

ASPECTOS METABÓLICOS DO ALCOOLISMO

O etanol é utilizado em numerosos países como suplemento calórico da alimentação. Contudo o seu consumo exagerado leva à dependência e muitas vezes é acompanhado de má nutrição, em virtude de o alcoólico ingerir outros alimentos em escassa quantidade.

Diversos são os problemas metabólicos que surgem, uns provenientes da desnutrição e da avitaminose (em especial B₁) outros resultando do desequilíbrio redox da célula hepática ou da disfunção testicular, do sistema nervoso, etc.

O estudo experimental do alcoolismo é difícil de interpretar pois diversas estirpes animais tem sistemas enzimáticos com actividades diferentes. Além disso as experiências em que se administra etanol de laboratório são diferentes daquelas em que se utilizam bebidas alcoólicas, como o vinho tinto, rico em taninos, ou bebidas espirituosas, ricas em alcoois e aldeídos de elevado peso molecular, pois todos estes compostos interferem no metabolismo do etanol.

O etanol absorvido no tubo digestivo é transportado pela veia porta para o fígado, onde é metabolizado. O fígado tem uma capacidade total de metabolismo que varia entre 50 e 180 g/kg/h, dependendo do grau de adaptação e da ausência de lesões patológicas. Uma quantidade superior excede o metabolismo hepático e é lançada na circulação, indo ser metabolizada em órgãos como o rim, tecido adiposo, mucosa gástrica, sistema nervoso, testículo, etc.

No hepatocito o etanol é oxidado no citoplasma por 3 sistemas: a desidrogenase do álcool (ADH), a catalase, e o citocromio P450, antigamente designado por MEOS (microsomal ethanol oxidizing system). Em condições normais calcula-se que 75 % do etanol é metabolizado pela ADH e 25 % pelo cit P450. Ignora-se a quantidade metabolizada pela catalase, que é difícil de medir.

A metabolização pela ADH é pois a mais importante, mas traz problemas, resultantes da redução do NAD em NADH (etanol + NAD \xrightarrow{ADH} acetaldeído + NADH). Com efeito a relação NAD/NADH é igual a 1000 e reduz-se a 250, o que leva ao desequilíbrio diversos sistemas redox. Entre outros temos o sistema piruvato-lactato, o sistema dihidroxiacetona-P-fosfoglicerato, o sistema acetoacetato- β -hidroxibutarato e o sistema oxalacetato-malato, que se desviam no sentido do componente mais reduzido:

1. piruvato + NADH \rightarrow lactato + NAD. Baixa o piruvato, essencial para a gluconeogénese e aumenta o lactato, causador de acidose láctica, e interfere com a excreção de ácido úrico, levando à hiperuricémia.
2. dihidroxiacetona-P + NADH \rightarrow 3-fosfoglicerato + NAD. O excesso de 3-fosfoglicerato vai contribuir para o aumento de síntese de triglicéridos.
3. acetoacetato + NADH \rightarrow β -hidroxibutarato + NAD. A falta de acetoacetato impede a síntese de hormonas esteroides e de sais biliares.
4. oxalacetato + NADH \rightarrow malato + NAD. A falta de oxalacetato afecta o ciclo de Krebs.

A metabolização do etanol pelo cit P450 vai interferir com a excreção de drogas incluindo tóxicos alimentares, carcinogénios, medicamentos e metabolitos (p. ex. esteroides).

A metabolização pela catalase tem como consequência a formação de radicais de oxigénio, tóxicos, que podem induzir a formação de lipoperóxidos.

De qualquer modo o produto final das 3 vias metabólicas, ADH, cit P450, catalase é o acetaldeído. Este é metabolizado em acetato por acção da desidrogenase específica. O acetato é transformado na mitocondria em corpos cetónicos ou no citoplasma em acetil-CoA, precursor de ácidos gordos, que juntamente com o 3-fosfoglicerato aumentado, formam triglicéridos, ou pode ainda vir para a circulação contribuindo para a acidose.

Nas mitocôndrias o ciclo de Krebs é inibido por falta de oxalacetato e de α -ceto-glutarato (o NADH inibe a desidrogenase glutâmica, sua fornecedora). Os equivalentes redutores do etanol são fornecidos directamente à cadeia de citocromios, pelo que há consumo de oxigénio, sem formação de CO₂.

A fosforilação oxidativa está diminuída por falta de síntese da citocromo oxidase.

A produção exagerada de lactato, acetato e corpos cetónicos causa acidose metabólica. Contudo se o alcoólico vomita pode haver alcalose metabólica, difícil de diagnosticar, dada a baixa do bicarbonato.

De grande importância é o conhecimento do facto do alcoólico poder ter uma situação de total carência energética, com perigo de morte eminente. Esta resulta da falta de ingestão de alimentos, adicionada à baixa de piruvato, que impede a gluconeogénese, levando o doente à hipoglicémia e à inibição pelo etanol das hormonas lipolíticas, impedindo a formação de ácidos gordos livres.

A diminuição da síntese proteica está comprovada. São especialmente sensíveis a citocromo oxidase (impedindo a formação de energia) o glutatião (diminuindo a remoção de lipoperóxidos) e as lipoproteínas (dificultando a exportação de excessos de triglicéridos do fígado).

A síntese de testosterona está diminuída, contribuindo para este facto o excesso de potencial redutor, a acumulação de acetaldeído, a falta de acetoacetato, a carência de zinco, a deficiência de frutose, transformada em sorbitol na presença de NADH.

Do conjunto destes mecanismos resulta a atrofia testicular dos alcoólicos.

No cérebro formam-se produtos de condensação entre os aldeídos e as catecolaminas ou as indolaminas, respectivamente tetrahydroisoquinolinas (TIQs) e B-carbolinas. Estes compostos ligam-se a receptores opioides e são possivelmente responsáveis pela álcool-dependência. Com efeito a administração destes compostos a animais induzem-nos a beber bebidas alcoólicas.

Como vemos é bastante complexo o problema metabólico dos alcoólicos e justifica a organização de equipas destinadas a resolvê-los, em especial o da dependência.

Carlos Manso

Centro de Metabolismo e Endocrinologia
Instituto de Química Fisiológica
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa. Portugal.

BIBLIOGRAFIA

1. SLATER, T.: *Biochemical Mechanisms of Liver Injury*. Academic Press, 1978.
2. NEWSHOLME, E.; LEECH, A.: *Biochemistry for the Medical Sciences*. J. Wiley, 1983.
3. BLUM, K.: *Alcohol and Opiates*. Academic Press, 1977.
4. DAWSON, A.: What Governs Ethanol Metabolism? *Trends Biochem. Sciences*, 1983; 8: 195.
5. KROW, L.: Biochemists Alcohol Problem. *Trends Biochem. Sciences*, 1983; 8: 310.
6. LAUTERBURG, B.; DAVIES, S.; MITCHELL, J.: Ethanol Suppresses Hepatic Glutathione Synthesis in Rats In Vivo. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1984; 230: 7.
7. RIMLAUD, D.; HAND, W.: The Effect of Ethanol on Adherence and Phagocytosis by Rabbit alveolar Macrophages. *J. Lab. Clin. Med.*, 1980; 95: 918.
8. ERIKSSON, C.; WIDENIUS, T.; YLIKAHRI, R.; HARKONEN,.; LEIKONEN, P.: Inhibition of Testosterone Biosynthesis by Ethanol. *Biochem. J.*, 1983; 210: 29.
9. LIN, D.: Involvement of the Lipid and Protein Components of (Na-K) ATPase in the Inhibitory Action of Alcohol. *Bioche. Pharm.*, 1980; 29: 771.
10. DETERING, N.; COLLINS, R.; HAWKINS, R.; OZAND, P.; KARAHASAN, A.: Comparative Effects of Ethanol and Malnutrition on the Development of Catecholamine Neurons: Changes in Neurotransmitter levels. *J. Neurochemistry.*, 1980; 34: 1587.
11. STRUBELT, O.: Interactions of Ethanol and Other Hepatotoxic Agents. *Bioch. Pharm.*, 1980; 29: 1445.
12. KIELLAUD, A.; BLOM, G.; SVENDSEN, L.; BESSESEN, A.; MORLAUD, J.: A Study of Hepatic protein Synthesis, Three Subcellular Enzymes and Liver Morphology in Chronically Ethanol Fed Rats. *Acta Pharm. Toxicol.*, 1983; 53: 113.