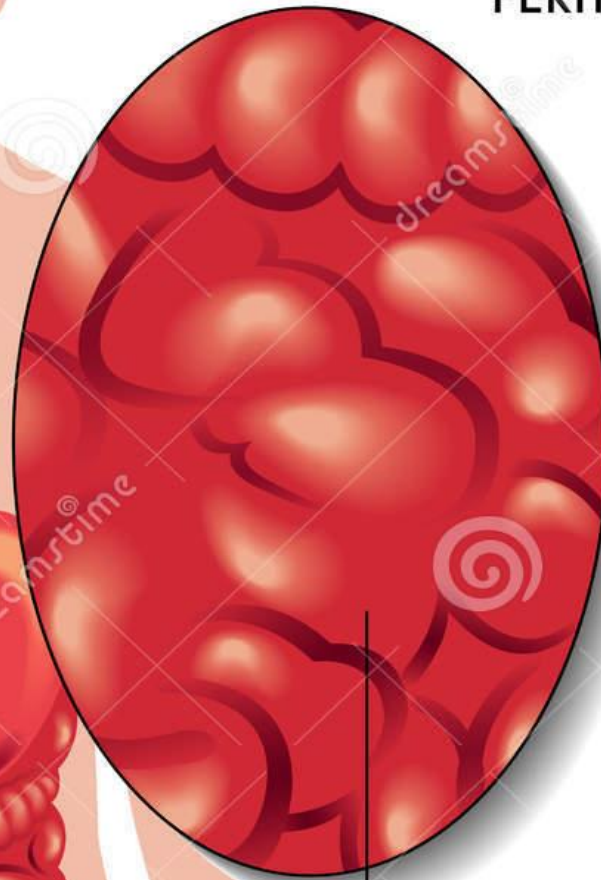
# Ascite

- ❑ **Hipertensão portal:** Retorno do sangue das vísceras abdominais ao coração ►► prejudicado pelo aumento da pressão e pela dilatação dos vasos periféricos
- Todos os órgãos abdominais ficam congestionados resultando:
- Esplenomegalia, síndrome hepato-renal
- Peritonite bacteriana espontânea



# PERITONITIS

Inflammation  
of serosal surfaces



Healthy



Fecal matter and purulent  
material present throughout  
abdomen





# Alcoolismo x Hepatotoxicidade



# Alcohol

↑ ROS/Hypoxia → HIF1 $\alpha$

↑ Inflammation – TNF $\alpha$ , IL-6, IL-17, MCP-1

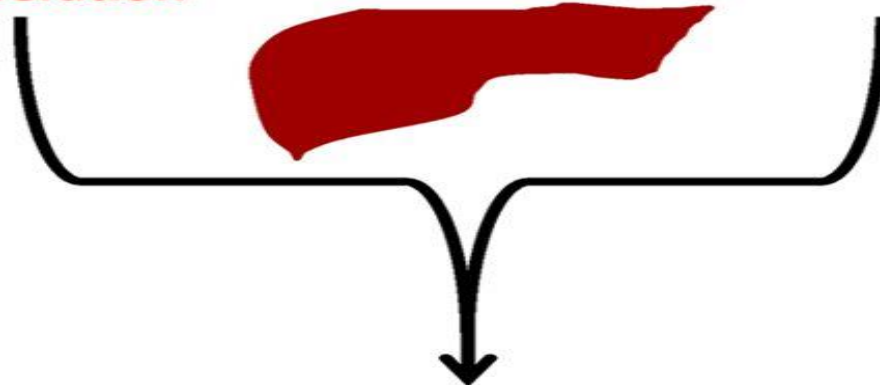
↑ Fibrosis –  $\alpha$ -SMA, Procol1a1, TGF $\beta$

↑ Cellular Proliferation



# Carcinogen exposure

↑ DNA damage, ROS



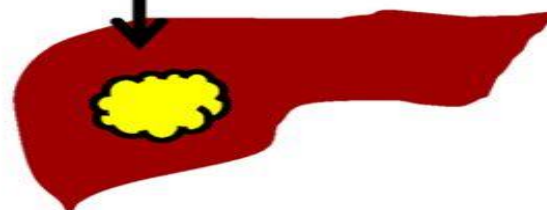
Loss of miR-122 → CCNG1, Bcl-W ↑

↑ Stemness – CD133, Nanog, CXCL1

↑ Progenitors - AFP, CK7, CK19

↑ EMT – Vimentin, N-Cadherin, E-Cadherin, Hh signaling

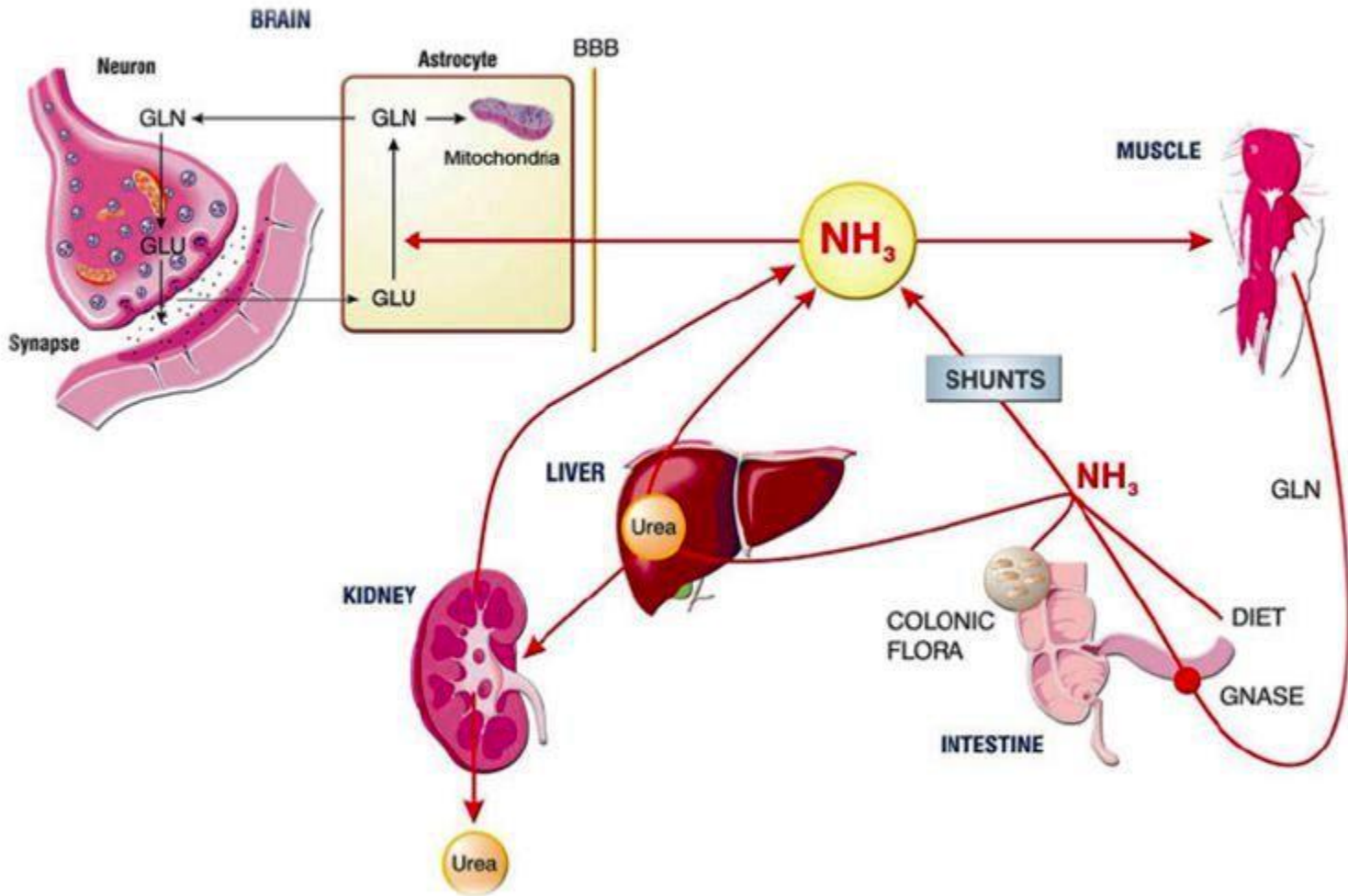
# Hepatobiliary Tumors





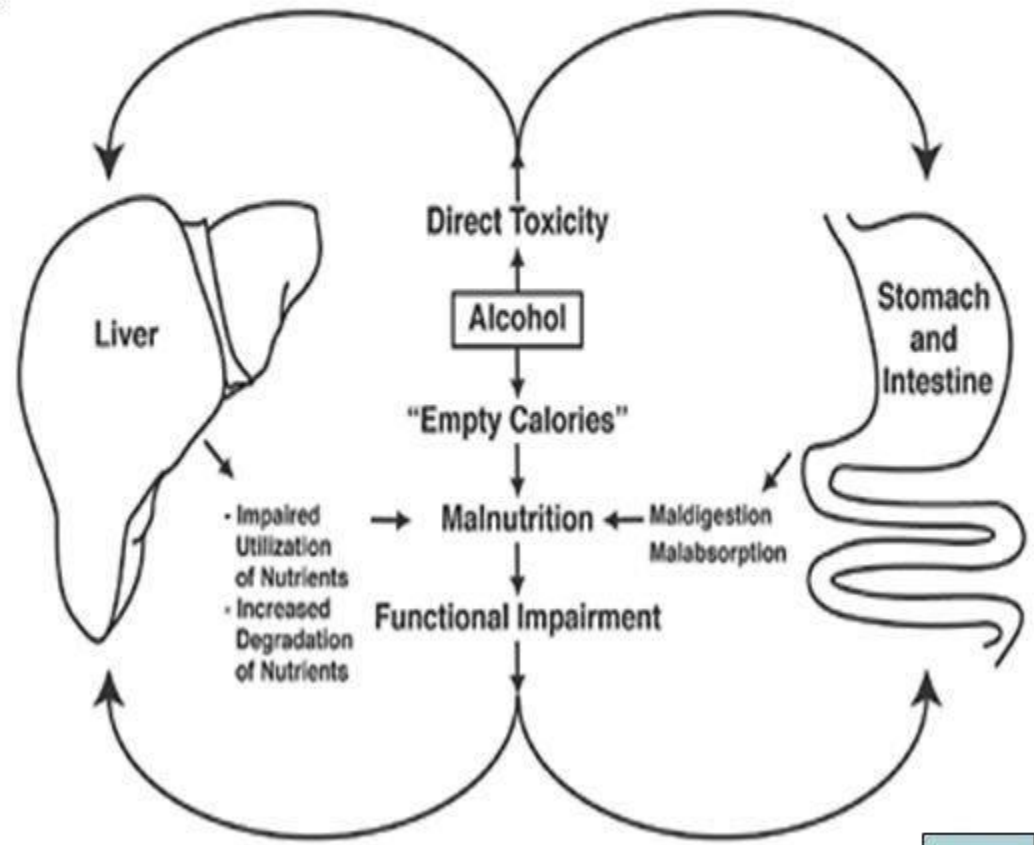


# Encefalopatía Hepática



# Alcohol & Malnutrition

- Primary Malnutrition- alcohol displaces food
- Secondary Malnutrition- alcohol interferes with digestion and absorption of nutrients



Wernicke-Korsakoff syndrome- Thiamin deficiency





# Encefalopatía de Wernicke

Sintomas, causas y tratamiento

2ti.es|@titimayores.es

**TRANSTORNO  
CEREBRAL  
(estado de  
confusión)**

Causado por:

**Deficiencia de  
tiamina**

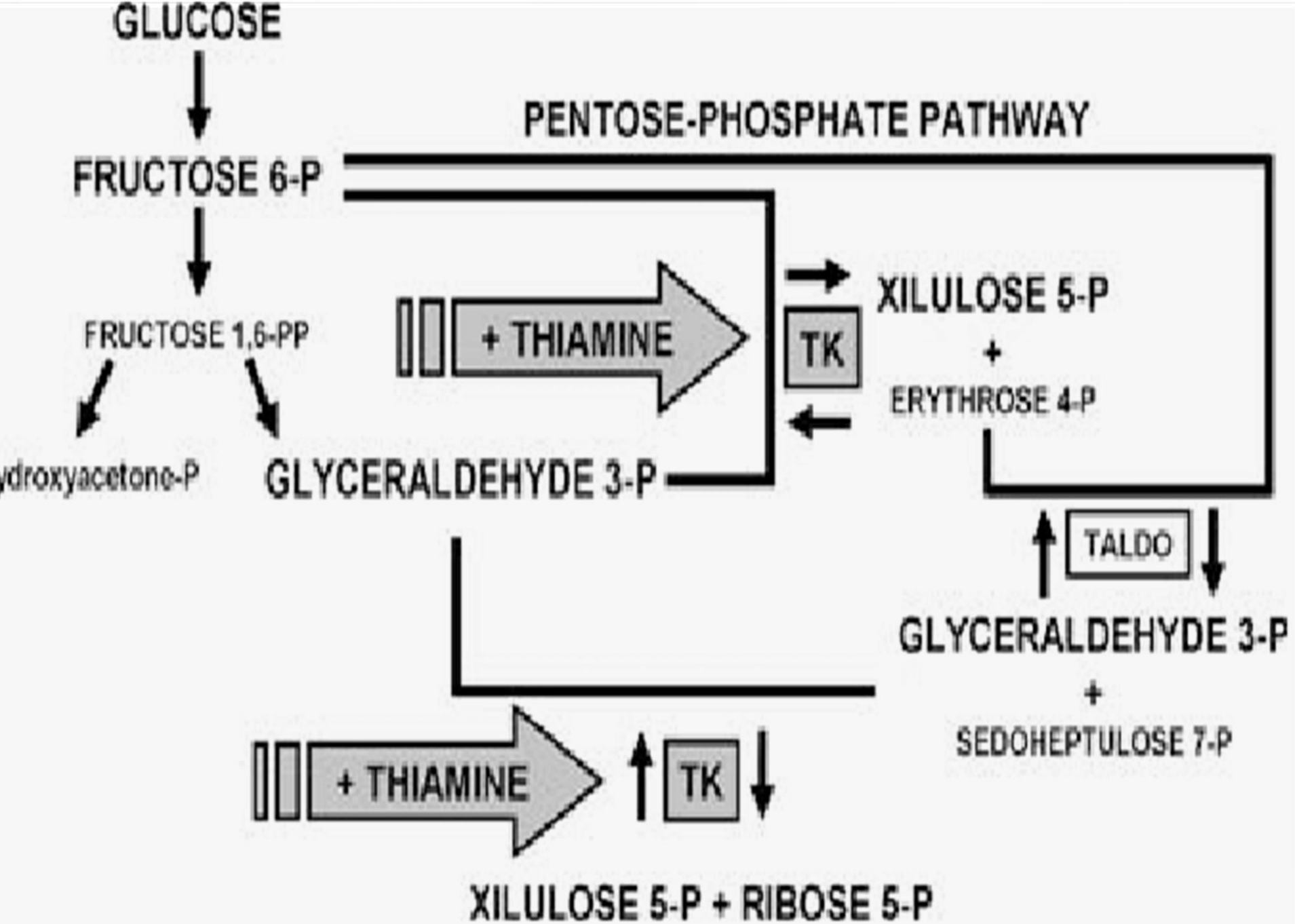
Común en:

**Alcohólicos**

**Encefalopatía  
de Wernicke**

**Síndrome de  
Korsakoff**

Se cree son la  
misma afección



# ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

Administração de soro glicosado sem Tiamina

- Distúrbios de consciência e de estado mental  
Confusão Mental e Apatia → Expressão Verbal Comprometida
- **OFTALMOPLEGIA** - Paralisia dos músculos do olho (nistágmo, diplopia, estrabismo)





## PSICOSE DE KORSAKOFF

- 80 a 90% dos pacientes com WE
- Apatia, depressão, sonolência , confusão mental
- Amnésia e deficiência de aprendizado
- Incapacitação do paciente na sociedade
- Confabulação, fadiga, perda de memória
- Dificuldades motoras e cognitivas

(taquicardia, hipotensão postural, anormalidades no ECG)

# Síndrome da deficiência de Magnésio

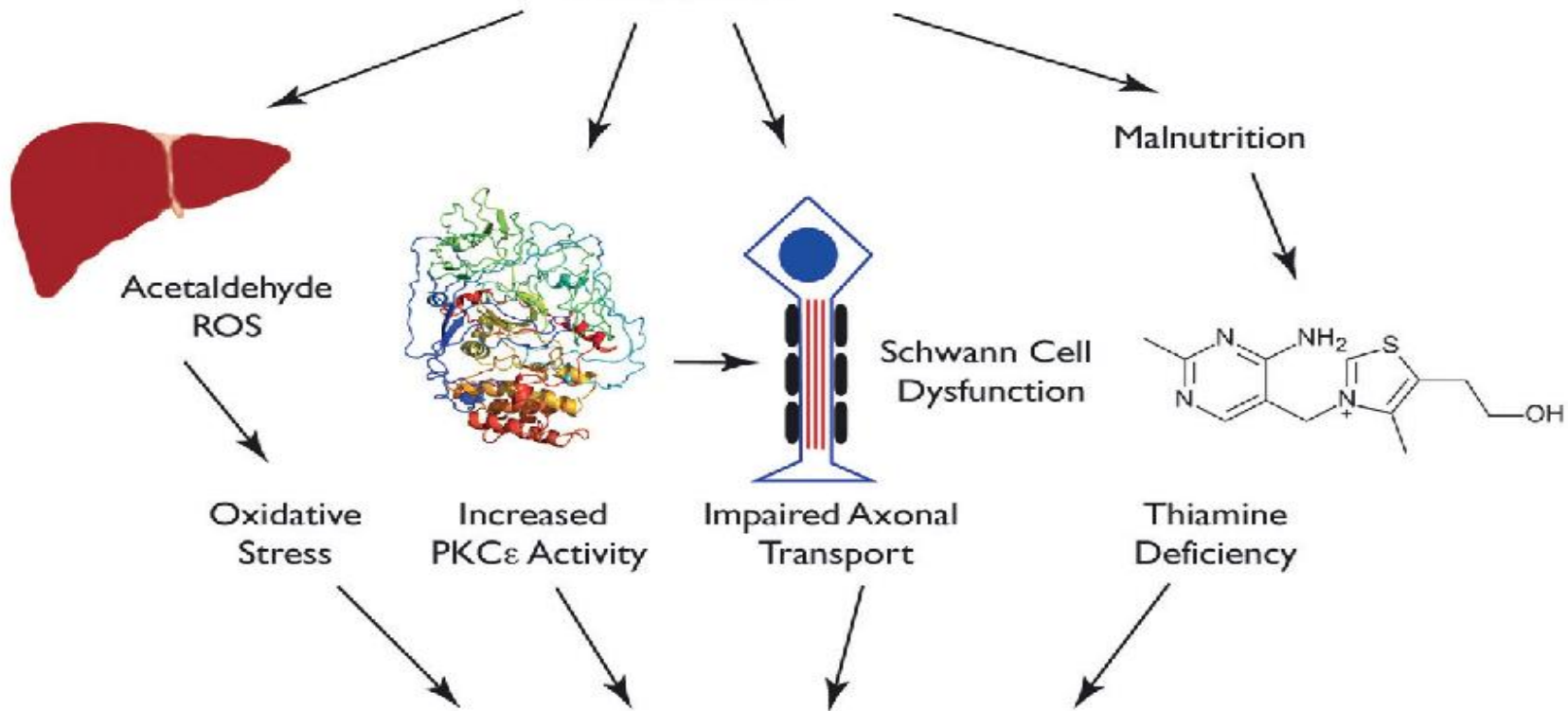
<b>Comportamental</b>	Apatia, depressão, perda de memória, desorientação, hiperatividade, alucinações, confusão mental
<b>Orgânica</b>	Tremor, fraqueza muscular, convulsões, taquicardia, fibrilação ventricular, coma e morte



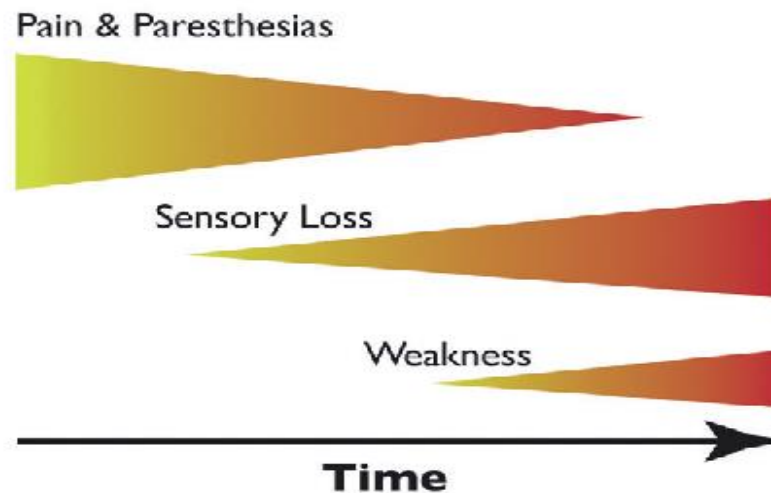
# Internações em Hospitais Psiquiátricos



# Alcohol



## Alcoholic Neuropathy





# NEUROPATIA PERIFÉRICA

- 5 - 15 % dos Alcoolistas (uso crônico);
- Deterioração de nervos periféricos dos membros superiores e inferiores ("neuropatia em luvas e botas").

# Anemia Megaloblástica

## Vitamin B9 Folate

Folate aids in the production of red blood cells



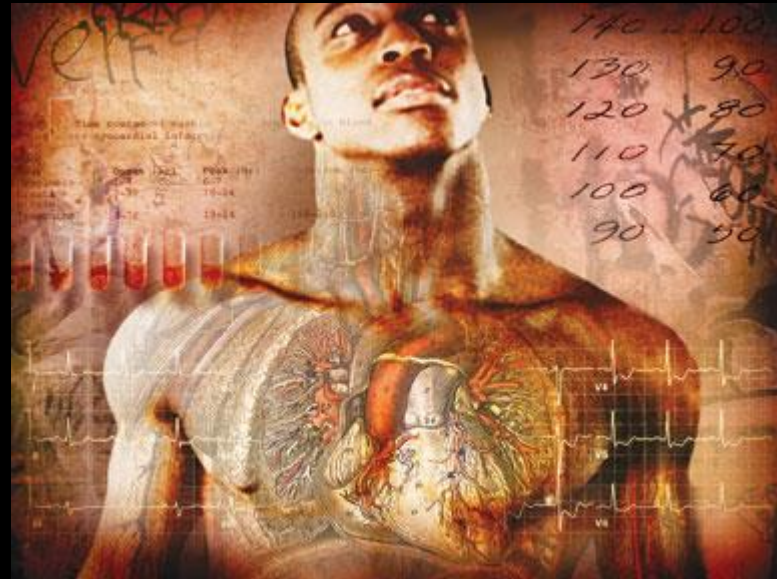
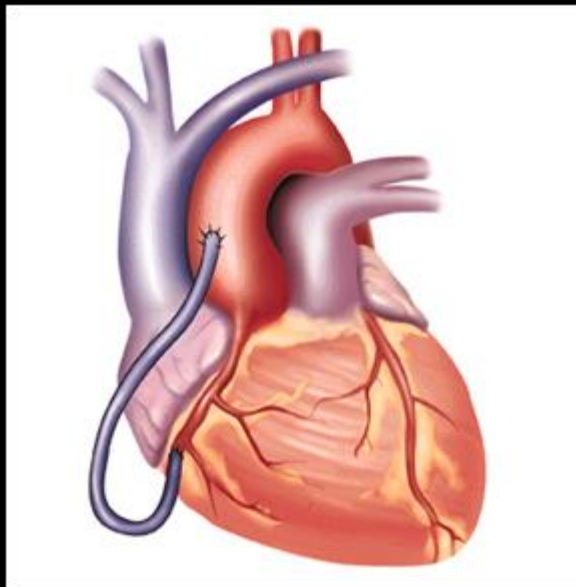
Folate aids in the synthesis of DNA



Folate works with B12 and vitamin C to help the body digest and utilize proteins



# ALCOOL PATOGENESE CARDÍACA



# Deficiência de Nutrientes e Vitaminas

## MIOCARDIOMIOPATIA

↑ Triglicerídeos

Altera ácidos graxos - **ATEROSCLEROSE**

Altera membrana - ↓ íons  $Ca^{++}$  ↓ Mg

↓ Vit B9, B12, C      ↓ catecolaminas

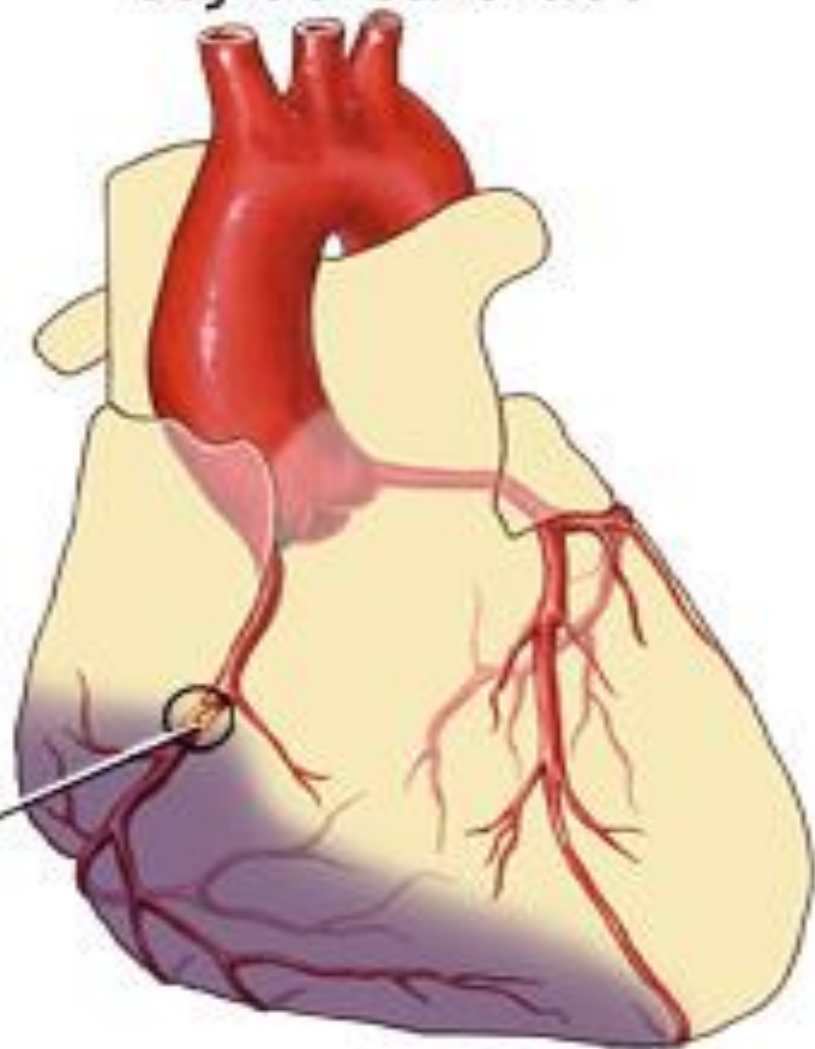
### ▪ Músculo Estriado Cardíaco

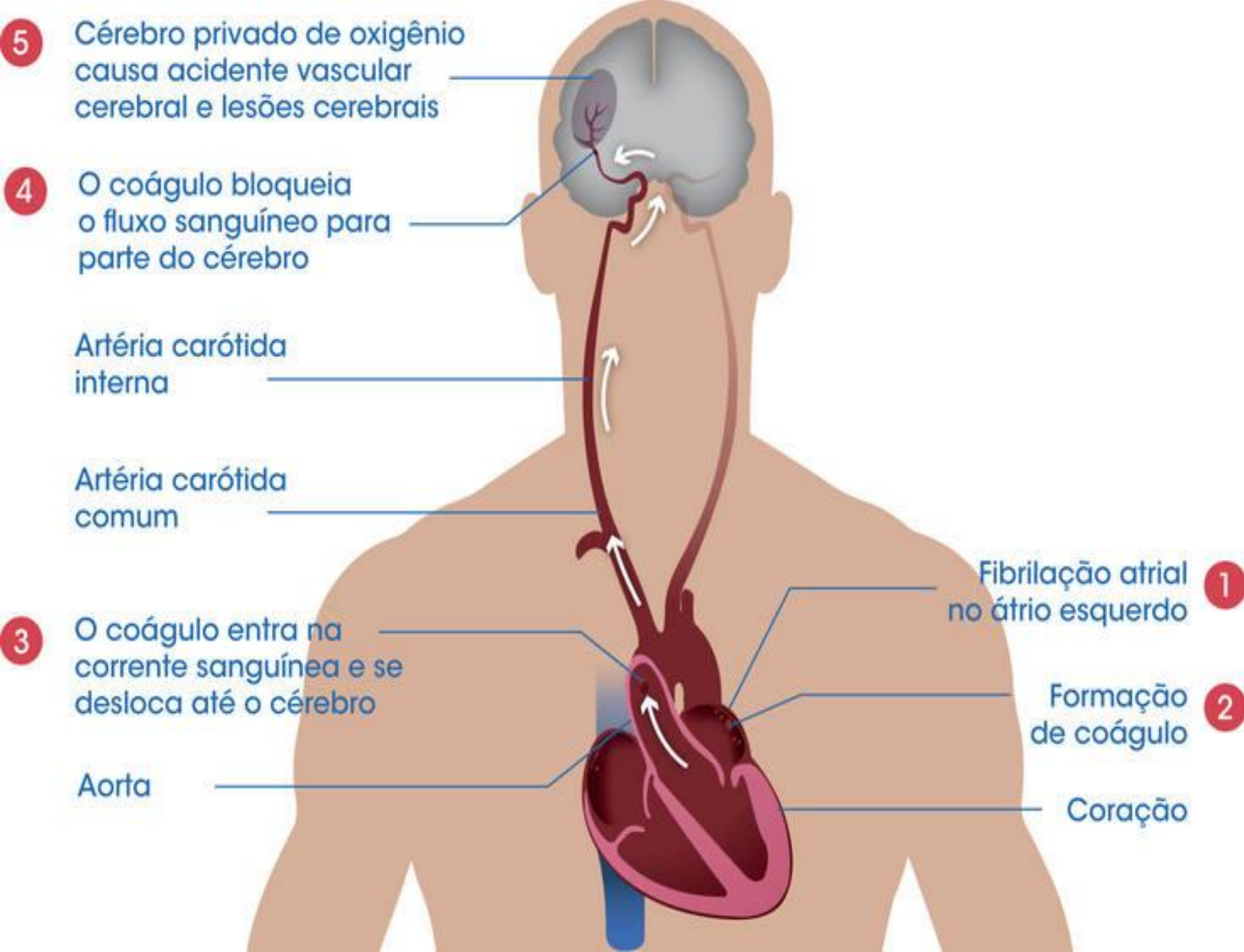
- Estresse oxidativo
- Altera atividade da glicose
  - ↓ ATP
  - ↓ Creatina Fosfato
  - ↓ Proteína Cardíaca

El color violeta representa  
daño y necrosis del  
tejido cardíaco



Placa con coágulo agudo  
en la arteria coronaria  
bloquea el flujo de  
sangre y oxígeno hacia  
al corazón





5

Cérebro privado de oxigênio causa acidente vascular cerebral e lesões cerebrais

4

O coágulo bloqueia o fluxo sanguíneo para parte do cérebro

Artéria carótida interna

Artéria carótida comum

3

O coágulo entra na corrente sanguínea e se desloca até o cérebro

Aorta

Fibrilação atrial no átrio esquerdo 1

Formação de coágulo 2

Coração



<b>Sistema Hematológico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anemia megaloblástica</li><li>• Anemia ferropriva</li><li>• Plaquetopenia</li><li>• Leucopenia</li></ul>
<b>Sistema Gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↑ Incidência de câncer no esôfago e estômago</li><li>• náuseas , vômitos, Gastrite</li><li>• Úlceras no estômago e duodeno</li><li>• Pancreatite, Pneumonia Aspirativa</li><li>• Esteatose hepática, dor abdominal</li><li>• Hepatite alcoólica</li><li>• Cirrose hepática</li></ul>
<b>Sistema Nervoso</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome Wernicke-Korsakoff<ul style="list-style-type: none"><li>- encefalopatia Wernicke</li><li>- psicose Korsakoff</li></ul></li><li>• Neuropatia periférica</li><li>• Demência alcoólica</li></ul>

# Intoxicação aguda

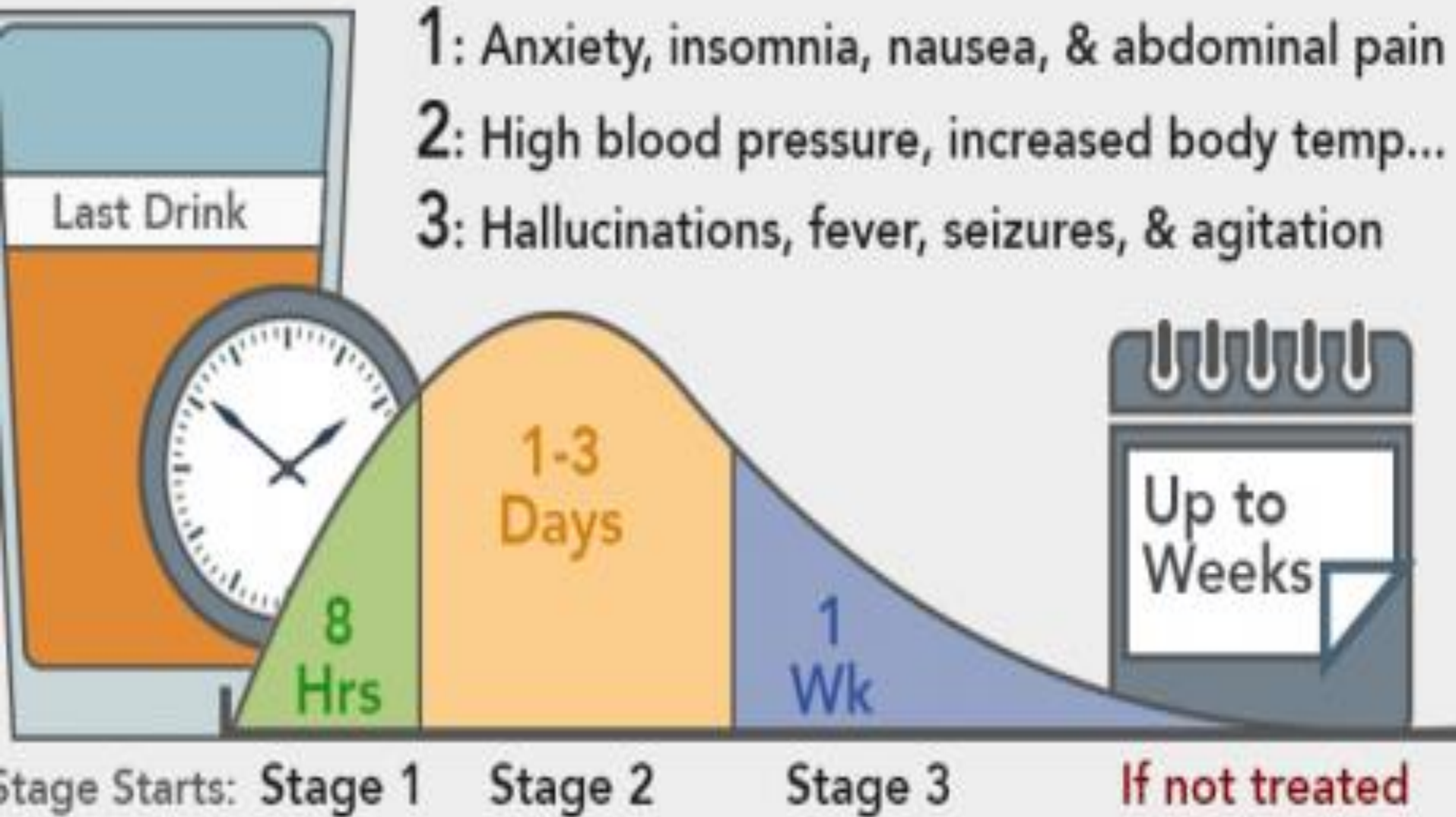
Etanol (g/L sangue)	Efeitos
0,1 - 0,5	Calor e relaxamento
0,3 - 0,9	Euforia , desinibição
1,2 - 2,5	Perda de autocontrole, Reflexos e julgamento, Coordenação motora , blackout
1,8 - 3,0	Confusão mental , perda da memória
2,7 - 4,0	Perda da consciência, hipotermia , hipoglicemia, acidose metabólica
3,5 - 5,0	Depressão respiratória e cardíaca
4,5 -6,0	<b>Morte</b>



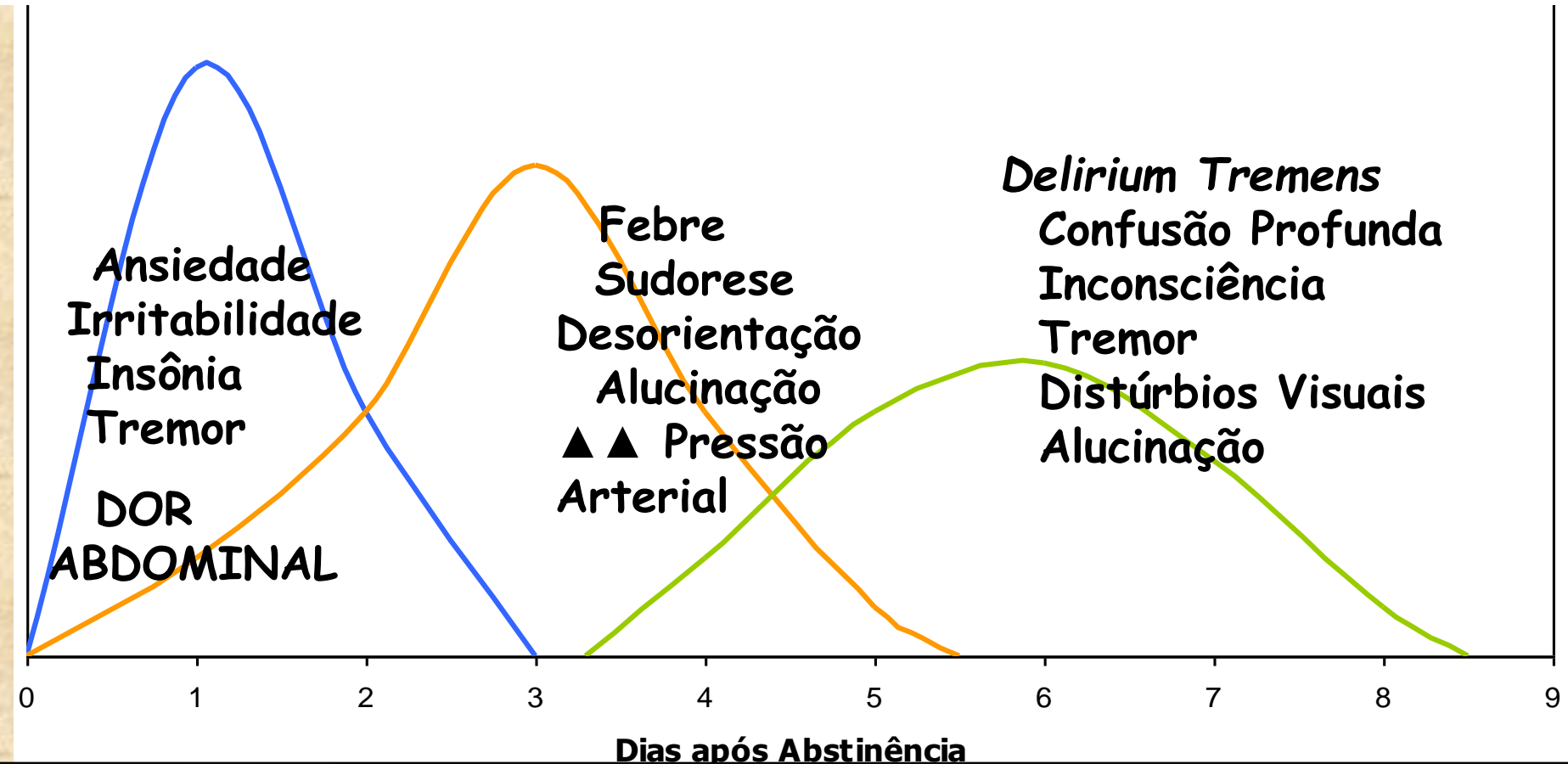
# Síndrome de Abstinência Alcoólica



# Alcohol Withdrawal Timeline



# Sintomas da Síndrome de Abstinência Alcoólica



**Delirium Tremens:** Estado de ANSIEDADE , ocasionalmente com risco de vida, acompanhado de perturbações somáticas, insônia, medo. **CONVULSÕES COM ▲ PRESSÃO**

# Síndrome de Abstinência do Etanol

<i>Neutransmissor</i>	<i>Etanol</i>	<i>Neuroadaptação</i>	<i>SAA</i>	<i>Efeitos</i>
<u><b>GABA</b></u>	↑	↓	↓	Estimulação SNC, Ansiedade, Convulsões, Agitação, hiperestimulação Glutamatérgica.
<u><b>Glutamato</b></u>	↓	↑	↑	Excitotoxicidade, Alucinações, Convulsões e Confusão Mental.
<u><b>Dopamina</b></u>	↑	↓	↓	<b>Busca ao Álcool</b>
<u><b>Noradrenalina</b></u>	↓	↑	↑	Taquicardia, Hipertensão, Náuseas, Vômitos, Midríase, Tremores, Hipertermia e Febre.



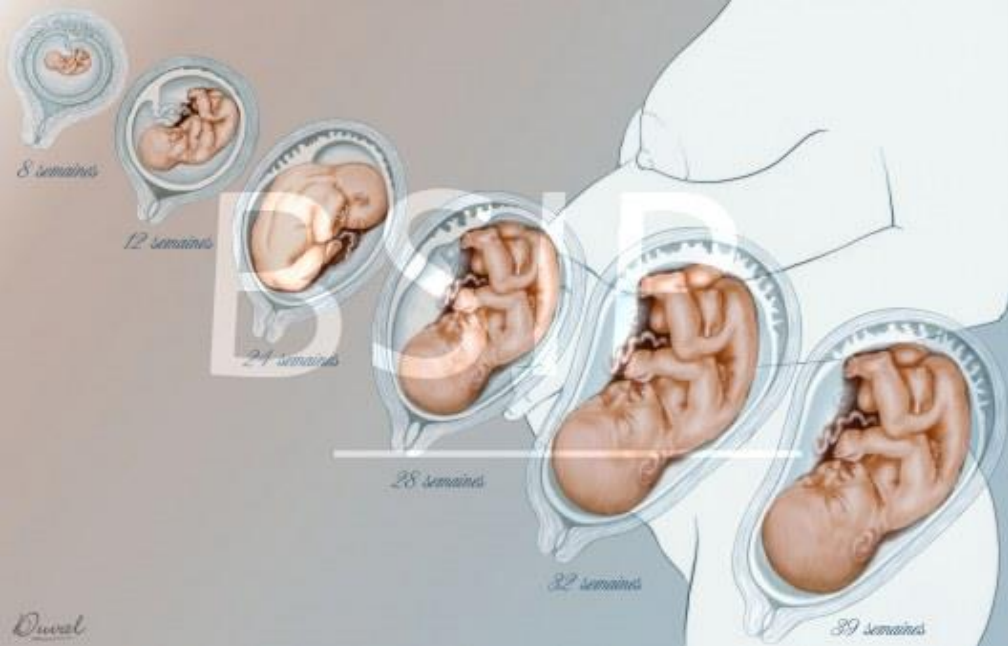
# SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL



# Unidade Materno -Fetal ► Alcool



# EFEITOS DO ÁLCOOL NO DESENVOLVIMENTO FETAL



# Diagnóstico de SAF

Peso, altura ou Circunferência craniana menor que 10% para a idade gestacional

Comprometimento do SNC

Anormalidades neurológica, intelectual e motora

Síndrome de abstinência

Hiperatividade na infância

Doenças do sono



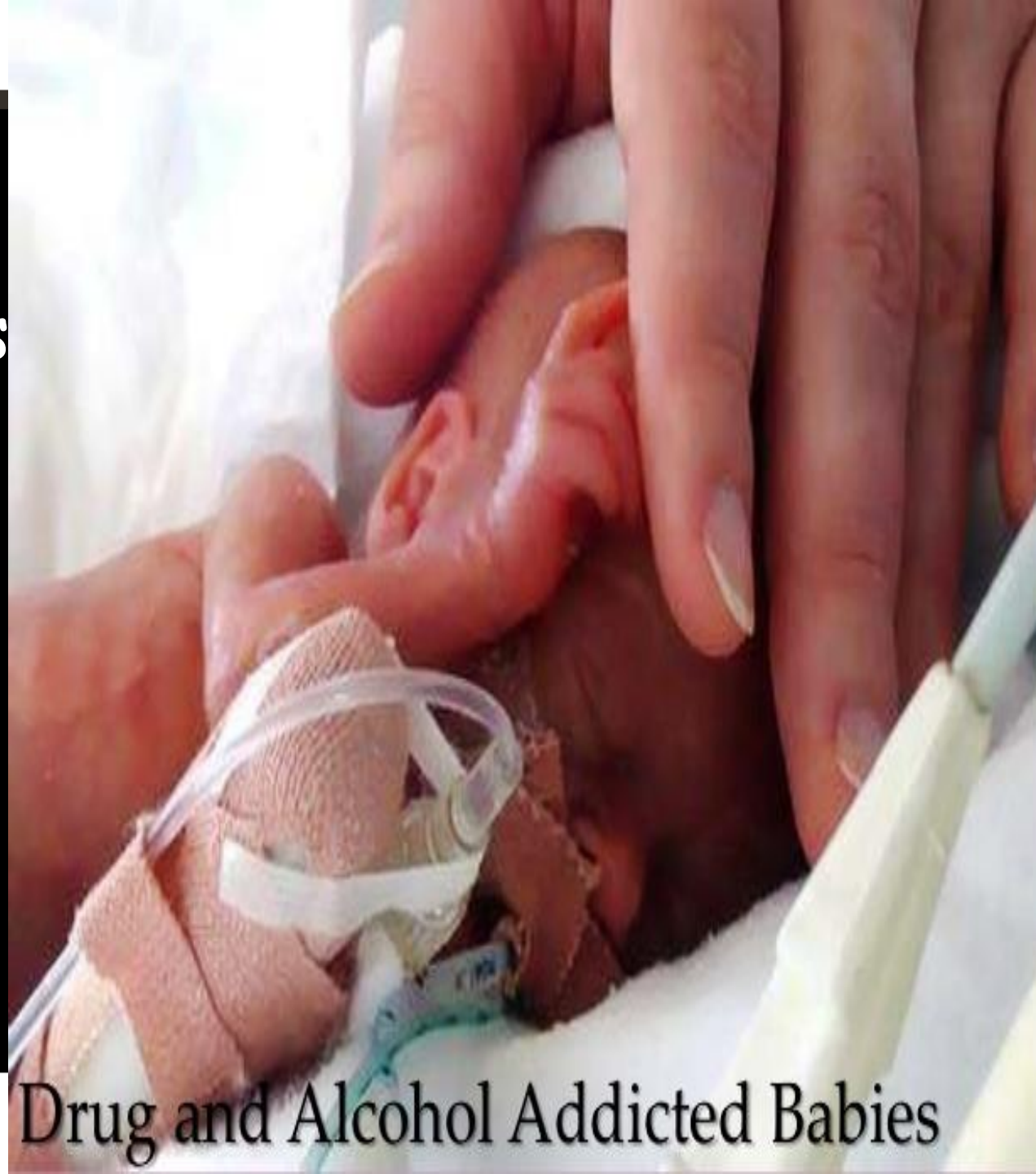
SAF

■ Cardíaca

■ Geniturinários

■ Esqueléticos

■ SNC



Drug and Alcohol Addicted Babies

# Signos y síntomas del síndrome de alcoholismo fetal

características:

- Poco peso al nacer
- Circunferencia pequeña de la cabeza.
- Falta de crecimiento
- Retraso en el desarrollo
- Falla orgánica



# Características da SAF

