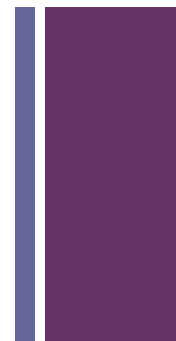




ÁLCOOL



- DISCIPLINA DE QUÍMICA TOXICOLÓGICA
- Prof. Rilton Alves de Freitas



Alcoolismo



Tipos de Alcoolismo

Tipo I - início tardio e pouca complicação social

Tipo II - início precoce, uso e abuso não só de álcool, mas mais frequentemente de outras drogas como cola, cannabis, anfetamina, opióides, etc, juntamente com graves complicações sociais



ALCOOL - EPIDEMIOLOGIA



- 90% da população com uso experimental
- 60 a 70% bebem habitualmente
- 40% já tiveram problemas decorrentes do álcool
- 20% 🧑 e 10% 🧑 abusam de álcool
- Prevalência de 13.8% de dependência ou abuso de álcool
- 10% 🧑 e 3 a 5% 🧑 são dependentes de álcool



ALCOOL EPIDEMIOLOGIA



■ Alcoolismo

- 3º motivo para absenteísmo ao trabalho;
- 8ª causa para concessão de auxílio-doença pela Previdência Social;
- 75% dos acidentes automobilísticos com vítimas fatais;
- 39% das ocorrências policiais;
- 30% das agressões contra a mulher;
- 40% das separações;
- 20% dos suicídios; e
- 95% das internações psiquiátricas.



OMS (2014)



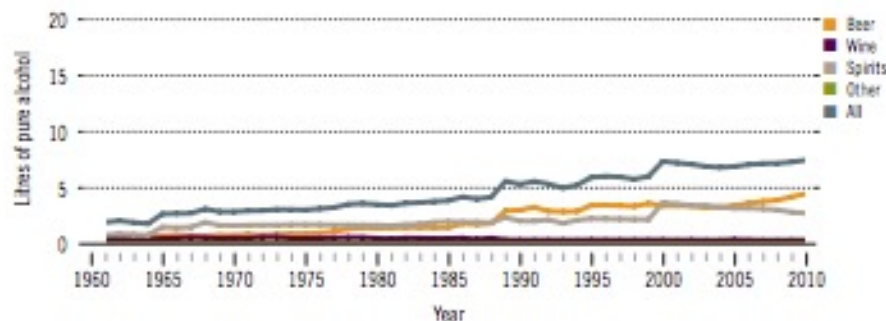
Brazil

Total population: 195 000 000 ➤ Population aged 15 years and older (15+): 75% ➤ Population in urban areas: 87% ➤ Income group (World Bank): Upper middle income

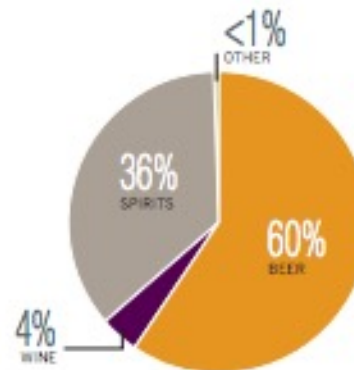
ALCOHOL CONSUMPTION: LEVELS AND PATTERNS

Recorded alcohol per capita (15+) consumption, 1961–2010

Data refer to litres of pure alcohol per capita (15+).



Recorded alcohol per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol) by type of alcoholic beverage, 2010



+OMS, 2014

Alcohol per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol)

	Average 2003–2005	Average 2008–2010	Change
Recorded	6.8	7.2	→
Unrecorded	3.0	1.5	↘
Total	9.8	8.7	↘
Total males / females		13.6 4.2	
WHO Region of the Americas	9.2	8.4	

Prevalence of heavy episodic drinking* (%), 2010

	Population	Drinkers only
Males (15+)	20.7	29.9
Females (15+)	5.2	11.1
Both sexes (15+)	12.7	22.1

*Consumed at least 60 grams or more of pure alcohol on at least one occasion in the past 30 days.

Total alcohol per capita (15+) consumption, drinkers only
(in litres of pure alcohol), 2010

Males (15+)	19.6
Females (15+)	8.9
Both sexes (15+)	15.1

Abstainers (%), 2010

	Males	Females	Both sexes
Lifetime abstainers (15+)	12.4	30.8	21.9
Former drinkers* (15+)	18.3	22.4	20.4
Abstainers (15+), past 12 months	30.7	53.2	42.3

*Persons who used to drink alcoholic beverages but have not done so in the past 12 months.

Patterns of drinking score, 2010

LEAST RISKY < 1 2 3 4 5 > MOST RISKY



OMS, 2014



HEALTH CONSEQUENCES: MORTALITY AND MORBIDITY

Age-standardized death rates (ASDR) and alcohol-attributable fractions (AAF), 2012

	ASDR*		AAF (%)	
Liver cirrhosis, males / females	28.8	5.8	62.6	60.2
Road traffic accidents, males / females	52.5	11.3	18.0	5.2

*Per 100 000 population (15+).

Years of life lost (YLL) score*, 2012

LEAST < 1 2 3 4 **5** > MOST

*Based on alcohol-attributable years of life lost.

Prevalence of alcohol use disorders and alcohol dependence (%), 2010*

	Alcohol use disorders**	Alcohol dependence
Males	8.2	3.9
Females	3.2	1.8
Both sexes	5.6	2.8
WHO Region of the Americas	6.0	3.4

*12-month prevalence estimates (15+).

**Including alcohol dependence and harmful use of alcohol.

POLICIES AND INTERVENTIONS

Written national policy (adopted/revised) / National action plan	Yes (2003/2007) / Yes
Excise tax on beer / wine / spirits	Yes / Yes / Yes
National legal minimum age for off-premise sales of alcoholic beverages (beer / wine / spirits)	18 / 18 / 18
National legal minimum age for on-premise sales of alcoholic beverages (beer / wine / spirits)	18 / 18 / 18
Restrictions for on-/off-premise sales of alcoholic beverages: Hours, days / places, density Specific events / intoxicated persons / petrol stations	No, No / No, No Yes / Yes / Yes

National maximum legal blood alcohol concentration (BAC) when driving a vehicle (general / young / professional), in %	0.02 / 0.02 / 0.02
Legally binding regulations on alcohol advertising / product placement	Yes / Yes
Legally binding regulations on alcohol sponsorship / sales promotion	No / No
Legally required health warning labels on alcohol advertisements / containers	Yes / Yes
National government support for community action	Yes
National monitoring system(s)	Yes



TABELA 1 – Conteúdo alcoólico de bebidas.

Bebidas	Concentração alcoólica (%v/v)
Cerveja	2-6
Vinho tinto, branco, champanhe	8-12
Vinho do porto, vermute	14-22
Licores	15-40
Destilados (uísque, rum, aguardente)	35-45

$$\mathbf{C_{m\acute{a}x} \text{ (g/L)} = 0,02 \times \text{massa de \acute{a}lcool}}$$



TABELA 2 - Correlação entre a concentração sanguínea de etanol e alterações comportamentais (QUESADA, 1998).

Concentração sanguínea de etanol	Alterações comportamentais
Menor que 0,5g/L	- Habitualmente não há alterações detectáveis. Pode haver ligeira incoordenação motora.
Entre 0,50 e 0,75g/L	-Efeito ansiolítico, sensação de relaxamento, ligeira mas evidente incoordenação motora.
Entre 0,75 e 1,0g/L	-Aumento da loquacidade
Entre 1,0 e 1,5g/L	-Alteração evidente no estado de ânimo e conduta. Perda de autocrítica. Ataxia.
Entre 1,5 e 2,0g/L	-Desinibição, agressividade. Alterações no curso do pensamento.
Acima de 3,0g/L ~ 5g/L	-Há um estado de estupor crescente, perda de equilíbrio, fala ininteligível e evolução até o coma.



+ Absorção

- 20% no estômago
- 80% no intestino delgado
- Picos plasmáticos entre 30 a 90 min
 - Influenciado por alimentos
- Volume de distribuição = 50 L



- + ■ Metabolismo do etanol (90 a 98 %):
 - Álcool-desidrogenase (mucosa gástrica/Fígado)
 - Citocromo P-450 (fígado)
 - Catalase (fígado)

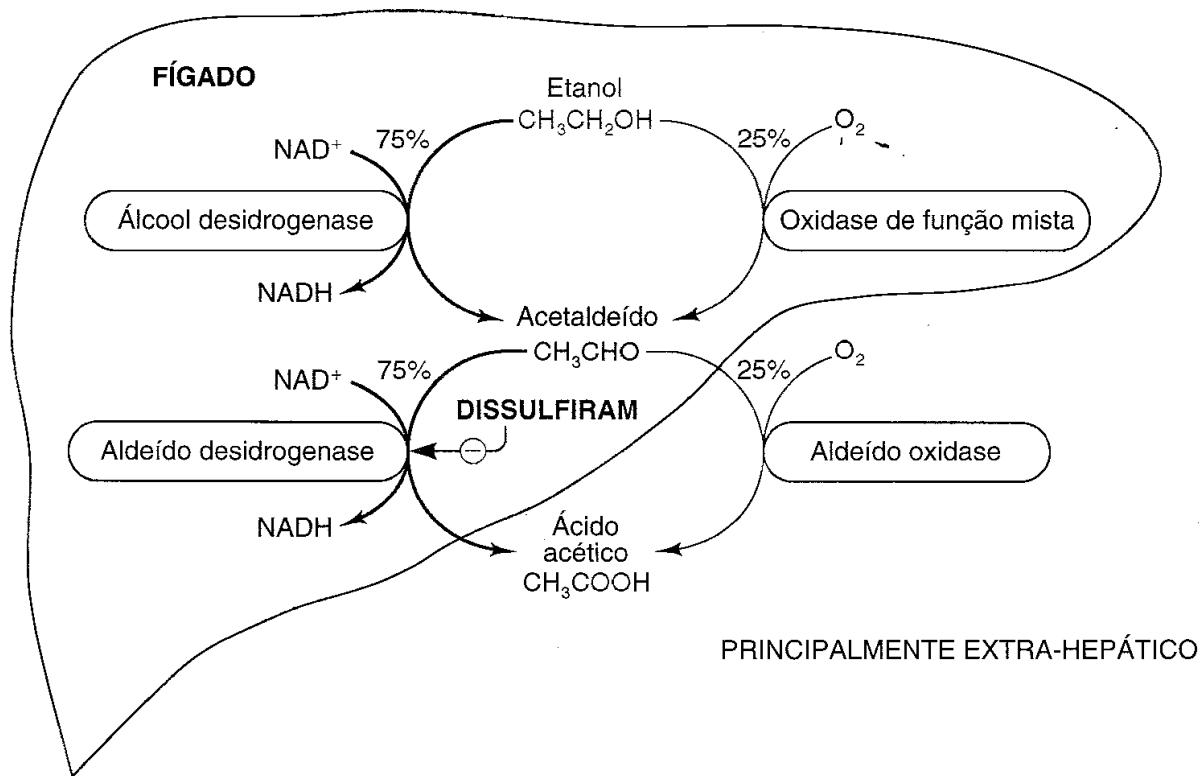
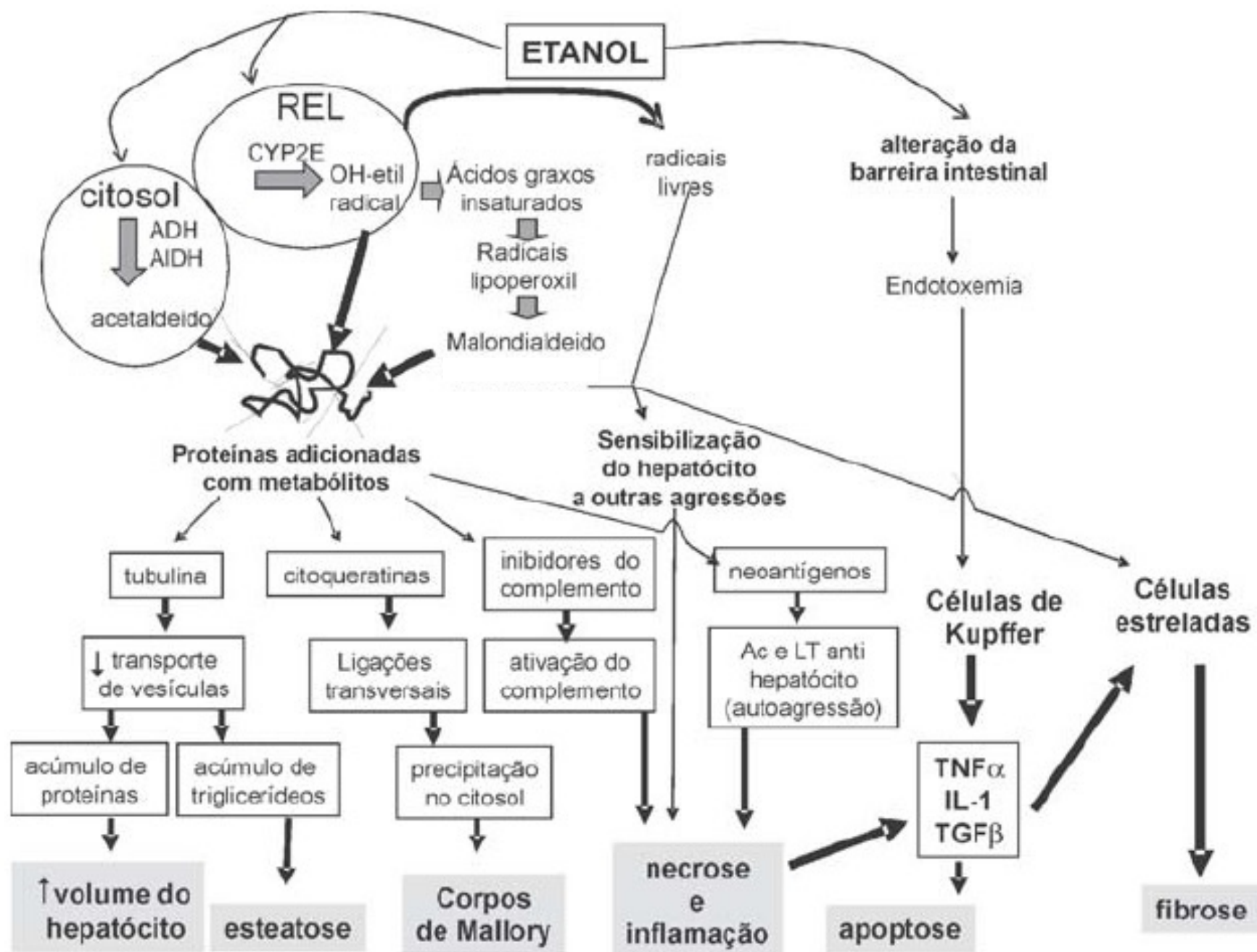


Fig. 39.6 Metabolismo do etanol.



Quadro 1. Fármacos indutores de reações do tipo dissulfiram na presença de álcool¹⁶

Grupo farmacológico	Medicamentos
Analgésicos	Fenacetina, fenilbutazona
Antimicrobianos	Cefamandol, cefoperazona, cefotetano Cloranfenicol, griseofulvina, isoniazida Metronidazol, nitrofurantoína, sulfametoxazol Sulfisoxazol, sulfametoxazol/trimetoprima
Antianginosos	Dinitrato de isossorbida, nitroglicerina
Sulfoniluréias	Clorpropamida, glibenclamida, tolazamida, tolbutamida



+

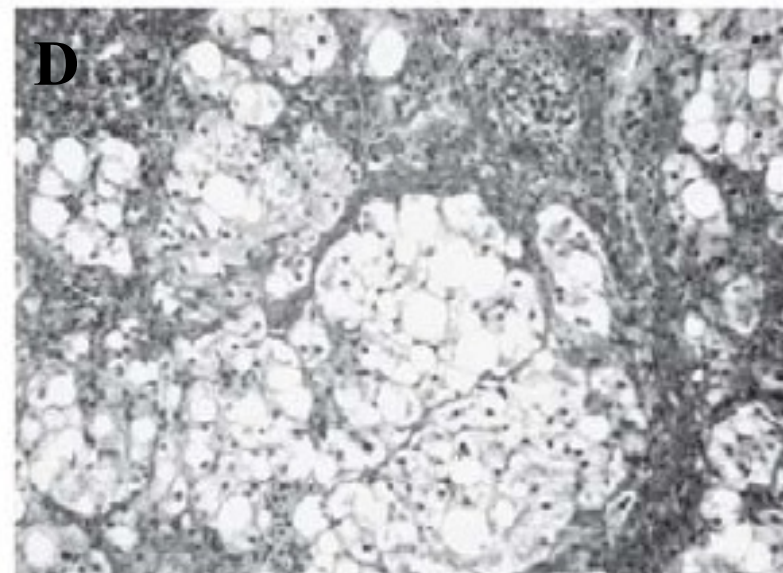
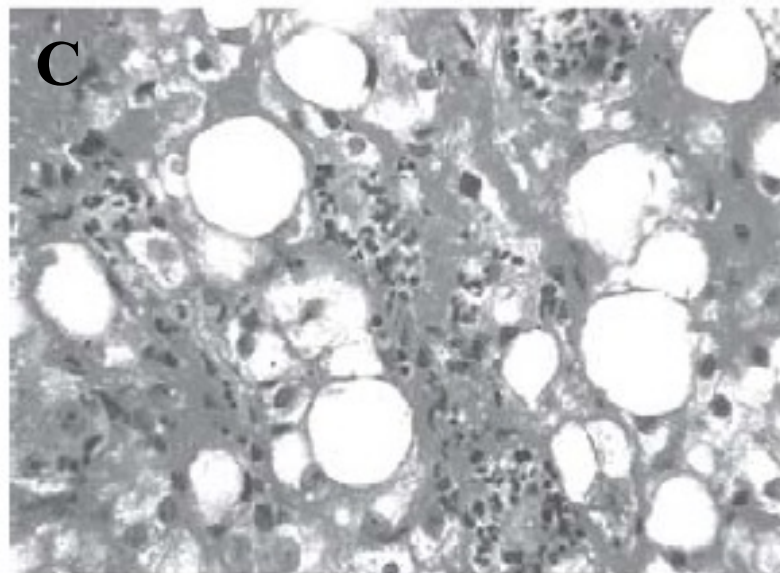
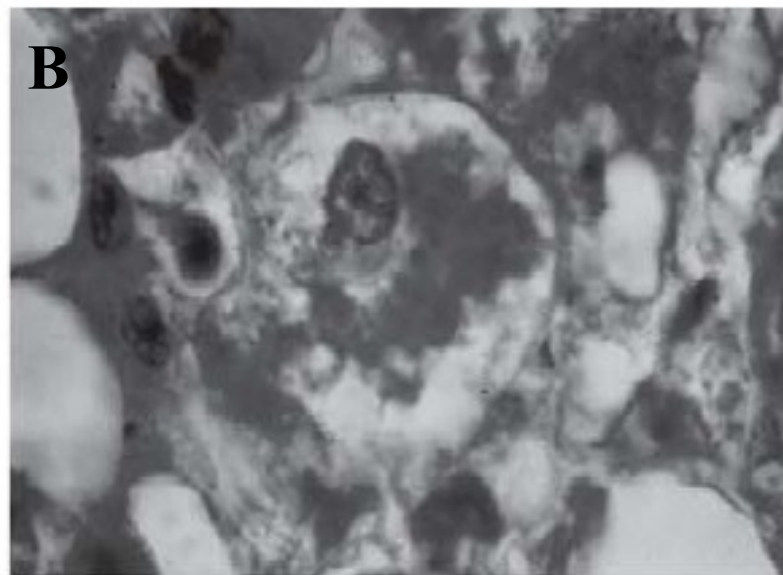
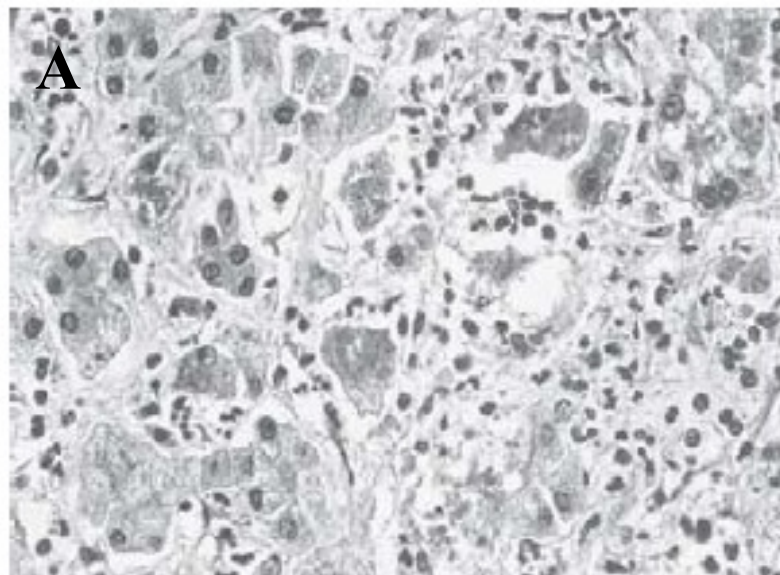
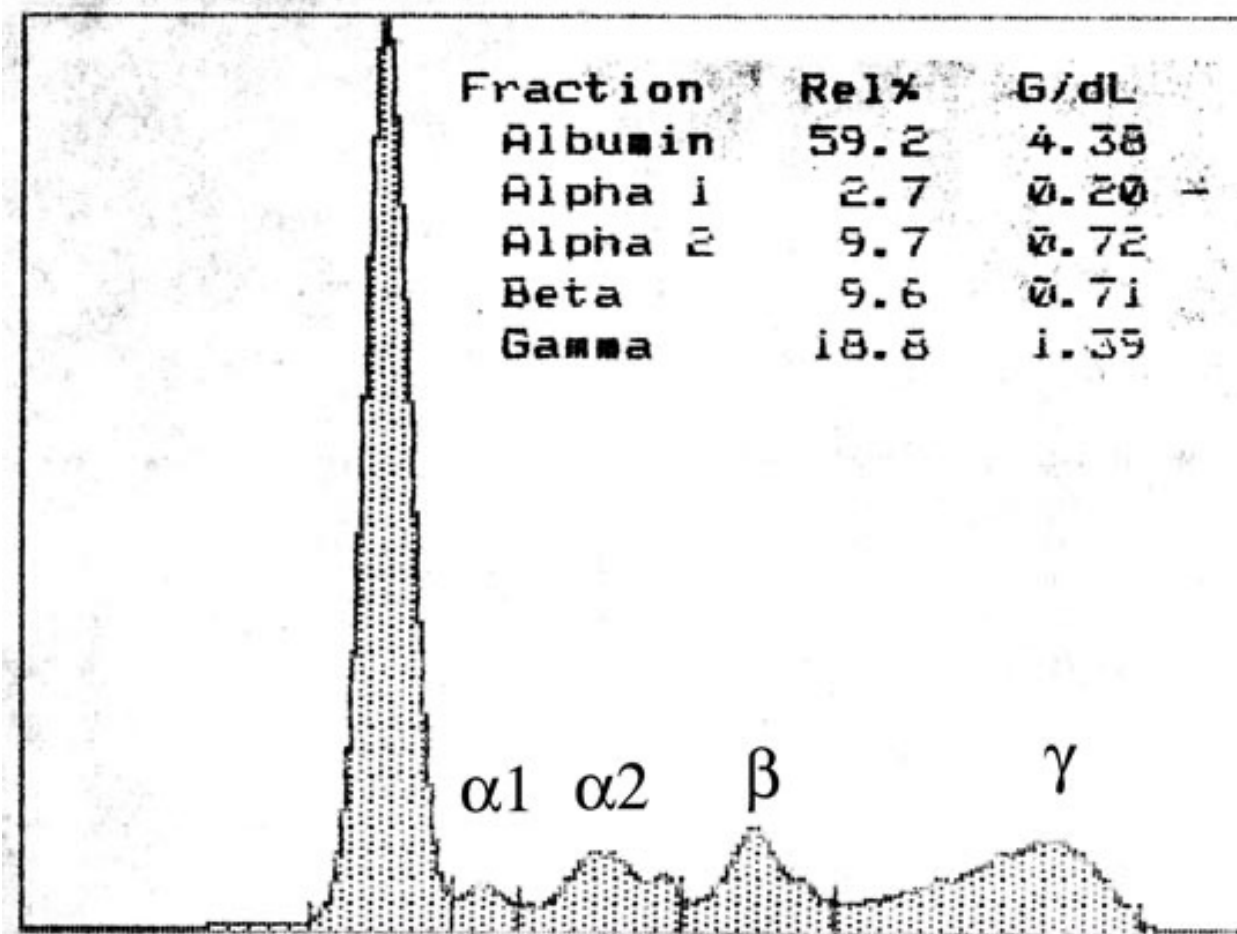
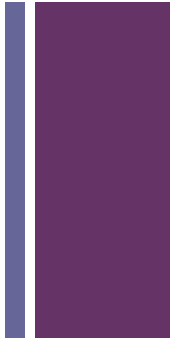


Fig. 2 – Aspectos histológicos da hepatite alcoólica. A- Múltiplos focos de necrose com infiltrado de neutrófilos. Presença de esteatose e de corpos de Mallory. B- Aspecto típico de um corpúsculo hialino de Mallory. C- Fibrose pericelular e infiltrado de neutrófilos. D- Hepatite alcoólica em fase cirrótica.

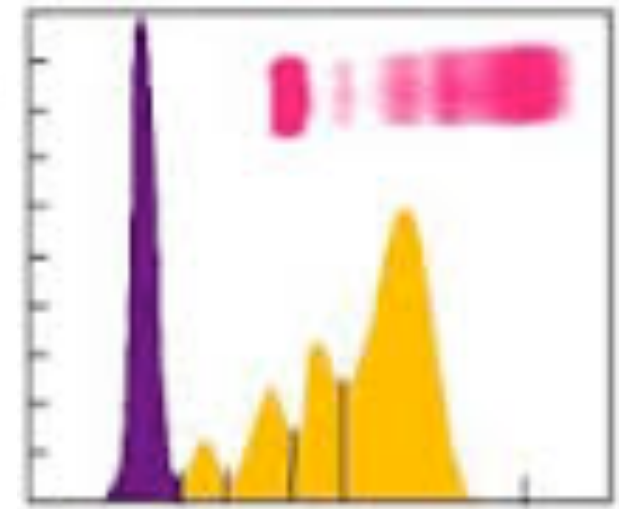
+ Eletroforese de Proteínas



+



-



Alcoolismo
(ponte beta/gama)

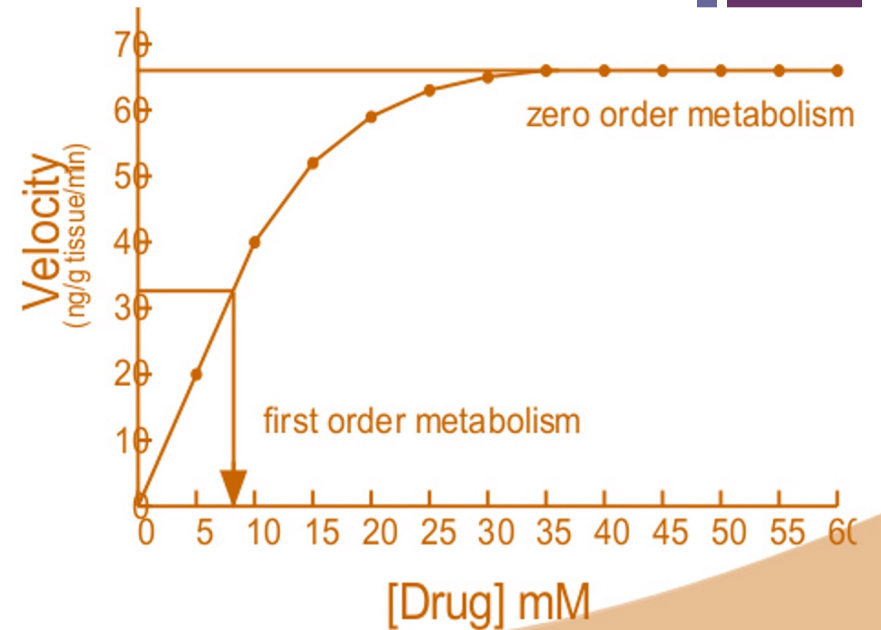
+ Toxicocinética



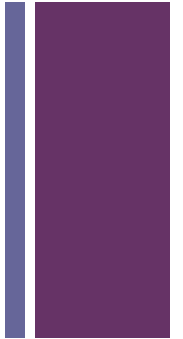
Biotransformação álcool:

- * Cinética ordem zero
- * Taxa de biotransformação:

15 mg/dL/h ou 8-28 mg/dL/h (100% exatidão) ~7 a
10 g de etanol por hora



+ Toxicodinâmica



■ Receptores GABA

- Agonismo ~ barbitúricos (agudamente)
- Redução de GABA (cronicamente)

■ Receptores adrenérgicos

- Aumento da síntese e liberação de noradrenalina (Uso crônico)

■ Sistema opióide

- Aumento de beta-endorfinas (aguda)
- Diminuição de beta-endorfinas (crônica)

■ Serotonina

■ Dopamina

■ Acetilcolina

■ Glutamato



Normal

Inibição
(Gaba)

Excitação
(Glutamato)



**Ingestão Aguda
De álcool**



Álcool

Tolerância



Álcool

Adaptação

**Retirada
Aguda de Álcool**



**Pós-Retirada
Aguda de Álcool**



Normalidade



Adaptação

Adaptação



ALCOOLISMO



■ Ação aguda do etanol:

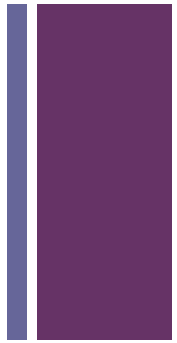
- Depressão do SNC
- Euforia (devido à depressão das vias inibitórias superiores)

■ Uso crônico provoca diversas alterações por dois mecanismos:

- Efeitos diretos do etanol
- Deficiências nutricionais (álcool usado como fonte calórica)

+ ALCOLISMO – Alterações hepáticas

Alterações **HEPÁTICAS** do alcoolismo crônico:



Lesão irreversível (cirrose):

10-15% dos alcoolistas

Morte hepatocelular

Regeneração por faixas de colágeno

Perda da arquitetura hepática

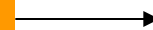
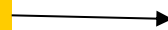
Insuficiência hepática

Hipertensão do sistema porta

**ACÚMULO DE
GORDURA**

**HEPATITE
ALCOÓLICA**

**LESÃO IRREVERSÍVEL
(CIRROSE)**



■ Deposição de gordura hepática:

- ↑ catabolismo de gordura periférica
- ↑ síntese de lipídeos
- ↓ oxidação de ác. Graxos
- Comprometimento no transporte de lipoproteínas



ALCOOLISMO – Alterações hepáticas



■ Lesão por hepatite alcoólica:

- Toxicidade direta do etanol
- ↑ radicais livre de O_2
 - ↑ produção pelo citocromo P-450
 - ↓ neutralização pela glutathiona

■ Lesão irreversível (cirrose):

- 10-15% dos alcoolistas
- Morte hepatocelular
- Regeneração micronodular cercada por faixas de colágeno
- Perda da arquitetura hepática
- Insuficiência hepática
- Hipertensão do sistema porta



ALCOOLISMO



Alterações do **SNC** (5 – 15 % dos alcoolistas)

- Causadas por deficiência de vitamina B₁ (tiamina):
 - Degenarção neuronal
 - Gliose reativa
 - Atrofia cerebelar e de nervos periféricos
 - Síndrome de Wernicke (ataxia + confusão + oftalmoplegia)
 - Síndrome de Korsakoff (graves prejuízos da memória)

Alterações **CARDIOVASCULARES**:

- Toxicidade direta do etanol → cardiomiopatia dilatada
- Hipertensão arterial sistêmica
- * uso moderado de álcool tem efeitos benéficos:
 - ↑ HDL-colesterol e ↓ LDL-colesterol
 - ↓ agregação plaquetária



ALCOOLISMO



Alterações do **TRATO GASTROINTESTINAL**:

- Gastrite aguda → toxicidade direta do etanol
- ↑ risco de pancreatite aguda e crônica

Alterações **MÚSCULO-ESQUELÉTICAS**:

- Lesão muscular com degradação de mioglobina

Alterações do **SISTEMA REPRODUTOR**:

- Atrofia gonadal ↓ fertilidade

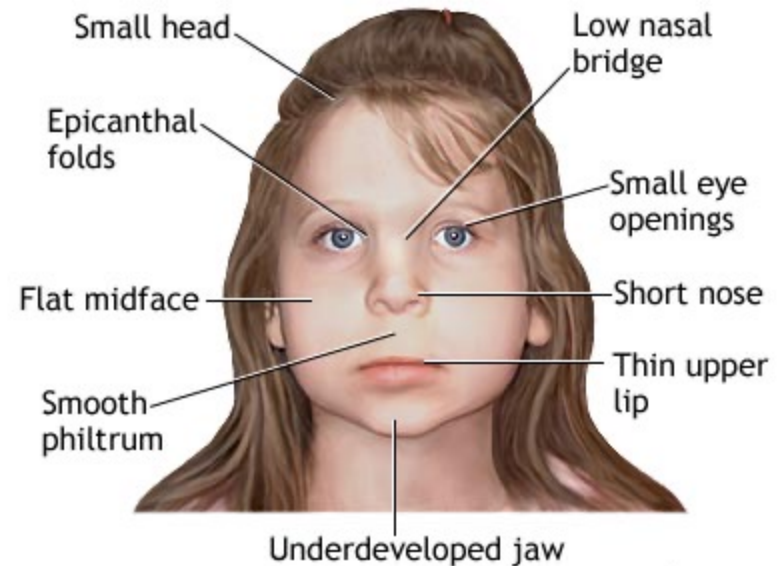
Etanol e **CÂNCER**:

- Acetaldeído pode atuar como promotor
- ↑ risco de câncer de cavidade oral, esôfago e fígado

+ ALCOLISMO

SÍNDROME FETAL 1 a 3 casos em 1000

- Abortos espontâneos
- Recém natos de baixo peso para a idade gestacional
- Malformações faciais
 - Fissuras palpebrais diminuídas e lábio leporino
 - Defeitos do septo ventricular
 - Malformações de pés e mãos
 - Retardo mental de graus variados





SINDROME DE ABSTINÊNCIA



Sintomas (6 – 24h): ansiedade, irritabilidade, agitação, anorexia, tremores, hipertensão, sudorese, taquicardia, hiperreflexia, febre, distúrbios do sono, náuseas e vômitos, ilusões e alucinações

Duração: 48 – 72 h

Sintomas (7-48h): Convulsões tônico-clônico generalizadas, distraibilidade, sugestibilidade

Pico: 36 h



SINDROME DE ABSTINÊNCIA



Sintomas (72h) ~ 1% de mortalidade

- Abstinência pode causar delirium e convulsões, é mais severa em pacientes com episódios prévios;
- via ácido gama aminobutírico tipo A ↓
- via glutamato (N-metil-D-aspartato) ↑

+ Tratamento adjuvante:

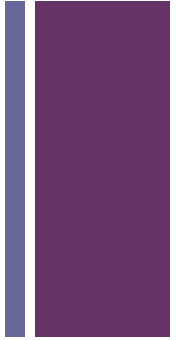
- Altas doses de benzodiazepínicos
- Dissulfiram
- Acomprostatato (agonista NMDA)
- Naltrexona (antagonista opióide):
- Beta-bloqueadores / Clonidina: menos manifestações autonômicas, sem efeito anticonvulsivante (propanolol pode mascarar os sintomas do delirium).
- Tiamina (300 mg/dia por 10 dias)
- Multivitamínicos (3X/dia por 10 dias)
- 1,5 a 3,0 litros de água/dia





Avaliação toxicológica - Etanol

- Sangue (tempo limite de colheita de sangue 2 h)
 - Material biológico mantido sob refrigeração e o anticoagulante utilizado é o fluoreto de sódio
- Métodos: Enzimáticos (LD 0,2 g/L) ou Cromatografia gasosa (0,01 g/L) (headspace)
- Ar expirado



+ Bafômetro descartável



AgNO_3
nitrito de
prata



NEGATIVO



POSITIVO = mais que 0,1 mg/l



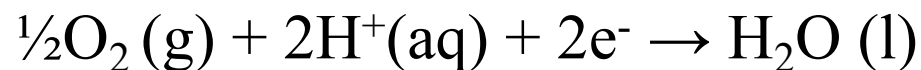
POSITIVO = 0,3 mg/l ou mais

+ Bafômetro eletroquímico

Ânodo: ocorre a oxidação (catalisada pela platina):



Cátodo: ocorre a redução do oxigênio (contido no ar):





- O Conselho Nacional de Trânsito - CONTRAN, em 19.11.98, editou a Resolução n. 81:
 - disciplinando o uso de medidores da alcoolemia e a pesquisa de substâncias entorpecentes no organismo humano e estabelecendo os procedimentos a serem adotados pelas autoridades de trânsito e seus agentes:
 - teste em aparelho de ar alveolar (bafômetro);
 - exame clínico por médico da Polícia Judiciária;
 - exames laboratoriais em caso de substância entorpecente, tóxica ou de efeitos análogos.

- Lei 11.705/2008

Alcoolemia de 0 g/L (tolerância de ~0,2 g/L)

+ ■ TESTES FISIOLÓGICOS

- Analisando-se entretanto a cor do rosto, o comportamento, as vestes, o passo, o odor, o linguajar, a reação pupilar, a orientação, o discernimento, etc., podemos concluir se o indivíduo se encontra embriagado.

- *MARCHA:*

- *SINAL DE ROMBERG:*

- *DEDO CONTRA DEDO:*

- *DEDO-NARIZ:*

- *LEVANTAMENTO DE PEQUENOS OBJETOS DO SOLO*



Tabela 6.1 – *Distribuição relativa do álcool em diferentes compartimentos do corpo.*

Compartimento	Distribuição relativa
Urina (recém-formada)	1,35
Saliva	1,12
Leite materno	1,1
Sangue	1
Cérebro	0,65 - 0,94
Gordura corporal	0,02
Ar expirado	1/2100



■ Álcool na Urina:

- Correlação etanol sangue/urina recém produzida

■ Técnica: Coletar duas vezes a urina, e o paciente deve ser orientado a esvaziar completamente a bexiga. Após 30-60 min coletar nova amostra de urina.

■ Resultados:

- 1) Se ambas amostras negativas (Não houve exposição recente ao álcool);
- 2) Se a primeira for positiva (Uso de álcool nas ultimas 12 horas);
- 3) Ambas positivas (ultima coleta utilizada para calcular concentração de álcool na urina – $AU/AS=1,35$)

+ Cromatografia gasosa- Head-space

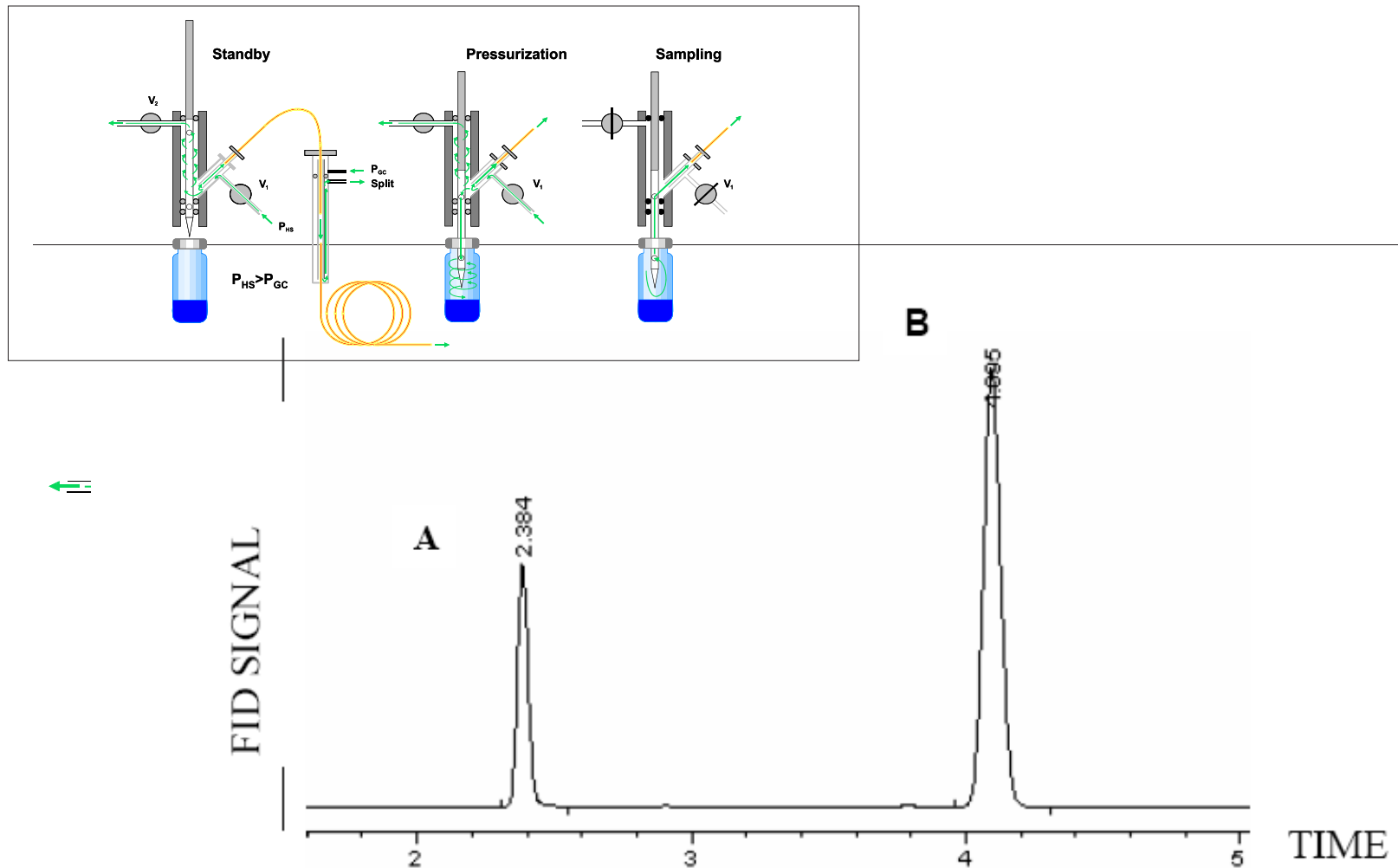
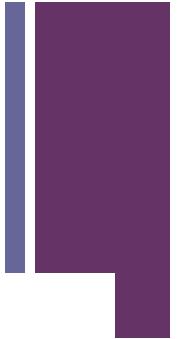


Figura 8 – Cromatograma obtido com a análise por *headspace* e GC/FID de saliva adicionada com etanol na concentração de 0,6g/L. (A) etanol, (B) n-propanol.



Provas hemato-bioquímicas



Hepatite alcoólica: suspeição clínica e laboratorial

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| • Ingestão abusiva de etanol | • Macrocitose |
| • Aumento recente de ingestão | • Leucicitose |
| • Hepatomegalia dolorosa | • Gama GT elevada |
| • Febre | • AST > ALT (geralmente > 2) |
| • Sinais de hepatopatia crônica | (TGO>TGP) |
-

**Fenobarbital, esteroides,
trimetropim e sulfametazol,
eritromicina.**