

ÁLCOOL E RADICAIS LIVRES

Algumas consequências: Síntese proteica, disendocrinias, imunidade. Importância do Stress

CARLOS F. MANSO

Centro de Metabolismo e Endocrinologia. JNICT. Faculdade de Medicina. Lisboa

RESUMO

O etanol é um poderoso gerador de radicais livres de oxigénio, quando metabolizado no fígado e noutros órgãos. O isoenzima 2E1 do citocrómio P450 e a aldeido oxidase constituem os principais mecanismos de geração destes radicais. Uma das consequências desta geração de radicais é a diminuição da síntese proteica. Resultam alterações endócrinas e da imunidade. Termina-se com uma breve discussão do stress associado ao alcoolismo.

SUMMARY

Alcohol and Free Radicals

Ethanol is a powerful generator of oxygen free radicals, when metabolized in the liver or in other organs. Isoenzyme 2E1 of cytochrome P450 and aldehyde oxidase are the main mechanisms for the generation of these radicals. A consequence of free radical generation is a decrease in protein synthesis. As a result we have endocrine and immunity alterations. The paper ends with a brief discussion of stress associated to alcoholism.

INTRODUÇÃO

Em trabalhos anteriores fizemos revisões do metabolismo do etanol no organismo¹, das causas da geração de radicais de oxigénio após consumo de bebidas alcoólicas² e de alguns aspectos da patologia relacionada com o alcoolismo³. No presente estudo pretendemos analisar algumas consequências do alcoolismo relacionadas com a diminuição da síntese proteica, designadamente alterações endócrinas e imunológicas.

O etanol em quantidade excessiva origina uma redução no débito sanguíneo cerebral, no consumo de oxigénio e no consumo de glucose, que se verificam para alcoolémias de 250 a 400 mg%. Contudo estes parametros não são afectados a concentrações de 100 a 200mg%⁴.

Foi sugerido um ciclo fútil em ratos alimentados com etanol (*fig 1*). Este ciclo causaria desperdício de energia e poderia explicar a menor eficiência no ganho de peso

Recebido para publicação: 29 de Abril de 1996

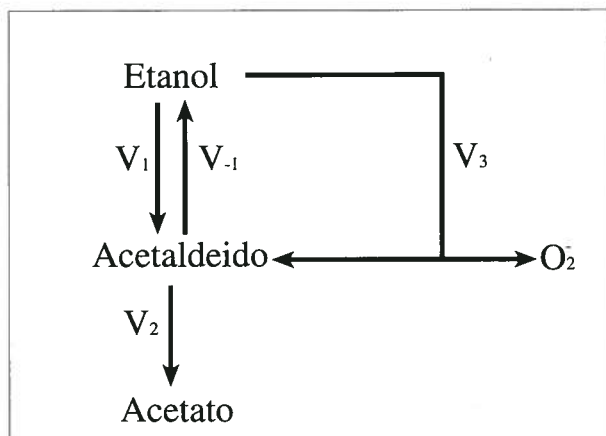


Figura 1- esquema do ciclo fútil do etanol. O etanol é metabolizado em acetaldeído pela desidrogenase do álcool. Se o acetaldeído se acumular, a reacção inverte o sentido, passando a catalisar a transformação de acetaldeído em etanol. Este será então convertido em acetaldeído pelo CYP 2E1. V1 e V-1: desidrogenase do álcool. V2: desidrogenase do acetaldeído. V3: CYP 2E1

destes animais em comparação a controles com dieta isocalórica mas sem álcool⁵: parte do etanol ingerido seria transformado em acetaldeído pelo MEOS (microsomal ethanol oxidizing system). O acetaldeído seria reconvertido em etanol pela desidrogenase do álcool, com desperdício de energia. Porém estudos com NMR poem em dúvida a existencia deste ciclo futil.

O MEOS é uma designação que hoje está praticamente abandonada, pois se verificou que este sistema é constituído por diversos tipos de citocromios P450 (CYP 450). Este é constituído por uma família de hemoproteínas altamente polimórfica, que participa na biotransformação de compostos endógenos (esteroides, ácidos gordos, aminas biogénicas) e exógenos (carcinogénios, solventes, álcoois). Nos mamíferos foram identificadas 12 famílias de CYP 450 e 22 subfamílias. Dentro deste polimorfismo existem diversos membros que actuam sobre o etanol, contudo é o isoenzima CYP 2E1 aquele que transforma a maior percentagem de etanol. Ele está distribuído pelo citoplasma e a sua máxima concentração é junto da membrana nuclear. É um potente gerador de radicais livres de oxigénio. A adição de etanol a uma cultura de astrocitos estimula a síntese de CYP 2E1 e a formação de radicais livres de oxigénio, detectáveis pelo aparecimento de malonildialdeído e diminuição na concentração de glutatião reduzido⁶.

Em alternativa ao CYP 2E1 foi apresentada a hipótese de a aldeído oxidase ser responsável pela geração de quantidades importantes de radicais de oxigénio⁷. A aldeído oxidase tem uma acção sobre o metabolismo das purinas parecida com a da xantina oxidase, contribuindo para a degradação de purinas não transformadas pela xantina oxidase. Também metaboliza o acetaldeído na presença de NADH (acetaldeído+NADH+H₂O→acetato + NAD +O₂⁻). Em colaboração com a desidrogenase do álcool forma um ciclo vicioso, caracterizado por grande amplificação na formação do radical superóxido (fig 2). São estes os dois mais importantes mecanismos de geração de radicais livres, devido à metabolização do etanol no organismo⁸.

A administração crónica de etanol a ratos causa o aparecimento de lesões pericentrais no fígado, devidas à produção de peróxido de hidrogénio. Este é formado em resultado do estímulo da formação de peroxisomas pelo álcool, em que a beta-oxidação de ácidos gordos é acompanhada da formação de peróxido de hidrogénio⁹.

Tanto no fígado como no cerebelo a administração de álcool origina evidencia de stress oxidativo, acompanhado de perda de peso dos animais¹⁰. O mesmo sucede no útero. O etanol aumenta o pO₂ intra-uterino, devido ao

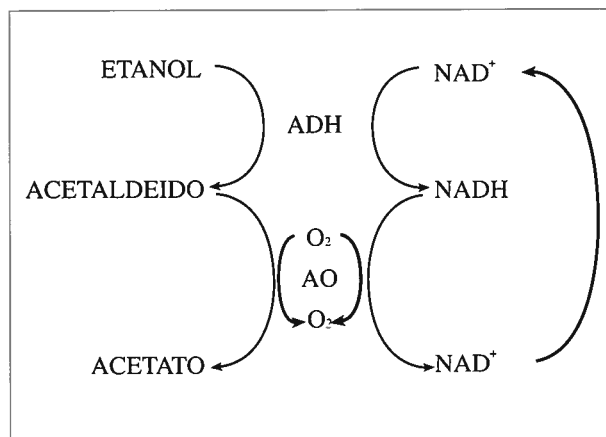


Figura 2- geração de radical superóxido pelo sistema ADH/AO. A ADH (desidrogenase do álcool) reduz o coenzima (NAD →NADH). Em seguida a AO (aldeído oxidase) oxida-o (NADH →NAD). O coenzima oxidado estimula a acção da ADH, formando um ciclo vicioso, potenciador da geração de radical superóxido pela aldeído oxidase.

aumento de débito sanguíneo no útero, regulado por esteroides do ovário¹¹. Em ratas grávidas a exposição ao álcool induz stress oxidativo nos tecidos fetais, que pode contribuir para os efeitos fetotóxicos do etanol¹².

Relacionada com a toxicidade dos radicais livres está a inibição da síntese proteica, que é uma característica uniforme do alcoolismo quer humano quer experimental.

O etanol altera o metabolismo cardíaco, com evidencia de geração de radicais livres e diminuição do "turnover" proteico¹³. Outra evidencia é a indução de arritmias pelo álcool, especialmente fibrilhação auricular¹⁴.

Uma dose de etanol de 75 mmols/kg em ratos reduz a síntese proteica tanto nas aurículas como nos ventrículos de ratos com constrição aórtica. O efeito é especialmente intenso no ventrículo esquerdo, que pode perder 40% da sua massa muscular. Também a síntese de ADN e de ARN estão afectadas¹⁵.

Estudos realizados no tubo digestivo de ratos permitem concluir que o tecido muscular liso também tem reduzida a síntese de proteínas e de ácidos nucleicos, após administração de etanol durante 6 semanas, sugerindo-se que este facto possa ter influencia na indigestão dos alcoólicos¹⁶⁻¹⁸.

No tecido ósseo, além da diminuição da quantidade de osteocalcina, temos ainda a considerar a inibição da formação das ligações cruzadas do colagénio, acompanhada do aumento da sua degradação. Há acentuadas diferenças na síntese de ácidos nucleicos e de proteínas¹⁹⁻²¹.

No músculo estriado nota-se uma redução da síntese proteica, acompanhada de menor degradação. É notória a supressão da síntese proteica no quadrícipete²². A carnosina aumenta de concentração no plasma ao mesmo tempo que se reduz a concentração plasmática de carno-

sinase na miopatia alcoólica. A carnosina é um activador de enzimas do metabolismo do músculo esquelético²³.

Em astrocitos em cultura verificou-se que o etanol inibe a incorporação de nucleótidos nos ácidos nucleicos e de aminoácidos em proteínas. Porém, tanto a insulina como o factor de crescimento insulínico I (FCI-1) estimulam essas incorporações mesmo na presença de álcool²⁴.

Em crianças com síndrome alcoólica fetal o corpo caloso é afectado, havendo agénia calosa em 2 a 3% dos filhos de mães alcoólicas²⁵.

ASPECTOS ENDÓCRINOS

1. Insulina e factores insulínicos: um estudo sobre o efeito da administração crónica de etanol sobre a endocitose da insulina, mediada pelo receptor em hepatocitos, conclui que hepatocitos isolados de rato captam 25% menos insulina, devido à redução em número dos receptores de membrana. A velocidade de degradação da insulina está reduzida em 25 a 30%. Admite-se que existe um defeito na internalização do complexo [receptor-insulina] e do processamento celular deste²⁶.

Foi descrito na cirrose alcoólica um aumento de resistência à insulina, que parece devido a desnutrição proteica e que desaparece pela adição de proteínas à dieta²⁷.

Estudos sobre o efeito do álcool na concentração circulante de insulina e de factores de crescimento insulínico um e dois (FCI-1 e FCI-2) permite concluir que não há diferenças significativas. Contudo a concentração de FCI-1 é habitualmente maior nos alcoólicos que nos controles²⁸.

As proteínas de transporte do FCI-2 estão reduzidas em quantidade nos alcoólicos. O FCI-1 predomina no rato adulto, ao passo que o FCI-2 predomina no feto e no cérebro do adulto. Admite-se que a redução de proteínas de transporte de FCI-2 possa contribuir para o atraso de crescimento de fetos expostos ao etanol²⁸.

O etanol inibe a capacidade de regeneração do fígado. A insulina é um potente factor hepatotrófico, activando a fosforilação do seu receptor hepático e originando crescimento hepatocitário. Na hepatectomia parcial a insulina induz regeneração hepática, que é reduzida pelo etanol. Este inibe em especial a síntese de ADN²⁹.

O alcoolismo materno causa anomalias fetais por impedir a captação de aminoácidos, o que é confirmado em culturas de trofoblastos, pois o pré-tratamento com etanol inibe a captação destes. Possivelmente o etanol afecta a transdução do sinal da insulina e do FCI-1³⁰. Em relação ao FCI-2 verifica-se que o etanol impede a sua libertação a partir de numerosos órgãos³¹.

O FCI-1 parece ter um papel crítico no crescimento da

puberdade e também na maturação sexual, através do estímulo hipotalâmico da LHRH. O etanol atrasa o aparecimento da puberdade ao deprimir a síntese hepática de FCI-1, mas não no cérebro³².

O etanol também inibe a acção da insulina e do factor de crescimento epidérmico sobre a síntese de ADN pelo hepatocito. Ele inibe a fosforilação de tirosina do receptor e a transdução das mensagens³³.

2. Tiroideia e tirotrofina: a TRH antagoniza efeitos depressores nos animais. Um estudo sobre a acção da TRH em humanos não permitiu detectar diferenças de comportamento em alcoólicos em comparação com os controles³⁴.

No estudo dos efeitos do etanol e de dietas líquidas isocalóricas de controle não foram reveladas diferenças em relação ao eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu³⁵. Contudo verificou-se uma diminuição da produção da TSH em resposta a TRH e redução da T3 circulante^{36,37}.

Num estudo em alcoólicos realizado durante a suspensão e após 21 dias de abstinência, foi estudado o eixo hipotálamo-hipófise-tiroideia. Verificou-se a baixa de T4 e de T3 na altura da suspensão e elevação após 3 semanas de abstinência. Nesta altura há elevação de TBG e diminuição da rT3. A TSH mantém-se sempre normal. Interpreta-se como significando maior captação tissular. O aumento da TBG é responsável pela diminuição da rT3, que é desiodada em tecidos como o SNC. Parece assim haver um efeito directo do etanol no metabolismo das hormonas tiroideias^{38,39}.

Não há evidência que a mãe alcoólica origine alterações tiroideias no feto⁴⁰. A redução da resposta a TRH em alcoólicos abstinentes pode ser um marcador da vulnerabilidade ao alcoolismo, sugerindo associação entre o marcador e risco futuro de alcoolismo⁴¹.

3. Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS): Num estudo realizado em macacos, avalia-se o efeito da aquisição espontânea de alcoolismo, através da variação dos níveis plasmáticos de beta-endorfina, ACTH, prolactina, cortisol e testosterona. Verifica-se o aumento de beta-endorfina, de ACTH e de prolactina, acompanhados de uma diminuição do cortisol. Contudo, se a injeção de etanol for excessiva, a beta-endorfina e o ACTH diminuem. A conclusão é que o alcoolismo espontâneo interfere nos processos hormonais⁴².

Para avaliar o efeito do álcool como indutor de stress (stressor) estuda-se a sua acção sobre o peso de ratos recém-nascidos, que está diminuído. Aumenta com adrenalectomia materna, mas não com desmedulação suprarrenal, donde se conclui que os efeitos do álcool sobre o crescimento fetal são mediados através da sua acção sobre o cortex suprarrenal materno⁴³.

O eixo HHS é mais responsivo nas fêmeas. Estas libertam mais ACTH e corticosterona que os machos, em resposta ao etanol⁴⁴.

As alterações endócrinas em filhos de pais alcoólicos são importantes. Estudou-se a resposta a CRH e etanol em indivíduos com e sem história familiar de alcoolismo. Ingerem etanol 0,75 g/kg ou placebo e 1 micrograma/kg de CRH. A resposta de ACTH ou cortisol está deprimida nos alcoólicos⁴⁵. O mesmo sucede com estímulo por interleucina-1-B e por vasopressina⁴⁶.

Na presença de intoxicação grave pelo álcool há hiperosmolaridade devido a hiperaldosteronismo. A produção de vasopressina é suprimida. Deve-se evitar a infusão de soluções contendo sódio em alcoólicos⁴⁷.

A desglicinamida-vasopressina reduz a habituação à heroína e cocaína em ratos e em macacos⁴⁸. Os opioides endógenos estão implicados na preferência determinada geneticamente para o consumo de etanol⁴⁹. A administração aguda de etanol baixa os níveis hipofisários de beta-endorfina, mas não afecta as suas concentrações no hipotálamo nem no testículo⁵⁰. A concentração plasmática de beta-endorfina em alcoólicos está muito reduzida e eleva-se em poucas semanas para níveis normais⁵¹. Demonstraram-se diferenças genéticas da quantidade de beta-endorfina no cérebro e hipófise de ratos que gostam de álcool, em comparação com aqueles que o rejeitam⁵². O álcool é um potente estimulador da beta-endorfina hipotalâmica. Contudo o acetaldeído ainda é mais potente⁵³.

4. Gónadas-testículo, ovário e hormonas hipofisárias: a atrofia testicular e suas causas foi por nós revista anteriormente. Apenas discutiremos assuntos novos ou não analisados.

Começaremos por mencionar o problema dos fitoestrogénios. Em bebidas alcoólicas foram detectados estrogénios de origem vegetal, os fitoestrogénios. Estes compostos vegetais contribuem para o sabor e maturação das bebidas fermentadas. Na cerveja foram isolados a daidzeína e a genisteína. No bourbon isolou-se biochani-na e beta-sitosterol. Este último é um esteroide, ao passo que os restantes são isoflavonoides presentes em quantidades de ng/l. O sitosterol é mais abundante e aparece no bourbon em quantidades de ug/dl (10^4 ng/l)⁵⁴. A sua elevada quantidade levantou a hipótese de poder contribuir para as alterações sexuais dos alcoólicos. A actividade estrogénica do bourbon desalcooolizado, quando administrado a mulheres pós-menopausa foi sugerida⁵⁵, porem não se confirmou, dado que a actividade estrogénica do sitosterol é muito baixa⁵⁶ ao contrário do que sucede com os flavonoides da cerveja, que são muito potentes, porem em quantidades mínimas⁵⁷. Não é pos-

sível no presente avaliar a sua verdadeira importancia, contudo, não parece ser grande clinicamente⁵⁸.

A exposição fetal ao álcool está associada a disfunções fisiológicas e comportamentais, tais como atraso da puberdade, alterações da secreção das gonadotrofinas, da esteroidogénese, do comportamento sexual⁵⁹. O

álcool atravessa a placenta e vai para os tecidos fetais. Diminue a concentração de 4-androstenediona, testosterona e estradiol. A passagem de álcool da placenta para o feto afecta os testículos fetais na sua capacidade de sintetizar esteroides. Trata-se de um efeito directo, não mediado pela via hipotálamo-hipófise⁵⁹.

Em alcoólicos a LH está significativamente elevada e há tendencia para a diminuição da testosterona no soro. A feminização é devida ao hiperestrogenismo, que acompanha a doença hepática (os androgénios são metabolizados em estrogénios)⁶⁰. O etanol interfere com a libertação hipofisária de LH e de FSH pela hipófise⁶¹.

O alcoolismo pré-natal no rato interfere com a diferenciação sexual e neurocomportamental no macho mas não afecta a fêmea⁶².

Em mulheres pós-menopausa que consomem bebidas alcoólicas em quantidades moderadas os estrogénios estão elevados, em especial se existe cirrose⁶³.

Em trofoblastos em cultura o etanol aumenta a gonadotrofina coriónica e a progesterona, mas não afecta o lactogénio. O etanol altera a produção de hormonas dependentes de AMP cíclico, cuja produção é estimulada pelo etanol⁶⁴.

Culturas de células humanas da granulosa, pré-tratadas com etanol e estimuladas por LH ou FSH; revelam aumento de produção de progesterona e de estradiol. Estes efeitos parecem mediados por receptores afectados⁶⁵.

O etanol no período pró-ovulatório origina menor produção de FSH e de LH, o que explica os seus efeitos anovulatórios.

A exposição aguda prenatal do rato ao etanol tem como consequencia a menor formação de ARN mensageiro da LHRH⁶⁷.

O consumo prolongado de etanol no rato origina uma lesão peroxidativa do testículo e disfunção gonadal. Se os ratos tomarem etanol juntamente com selénio, reduz-se a lipoperoxidação e normaliza-se a concentração de testosterona no soro⁶⁸.

Inibidores da NO sintase bloqueiam a supressão de testosterona pelo álcool, o que faz pensar que o óxido nítrico esteja implicado na mediação dos efeitos do álcool na síntese de testosterona⁶⁹. Aliás o NO também parece estar implicado em parte no efeito hipnótico do álcool⁷⁰.

ÁLCOOL E IMUNIDADE

Todos os estudos realizados, quer em seres humanos, quer em animais de experiência, confirmam a redução em número e em actividade das "natural killer cells" (NKC). Em ratos a administração de etanol, acompanhada de restrição alimentar durante 4 semanas, causa a supressão de 50 a 90% das NKC no baço⁷¹. Murganhos alimentados com dieta líquida contendo 5% de etanol sofrem uma depleção celular aguda no timo e no baço, tem um aumento relativo de linfócitos T em relação a linfócitos B e reduzida actividade das NKC no baço⁷². Também a actividade citolítica das NKC está suprimida em murganhos alcoolizados⁷³. Murganhos fêmeas recebendo etanol a 20% p/v durante duas semanas tem redução de NKC no baço e menor actividade citolítica após 2 a 10 semanas de tratamento⁷⁴.

O consumo excessivo de etanol causa alterações da resposta imune, com supressão da imunidade humoral e celular. Os alcoólicos são mais susceptíveis a infecções. O factor de necrose tumoral (TNF) é um marcador de hepatite alcoólica grave e desempenha um papel central nas defesas pulmonares. A alcoolização aguda inibe a indução de TNF por lipopolissacáridos (LPS)⁷⁵.

O papel da desnutrição é importante por afectar alguns factores mas não outros. A redução de peso corporal e do baço, a produção de interferão dependem do etanol e da dieta. Porém a produção de interleucina-2 e de TNF é independente da dieta, mas deprimida pelo álcool⁷⁶.

Não há uma associação clara entre a duração e a intensidade do consumo de etanol e a resposta imune. Contudo nota-se um aumento de risco de infecções e cancro nos alcoólicos⁷⁷. Em murganhos com SIDA o álcool agrava o progresso da disfunção imune por modificar a produção de citocinas imunorreguladoras. A IL-2 diminui, ao passo que as IL-5 e 6 aumentam de actividade. A IL-4 não é afectada. A IL-10 aumenta na presença do vírus, mas é reduzida pelo álcool, o contrário sucedendo com o interferão.⁷⁸

Em ratos alcoolizados surgem novos tipos de anticorpos dirigidos contra os adutos [acetaldeído-proteína] que são especialmente abundantes no fígado e no soro⁷⁹.

A endotoxina administrada a ratos normais é rapidamente eliminada pelo fígado e lançada nas fezes. Em ratos alcoolizados porém, é eliminada lentamente⁸⁰.

Na presença de etanol as células de Kupfer produzem um lipopolissacárido específico. Esta produção diminui se a ingestão de etanol for excessiva⁸¹. A intoxicação pelo etanol afecta a função imune e aumenta a suscepti-

bilidade do hospedeiro às infecções. O fígado é o principal órgão de metabolização do etanol e de destoxificação de produtos bacterianos provenientes do organismo. Em ratos que recebem etanol e são injectados com lipopolissacáridos, as células de Kupfer e endoteliais foram isoladas e determinada a actividade da proteína quinase C (PKC) após extracção. Em controles sem etanol o LPS causa redução de actividade da PKC, em ambos tipos de células. Esta regulação negativa corresponde a uma adaptação funcional das células imunocompetentes pelo TNF, cujos receptores são diminuídos em numero pela PKC. O etanol contraria esta acção, comprometendo a resposta imune⁸².

Em macacas grávidas tratadas com etanol durante 3 a 24 semanas, a função imune dos descendentes está alterada, com menor proliferação dos linfócitos T⁸³.

Alcoólicos estimulados com antígenos tem aumento da IL-1 e do TNF, mas não de IL-6 e de IL-8. A IL-6 induz diferenciação dos linfócitos B e activação dos linfócitos T. A IL-8 é um quimiotáctico activador de neutrófilos⁸⁴.

Na hepatite alcoólica grave há aumento das moléculas adesivas (ICAM-1) e da IL-8, ambos correlacionados com a gravidade da doença⁸⁵. O etanol é responsável por anomalias de função e de estrutura em muitos tipos de células da imunidade celular e humoral (linfócitos, c. Kupfer, macrófagos, c. endot. vascular, citocinas reguladoras, factores neuroendócrinos). A imunidade celular é afectada pelo etanol, com resposta diminuída dos L. T a mitógenos. Mas a depressão dos L. B é maior que dos L. T. O etanol gera radicais livres que causam peroxidação das moléculas biológicas, imunossupressores e cancerígenos⁸⁶.

Existem diferenças entre os sexos na acção do álcool sobre a resposta imune: após ingestão de etanol, a concanavalina aumenta os linfócitos D4 em machos, mas não em fêmeas. Porém o estímulo de IgG e de IgM é maior no sexo feminino^{87,88}. Ratos alcoolizados tem menor elevação de ACTH no plasma em resposta à IL-1B. Pelo contrário a resposta do ACTH à injeção de CRF é normal⁸⁹.

O óxido nítrico (NO) tem a capacidade de reduzir a resposta às citocinas, com elevação de ACTH. O etanol aumenta a concentração de ácido glutâmico e de NO. Este eleva-se e modula a influencia da IL-1B⁹⁰.

O etanol afecta a função efectora dos neutrófilos e dos macrófagos alveolares, impedindo a formação de derivados bactericidas do oxigénio por estas células^{91,92}. Os inibidores da lipoperoxidação reduzem a produção de lipoperóxidos no fígado⁹³,

DISCUSSÃO

É hoje ponto assente que a ingestão de bebidas alcoólicas é seguida da metabolização do etanol com formação de radicais livres. Quer a sua produção se deva ao metabolismo oxidativo catalisado pelo citocromo

P 450, ou ao metabolismo redutor catalisado pela desidrogenase do álcool/aldeido oxidase, ou ainda ao metabolismo mitocondrial, como propõem autores japoneses⁹⁴, o facto é que daqui derivam importantes consequências fisiopatológicas, em grande parte derivadas da interferencia dos radicais livres de oxigénio com processos que directa ou indirectamente tem a ver com as diversas etapas da síntese proteica. Estão descritas alterações ao nível do ARN, do ADN e da tradução, com formação de proteínas. Estas alterações podem dever-se quer à presença de erros de mensagem, características da acção lesiva dos radicais livres, quer à reduzida velocidade de formação de proteínas, que pode afectar qualquer órgão, músculos, ossos, sistema nervoso, etc.

Tem especial interesse neste aspecto a deficiente síntese de hormonas proteicas, desde o hipotálamo e hipófise às hormonas periféricas, aos factores de crescimento circulantes, às proteínas de transporte e ainda aos receptores hormonais, que também são de natureza proteica.

Num primeiro grupo temos insulina, factores de crescimento insulínico e hormona do crescimento, de grande interesse especialmente na puberdade e no desenvolvimento do sistema nervoso central. Também convem mencionar que a síntese da desidrogenase do álcool é regulada pela hormona de crescimento através de dois factores de transcrição, enhancer binding protein e liver activator protein⁹⁵. Também péptidos que geram AMP cíclico, como a IL-1, TNF e IL-6, estimulam a síntese de desidrogenase do álcool⁹⁶.

O eixo TSH-tiroideia parece pouco afectado nos alcoólicos. Contudo o mesmo não se passa com o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, podendo-se mesmo dizer que, com tantas razões para estar afectado, só seria de espantar que o testículo o não estivesse. A todas as razões fisiopatológicas e metabólicas junta-se agora mais uma, a presença de estrogéneos nas plantas usadas na fermentação de bebidas alcoólicas. Trata-se de um problema em início de investigação, sobre o qual nem tudo foi dito.

Ainda relacionada com a síntese de proteínas está a deficiente resposta imune dos alcoólicos, resultante de uma perturbação dos sistemas de comunicação imune, endócrino e nervoso⁹⁷.

O etanol tem efeitos supressores potentes no sistema imunológico, de que resulta aumento de susceptibilidade às infecções, em especial pneumonia e tuberculose⁹⁸. O álcool impede a formação de granulomas, inibindo a resposta dos macrófagos às citocinas, de que resulta uma resposta inflamatória exagerada, responsável por lesões tecidulares⁹⁹. As células sinusoides endoteliais afectadas não captam ácido hialurónico, o que explica a hiperhialuronémia que acompanha as sépsis dos alcoólicos¹⁰⁰.

Finalmente temos o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, sustentáculo fundamental do stress. Curiosamente o álcool é um moderador do stress, mas as suas consequências, cirrose hepática, reacções inflamatórias e citotóxicas¹⁰¹ afectam o organismo, incluindo o SNC¹⁰² induzem a libertação de citocinas que vão activar diversos fenómenos directa ou indirectamente relacionados com o stress (fig. 3)¹⁰³.

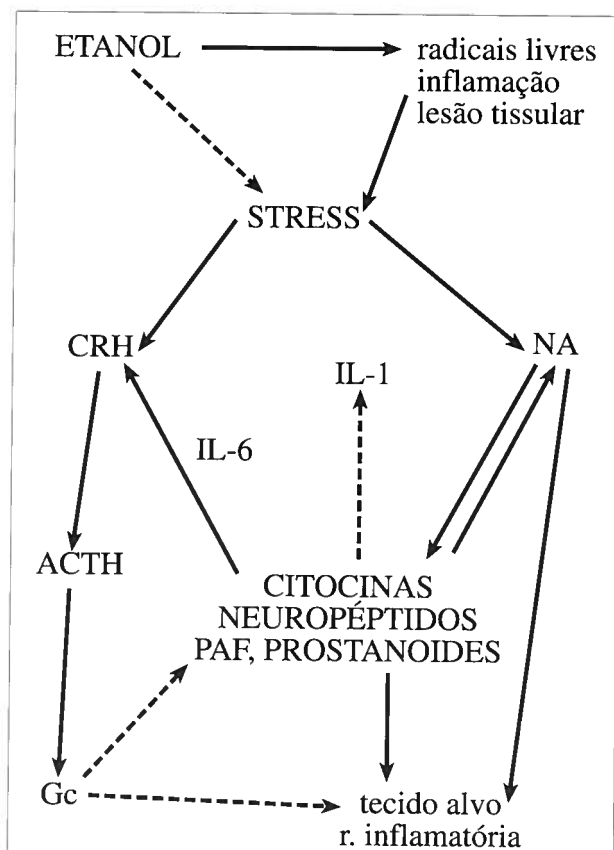


Figura 3- Etanol e resposta ao "stress". O etanol tende a diminuir a intensidade do "stress". Porém as suas consequências (geração de radicais livres, inflamação, necrose tecidual) estimulam-na. O "stress" liberta CRH (hormona libertadora de corticotrofina) que activa o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Os glicocorticoides têm acções moderadoras. A nodadrenalina (NA) activa a reacção inflamatória. A interleucina-6 também intervém na libertação de CRH. estimula: —>; inibe -.->

BIBLIOGRAFIA

1. MANSO C: O álcool em fisiopatologia. *O Médico* 1989; 121: 239-48
2. MIRA M, MANSO CF: Álcool e radicais livres de oxigênio. *Acta Med Port* 1993; 6: 193-98
3. MANSO C: Patologias relacionadas com o alcoolismo. *Acta Med Port* 1995; 8: 711-17
4. YOKOYAMA A, TAKAGI T: Cerebral blood flow and metabolic rate in the conscious freely moving rat: the effects of hypercapnia and acute ethanol administration. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 766-70
5. JUCKER B, BARNARD M, SHULMAM M: NMR investigation of the futile cycling of ethanol in chronic alcoholic rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18:1377-1385
6. MONTOLIU C, GUERRI C: Ethanol increases cytochrome P450 2E1 and induces oxidative stress in astrocytes. *J Neurochem* 1995; 65: 2561-2570
7. MIRA M, MAIA L, BARREIRA L, MANSO C: Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism. *Archives Biochem. Biophysics* 1995; 318: 53-58
8. SHAW S, JAYATILLEKE E: The role of aldehyde oxidase in ethanol induced hepatic lipid peroxidation in the rat. *Biochem J* 1990; 268: 579-83
9. MISRA U, HANDLER J, THURMAN R: Chronic ethanol treatment induces hydrogen peroxide production selectively in pericentral regions of the liver lobule. *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 839-42
10. BONDY S, PEARSON K: Ethanol induced oxidative stress and nutritional status. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 651-54
11. MITCHELL J, KAINEN B: Effects of alcohol on intrauterine oxygen tension in the rat. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 308-310
12. HENDERSON G, DEVI B, SHENKER S: In utero ethanol exposure elicits oxidative stress in the rat fetus. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 714-20
13. PREEDY V, SIDDIQ T, RICHARDSON P: The deleterious effects of alcohol on the heart: involvement of protein turnover. *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 141-47
14. KOSKINEN P, KUPARI M: Alcohol and tachycardias. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 199-206
15. SIDDIQ T, RICHARDSON P: Rates of protein synthesis in different regions of the normotensive and hypertrophied heart in response to acute alcohol toxicity. *Alcohol and Alcoholism* 1983; 28 : 297-310
16. MARWAY J, PREEDY V: Contractile and non contractile proteins and nucleic acids in stomach, jejunum, ileon, duodenum in response to ethanol. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 549-57
17. MARWAY L, PREEDY V: The acute effects of ethanol and of acetaldehyde on the synthesis of mixed and contractile proteins of the jejunum. *Alcohol and Alcoholism* 1995; 30: 1995
18. MARWAY L, PREEDY V: Effect of acute ethanol dosage on nucleotide levels in the rat jejunum: relationship to protein synthesis. *Alcohol and alcoholism* 1993; 28: 521-28
19. PREEDY V, SHERWOOD R, BLACK D: Urinary excretion of the collagen degradation markers pyridinoline and deoxypyridinoline in an experimental rat model of alcoholic bone disease. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 191-98
20. BELL H, BJORNBOE A: Bone collagen, mineral and trace elements composition, histomorphometry and urinary hydroxiprolinone excretion in chronically treated alcohol fed rats. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 39-46
21. PREEDY V, PETERS T: Effects of chronic ethanol consumption and pair feeding on rates of protein synthesis and nucleic acid composition in rat tibia. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 29-37
22. PACY P, PREEDY V, PETERS T: The effect of chronic alcohol consumption on whole body and muscle protein synthesis. A stable isotope study. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 505-13
23. WASSIF W, PREEDY V, SUMMERS B et al: The relationship between muscle fiber atrophy factor, plasma carnosinase and muscle RNA and protein composition in alcoholic myopathy. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 325-31
24. SNYDER A, SINGH S, EHMANN S: Effects of ethanol on DNA, RNA and protein synthesis in rat astrocyte cultures. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 295-300
25. RILEY E, MATTSON S, SOWELL E et al: Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 1198-202
26. TUMA D, CASEY C, SORREL M: Chronic ethanol induced impairments in receptor mediated endocytosis of insulin in rat hepatocytes. *Alcoholism Clinical Exp Res* 1991; 13: 808-13
27. WAHL D, GAUCHER P: Relationship of insulin resistance to protein energy malnutrition in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Alcoholism Clinical Exp Res* 1992; 16: 971-78
28. MAUCERI H, UNTERMAN T, DEMPSEY S: Effect of ethanol exposure on circulating levels of insulin like growth factor 1 and 2 and insulin like growth factor binding proteins in fetal rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 1201-06
29. SASAKI Y, HAYASHI N, ITO T: Influence of ethanol on insulin receptor substrate mediated signal transduction during rat liver regeneration. *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29, S1 : 99-106
30. KARL P, FISHER S: Chronic ethanol exposure inhibits insulin and IGF-1 stimulated aminoacid uptake in cultured placental trophoblasts. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 942-46
31. MAUCERI H, LEE W, CONWAY S: Effect of ethanol on insulin like factor 2 release from fetal organs. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 35-41
32. SRIVASTAVA V, HINEY J, DEES W: Effect of ethanol on the synthesis of insulin like IGF-1 and the IGF-1 receptor in late prepubertal female rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 1467-73
33. BHAVANY K, MONTE S, BROWN N: Effect of ethanol on p-36 protein kinase substrate and insulin receptor substrate expression and tyrosyl phosphorylation in human hepatocellular carcinoma cells. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 441-46
34. GARBUTT J, HICKS R, CLAYTON C: Behavioral and endocrine interaction between TRH and ethanol in normal human subjects. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 1045-49
35. MASON G, NOONAN L, GARBUTT J: Effects of ethanol and control liquid diets on the hypothalamic- pituitary- thyroid axis of male rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 1130-37
36. GARBUTT J, LOOSEN P: Evidence for normal feedback inhibition of T3 on TSH. Response to TRH in abstinent male alcoholics. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 881-83
37. PIENAAR W, ROBERTS M, EMSLEY R: TRH stimulation test in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism* 1995; 30; 661-67
38. BAUMGARTNER A, OTTO M, PLATZ W: Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in chronic alcoholism I. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 284-94
39. BAUMGARTNER A: II. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 295-304
40. HANNIGAN J, MARTIER S, NABER J: Independent associations among maternal alcohol consumption and infant thyroxine levels and pregnancy outcomes. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 135-141
41. GARBUTT J, MILLER L, MUNDLE L: Thyrotropin and prolactin responses to TRH in young men at high or low risk for alcoholism. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 1133-40
42. KORNET M, GOOSEN C, THYSSEN J: Endocrine profile during acquisition of free choice alcohol drinking in rhesus monkeys. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 403-10
43. TRITT S, TIO D, BRAMMER G, TAYLOR A: Adrenalectomy but

- not adrenal demedulation during pregnancy prevents growth retarding effects of fetal alcohol exposure. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 1281-89
44. RIVIER C: Female rats release more corticosterone than males in response to alcohol. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 854-59
45. WALTMAN C, MCCAUL M, WAND G: Adrenocorticotrophin responses following administration of ethanol and CRH in the sons of alcoholic and control subjects. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 826-30
46. LEE S, RIVIER C: Altered ACTH and Corticosterone responses to IL-1B in male rats exposed to an alcohol diet. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 200-08
47. HIRSCHL M, DERFLER K, BIGLMEYER C: Hormonal derangements in patients with severe alcohol intoxication. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 761-66
48. KORNET M, GOOSEN C, RIBBENS L: The effect of desglycinamide-vasopressin on the acquisition of free choice alcohol drinking in rhesus monkeys. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 72-79
49. GEORGE S, ROLDAN R, NARANJO C: Endogenous opioids are involved in the genetically determined high preference for ethanol consumption. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 668-72
50. ADAMS M, CICERO T: Effects of alcohol on B-endorphin and reproductive hormones in the male rat. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 685-92
51. VESCOVI P, COIRO V, VOLPI R: Plasma B endorphin but not met-enkephalin are abnormal in alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 471-75
52. GIANOULAKIS C, WAELE J: Differences in the brain and pituitary B-endorphin system between the alcohol preferring AA and the alcohol avoiding ANA rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 453-459
53. REDDY B, SARKAR D: Effect of alcohol, acetaldehyde and sal-solinol on B-endorphin secretion from the hypothalamic neurons in primary cultuRes *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 1261-67
54. ROSENBLUM E, THIEL D, CAMPBELL I, GAVALER J: Quantitation of B sitosterol in bourbon. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 205-06
55. THIEL DG, TELES A, MONTEIRO E, ROSENBLUM E, CAVALER J: The phytoestrogens present in deethanolized bourbon are biologically active. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1991; 15: 822-23.
56. ROSENBLUM RE, STAUBER R, THIEL, CAMPBELL I, GAVALER J: Assessment of the estrogenic activity of phytoestrogens isolated from bourbon and beer. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 1207-09
57. ROSENBLUM E, CAMPBELL I, THIEL D, GAVALER J: Isolation and identification of phytoestrogens from beer. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 843-45
58. GAVALER J, THIEL J: The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 87-92
59. WESTNEY L, BRUNEY R, ROSS B: Evidence that gonadal hormone levels in amniotic fluid are decreased in males born to alcohol users in humans. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 403-407
60. SENGUPTA S, RAY R: Pituitary gonadal functioning in male alcoholics in an indian psychiatric hospital. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 47-51
61. EMANUELE M, TENTLER J, HALLORAN M: The effect of acute in vivo ethanol exposure on FSH transcription and translation. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992; 16: 776-780
62. MCGIVERN R, HANDA R, REDEL E: Decreased postnatal testosterone surge in male rats exposed to ethanol during the last week of gestation. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 1215-22
63. GAVALER J, DEAL S, THIEL D, ARRIA A, ALLAN M: Alcohol and estrogen levels in postmenopausal women. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 786-90
64. KARL P, FISHERS: Ethanol alters hormone production in cultured human placental trophoblasts. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 816-21
65. WIMALASENA J, MEEHAN D, DOSTAL R, SILVA M: Selective inhibition of luteinizing hormone action by ethanol in cultured granulosa cells. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 340-44
66. ALFONSO M, DURAN R, MARCO J: Ethanol induced alterations in gonadotrophins secretion during the estrous cycle in rats. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 667-74
67. SCOTT H, ZOELLER R, RUDEEN P: Acute prenatal ethanol exposure and luteinizing hormone releasing hormone messenger RNA expression in the fetal mouse brain. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995; 19: 153-59
68. BEKPINAR S, TUGRUL Y: Influence of selenium supplementation in non toxic doses on testis lipid peroxide and antioxidant levels in chronic alcohol fed rats. *Alcohol and Alcoholism* 1995; 30: 645-50
69. ADAMS M, FORMAN J, CICERO T: Antagonism of alcohol induced suppression of rat testosterone secretion by an inhibitor of nitric oxide synthase. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993; 17: 660-64
70. ADAMS M, MEYER E, CICERO T: Effects of nitric oxide related agents on alcohol narcosis. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1994; 18: 969-75
71. BLANK S, DUNCAN D, MEADOWS D: Suppression of natural killer cell activity by ethanol consumption and food restriction. *Alcoholism clinical Exper Res* 1991; 15: 16-22
72. MEADOWS G, WALLENDAL M, KOSUGI A: Ethanol induces marked changes in lymphocyte populations and natural killer cell activity in mice. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992, 16, 474-79
73. BLANK S, PFISTER L, MEADOWS G: Ethanol induced changes in peripheral blood and splenic natural killer cells. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 561-65
74. GALLUCCI R, MEADOWS G: Ethanol consumption reduces the cytolytic activity of lymphokine activated killer cells. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995, 19: 402-09
75. ISAKI L, GORDIS E: Alcohol and immunology - progress and questions. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 725-26
76. WATZL B, WATSON R: Role of nutrients in alcohol induced immunomodulation. *Alcohol and Alcoholism* 1993, 28: 89-95
77. KRONFOL Z, HILL E, GREDEL J: Immune function in alcoholism. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17, 279-83
78. WANG Y, HUANG D, WATSON R: Ethanol induced modulation of cytokine production by splenocytes during murine retrovirus infection causing murine AIDS. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 1035-39
79. WORRAL S, JERSEY J, WILCE P: Antibodies from alcoholics, ethanol fed rats and a rabbit immunized with proteins modified by acetaldehyde in vitro react with liver cytosolic proteins from ethanol fed rats. *Alcohol and Alcoholism* 1993, 28: 513-19
80. FUKUI H, HIROYUKI K, MORIMURA M: Metabolic fate of endotoxin and TNF in rats with acute and chronic alcohol loading. *Alcohol and Alcoholism* 1993, 28, S1A, 65-70
81. BASISTA M, GAVALER J, DINDZANS V: Effect of ethanol on Kupfer cell function. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 556-60
82. SOUZA N, BAUTISTA A, SPITZER J: Acute ethanol intoxication prevents lipopolysaccharide induced down regulation of protein kinase C in rat Kupfer cells. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1992, 16: 64-67
83. GROSSMANN A, ASTLEY S, KENNEDY B: Immune function in offspring of nonhuman primates exposed weekly to ethanol during pregnancy. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 822-27
84. MARTINEZ F, THOMAS N, WATSON R: Interleukin 6 and interleukin 8 production by mononuclear cells of chronic alcoholics during treatment. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 1193-97

85. ISHII K, FURUDERA S, KUMASHIRO R: Role of serum Il 8 and adhesion molecule 1 in the severity of alcoholic hepatitis. *Alcohol and Alcoholism* 1994, 29, supp 1, 81-85
86. WATSON R, EARNEST D: Alcohol Immunomodulation and disease. *Alcohol and Alcoholism* 1994, 29: 131-39
87. CHIAPPELLI F, KUNG M, LEE P, VILLANUEVA P: Alcohol modulation of human normal T cell activation, maturation and migration. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995, 19: 539-44
88. GROSSMAN C, NIENABER M, GARTSIDE P: Sex differences and the effects of alcohol on immune response in male and female rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 832-40
89. Effect of exposure to an alcohol diet for 10 days on the ability of Il-1B to release ACTH and corticosterone in the adult ovariectomized female rat. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 1009-13
90. RIVIER C: Adult male rats exposed to an alcohol diet exhibit a blunted ACTH response to immune or physical stress: possible role of nitric oxide. *Alcohol and Alcoholism Clinical Exper Res* 1995, 19: 1474-79
91. LANG C, MOLINA P, ABUMRAD N: Granulocyte Colony stimulating factor prevents ethanol induced impairment in host defense in septic rats. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 1268-74
92. ANTONY V, GODBEY S, HOTT J, QUENNER S: Alcohol induced inhibition of alveolar macrophage oxidant release in vivo and in vitro. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 389-93
93. PINA M, TOBIAS A, PINA H: Nonsteroidal inflammatory drugs lower ethanol mediated liver increase in lipids and thiobarbituric acid reactive substances. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 1228-3
94. KUROSE I, HIGUCHI H, KATO S: Ethanol induced oxidative stress in the liver. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1996, 20: 77A-85A
95. POTTER J, YANG V, MEZEY E: Regulation of the rat class I alcohol dehydrogenase gene by growth hormone. *Biochem Biophys Res Comm* 1993, 191, 1040-1045
96. POTTER J, MAC DOUGALD O, MEZEY E: Regulation of rat alcohol dehydrogenase by cyclic AMP in primary hepatocyte culture. *Arch Biochem Biophys* 1995, 321: 329-35
97. CHIAPPELLI F, GOTTESFELD Z: Symposium on alcohol and T-cell immunity (introduction). *Alcoholism Clinical Experimental Res* 1995, 19: 535-38
98. NELSON S, MASON C, SUMMER W: Alcohol, Tumor necrosis factor and tuberculosis. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995, 19: 17-24
99. JERRELLS T, SIBLEY D: Effects of ethanol on cellular immunity to facultative bacteria. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1995, 19: 11-16
100. DEACLUC I, BAGBY G, SPITZER J: Alcohol consumption in rats potentiates the deleterious effect of Gram negative sepsis on hepatic hyaluronan uptake. *Alcoholism Clinical Exper Res* 1993, 17: 1002-08
101. RUIZ A, CALVIN J, GEA F: Tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 in alcoholic cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 1993, 28: 319-323
102. ESKAY R, CHAUTARD T, TORDA T, DAOUD R, HAMELINK C: Alcohol, corticosteroids, energy utilization and hippocampal endangerment. *Annals New York Acad. Sc* 1995, 171, 105-14
103. STRATAKIS C, CHROUSOS G: Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals New York Acad Sc* 1995, 171: 1-18