

ÁLCOOL E RESISTÊNCIA A INFECÇÕES *

CARLOS MANSO

Centro de Metabolismo e Endocrinologia. Laboratório de Genética.
Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

Descrevem-se os principais mecanismos de defesa do organismo às infecções. Sumarizam-se os principais passos da resposta imune e evidencia-se a importância das citocinas, em especial Il-1, TNF e TGF. O álcool actua como imunossupressor de numerosas maneiras, em especial através da supressão do TNF. A consequência é o aparecimento de infecções respiratórias, incluindo pneumonia e tuberculose, SIDA, infecções e cancro do tubo digestivo e um estado inflamatório crónico que conduz à cirrose hepática.

Palavras-chave: etanol, álcool, infecções, imunossupressão, tuberculose, SIDA

* Trabalho subsidiado pela JNICT

SUMMARY

Alcohol and Resistance to Infections

The main defense mechanisms of the human body are described. The essential steps of the immune responses are summarized, emphasising the importance of cytokines, especially Il-1, TNF and TGF. Alcohol acts as an immunosuppressor in different ways, namely through suppression of TNF synthesis. The consequence is the appearance of respiratory infections, including pneumonia, tuberculosis, AIDS, infections and cancer of the digestive tract and a status of chronic inflammation which leads to hepatic cyrrhosis.

Key words: etanol, alcohol, infections, immunosuppressor, tuberculosis, AIDS

AS DEFESAS DO ORGANISMO

O organismo sobrevive às infecções bacterianas através de um múltiplo sistema de defesa, que inclui a integridade cutânea, que constitui uma barreira física à penetração de invasores, a existência de enzimas isolados que destroem bactérias (caso do lisozima), ou de sistemas multienzimáticos, como o complemento que elimina bactérias através de um sistema amplificador, proteínas de fase aguda, como a CRP que se liga às proteínas do pneumococo, formando complexos que activam o complemento, etc.

São porem células especializadas que desempenham o papel mais importante. Os neutrófilos encarregam-se da fagocitose e morte dos microorganismos. Os macrófagos são também fagocitos e matam bactérias, porém em menor quantidade que os neutrófilos. Eles são importantes no processamento de antígenos e na produção de citocinas de acção a curta distância (actividade parácrina). Os linfócitos são responsáveis pela imunidade

humoral, por formação de imunoglobulinas, e pela imunidade celular, através da presença de células citotóxicas.

As citocinas tem diversas origens (macrófagos, linfócitos, fibroblastos, etc) e actuam de três formas fundamentais: promovendo a multiplicação celular (mitogénios, CSF), a diferenciação de certas células, e ainda actuando como factores quimiotácticos (quimiocinas).

OS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são os principais matadores do organismo. São dirigidos para os invasores através de factores quimiotácticos. Segue-se a fagocitose do microorganismo e a formação do fagosoma. O neutrófilo activado produz radicais livres de oxigénio que mata os micróbios contidos no fagosoma. Tem enzimas especiais:

1- NADPH oxidase, um sistema enzimático, contendo um citocromio, que reduz o oxigénio em superóxido: $O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$

2- Superóxido dismutase: enzima formador de peróxido de hidrogénio:



3- mieloperoxidase: enzima formador de ácido hipocloroso, que ioniza em hipoclorito. Estas duas formas estão em equilíbrio e são altamente tóxicas para microorganismos. São as únicas que destroem fungos:



4- lactoferrina: esta proteína do neutrófilo quelata ferro bacteriano, bloqueando o seu metabolismo energético e impedindo as bactérias de se multiplicar.

OS MACRÓFAGOS

Os monocitos migram para os tecidos e formam macrófagos, que adquirem características especiais, consoante o tecido em que se localizam. O interferão gama, produzido pelos linfócitos, activa-os. Os macrófagos tem diversas actividades:

1- processamento de antígenos: as proteínas bacterianas são clivadas por proteases do macrófago, formando-se pequenos péptidos (antígenos processados) que são apresentados aos linfócitos para reconhecimento.

2- Formação de granulomas: os macrófagos transformam-se em células epitelioides, que interdigitam, formando uma estrutura tridimensional, o granuloma, que envolve aglomerados de bactérias e detritos celulares.

3- Produtos de macrófagos: estes sintetizam um grande número de substâncias:

Interferão (IFN) alfa e beta

CSF (colony stimulating factors)

Il-1, 6, 8, 12, quimiocinas

Factor de necrose tumoral alfa (TNF)

TGF beta, PGF, PAF, NO, O₂*

Prostaglandinas e leucotrienos

Factores de coagulação, do complemento, peptidases

OS LINFOCITOS

Temos a considerar três tipos de linfócitos: LB, LT, NK (natural killer cells).

Todos são formados na medula óssea, mas os LT sofrem um estágio de maturação no Timo. A sua proporção nos diversos tecidos é a seguinte:

	T	B	NK
Sangue	70-80 %	10-15	10-15
Medula	5-10	80-90	5-10
Timo	99	<1	<1
g.linfático	70-80	<1	<1
baço	30-40	50-60	1-5

LINFOCITOS T

Tem receptores com cadeias alfa e beta, que recebem informação sobre o antígeno, através de células apresentadoras de Ag (macrófagos, LB).

Distinguem-se consoante tem proteína CD-4 ou CD-8. Os primeiros reagem com antígenos de histocompatibilidade (MHC) de classe II, os segundos com MHC de classe I. Conforme são positivos ou negativos para estas proteínas, dividem-se nos seguintes grupos:

1- LT ajudantes (LTh)	CD4+, CD8-	70%
2- LT citotóxicos (LTc)	CD4-, CD8+	25% (ou CD4-, CD8- 4%)
3-LT ?	CD4+, CD8+	1%

A RESPOSTA IMUNE

Quando um vírus é fagocitado por um macrófago (APC, célula apresentadora de Ag, que contem o MHC II), o macrófago hidroliza as proteínas do vírus (processamento de Ag) e apresenta pequenos polipéptidos virais a LTh (contendo CD4). O linfócito Th reconhece o antígeno juntamente com o MHC-II. Dá-se a activação do LTh. Este produz Il-2, que vai activar outros LTh e também LTc e LB (figura 1). Todas estas células se dividem em células efectoras e células de memória. As células efectoras da estirpe LB são plasmocitos produtores de anticorpos. As células efectoras da estirpe LTc unem-se às células infectadas por vírus, que reconhecem na presença das proteínas virais e do MHC I. Atacam-nas com toxinas, destruindo-as.

ACTIVAÇÃO DOS LTH

Quando a APC apresenta o antígeno ao LTh, dá-se um processo de activação dos LTh. Este é complexo e depende da APC. O macrófago liberta TNF alfa e IL-2, ao passo que o LB liberta TNF beta e IFN gama. Os dois TNF são semelhantes e actuam sobre o mesmo receptor. São estas citocinas que iniciam a resposta imune, a sua ausência na RI traduz-se em deficiente activação do sistema. Por sua vez o LTh vai produzir Il-2, que actua sobre LTh, LTc e LB, induzindo a sua proliferação. Outras citocinas são libertadas, que actuam sinergisticamente. Um são factores mitogénicos, outras factores de diferenciação. O TNF e a Il-1 em circulação actuam sobre um grande número de células:

1- LT: induzem a produção de Il-2 e do seu receptor

2- LB: induzem a sua proliferação

3- Macrófagos: activam citotoxinas, induzem Il-1, Il-6, citotoxinas

4- Neutrófilos: induzem citocinas

5- Hepatocitos: induzem proteínas de fase aguda

6- Endócrinas: secreção de glucocorticoides (stress)

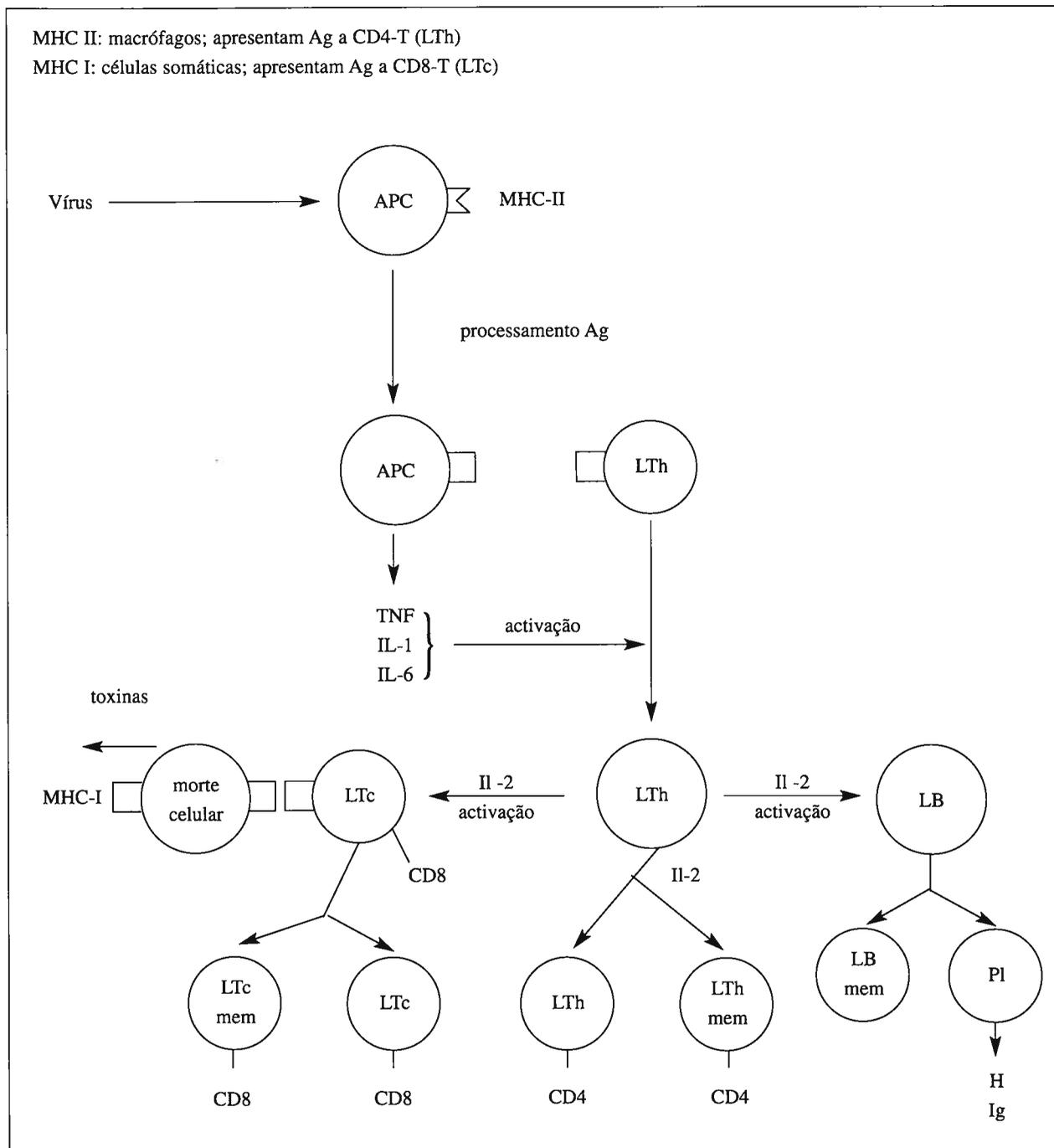


Fig. 1 - Resposta imune. MCH - complexo de histocompatibilidade (I ou II); APC - célula apresentadora de antígeno

7- Adipocitos: induzem lipólise

8- O₂ sintase e NO sintase: activadas alteram estado redox das células

9- Pulmões: síntese de proteínas adesivas (ICAM-I)

10- Granulomas: Il-1 desenvolve, TNF essencial para manutenção

Um outro factor de grande interesse é o factor de transformação beta (TGF-β) que, entre outras acções, controla o turnover do tecido conjuntivo^{1,2}.

AS PRINCIPAIS CITOCINAS DO ORGANISMO

Citocinas são proteínas produzidas por leucócitos e outras células, que actuam na comunicação intercelular. Ligam-se a receptores específicos, acoplados à transdução intracelular de sinal e formação de segundo mensageiro. Tem pesos moleculares variando entre 6.000 e 60.000 e actuam em concentrações de nanomoles a femtomoles. Eram divididas em linfocinas, se produzidas por linfócitos, e monocinas, se por monocitos e macrófa-

gos. Esta divisão não se justifica, pois muitas são produzidas em ambos tipos celulares. Poucas circulam no sangue, dada a sua acção parácrina ou autócrina. Hoje usa-se a designação interleucina, seguida de um número, para designar novos factores e a ordem da descoberta. São factores de crescimento, de diferenciação ou quimiocinas, que atraem neutrófilos (Il-8) ou monocitos.

O padrão TH1/TH2: há dois grupos de citocinas produzidas por linfócitos Th: o Th1 colabora na imunidade celular (IFN, Il-2). O Th-2 favorece a imunidade humoral (Il-4, 5, 6, 10, 13). O IFN inibe a produção de Th-2. A Il-4, 10, 13 inibem os Th-1. A Il-2 é um mediador chave da resposta Th-1. O grupo Th-1 antagoniza a resposta Th-2. O quadro I resume algumas propriedades das interleucinas melhor conhecidas³⁻⁶.

ÁLCOOL COMO IMUNOSUPRESSOR

O etanol tem um efeito imunossupressor na RI. Aumenta a susceptibilidade às infecções, designadamente pneumonia e tuberculose⁷.

O TNF é essencial na resposta imune. Ele é suprimido pelo etanol, devido a uma menor transcrição do factor

NF-KB, essencial para activar a sua síntese^{8,9}. O TNF não é detectado na maioria dos alcoólicos. Caso seja detectado, a experiência indica que o doente terá menos de seis meses de vida¹⁰. Incubando hepatócitos de rato com etanol durante 12 semanas, demonstra-se uma menor actividade de internalização de citocinas (menor número de receptores) e menor transcrição do factor regulador do TNF.

O etanol causa uma menor actividade bactericida do neutrófilo, reduzindo a desgranulação e a geração de oxigénio activado¹¹. Nos ganglios há perda progressiva de linfócitos CD4+, de que resulta menor capacidade de combate às infecções¹². Também a acção citolítica das células CD8+ está reduzida, havendo tendência ao aparecimento de tumores e infecções a vírus. O mesmo sucede com as células NK, cuja acção citolítica diminui. Também o Timo e as placas de Peyer sofrem uma acentuada atrofia.

Como vimos, o factor nuclear NF-KB regula os genes do TNF. Também regula a Il-1, a geração de oxigénio activado e de óxido nítrico. Todos estes factores são afectados pelo álcool¹³.

O acetaldeído, principal produto metabólico do etanol,

Quadro I - Resumo das principais citocinas (PEL - fosfatidiletanolamina lipase, DAG-diacilglicerol, PKC-proteína quinase C, PTK-proteína tirosina quinase, IP3-inositoltrifosfato, Tr7-canal transmembrana com 7 ansas, PrG-proteína g)

citocina	produzida por	actua sobre	activação	receptor	cromossoma
Il-1 (pirogénio endógeno)	monoc/macrof. LT, LB, NK fibrob, c. endot	LT, LB, NK neutrófilo bas., eos.	271-->159aa	PEL-->DAG -->PKCa	2
Il-2	LTh	LT, LB, NK mono/macrof	153-->133	c-MYC, PTK	4
Il-3	LT, mas, eos	colónias eritr. megac, N, E, B monoc, LB	152-->	PTK	5
Il-4	LT, monoc.	LB, LT	153-->129	IP3+Ca, PKC	5
Il-5	LT, mast, eos	-->eos	134-->115	?	3
Il-6	LT, LB, macrof	LT, LB	212-->183	PTK	7
Il-7	c. estroma	LT	177-->152	PTK	8
Il-8	múltipla	quimio N	97-->77	Tr-7+PrG	4
Il-9	LTh a.	LT, macr.	144-->126	PTK	5
Il-10	LTh	bloqueia síntese Cit por LTh	178-->160	?	1
Il-11	fibrobl.	inibe adipogénese	199->179	PTK	19
Il-12	monoc/macro	NK, LTh, IFNg	253-->196	?	?
Il-13	LTA	inibe Il-1, 6, 8, TNF	132-->112	?	5
Il-14	LT	prolifLB, inibe-->Ig	498-->483	?	?
Il-15	~IL-2	-----	162-->114	?	?
IFN A,B	L, mono/macro	-----	188-165	PTK	9
IFN gama	-----	-----	166-->143	PTK	12

também actua como imunossupressor. Forma adutos com proteínas. Estes complexos impedem a formação de Il-2 pelos linfocitos Th. Como vemos, são as fases iniciais da RI que estão mais afectadas pelo etanol¹⁴⁻¹⁶.

ÁLCOOL E TUBERCULOSE

Tem-se notado recentemente um acentuado aumento da tuberculose, em especial nos indivíduos com SIDA, alcoólicos, drogados, sujeitos a radiações, idosos, presos e sem família. Esta tuberculose é caracterizada por múltiplas resistências aos antibióticos. Além disso, o álcool impede a formação de granulomas, por inibir a resposta dos macrófagos a citocinas, e também por suprimir a produção de TNF e de Il-1. Nos anos 80 houve um aumento dramático da tuberculose com estirpes resistentes de bacilos de Koch. Por este motivo foi aconselhado o tratamento com quatro antibióticos (isoniazida, rifampina, pirazinamida, adicionados de etambutol ou de estreptomina)^{17,18}.

ALCOOLISMO E SIDA

Foi descrita a prevalência dos vírus HIV em alcoólicos saudáveis, heterossexuais, na ordem de 4,4%. O vírus HIV afecta o cérebro e o tecido linfoide, tendo o álcool efeitos sinérgicos, pois ambos são imunossupressores. Em alcoólicos com HIV notam-se alterações na formação de energia no cérebro de que resultam variações na composição dos fosfolípidos cerebrais e dos metabolitos derivados dos fosfatos de alta energia, um alcoólico com HIV tem diminuição dos linfocitos CD4+ e aumento dos CD8+, em especial em casos de grande abuso de álcool¹⁹⁻²¹.

METABOLISMO MICROBIANO DO ETANOL

No nosso organismo existem numerosas bactérias que metabolizam etanol em acetaldeído. Elas existem na orofaringe e brônquios, no estômago (*Helicobacter pylori*). Contudo a máxima concentração de bactérias ocorre no intestino grosso. Essas bactérias são responsáveis pelo desaparecimento de calorías geradas a partir do álcool no organismo. O etanol é transformado em acetaldeído pela desidrogenase das bactérias. Este pode ser transformado em acetato por desidrogenases da mucosa do cólon ou das bactérias. Em alternativa pode ser absorvido pela veia porta.

O álcool ingerido vai pela circulação para o cólon, onde as bactérias o transformam em acetaldeído. Este, se atinge uma concentração elevada, é responsável por diarreias, cancro do cólon, polipose. Na alternativa, uma elevada concentração momentânea induz hiperpermeabili-

dade, com passagem de endotoxinas bacterianas (lipopolissacáridos) pela veia porta até ao fígado, onde podem contribuir para o desenvolvimento da cirrose hepática. O tratamento destas situações baseia-se na administração de antibióticos de largo espectro²².

ÁLCOOL, INFLAMAÇÃO CRÓNICA E FÍGADO

A ingestão de uma quantidade elevada de álcool pode causar uma concentração na veia porta de 0.1M e pode ser causa de endotoxémia, devido à entrada de lipopolissacáridos (LPS) bacterianos na circulação. Estes podem ser iniciadores de doença alcoólica hepática. A endotoxina interactua com uma proteína receptora (LBP-LPS) nas células de Kupfer, de que resulta a libertação de TNF, Il-1, Il-6, PAF, TGF-B e radicais de oxigénio. O TNF activa ainda os neutrófilos a produzir oxigénio activado. Por outro lado o TGF-B estimula as células endoteliais a produzir oxigénio activado e proteínas adesivas. No seu conjunto afectam o hepatocito e são responsáveis pela hepatite alcoólica. O TGF-B também estimula as células de Ito, que causam alterações da matriz conjuntiva, com fibrose e, mais tarde, cirrose.

DISCUSSÃO

O alcoólico encontra-se sob um condicionalismo metabólico curioso, resultante do desequilíbrio oxidoreductor provocado pela actividade das desidrogenases do álcool e do acetaldeído. Este desequilíbrio é agravado pela geração de formas activas do oxigénio e pela tendência do alcoólico a não se alimentar convenientemente; as consequências serão por um lado a tendência para acidose e a falta de ingestão de aminoácidos. Todas estas alterações tem uma consequência, a redução da síntese proteica. Temos assim um alcoólico desnutrido, com tendência a graves desequilíbrios redox e ácido-base, com deficiente formação de proteínas musculares, cardíacas, neuronais, do tubo digestivo, dos ossos, da pele, etc.

Surge-nos agora outra deficiência da síntese proteica, a de mediadores celulares, conhecidos por nomes diversos, citocinas, interleucinas e outros. Se pensarmos que estes mediadores são na maioria produzidos em células do sistema hematopoiético, poderemos admitir que situações caracterizadas por anomalias generalizadas destas células poderão ter como consequência anomalias quer em número quer na constituição desses mediadores. A confirmar este facto estão estudos recentes que demonstram a presença de numerosas anomalias cromosómicas em linfócitos de alcoólicos, mesmo depois de terem abandonado a ingestão de bebidas alcoólicas há vários anos.

A hipótese mais provável é que as anomalias residam nas células precursoras pluripotenciais²⁴.

Deste modo é altamente provável que a síntese de mediadores imunológicos e inflamatórios também esteja afectada, tanto em quantidade como em qualidade. A consequência será a produção de mediadores de composição proteica anómala, que vão ligar-se a receptores de modo anormal e interferir com o equilíbrio homeostático, que mantém concentrações ideais dessas substâncias hiperactivas. Será assim de esperar dois tipos de alterações, ou por deficiência de alguns mediadores, ou devido à anormal concentração relativa de outros, cujas acções antagónicas tenderiam a equilibrar-se.

Entre os mediadores deficientes o mais bem estudado é o factor de necrose tumoral, assim chamado por provocar necrose de alguns tumores experimentais dorato. Contudo a sua acção é muito mais ampla, provavelmente um dos iniciadores da resposta imune. Recentemente demonstrou-se que o TNF é indutor da SOD mitocondrial (Mn-SOD) que protege contra os seus efeitos necrosantes. O TNF é um activador da fosfolipase A2, que liberta araquidonato. Este é transformado em alquilhidroperóxido pela lipoxigenase. O radical superóxido produzido na mitocôndria vai libertar ferro que actua sobre o hidroperóxido, formando radical hidroxilo, que elimina a célula. Se houver SOD em concentração elevada, a neutralização do superóxido poupa a célula, caso contrário esta é destruída²⁵. Haverá pois situações em que a célula será destruída pelo TNF e outras em que ela sobrevive e produzirá sinais que irão iniciar a resposta imune.

Também as interleucinas I e II são afectadas pela deficiente síntese proteica, com consequências graves, praticamente a paralisia da RI.

Porém os desequilíbrios resultantes do estímulo da produção excessiva de alguns mediadores e deficiente de outros vai ser causador de uma situação homeostática anómala, caracterizada por uma situação inflamatória contínua, cuja consequência a distância será a total destruição do parenquima hepático e a sua substituição por tecido fibroso não funcional.

E assim temos por um lado a tendência às infecções frequentes, das quais a tuberculose e a SIDA serão porventura as mais lesivas, por outro lado a activação crónica dos mecanismos geradores de radicais livres de oxigénio que irão a pouco e pouco destruindo o epitélio hepático e por outro lado a persistência do fenómeno inflamatório crónico, com a formação de tecido cicatricial que irá obstruir os vasos e a pouco e pouco provocar a desorganização total do parenquima.

BIBLIOGRAFIA

1. STITES D, TERR A, PARSLOV T: Basic and Clinical Immunology, section I, Basic Immunology. Lange Medical Books 1994; 9-123
2. GALLAGHER R, GILDER J, NOSSAL G, SALVATORE C: Immunology, The Making of a Modern Science, Ac Press 1955; 133-141
3. CALLARD R, GEARING A: The Cytokine Facts Book 1995; 31-97
4. KRUMKOVSKY T, FISHER B, ACKLEY N, ADLER K: Tumor Necrosis Factor Induced ICAM-I surface expression in airway epithelial cells. *An N Y Acad Sciences* 1996; 796, 30-37
5. KELLEY J: Transforming Growth Factor B, in *Cytokines of the Lungs*, M Decker Inc., 1993; 101-127
6. REYNOLDS H: Pulmonary Host Defences. *Alcoholism Clin Exper Res* (1995), 19, 6-10
7. TUMA D, TODERO S, SORRELL M: Effects of chronic ethanol administration on the endocytosis of cytokines by rat hepatocytes. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 579-583
8. ZELDIN G, YANG S, DIEHL A: Alcohol and cytokine inducible transformation factors. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 1639-45
9. NELSON S, BAGLEY G, SUMMER W: Alcohol, tumor necrosis factor and tuberculosis. *Alcoholism Clin Exper Res* (1995) 19, 17-24
10. MEANS R, MENDENHAL C, CHEDID A: Erythropoietin and cytokine levels in the anemia of severe alcoholic liver disease. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 335-58
11. JARES P, PREHEIM L, GENTRY M: Ethanol ingestion impairs neutrophil bactericidal mechanisms against *S pneumoniae*. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 1646-52
12. SIBLEY D, FUSELER J: Ethanol induced depletion of lymphocytes from the mesenteric lymph nodes. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 324-31
13. GREENBERG S, DIDIER P, MASON C: Ethanol suppresses Mycobacteria tuberculosis induced mRNA for NO synthase in alveolar macrophages in vitro. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 394-401
14. BRAUN K, PEARCE R, PETERSON C: Acetaldehyde serum protein adducts inhibit IL-2. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 345-49
15. LOPEZ M, WATZL B, WATSON R: Alterations in mouse Peyer's lymphocyte phenotype after ethanol consumption. *Alcohol* 1997; 14, 107-10
16. ZACKARY S: NF-KB, a cytokine regulated transcription factor: implications for alcohol mediated responses. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 236-242
17. ISAKI L: Alcoholism and tuberculosis. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 1-2
18. BASS J: Tuberculosis in 1990. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 3-5
19. SCHLEIFER S, KELLER S, ECKHOLDT H: Human immunodeficiency virus type I infection in an inner city alcohol treatment program. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 75-80
20. COOK R: Alcohol and human immunodeficiency virus infection. *Alcoholism Clin Exper Res* 1996; 20, 210-215
21. Meyerhoff, D, Weiner, M, Fein, G: Effects of chronic alcohol abuse and HIV infection on brain phosphorus metabolites. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 685-92
22. SALASPURO M: Microbial metabolism of ethanol. And acetaldehyde and clinical consequences *Addiction Biology* 1997; 2, 35-46
23. LANDS W: Cellular signals in alcohol induced liver injury. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19, 928-38
24. GATTAS G, SALDANHA P: Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of abstinent alcoholics. *Alcoholism Clin Exper Res* 1997; 21, 238-243
25. LIOCHEV S, FRIDOVICH I: How does superoxide dismutase protect against tumor necrosis factor: a hypothesis informed by effect of superoxide on free iron. *Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23, 668-671