

PATOLOGIAS RELACIONADAS COM O ALCOOLISMO

CARLOS F. MANSO

Centro de Metabolismo e Endocrinologia. JNICT. Laboratório de Genética. Lisboa

RESUMO

Faz-se uma revisão das consequências patológicas do alcoolismo crónico. São focadas em particular consequências da desnutrição, em especial a carencia de vitamina B-1, deficiências imunitárias, a adaptação do citocromo-2E1, alterações testiculares, cutâneas, ósseas, hepáticas, musculares, cardíacas e neuropsiquiátricas.

SUMMARY

Pathologies Related to Alcoholism

The Author reviews the pathological consequences of chronic alcoholism with particular emphasis to the consequences of malnutrition, especially vitamin B-1 deficiency, immune deficiencies, adaptation of cytochrome 2E1, testicular atrophy, alterations of the skin, bones, liver, muscles, cardiac and neuropsychiatric.

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo prevaleceu o conceito de que a cirrose hepática era a forma terminal do alcoolismo crónico, numa quase relação de causa efeito. Contudo a investigação dos últimos 10 anos permitiu compreender que o alcoolismo constituia um problema de fisiopatologia muito mais vasto, em que todos os tecidos do organismo poderiam ser afectados com gravidade variável, que em regra dependia do tempo de duração da dependência alcoólica e da quantidade total de álcool ingerido durante esse tempo. Para além das patologias responsáveis pela morte do doente, havia muitas outras que poderiam ser causadoras de um grau de morbidade de intensidade variável susceptível de originar um desconforto maior ou menor.

Causas básicas destas situações são em regra problemas metabólicos, tais como excesso de redução de coenzimas, diminuição de fosfatos de alta energia, restrição da síntese proteica, inversão da direcção habitual de vias metabólicas, cuja consequência é a produção em excesso de certos compostos e falta de outros.

Em trabalhos anteriores fizemos a revisão dos problemas metabólicos e também das causas de stress oxidativo destes doentes e admitimos que a geração de radicais livres poderia ser um denominador comum a muitas das manifestações patológicas do alcoolismo. Neste momen-

to pretendemos fazer uma revisão sucinta das diversas patologias que, pela sua frequência, convém pesquisar no alcoólico.

A- VITAMINAS E OLIGOELEMENTOS

A-1: vitamina B-1 ou tiamina

A tiamina (T) ou vitamina B-1 é activada após fosforilação em tiamina-pirofosfato (TPP) ou em tiamina trifosfato (TTP). A primeira é um coenzima, a segunda um neurotransmissor. Estes enzimas estão em equilíbrio com 3 fosfatases que catalizam a defosforilação sucessiva da TTP, da TDP e da TMP com libertação de fosfato orgânico.

A administração crónica de etanol é responsável por uma mais lenta pirofosforilação de T e por uma mais rápida defosforilação de TMP. Estas duas acções conjugam-se para aumentar a concentração tissular de T, inactiva, e diminuir a concentração dos derivados fosforilados.

No cérebro do rato demonstrou-se uma acentuada depressão do metabolismo da tiamina após administração crónica de etanol^{1,2}. No fígado de doentes cirróticos a concentração de TPP está muito diminuída³. Contudo esta situação pode reverter desde que a dieta seja suplementada com doses elevadas de vitamina B-1⁴. A tiamina fosforilada é importante como cofactor da transcetolase, alfa-cetoglutarato desidrogenase e piruvato desidrogena-

se. A primeira permite a recuperação de pentoses para o metabolismo e as duas últimas são importantes no ciclo de Krebs para a formação de energia⁵.

É curioso que após uma dieta com privação de tiamina durante 7 meses os ratos adquiram uma maior tolerância ao etanol, com menores alterações do comportamento e menor tendência à hipotermia⁶. A acção do etanol é directa sobre a absorção da vitamina e também indirecta, na medida em que afecta a tiamina pirofosfoquinase no SNC. A sua maior actividade no rato normal encontra-se no cerebelo e protuberancia. Contudo, após ingestão de etanol, há uma acentuada diminuição de actividade deste enzima em todo o sistema nervoso, em especial no cerebelo. O etanol inibe directamente o enzima⁷.

A-2 : ácido fólico

No alcoolismo crónico há uma bem conhecida associação entre deficiência de ácido fólico e aparecimento de anemia macrocítica⁸. As causas são várias, além da desnutrição: aumento da excreção urinária de folato, menor absorção intestinal⁹ interfere com a reabsorção de folato¹⁰ e possivelmente a geração de radicais livres de oxigénio, que clivam a molécula de ácido fólico¹¹.

A-3: oligoelementos

Num estudo em alcoólicos internados para desintoxicação concluiu-se que estes doentes eram deficientes em magnésio e em vitamina E e tinham excesso de ferro e cobre no soro¹². Também foram descritas deficiências de zinco e potássio¹³. O álcool afecta o transporte placentário de zinco, o que pode contribuir para o síndrome alcoólico fetal¹⁴.

No pancreas de cirróticos falecidos há aumentos de ferro, cobre, zinco e chumbo e diminuição de selénio¹⁵.

B- DEFICIÊNCIAS IMUNITÁRIAS

O etanol actua como imunossupressor, especialmente na tuberculose e outras doenças pulmonares. Um dos principais factores responsáveis pelo reaparecimento da tuberculose é a epidemia de HIV associada ao alcoolismo¹⁶. O alcoolismo afecta as defesas pulmonares¹⁷ predispondo para a pneumonia de aspiração e infecções causadas por bactérias encapsuladas e micobactérias.

No alcoolismo há depressão da resposta a antigénios e de imunidade celular¹⁸ com defeito na formação de granulomas em tecidos infectados, talvez devido à inibição da resposta dos macrófagos às citoquinas elaboradas pelas células T. O álcool modula a síntese e libertação de factor de necrose tumoral. Após a sua ingestão a produção de FNT em resposta a lipopolissacáridos está inibida^{19,20} e também há alterações na resposta inflamatória e recrutamento de neutrófilos no pulmão.

Em cirroses alcoólicas o FNT a IL-1 e a IL-6 estão significativamente elevados o que pode contribuir para a progressão da doença²¹.

Os conjugados de acetaldeído com proteínas são anti-génicos, estão aumentados em alcoólicos^{22,23} alcançando o título máximo na hepatite alcoólica. Podem estar relacionados com o início da resposta inflamatória e lesão hepática por consumo de álcool.

C- O CITOCRÓMIO P-450 (CYP 2E1)

O CYP 2E1 é uma das fontes de radicais livres de oxigénio no organismo do alcoólico²⁴. Trata-se de um isoenzima do CYP-450, especializado em metabolizar etanol por via oxidativa. A inibição da desidrogenase do álcool por pirazol estimula a sua indução, atingindo actividades 3 a 4 vezes mais elevadas²⁵.

A sua acção é acompanhada pela alquilação de proteínas microsómicas devido à formação de acetaldeído²⁶.

É um citocromo regulável por fosforilação mediada por diversas quinases²⁷.

Além do CYP 2E1, também o CYP 1A2 contribui para metabolizar etanol, embora tenha menos afinidade para o álcool²⁸.

No cérebro o etanol também é metabolizado pelo CYP 2E1, que é indutível nos ganglios basais, cortex cerebular, S. nigra e hipocampo²⁹. Está sujeito a um polimorfismo genético (C2/C2, C1/C2). Estes indivíduos podem beber muito maior quantidade de álcool do que os homozigóticos (C1/C1)²⁹.

Também a desidrogenase do álcool tem vários isoenzimas. Um deles (ADH-IV) tem o gene expresso no estomago e tem um elemento de resposta hormonal que pode causar diferenças de sexo pois é estimulado por androgéneos e inibido por estrogéneos³⁰.

Recentemente demonstrou-se que o CYP 2E1 é responsável pela activação de hepatotoxinas e de carcinogénios no fígado. A indução pelo etanol aumenta 8 vezes a sua actividade, assim como a incorporação na molécula de levulinato³¹.

D - ASPECTOS HORMONAIS: ÁLCOOL E TESTÍCULO

O etanol administrado a ratos reduz a concentração de testosterona de 13 para 3 nmoles/L. A administração de 4-metilpirazol (inibidor da ADH) impede o aumento da relação lactato/piruvato, assim como o aumento de concentração de acetaldeído testicular, mas não impede a diminuição da concentração de testosterona plasmática³². No testículo mas não no fígado o etanol diminui a relação 3-hidroxiacetato/acetato, o que afectaria a esteroidogénese testicular.

Por outro lado o etanol inibe a libertação de gonadotrofinas necessárias para a biossíntese de testosterona³².

Há ainda a ter em conta a atrofia testicular, dos tubos seminíferos, fibrose peritubular, perda de células germinativas, ausência de espermatogénese e deficiente produção de dihidrotestosterona. A transformação de retinol em retinal é essencial na espermatogénese e está reduzida pelo etanol. A transformação de colesterol em testosterona requer 3 enzimas, todos eles inibidos pelo etanol. A transformação de pregnenolona em testosterona é inibida por excesso de NADH. Finalmente a testosterona reduz o número de receptores de LH no testículo. A função hipotalâmica está alterada, com paragem de libertação de LHRH.

Vemos que o álcool inibe a função testicular (a mais importante) e também a função hipotalâmica³². Também atravessa a placenta e afecta o testículo fetal³³. Hoje pen-

sa-se que a supressão da síntese de testosterona pelo etanol é mediada pela NO sintase, que é o regulador da esteroidogénese testicular³⁴.

E- IMPORTÂNCIA DO ACETALDEIDO

Após a ingestão de etanol, o acetaldeído libertado nas áreas esplancnicas penetra nos eritrocitos e é transportado para os tecidos extrahepáticos. Este processo está estimulado nos alcoólicos e contribui para a toxicidade do acetaldeído nos tecidos periféricos³⁵. Também explica a razão por que a ingestão de etanol faz variar tão pouco a concentração plasmática de acetaldeído.

O acetaldeído vai activar os protooncogenes c-fos e c-jun, que por sua vez activam a proteína quinase C do que resulta o estímulo para a transcrição dos genes do colagénio I e das fibronectinas³⁶.

O acetaldeído reage com a hemoglobina formando múltiplos adutos que podem ser uteis como marcadores do alcoolismo³⁷. Com efeito geram-se variantes da hemoglobina que podem ser detectadas por cromatografia. Este aduto explica também a razão por que é difícil dosear acetaldeído no sangue total. De resto ele origina ligações cruzadas com muitas outras proteínas: proteínas do eritrocito, albumina, proteínas do nervo, músculo, cristalino, etc³⁸.

A transferrina do sangue dos alcoólicos é deficiente na sua composição glucídica (CDT, carbohydrate deficient transferrin). Também se está a avaliar a sua importância como marcador do alcoolismo crónico. Parece ser um marcador da doença hepática alcoólica, mas não do consumo de etanol^{39,40}.

G- ALTERAÇÕES CUTÂNEAS E OSTEOPOROSE

As alterações cutâneas são frequentes, pois a pele é afectada precocemente. As mais frequentes são psoríase, eczema discoide, infecções superficiais.

É considerada clássica a tríade: eritema palmar, nevus aracniformis e leuconichia. Porém todas ocorrem em qualquer doença hepática. Temos ainda a considerar: a perda de suor com mãos quentes, equimoses e o aparecimento de porfiria cutânea tarda⁴¹.

A pelagra tem alterações cutâneas e pequenas quantidades de metilnicotinamida na urina⁴². Além disso há aminoacidúria generalizada (tri, ileu, leu, lis., met, fen, tre, val, ala, arg, tir)⁴².

As alterações ósseas são em regra mais importantes. Num estudo radiográfico de alcoólicos crónicos do sexo masculino, 47% evidenciavam perda extensa de tecido ósseo. Alguns doentes eram relativamente jovens, com menos de 40 anos. A osteoporose parece ser frequente nos alcoólicos e independente da idade⁴³. Cerca de 1/4 dos grandes bebedores tem osteopénia e diminuição acentuada das gla-proteínas (fixam cálcio) que é reversível com a abstinência. A redução da actividade osteoblástica é o principal factor responsável pela doença óssea do alcoolismo⁴⁴.

Num grupo de 32 alcoólicos crónicos a densidade mineral óssea da espinha lombar e do colo do fémur foi

medida juntamente com as gla-proteínas do soro. Em 11 dos doentes havia osteoporose e em 7 a densidade mineral óssea estava abaixo do limiar das fracturas. Tudo leva a crer que o etanol deprime directamente a formação do osso⁴⁵.

Em estudos experimentais verifica-se que o etanol tem efeito no esqueleto do rato, afectando as ligações cruzadas do colagénio, pois o etanol inibe a formação normal de cruzamentos maduros⁴⁶. Este facto é agravado pela ligação do acetaldeído a resíduos de lisina e de hidroxilisina que impedem a formação de ligações cruzadas nas extremidades das fibras, causando alterações do padrão de estrutura⁴⁷.

H- ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

J.Pinto Correia, numa revisão de 1983, considera o álcool responsável por diversa patologia hepática: esteatose, hepatite aguda alcoólica, cirrose e hepatoma⁴⁸. Outros autores incluem também na doença alcoólica do fígado o agravamento de doenças genéticas como a hemocromatose e a porfiria cutânea tarda⁴⁹.

No aspecto fisiopatológico a doença hepática alcoólica tem insuficiência parenquimatosa, hipertensão portal, lesões extrahepáticas e é agravada por agentes hepatotóxicos como o acetaminofen⁴⁹.

O síndrome alcoólico fetal é caracterizado por alterações do crescimento e morfogénese em filhos de mães alcoólicas, com deficiência de crescimento, comportamento anormal, microcefalia, anomalias craneofaciais e dos membros e defeitos dos septos cardíacos⁴⁹. Considera-se excesso de bebida 80 gramas de álcool por dia, o que corresponde a 1L de vinho ou a 1/4 L de whisky⁴⁹.

Após ingestão de etanol há depleção de glutatião, devido por um lado à neutralização de radicais livres, por outro à supressão da síntese hepática⁵⁰. O resultado é a maior susceptibilidade do fígado a drogas tóxicas incluindo etanol.

O estado de nutrição é variável e não está obrigatoriamente afectado. Num estudo de 250 alcoólicos crónicos havia 20 casos de cirrose, 117 de miopatia esquelética, 20 de cardiomiopatia e 41 de neuropatia periférica, sem sinais de desnutrição. Importante parece ser a dose total de etanol ingerida durante a vida e não a idade ou o estado de nutrição⁵¹.

A presença de colelitíase é frequente na cirrose alcoólica e na hemocromatose hereditária, cerca de 3 vezes mais comum que na população não alcoólica⁵².

As células de Kupfer são afectadas pelo etanol, em especial a produção de factor de necrose tumoral⁵³.

Em resposta ao etanol ou aos seus metabolitos, aumenta o número de moléculas de aderência, o que parece ser importante para a lesão tissular e fibrose⁵⁴. Factores de coagulação podem estar alterados, entre outros o F-V, que tem valor prognóstico na hepatite alcoólica⁵⁵.

O acetaldeído interactua com numerosos medicamentos, diminuindo a quantidade utilizável. Os adutos podem ser responsáveis por efeitos colaterais das drogas⁵⁶.

O etanol diminui a energia utilizável. Após uma dose aguda de 75mmoles/Kg no fígado do rato, há uma acen-

tuada diminuição de ATP e de GTP no fígado do rato, ao mesmo tempo que aumenta a concentração de ADP e de GDP. Isto tem importância como factor limitante da síntese de proteínas no alcoólico⁵⁷. No fígado o consumo crónico de etanol interfere com a fosforilação oxidativa mitocondrial⁵⁸.

Tem-se estudado os procolagénios tipo I e tipo III no soro como índices de consumo e de gravidade. Parece haver relação entre a elevação do tipo I na fibrose e do tipo III na hepatite alcoólica. O tipo I é um índice de gravidade da cirrose, ao passo que o tipo III é mais um índice de ingestão de álcool^{59,60}.

A administração crónica de etanol em ratos provoca diminuição da quantidade de araquidonato na membrana de glóbulos vermelhos e aumento de triglicéridos nos microsomas hepáticos e aumento da relação colesterol/ésteres⁶¹. No alcoolismo crónico há aumento de turnover de grupos acil de membranas, que interferem com as funções destas⁶². As anomalias de composição lipídica dos eritrócitos interferem com a sua deformabilidade. Há redução do fluxo sanguíneo pelos capilares sinusoides e alteração de funções hepáticas⁶³.

I- MIOPATIA PERIFÉRICA

Foi descrita uma miopatia proximal associada à ingestão crónica de etanol. Estudos com biópsias do quadríceps após administração de ¹³C-leucina permitem concluir que a síntese proteica está diminuída e que será a principal causa da miopatia proximal⁶⁴.

A miopatia afecta primariamente as fibras de tipo II, de contracção rápida. Existem alterações do metabolismo da glucose, em especial na velocidade de formação de glicogénio e de alanina, mas não na oxidação dos ácidos gordos⁶⁵.

A miopatia experimental do rato é obtida após 6 semanas de ingestão de dieta em que 36% da energia é fornecida pelo etanol. Os músculos revelam uma miopatia moderada, com diâmetro reduzido das fibras tipo II, mas sem alterações ultraestruturais⁶⁶. Nestas situações verifica-se uma acentuada diminuição da síntese proteica do músculo esquelético, que é mediada tanto pelo etanol como pelo acetaldeído⁶⁷. Esta atrofia das fibras de tipo II é acompanhada de redução de carnosina no soro e de defeitos na síntese de ARN e proteínas⁶⁸.

Nos doentes alcoólicos é acompanhada de diminuição de beta-caroteno, zinco e selénio, porém a vitamina E só é afectada se houver cirrose⁶⁹.

Após duas semanas de ingestão de etanol, o fluxo cutâneo está reduzido também⁷⁰.

J- ALCOOLISMO E CORAÇÃO

O etanol e o acetaldeído inibem a Na/K-ATPase das membranas de coração de cobaio, sendo esta inibição antagonizada por potássio⁷¹.

No rato o etanol causa um aumento do conteúdo de água no miocárdio, restringido ao espaço extracelular⁷². As mitocondrias estão modificadas, com alterações nas cristas e inclusões cristalinas. Daí sugerir-se que o etanol interfere com a síntese de proteínas mitocondriais⁷³.

No rato, 24 h após ingestão de etanol, diminui a creatina fosfoquinase do miocárdio, o que é evitado por administração de propranolol, que actua provavelmente como antioxidante⁷⁴.

Foi descrito um gene da renina que tem um alelo (S) em certos ratos (Dahl) e que aumenta a pressão arterial. Na presença de uma dose dupla do alelo há hipertensão sensível ao sódio, com baixa actividade da renina. Sem alelo S, a hipertensão é resistente ao sal⁷⁵.

A influencia do alcool sobre o aparecimento de doença das artérias coronárias varia: os bebedores moderados tem baixo risco, porém os abstémios e os bebedores exagerados tem um risco mais elevado⁷⁶.

O etanol inibe a síntese de tromboxano⁷⁷ e estimula a síntese de HDL, lipoproteínas que removem o colesterol dos tecidos periféricos⁷⁸.

A miocardiopatia alcoólica: a ingestão de etanol em excesso é responsável por uma doença específica do músculo cardíaco, caracterizada pela presença de radicais livres, alterações do metabolismo intermediário, presença de adutos de acetaldeído nas proteínas cardíacas, alteração do turnover proteico, afectando proteínas contracteis e mitocondriais⁷⁹.

Foi descrita em 1884 por Bollinger: dilatação cardíaca em alcoólicos, com degenerescencia intrínseca do miocárdio em doentes sem doença oclusiva coronária nem beri-beri⁸⁰.

Um terço dos alcoólicos crónicos, após 10 anos de consumo excessivo, tem uma fracção de ejeção diminuída. As mulheres são mais sensíveis do que os homens. Há uma falencia de baixo débito (contrário do beri-beri), início súbito, com falencia cardíaca, arritmias (fibrilhação auricular frequente) e embolias. Na autópsia o coração pode pesar 900 gramas, tem camaras dilatadas e hipertrofiadas, endocárdio fibrótico, trombos murais, fibrose intersticial difusa, com inflamação intersticial crónica. O etanol inibe o acoplamento excitação-contracção, por interferir com o fluxo de cálcio. Há alterações nas proteínas contracteis⁸⁰. Estas alterações não são acompanhadas por diminuição de fosfatos ricos em energia e as alterações mitocondriais são escassas⁸¹.

O etanol tem um efeito inotrópico negativo por acção directa sobre os cardiomiócitos⁸². O cálcio não é eficaz na contracção do miocárdio. Há interferencia com os canais iónicos do sarcolema e com a respiração mitocondrial⁸².

A ingestão aguda de alcool reduz a síntese proteica no coração do rato. Este facto tem implicações em anomalias cardíacas em que há alcoolismo concomitante^{83,84}.

A IgA do soro está elevada e constitui um bom marcador de miocardiopatia⁸⁵.

Nos alcoólicos crónicos a quantidade de pigmentos da idade está nitidamente aumentada⁸⁶ sendo um sinal de stress oxidativo e de envelhecimento do miocárdio.

Outro problema importante é a hipertensão do alcoólico, ainda mal compreendida. Surge em doentes com macrocitose⁸⁷. A ingestão de etanol aumenta a renina do plasma⁸⁸ e causa depleção de magnésio⁸⁹, libertação de endotelinas⁹⁰ e de EDRF para a circulação⁹¹.

K- ÁLCOOL E SISTEMA NERVOSO

É característico o síndrome de Wernicke e a demência de Korsakoff, ambos caracterizados pela carencia de vitamina B-1. A encefalopatia de Wernicke precede em regra a demência de Korsakoff, embora nem sempre.

O síndrome de Wernicke é caracterizado por oftalmoplegia e ataxia e lesões cerebrais de distribuição variável, assim como a gravidade e a cronicidade. Não está esclarecido em que circunstâncias as lesões morfológicas causadas por deficit de TPP produzem lesões de Wernicke-Korsakoff. Na autópsia as lesões de Wernicke são mais frequentes que na clínica: lesão do oculomotor e núcleo vestibular e das regiões parietal e periaquedutal. Por vezes há lesões confinadas aos corpos mamilares⁹². A amnésia de Korsakoff é em regra precedida pelo síndrome de Wernicke, mas nem sempre. Pode haver casos em que a falta de vitamina B-1 não seja suficientemente intensa para produzir lesões tipo Wernicke⁹³.

Tem-se sugerido que a demência de Korsakoff não é mais que o resultado da deficiência colinérgica resultante do envolvimento dos principais núcleos do cérebro anterior em patologia do tipo Wernicke, como o núcleo basal de Meynert⁹⁴.

Foram descritas alterações da gliogénese e da neurogénese no cérebro de rato provocadas pelo etanol: durante a migração neuronal o etanol induz transformação prematura das guias radiais em astrocitos, que inibe a gliogénese posterior. No cortex resultante o padrão neuronal é anormal, privado de colonização vertical, o que explica alguns aspectos do síndrome alcoólico fetal⁹⁵.

O cérebro da mulher é mais vulnerável ao alcoolismo que o do homem. Em doentes em cura de desintoxicação dá-se a reexpansão do cérebro em 6 semanas. O grau de encolhimento ocorre mais rapidamente na mulher que no homem e é mais acentuado, segundo estudos feitos com TAC⁹⁶.

A dependencia alcoólica tem psicopatologia adicional em 2/3 dos casos, com doenças afectivas e alterações antisociais. As mulheres são mais afectadas. Se houver desintoxicação estas alterações tendem a desaparecer⁹⁷.

Muitos defeitos do SNC são mediados pelo acetato alem do etanol, caso das alterações da coordenação motora ou da potencia anestésica do alcool, p.e.⁹⁸.

Charness⁹⁹ considera as seguintes lesões cerebrais nos alcoólicos: neurotoxicidade do etanol, encefalopatia de Wernicke-Korsakoff, degenerescencia hepatocerebral, traumatismos craneanos, mielinólise central pontica, síndrome de Marchiafava-Bignami (desmielinização ou necrose do corpo caloso), pelagra e alterações pré-mórbidas, como o síndrome alcoólico fetal.

DISCUSSÃO

O patriarca Noé descobriu o modo de fabricar vinho e, ao bebê-lo, teve a primeira bebedeira da História¹⁰⁰. Mal sonhava êle a importancia e a projecção da sua descoberta. As bebidas alcoólicas foram abençoadas por uns, graças às calorias que permitiam aos pobres sobreviver, e amaldiçoadas por outros, pelos transtornos à saude que o seu abuso provocava, constituíram o feudo do deus Baco,

que protegeu os seus consumidores, mais tarde amaldiçoados por Maomé¹⁰¹. Jesus serviu o vinho aos seus discípulos e disse-lhes: eis o meu sangue, bebei¹⁰². Vemos assim que ao longo da História variaram os pontos de vista sobre as bebidas alcoólicas, inspiradoras de poetas e prosadores, de pintores, escultores e outros artistas, de Gil Vicente a Shakespeare, de Zeuxis a Malhoa. Vemos que o vinho é encarado de modos diferentes conforme as sociedades. Para os discípulos de Jesus, gente humilde e trabalhadora, ele era um suplemento nutritivo, para os artistas um estimulador do intelecto, para Maomé, que deveria ter testemunhado o seu abuso durante as longas viagens das caravanas, ele era simplesmente abominável.

A clínica do alcoólico, seus sintomas e sinais objectivos, já eram bem conhecidos no século passado. A anatomia patológica permitiu compreender os aspectos terminais ainda no século XIX. Contudo o caminho do alcool à cirrose hepática ainda hoje não está elucidado. Por outro lado o progresso da bioquímica na primeira metade deste século trouxe as ferramentas necessárias para a investigação do problema. Complexidades e curiosidades várias surgiram: o alcool causava redução do coenzima I e, a partir daí, todo um desequilíbrio metabólico de graves consequencias para a normal homeostase dos glúcidos e dos lípidos¹⁰³. Quando se demonstrou a geração de radicais livres de oxigénio nos seres vivos, uma nova fase surgiu¹⁰⁴. Numerosos estudos permitiram chegar à conclusão que o alcool ingerido era responsável por um stress oxidativo mais intenso do que se tinha pensado inicialmente¹⁰⁵. A sua causa ainda hoje permanece obscura, tendo o citocromio P-450 sido considerado o principal responsável¹⁰⁶. Contudo a descoberta da geração de radical superóxido pela aldeido oxidase e da formação de ciclos viciosos de amplificação por este enzima¹⁰⁷ obriga a rever o problema.

Problemas de acção directa, tóxica, de etanol, acetaldéido e acetato, seus derivados, de desequilíbrios metabólicos, de desequilíbrio ácido-base, de stress oxidativo constituem no seu conjunto, provavelmente, os mecanismos causadores da diversificada patologia dos alcoólicos, isto sem esquecer o que se deve à desnutrição e avitaminoses, e ao deficit energético causador de deficiente síntese proteica.

A patologia alem de polimórfica é generalizada a todo o organismo e só recentemente se começou a analisar com mais atenção a patologia de órgãos como o sistema imunitário, a pele, o esqueleto, o músculo liso. Por outro lado, os problemas clássicos, a cirrose, a miocardiopatia, as alterações neuropsiquiátricas, tem vindo a ser aprofundadas, graças aos desenvolvimentos tecnológicos e ao aprofundamento fisiopatológico alcançados nestes últimos anos.

Tudo nos faz pensar que, em breve, a compreensão do complexo fenómeno que é o alcoolismo se virá a alargar e fará progressos significativos.

BIBLIOGRAFIA

1. RINDI G: Effect of ethanol administration on in vivo kinetics of thiamine phosphorylation. Alcohol and alcoholism 1991; 26: 285-301
2. RINDI G: Effect of ethanol on kinetics of thiamine phosphorylation Alcohol and alcoholism 1992; 27: 505-522

3. TALLAKSEN C: Concentration of thiamine phosphate esters in alcoholic cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 523-530
4. TALLAKSEN C: Dependence syndrome before and after thiamin treatment. *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 320-25
5. BUTTERWORTH R: Thiamine in the brain of alcoholics. *Alcoholism Clin Exper Res* 1993; 17: 1084-88
6. MARTIN P, MAJCHROWICZ E, TAMBORSKA E, MARIETTA C, MUKHERJEE A, ECKARDT M: Response to ethanol reduced by pst thiamine deficiency. *Science* 1985; 70: 1365-70
7. RINDI G, IMARISIO L, PATRINI C: Effects of acute and chronic ethanol administration on regional thiamin phosphokinase activity of the rat brain. *Biochemical Pharmacology* 1986; 35: 3903-08
8. SEPPA K: Macrocytosis as a consequence of alcohol abuse. *Alcoholism Clin Exper Res* 1991; 15: 871-76
9. WEIR D, GING P, SCOTT J: Folate metabolism, the enterohepatic circulation and alcohol. *Biochem Pharmac* 1985; 34: 1-7
10. COLLINS T: Effects of ethanol on tissue folate incorporation and recovery from folate deficient rats: *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 757-63
11. MIRA ML, MANSO CF: Álcool e radicais livres de oxigênio. *Acta Med Port* 1993; 6: 193-98
12. COOK C, WALDEN R, GRAHAM B: Trace element and vitamin deficiency in alcoholic and control subjects. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 541-48
13. REIMERS E: Relative roles of ethanol on muscle zinc. *Alcohol and Alcoholism*. 1993; 28: 311-18
14. BEER W: Human placental transfer of zinc: normal characteristics and role of ethanol. *Alcoholism Clin Exper Res*, 1992; 16: 98-105
15. PENEDA J, RAMOS J, AMARAL E, NOGUEIRA, M., CALHAU A, SERRANO I, COELHO R, SILVA E: Catiões inorgânicos no pâncreas do alcoólico crônico. *Gastenterologia* 1987; 5: 13-18
16. BASS J: Tuberculosis in the 1990s. *Alcoholism Clin Exper Res*. 1995; 19: 3-5
17. REYNOLD R: Pulmonary host defences. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19: 6-10
18. JERRELS T, SIBLEY D: Effects of ethanol on cellular immunity to facultative intracellular bacteria. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19: 11-16
19. NELSON S, MASON C, BAGBY G, SUMMER W: Alcohol, TNF and tuberculosis. *Alcoholism Clin Exper Res* 1995; 19: 17-24
20. CHEN G, HUANG D, WATZL B, WATSON R: Ethanol modulation of tumor necrosis factor and gamma interferon production by murine splenocytes and macrophages. *Life Sciences* 1993; 52: 1319-26
21. RUIZ A: Tumor necrosis factor in alcoholic cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 319-23
22. WORRALL S: Antibodies from alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 513-19
23. TEARE J: Detection of antibodies to acetaldehyde-albumin conjugates in alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 11-16
24. SUNDBERG M, JOHANSON I: Mechanisms of hydroxyl radical formation and ethanol oxidation by ethanol inducible and other forms of rabbit liver microsomal cytochromes P-450. *J Biol Chem* 1984; 259: 6447- 58
25. WINTERS D, CEDERBAUM A: The content and activity of Cytochrome P-450 2E1. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 63-70
26. ALBANO E: Evidence for the covalent binding of hydroxyethyl radicals by rat liver microsomal proteins. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 453-59
27. MENEZ J: Phosphorylation of cytochrome P-450 2E1 by protein kinase. *Alcohol and Alcoholism*. 1993; 28: 445-51
28. KUNITOH S: Contribution of cytochrome P-450. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 63-68
29. SOHDA T: Immunohistochemical demonstration of ethanol inducible P-450 2E1 in rat brain. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 69-75
30. IWAHASHI K: Genetic polymorphism of CYP2E1 *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 639-42
30. MORENO A: Alcohol dehydrogenase from human stomach 1994; 29: 663-71
31. TSUTSUMI M, LASKER J, TAKAHASHI T, LIEBER C: In vivo induction of Hepatic P4502E1 by ethanol: role of increased enzyme synthesis. *Arch Biochem Biophys* 1993; 304: 209-18
32. ERIKSSON C, WIDENIUS T, LEINONEN P: Inhibition of testosterone biosynthesis by ethanol. *Biochem J*. 1983; 210: 29-36
33. WESTNEY L, BRUNY 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: 403-07
34. ADAMS M: Antagonism of alcohol induced suppression of rat testosterone secretion by an inhibitor of nitric oxide synthase . *Alcoholism Clin Exper Res* 1993; 17: 660-64
35. BARAONA H, PADOVA C, LIEBER C: Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues. *Life Sciences* 1987; 40: 253-58
36. CASINI A: Acetaldehyde induces c-fos and c-jun. *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 303-14
37. GROSS M: Acetaldehyde-hemoglobin multiple adducts. *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 31-41
38. STEVENS V, FANTL W, NEWMAN C: Acetaldehyde adducts with hemoglobin. *J Clin Invest* 1981; 67: 361-69
39. YAMAUCHI M: Serum level of carbohydrate deficient transferrin. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 3-8
40. BISSON J: Carbohydrate deficient transferrin. *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 315-21
41. SPENCER H, RUBIO N, INDREIKA M, SEITAM A: Chronic alcoholism, frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Amer J Medicine* 1986; 80: 393-397
42. VANNUCCHI H, MORENO F, AMARANTE R: Plasma, aminoacids and pelagra. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 431-36
43. HIGGINS E: Alcohol and the skin. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 595-602
44. CALVIN J: Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 571-79
45. PERIS P: Reduced spinal and femoral bone mass in alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 619-625
46. PREEDY V, SHERWOOD R, BLACK D: Urinary excretion of the collagen degradation markers. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 191-98
47. WESS T: Binding of acetate to collagen, *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 403-409
48. PINTO CORREIA J: Prognóstico e terapeutica de algumas hepatopatias alcoólicas. *Medicina: Ciências Médicas e Humanismo* 1983; 3: 121-132
49. ISHAK K: Alcoholic liver disease. *Alcoholism Clin Exper Res* 1991; 15: 45-66
50. LAUTERBURG B, DAVIES S, MITCHELL J: Ethanol suppresses hepatic glutathione synthesis in rats in vivo. *J Pharmacol Exper Therap.* 1984; 230: 7-11
51. ESTRUCH R: Relationship between ethanol related diseases and nutritional status. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 543-50
52. CONTE D: Prevalence of cholelithiasis in alcoholic and genetic hemochromatotic cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 581-84
53. BASISTA M: Effect of ethanol on Kupfer cell function. *Alcoholism Clin. Exper Res* 1993; 17: 556-60
54. ADAMS D: Leucocyte adhesion molecules and alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholism*. 1994; 29: 249-60
55. PEREIRA L: Coagulation factors V and VIII in acute alcoholic hepatitis *Alcohol and Alcoholism*. 1992; 27: 55-61
56. VERGARA L, SPEISKY H: Drug acetaldehyde interaction During ethanol metabolism. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 139-146
57. MARWAY J: Effect of acute ethanol dosage on nucleotide levels *Alcohol and Alcoholism*. 1993; 28: 521-528
58. THYER W: *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 1-4
59. TRINCHET J: Serum type I collagen and N-terminal peptide of Type III procollagen in patients with alcoholic liver disease: relationship to liver histology. *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 342-46
60. NIEMELA O: Serum type I collagen propeptide and severity of alcoholic liver disease. *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 1064-67
61. CORBETT R, MENEZ F, FLOCH H: The effect of chronic ethanol administration on rat liver and erythrocyte liver composition. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 459-64
62. GASTALDI M, BOYER J: Pattern of adaptive response of erythrocytes. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 451-57
63. SHIRAIISHI K: Erythrocyte deformability and membrane fluidity. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: sup. 1 A, 59-64
64. PACY P: Chronic alcohol ingestion on muscle protein synthesis. *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 505-13
65. COOK E, ADEBIYI L, PALMER T: Chronic effects of ethanol on muscle metabolism in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 1992; 1180: 207-14
66. SALISBURY J: Ethanol myopathy in the rat. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 493-500
67. PREEDY V: Effect of ethanol on protein synthesis in muscles of the rat *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 241-51
68. WASSIF W: Carnosinase in alcoholic myopathy. *Alcohol and Alcoholism*. 1993; 28: 325-31

69. WARD R: Antioxidant status with alcohol induced damage. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 359-65
70. PREEDY V: Cutaneous blood flow in alcohol studies. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 165-69
71. WILLIAMS J, TADA M, RUBIN E: Effect of ethanol and acetaldehyde on the Na/K activated ATPase activity of cardiac plasma membranes. *Biochem Pharmacol* 1975; 24: 27-32
72. KISCHUK R, OTTEN M, POLIMENI P: Effect of acute alcoholic intoxication on myocardial electrolyte and water distributions. *J Molec Cell. Cardiology* 1986; 18: 197-205
73. THAYER W, RUBIN E: Effects of chronic ethanol intoxication on oxidative phosphorylation in rat liver submitochondrial particles. *J Biol Chem* 1979; 254: 7717-23
74. HININGER I: Disturbances of myocardial creatine phosphokinase following ethanol administration *Alcohol and Alcoholism* 1991; 26: 303-7
75. DOWD B: The influence of the renin gene on alcohol consumption in Dahl rats. *Alcoholism Clin Exper Res* 1991; 15: 145-49
76. KLATSKY A: Epidemiology of coronary heart disease- influence of alcohol. *Alcoholism Clin Exper Res* 1994; 18: 88-96
77. RUBIN R: Alcoholism and platelet function. *Alcoholism Clin. Exper Res* 1994; 18: 105-110
78. SRIVASTAVA L: Alcohol intake lipoproteins and coronary disease. *Alcohol and Alcoholism* 1994; 29: 11-24
79. PREEDI V: Alcohol on the heart. *Alcohol and Alcoholism*. 1994; 29: 141-47
80. RUBIN E: Alcoholic cardiomyopathy. 1994; 18: 111-114
81. CUNNINGHAM C: Alcoholism and myocardial energy metabolism. *Alcoholism Clin Exper Res* 1994; 18: 132-37
82. THOMAS A: Effects of ethanol on the contractile function of the heart. A review. *Alcoholism Clin Exper Res* 1994; 18: 121-31
83. SIDDIQ T: Protein synthesis in the heart. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 297-310
84. SIDDIQ T: Synthesis of ventricular mitochondrial proteins in vivo: effect of acute ethanol toxicity. *Alcoholism Clin Exper Res* 1993; 17: 94-99
85. GILLET C: Cardiomyopathy. *Alcohol and Alcoholism*. 1992; 27: 353-58
86. JAATINEN P: Chronic ethanol exposure increases lipopigment accumulation. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 559-69
87. SEPPA K: Macrocytosis and blood pressure. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 287-92
88. WIGGLE D: Chronic ethanol ingestion modifies the renin aldosterone axis independent of alterations in the regulation of ANP. *Alcoholism, Clin Exper Res* 1993; 17: 841-46
89. ALTURA B: Role of magnesium and calcium in alcohol induced hypertension and strokes. *Alcoholism Clin Exper Res*
90. TSUGI S: Ethanol stimulates immunoreactive endothelin: 1 and 2 release from cultured human umbilical vein endothelial cells. *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 347-49
91. KNYCH E: Endothelium dependent tolerance to ethanol induced contraction of rat aorta: effect of inhibition of EDRF action and nitric oxide synthesis. *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 58-63
92. VORTMEYER A: Wernicke encephalopathy, Korsakoff and deficiency of thiamine pyrophosphate. *Alcohol and Alcoholism*. 1993; 28: 199-200
93. BLANSJAAR B: Korsakoff minus Wernicke syndrome. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27: 435-37
94. LISHMAN W: Alcoholic dementia: a Hypothesis. *Lancet* 1986; May 24
95. GRESSENS P: Ethanol induced disturbances in murine brain *Alcohol and Alcoholism*. 1992; 27: 219-26
96. MANN K: Do women develop alcoholic brain damage more readily than men? . *Alcoholism Clin Exper Res* 1992; 16: 1052-56
97. DAVIDSON K: Alcohol dependence and depression. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28: 147-55
98. ISRAEL I: Acetate mediated effects of ethanol. *Alcoholism Clin. Exper Res* 1994; 18: 144-48
99. CHARNES M: Brain lesions in alcoholics 1993; 17: 2-11
100. Noé. *Genesis. Bíblia*
101. Maomé. *Corão*
102. Jesus Cristo. *Novo Testamento*.
103. MANSO CF: O álcool em fisiopatologia. *O Médico* 1989; 121: 239-248
104. FRIDOVICH I: Oxygen radicals, hydrogen peroxide and oxygen toxicity, in *Free Radicals in Biology*, Vol I, Ed. W Pryor Ac Press 1976; 239-45
105. MIRA M, MARTINHO F, AZEVEDO M, MANSO C F: *Biochem. Biophys. Acta* 1991; 1060: 257-261
106. MIRA M, SILVA M, MANSO C F: Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 753-59
107. MIRA L, MAIA L, BARREIRA L, MANSO C F: Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1995; 318: 53-58