



Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

TOXICOLOGIA

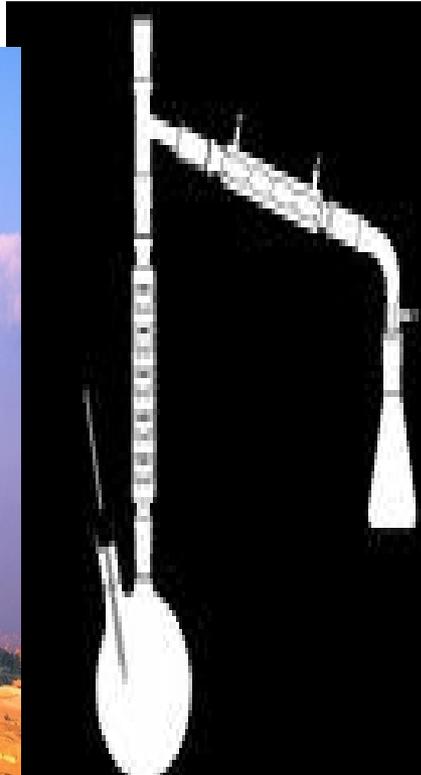
ETILISMO

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 ★

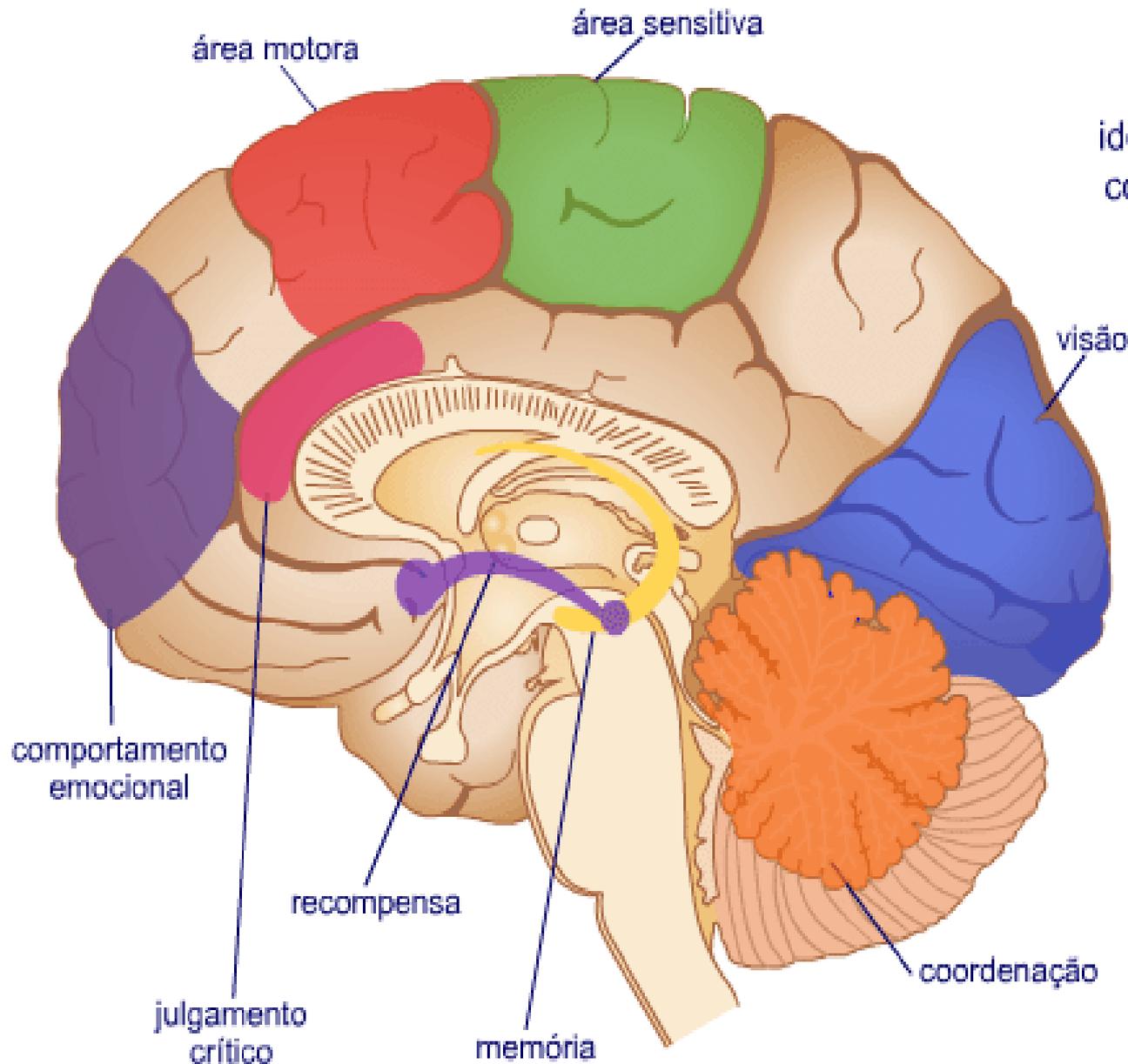
ESTADO DE EMBRIAGUÊS





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

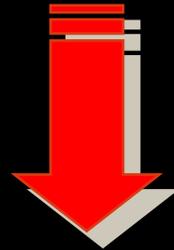
**Cerebelo- alterações motoras, coordenação da
marcha, alteração de regulação do
sono-vigília**

▼▼▼ **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
 - Freqüência e quantidade de uso, tipo da bebida
 - Expressão da doença - conjunto de fatores



Special
Lobster
Linguine







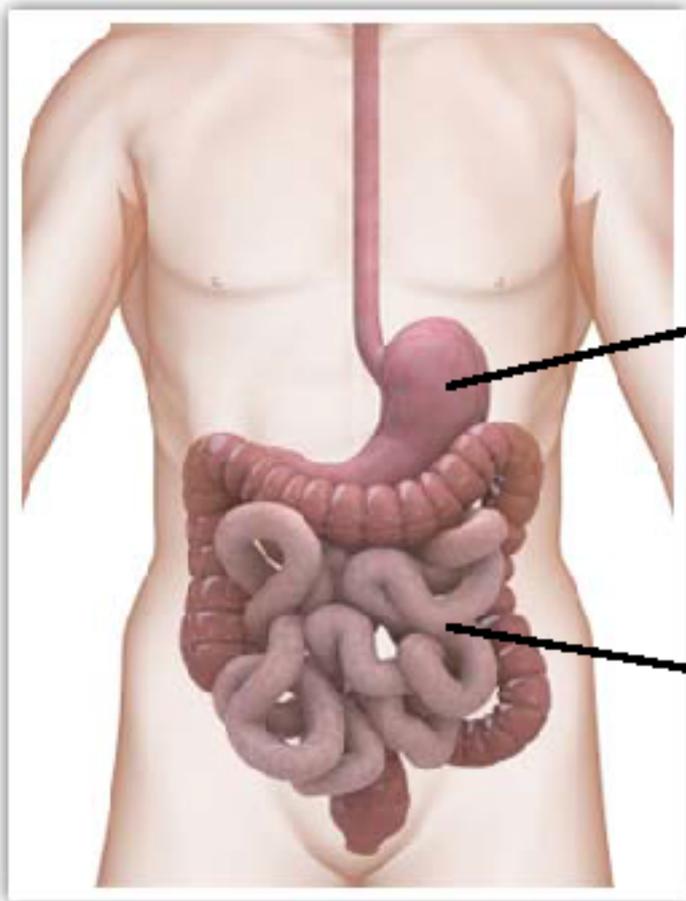


TOXICOCINÉTICA



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%

$V_d - 0,55 \text{ l/kg}$

TOXICOCINÉTICA DO ETANOL

Biotransformação

ETANOL



ACETALDEÍDO

ADH (90%)

Catalase (10 %)

CYP2E1 (35%)

ACETALDEÍDO

Aldeído

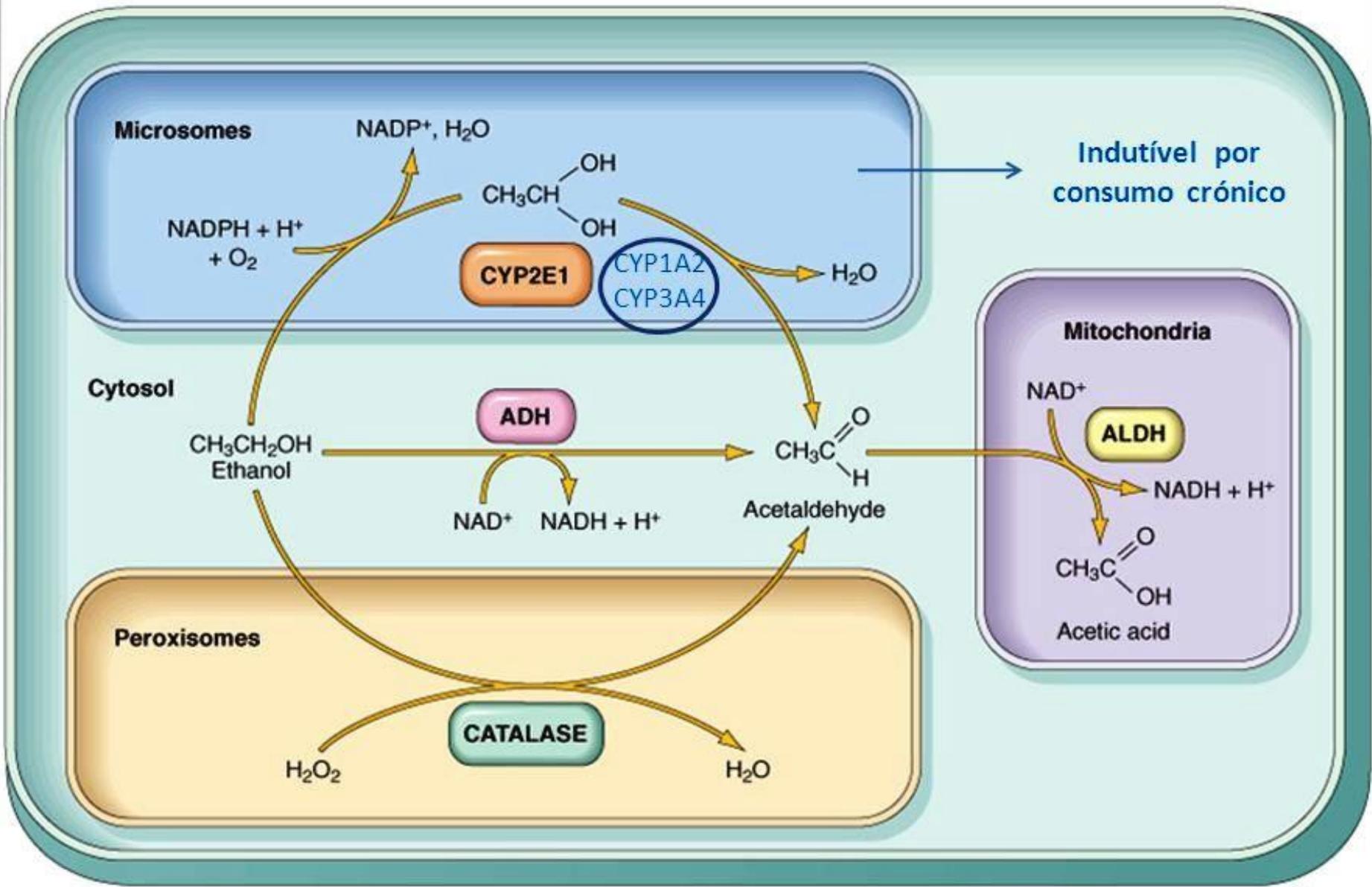


acetato
acetyl Co-A

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

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

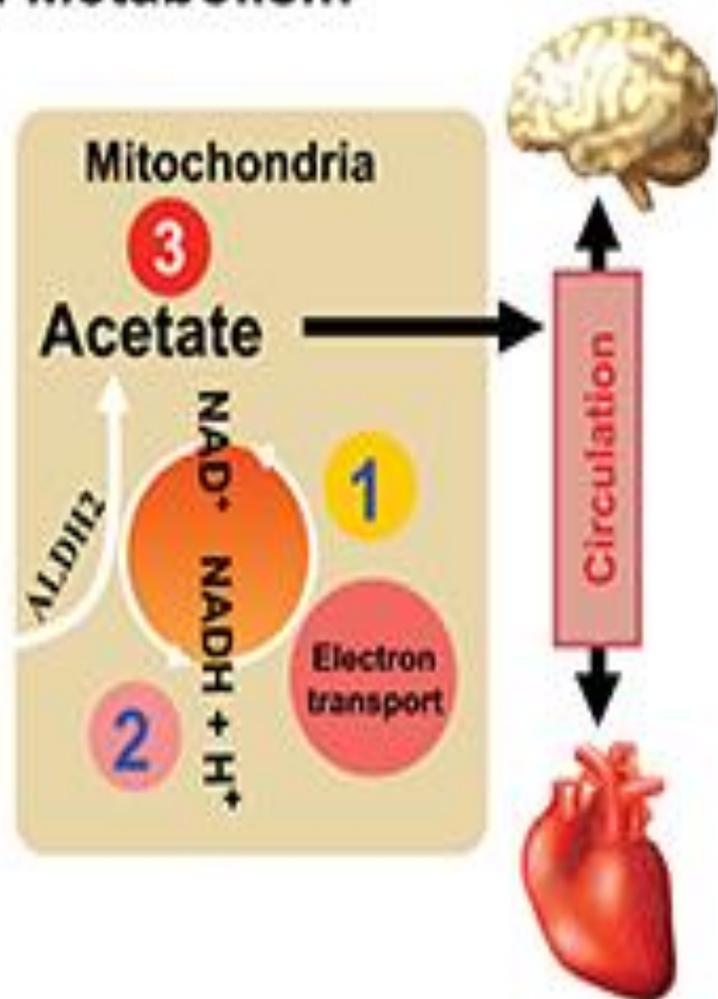
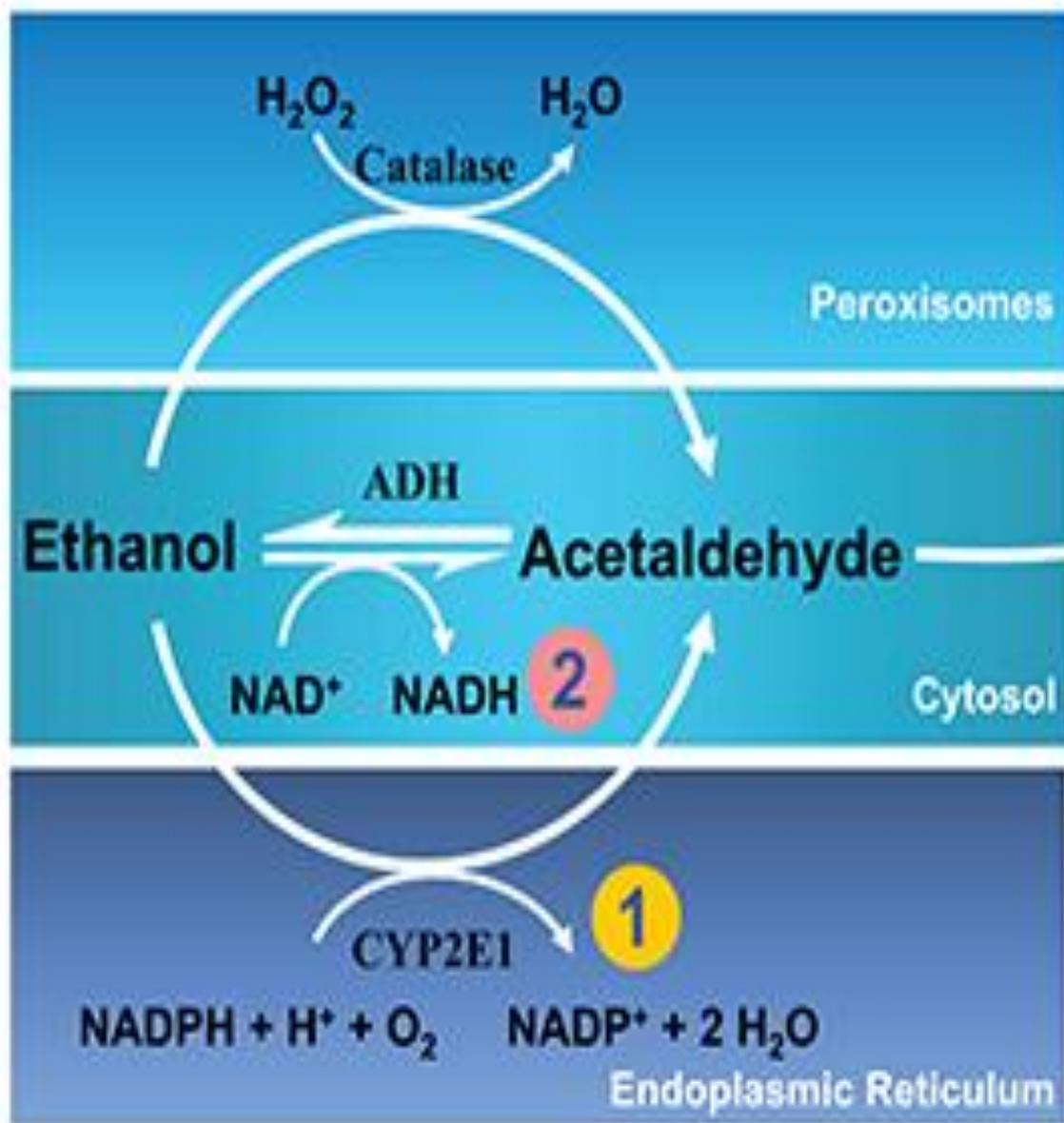
ELIMINAÇÃO

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

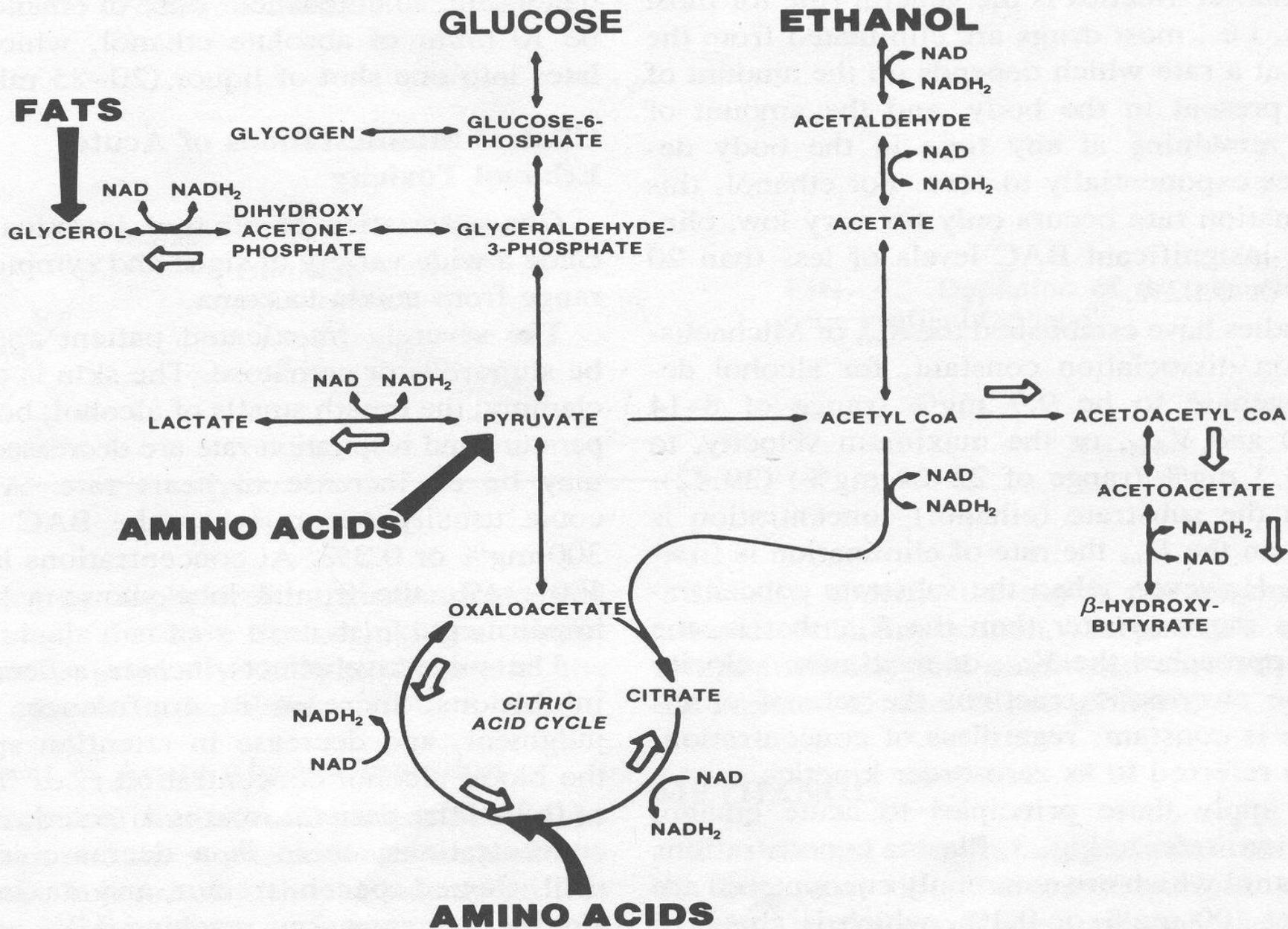
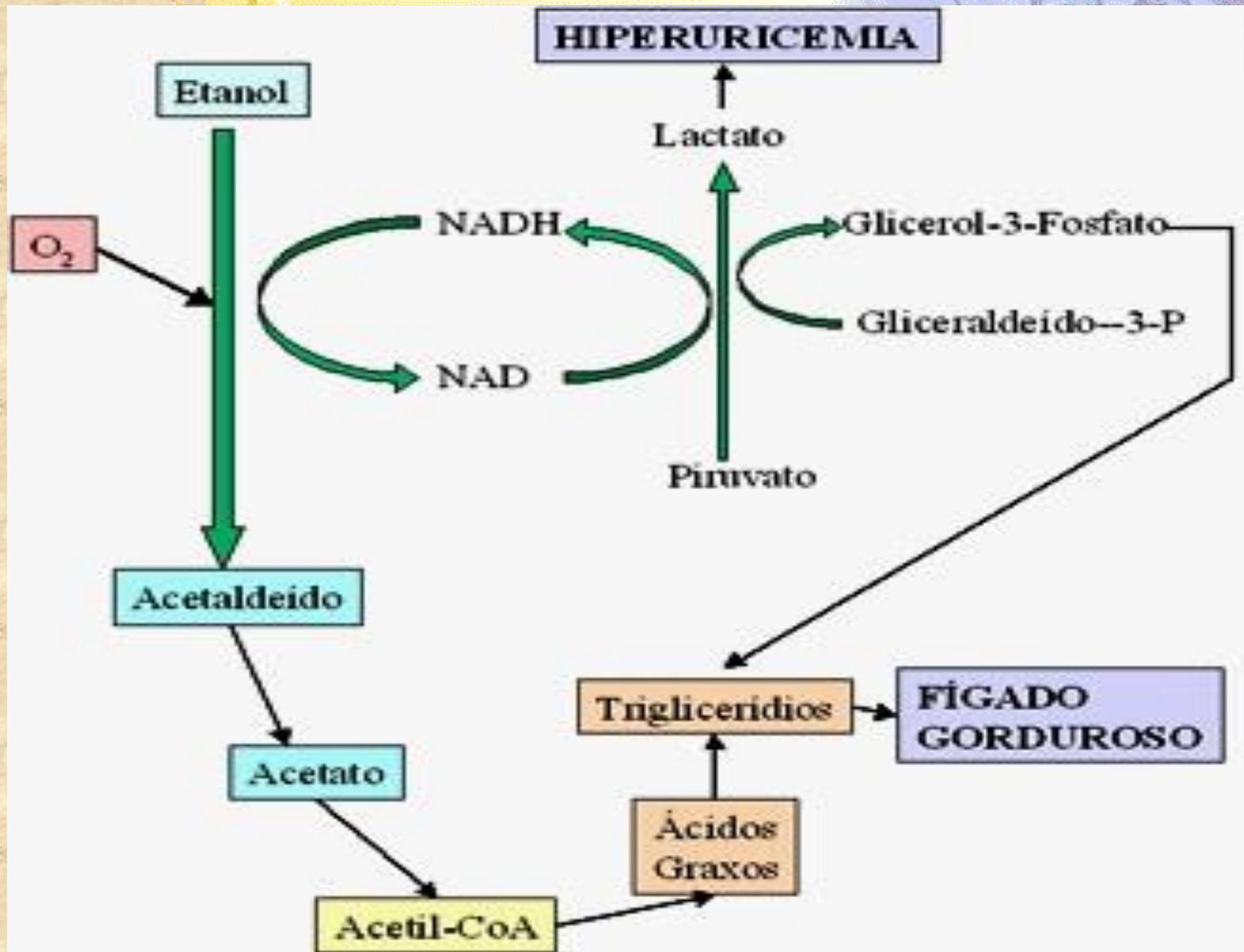


FIG. 2. Effect of alcohol ingestion on gluconeogenesis.



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

ω -oxidation
epoxidation

fatty acids



$NADP^+ + H_2O$

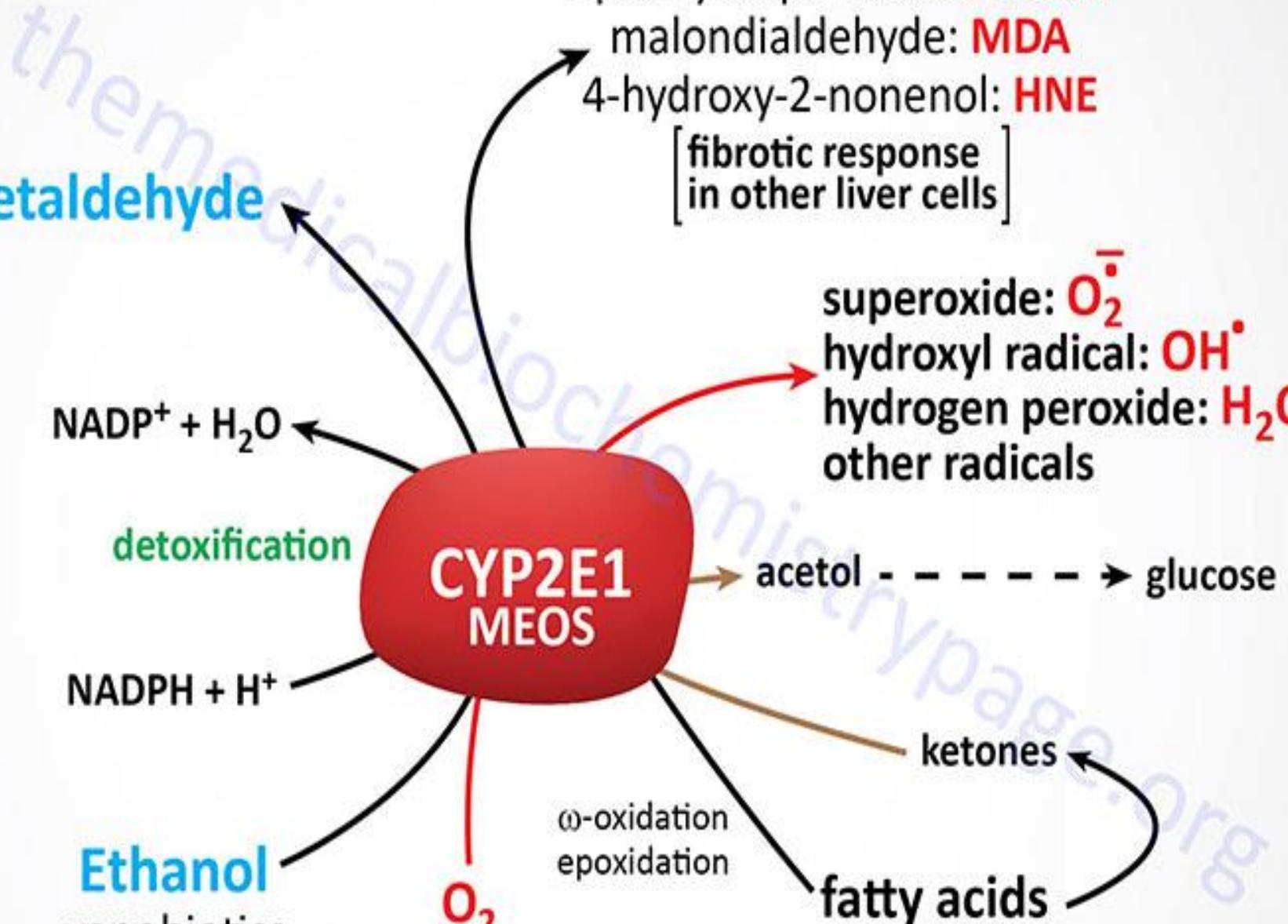
detoxification

$NADPH + H^+$

Ethanol

xenobiotics

O_2



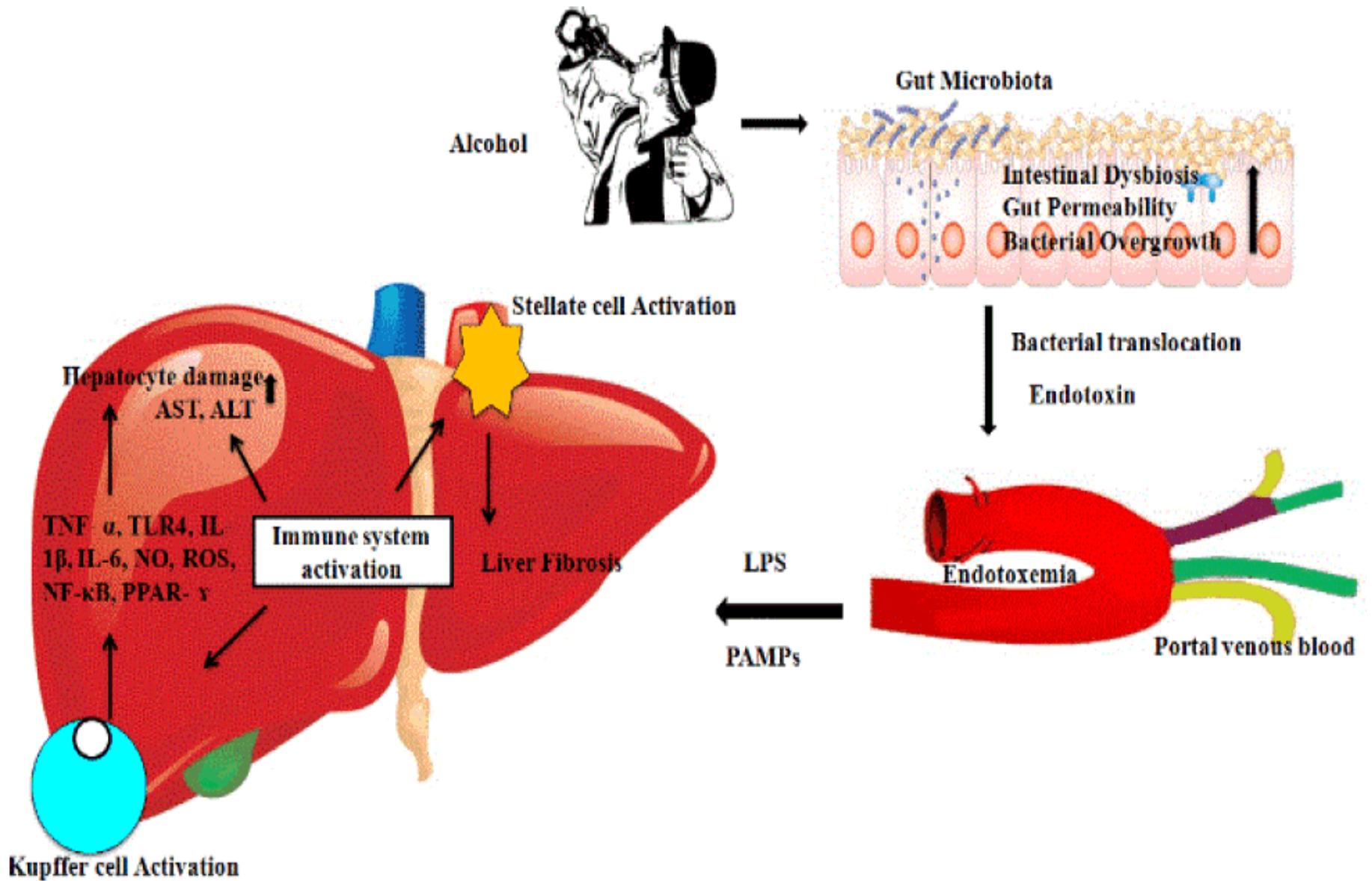


Figure 1: Mechanism of alcoholic liver disease. Ethanol exposure sensitizes Kupffer cells to the activation by lipopolysaccharide (LPS) via toll-like receptor 4 (TLR4). This sensitization enhances the production of various pro-inflammatory mediators, such as tumour necrosis factor (TNF- α) and ROS that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

TOXIDADE DO ACETALDEÍDO

Ligação com Grupos
Sulfidrilas da Cisteína e
Lisina

↓ **GSH**

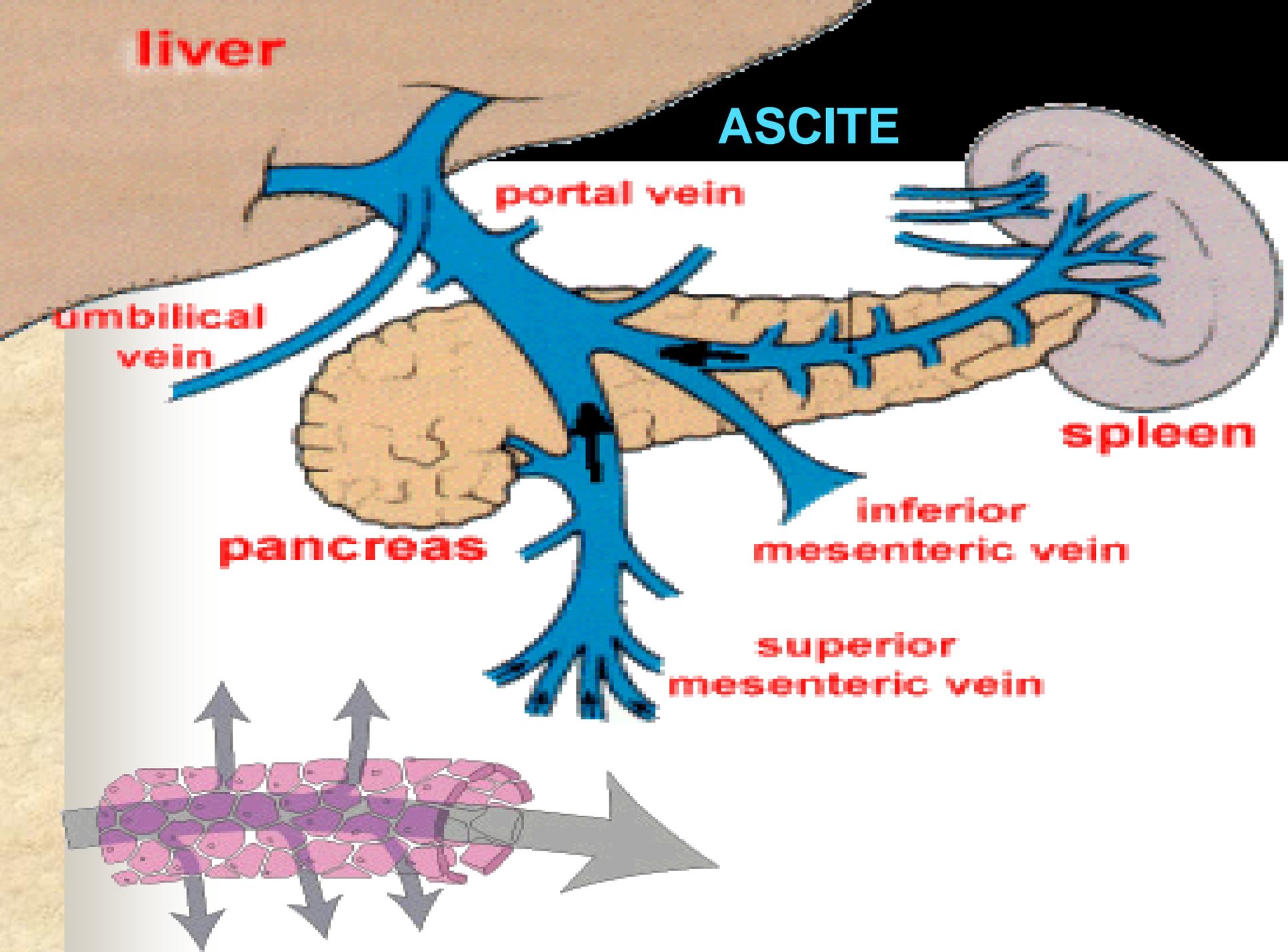
↑ Espécies reativas de O₂

↑ Peroxidação lipídica

Mudança nas Cromátides

↑ Anomalias
Cromossômicas

↑ **Câncer**



ASCITE



123RF

www.mdsaude.com



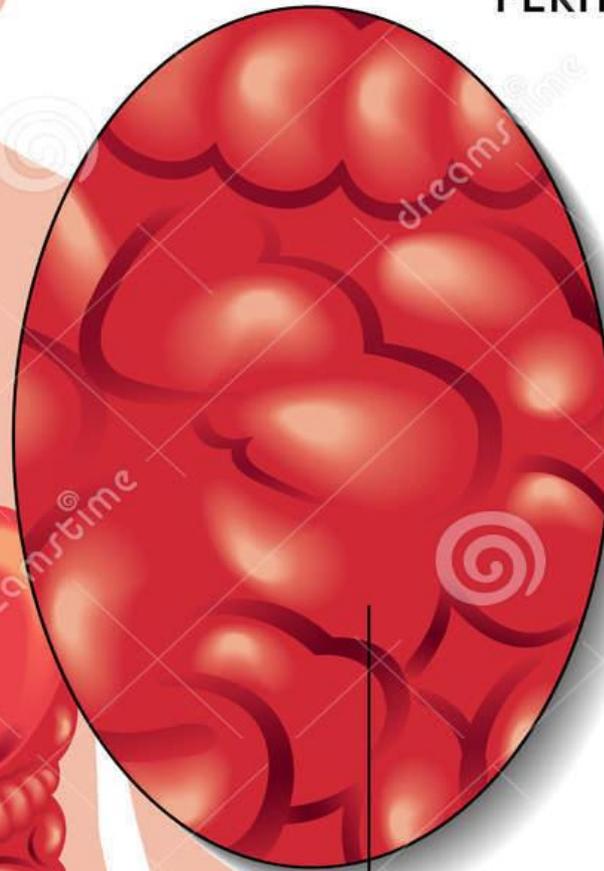
Ascite

- ❑ **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



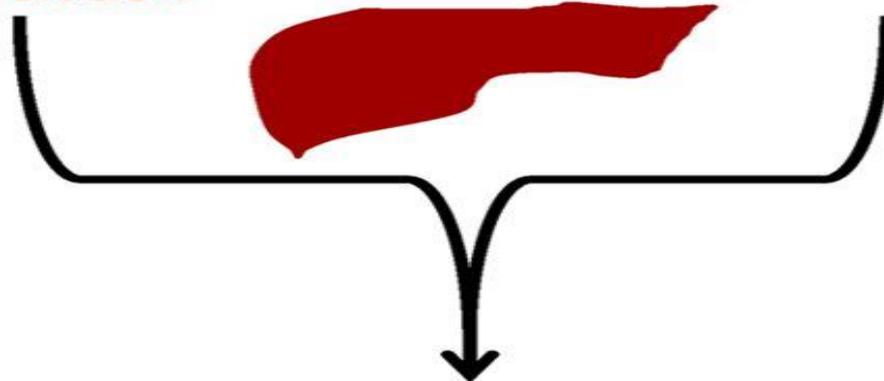
Alcohol

- ↑ ROS/Hypoxia → HIF1 α
- ↑ Inflammation – TNF α , IL-6, IL-17, MCP-1
- ↑ Fibrosis – α -SMA, Procol1a1, TGF β
- ↑ Cellular Proliferation



Carcinogen exposure

- ↑ DNA damage, ROS



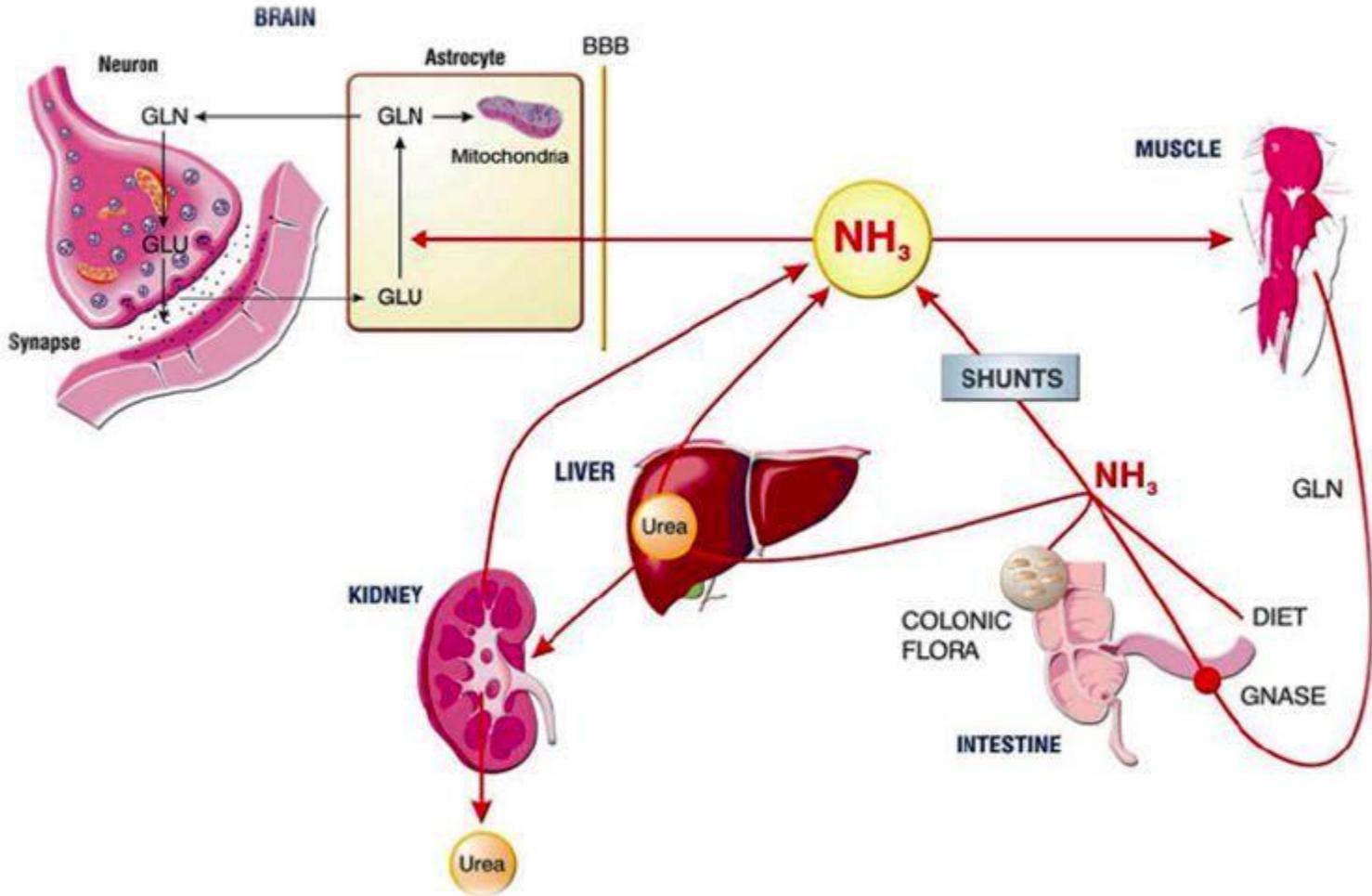
- Loss of miR-122 → CCNG1, Bcl-W ↑
- ↑ Stemness – CD133, Nanog, CXCL1
- ↑ Progenitors - AFP, CK7, CK19
- ↑ EMT – Vimentin, N-Cadherin, E-Cadherin, Hh signaling

Hepatobiliary Tumors



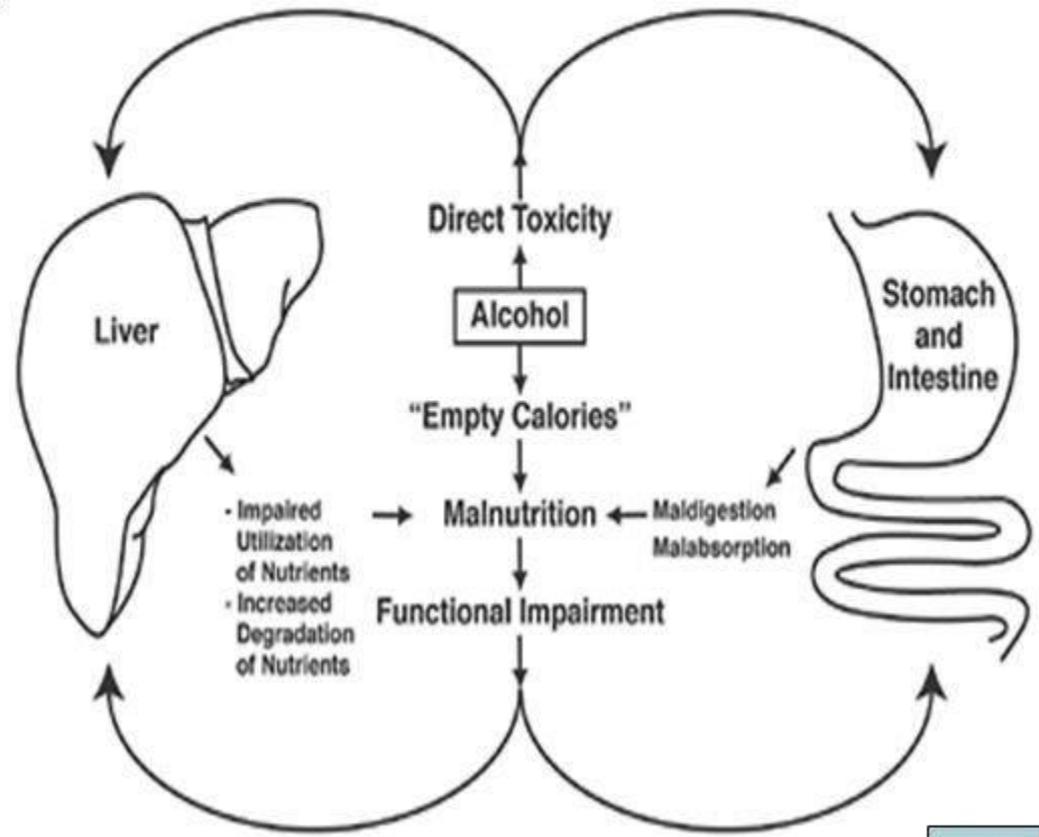


Encefalopatía Hepática



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

Síntomas, causas y tratamiento

2ti.es | @titimayores.es

**TRANSTORNO
CEREBRAL
(estado de
confusión)**

Causado por:

**Deficiencia de
tiamina**

Común en:

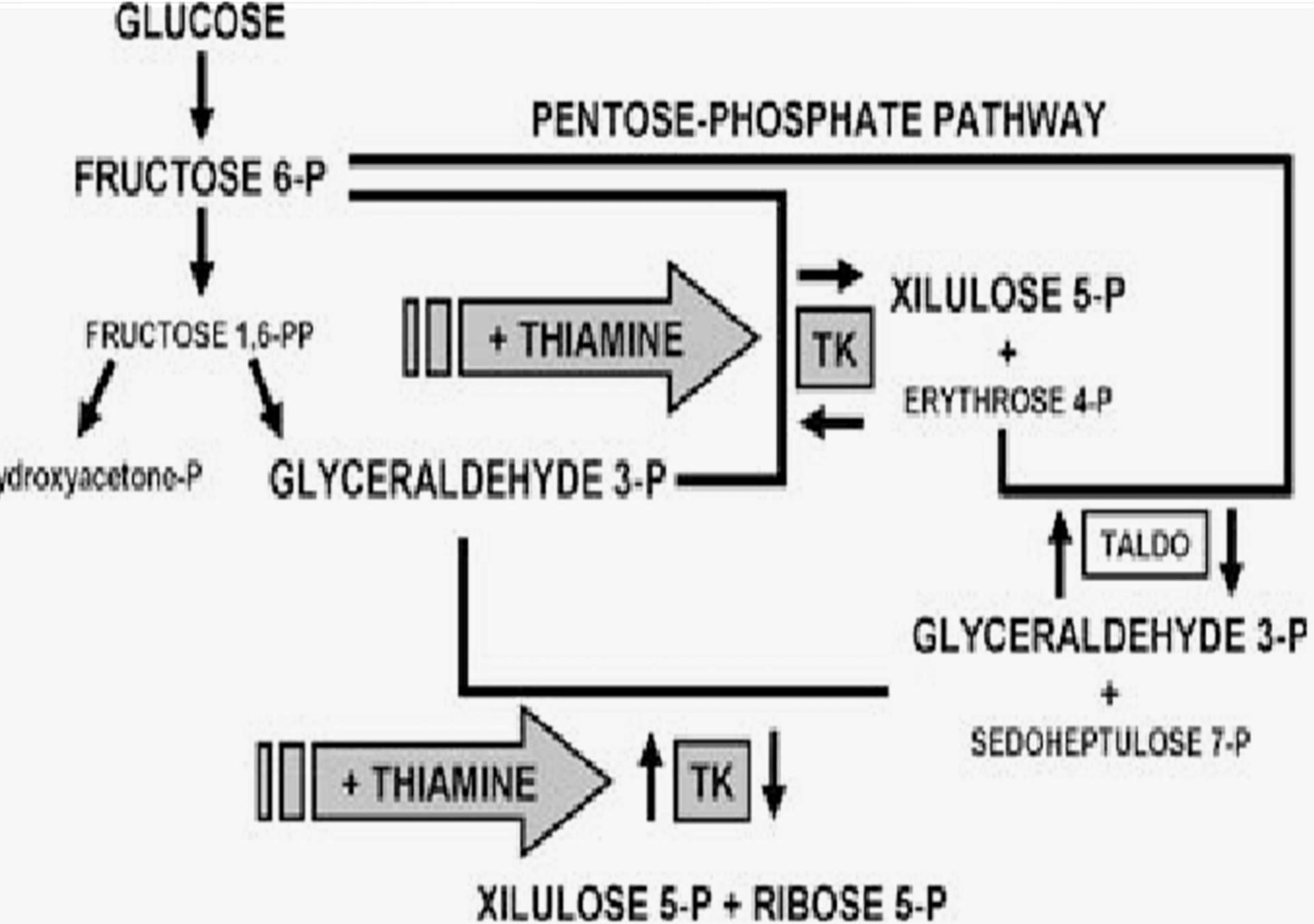
Alcohólicos

**Encefalopatía
de Wernicke**

**Síndrome de
Korsakoff**

Se cree son la
misma afección

12/11/2011



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

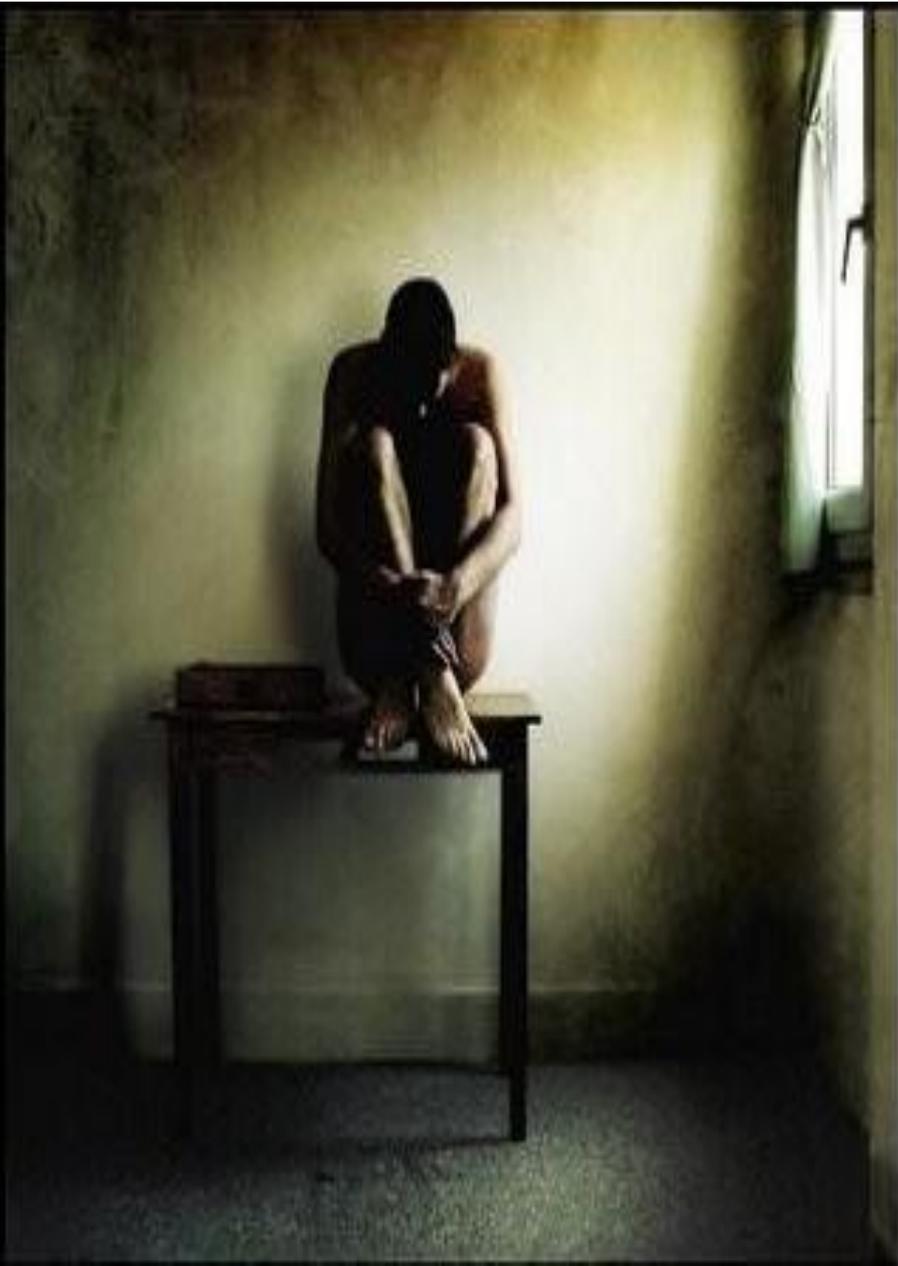
- 80 a 90% dos pacientes com WE
- Apatia, depressão, sonolência , confusão mental
- Amnésia e deficiência de aprendizado
- Incapacitação do paciente na sociedade
- Confabulação, fadiga, perda de memória
- Dificuldades motoras e cognitivas

(taquicardia, hipotensão postural, anormalidades no ECG)

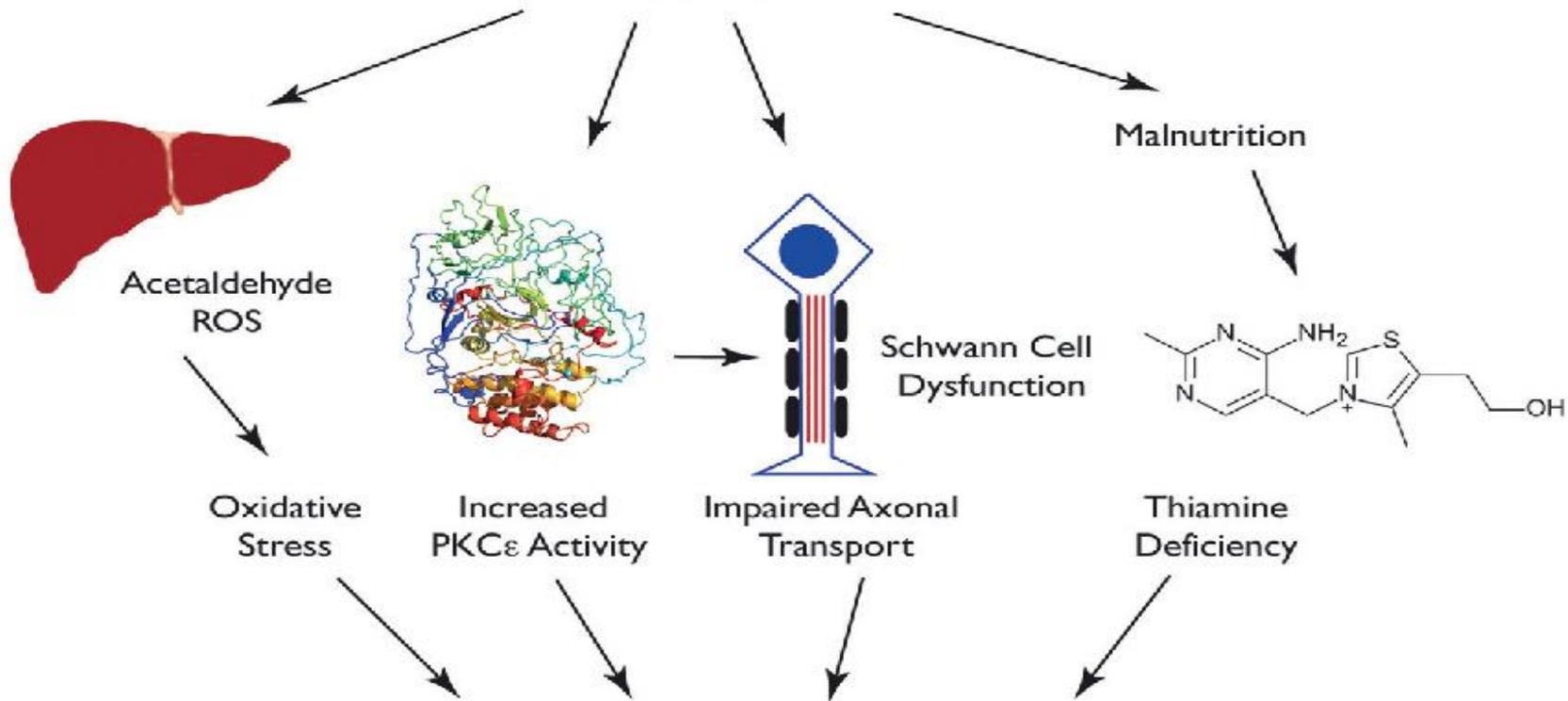
Síndrome da deficiência de Magnésio

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

Internações em Hospitais Psiquiátricos



Alcohol



Alcoholic Neuropathy

Pain & Paresthesias





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



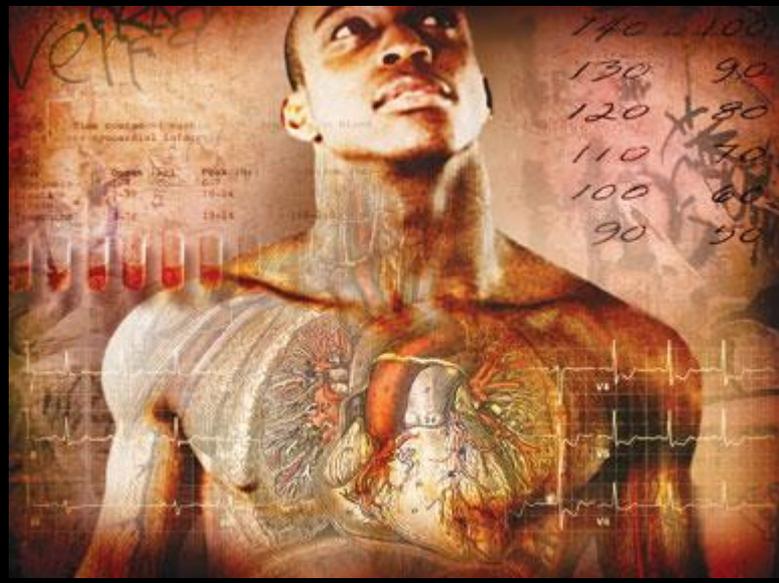
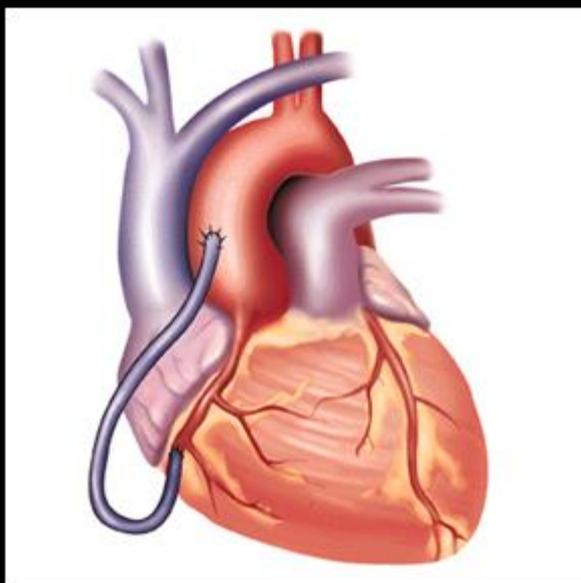
Folate aids in the synthesis of DNA



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



ALCOOL PATOGENESE CARDÍACA



140	100
130	90
120	80
110	70
100	60
90	50

Deficiência de Nutrientes e Vitaminas

MIOCARDIOMIOPATIA

↑ Triglicerídeos

Altera ácidos graxos - **ATEROSCLEROSE**

Altera membrana - ↓ íons Ca^{++} ↓ Mg

↓ Vit B9, B12, C ↓ catecolaminas

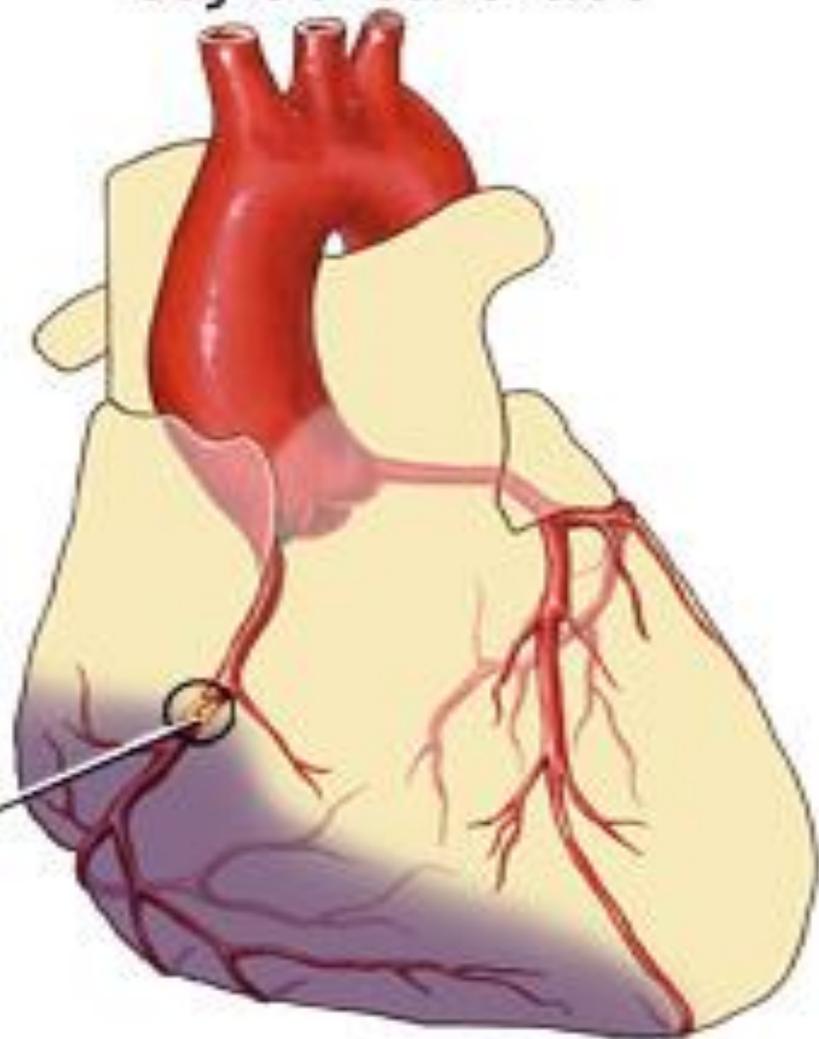
▪ Músculo Estriado Cardíaco

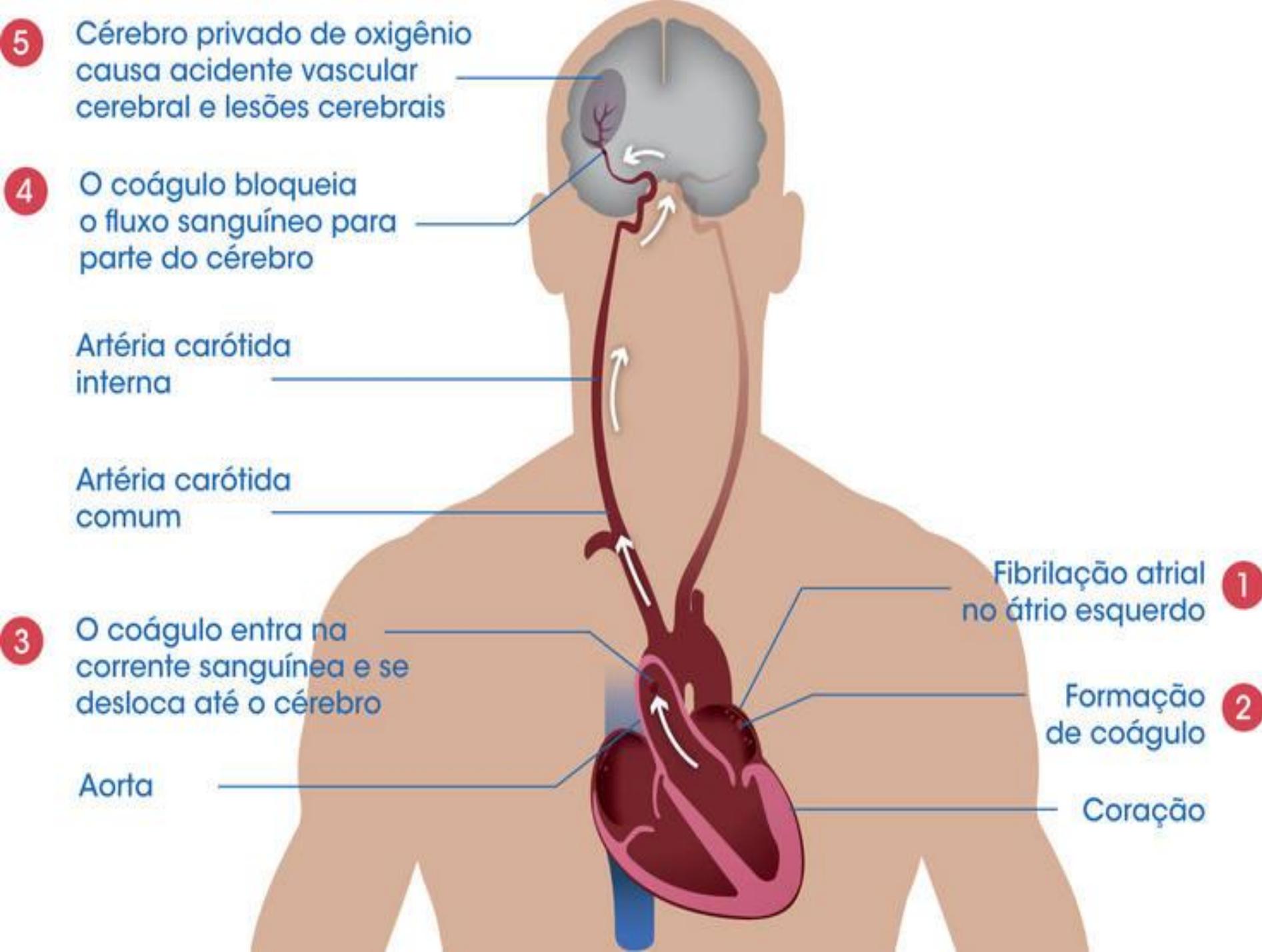
- Estresse oxidativo
- Altera atividade da glicose
 - ↓ ATP
 - ↓ Creatina Fosfato
 - ↓ Proteína Cardíaca

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

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

Intoxicação aguda

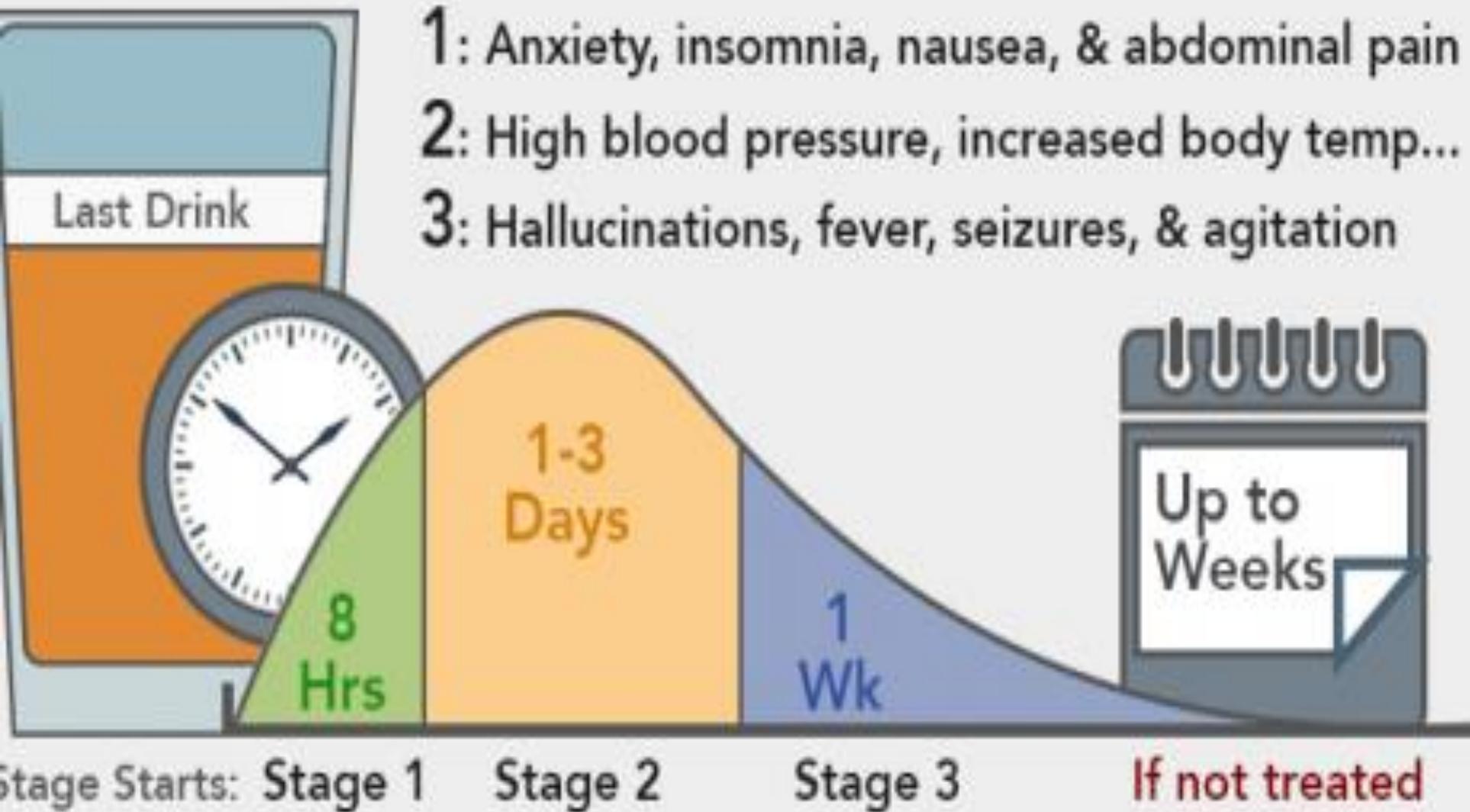
Etanol (g/L sangue)	Efeitos
0,1 - 0,5	Calor e relaxamento
0,3 - 0,9	Euforia , desibinição
1,2 - 2,5	Perda de autocontrole, Reflexos e julgamento, Coordenação motora , blackout
1,8 - 3,0	Confusão mental , perda da memória
2,7 - 4,0	Perda da consciência, hipotermia , hipoglicemia, acidose metabólica
3,5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



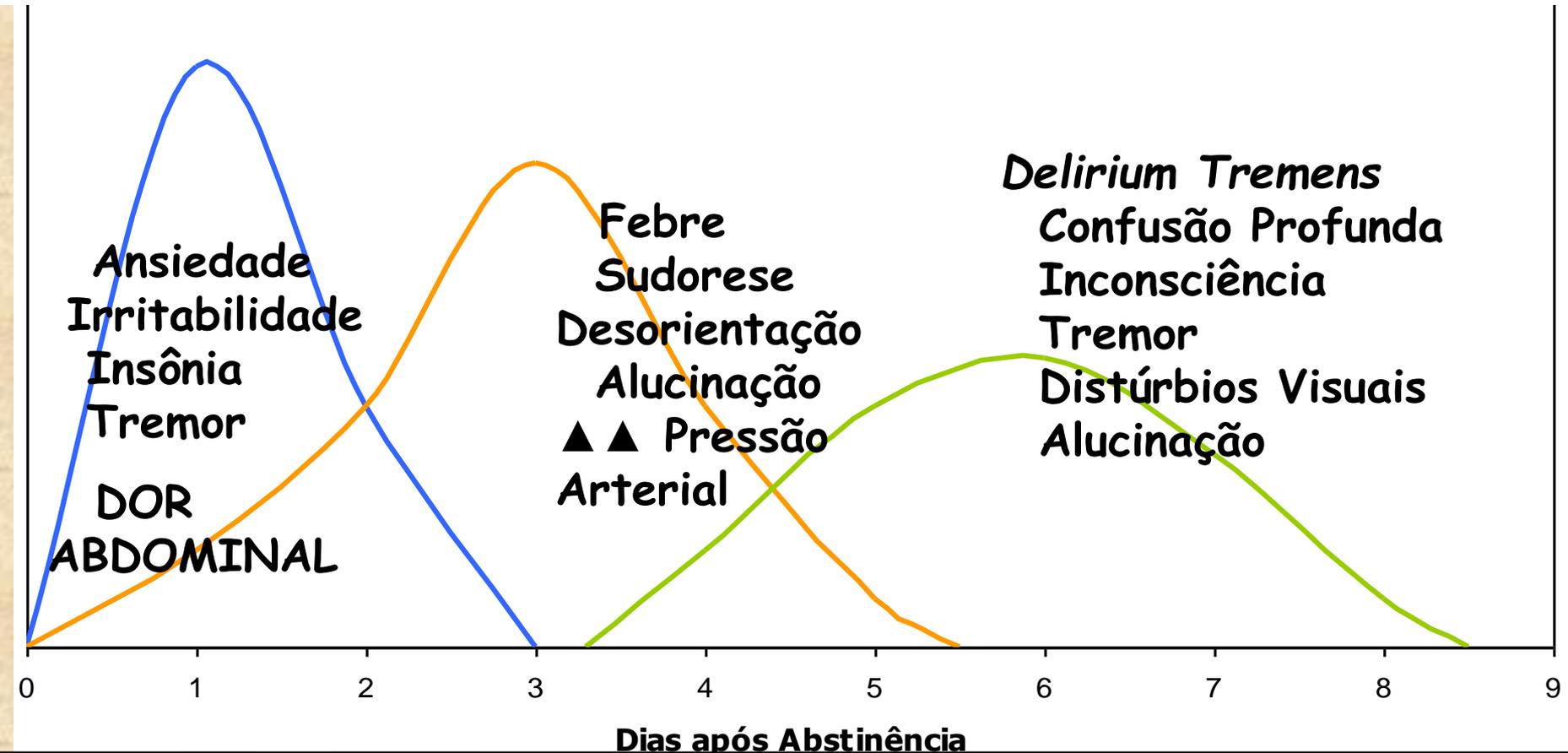
Síndrome de Abstinência Alcoólica



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

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

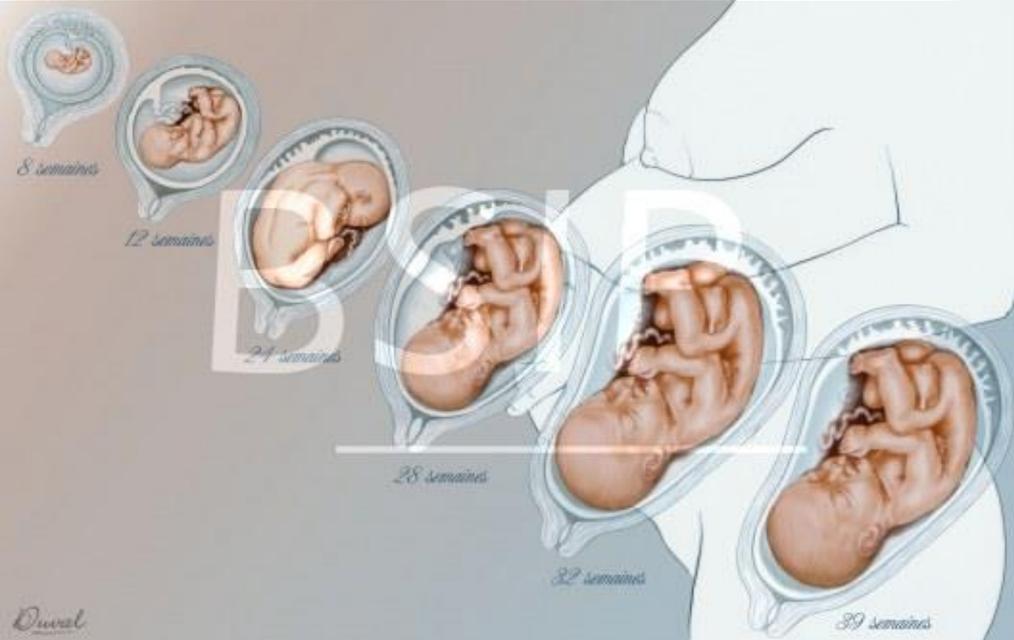


SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

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

