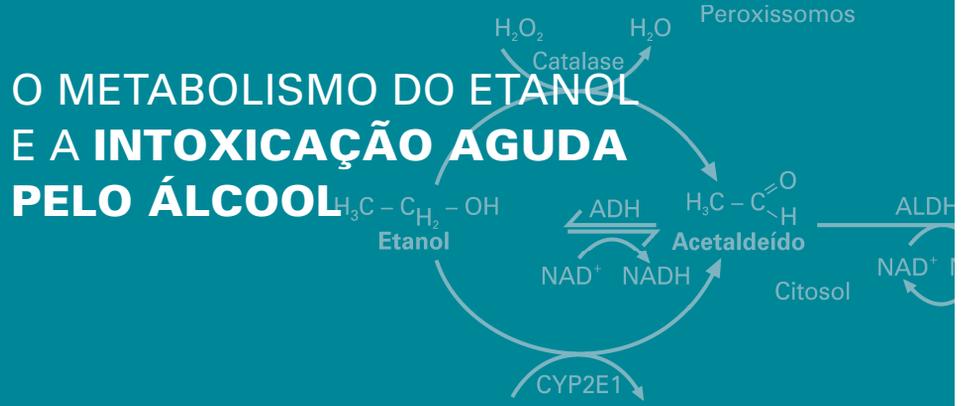


O METABOLISMO DO ETANOL E A INTOXICAÇÃO AGUDA PELO ÁLCOOL



Caso clínico

Um jovem calouro do primeiro ano de Medicina, que se alimentara apenas no café da manhã, foi a uma dessas festas noturnas comemorativas da sua entrada na universidade. Lá, ingeriu grande quantidade de bebidas alcoólicas e acabou sendo levado semiconsciente pelos seus colegas ao setor de emergência de um hospital. O médico que o atendeu ouviu a história da festa contada por um dos seus colegas e certificou-se que: (a) o paciente estava desfalecido; (b) com temperatura corporal de 35,8°C (o normal oscila entre 36,2 e 37,2°C); (c) apresentava hálito alcoólico; e (d) tinha respiração profunda e barulhenta. Coletou então uma amostra de sangue para estimar os níveis de álcool, glicose, lactato e pH.

Em seguida iniciou uma aplicação por via intravenosa de solução salina contendo 5% de glicose, enquanto aguardava o resultado dos exames laboratoriais. Eles revelaram: álcool = 60mmol/L; glicose = 3mmol/L (valores normais entre 4 e 6mmol); lactato = 6mmol/L (valores normais entre 0,5 e 1,5) e pH do sangue de 7,30 (valores normais entre 7,35 e 7,45). Com esses dados confirmou o diagnóstico de acidose metabólica causada por uma intoxicação aguda por álcool, que talvez ainda não necessitasse de diálise peritoneal para eliminar rapidamente o álcool. Encomendou então à enfermagem que o paciente ficasse em observação, recebendo o soro até se recuperar, quando deveria ser encaminhado para uma clínica de aconselhamento psiquiátrico.

Fundamentação bioquímica

O alcoolismo representa um dos principais problemas de saúde pública na sociedade atual. Nos Estados Unidos, cerca de 20-40% das internações hospitalares são devidas a problemas dependentes de doenças relacionadas ao álcool. O custo social dessas doenças, incluindo os gastos com o absenteísmo, a perda da produtividade, a hospitalização e a mortalidade dos afetados, foi estimado em 5% do PIB (*produto interno bruto*) da Europa em 2004 (WHO, 2004). Entre essas doenças relacionadas ao álcool, a **intoxicação aguda pelo álcool** é de longe a que mais aparece nas emergências hospitalares (Wildt et al., 2006). E o fato mais preocupante dessas estatísticas é a alta porcentagem de adolescentes e jovens envolvidos nessa intoxicação (Gilvary, 2000).

Metabolismo do etanol

Como o etanol não é excretado pelo pulmão nem pelos rins e não possui uma forma de armazenamento especial em nosso organismo, ele deve ser totalmente eliminado através da sua via metabólica (Zhakhari, 2006; Rosenthal e Glew, 2009) (**Fig. 9.1**).

Essa via talvez tenha surgido em nosso organismo para dar conta da remoção desse produto originário da fermentação bacteriana no trato intestinal. A essa função fisiológica nascida da simbiose homem-microrganismo, a civilização moderna acrescentou uma segunda trazida pelo hábito social da ingestão de bebidas alcoólicas (cerveja, vinho e destilados).

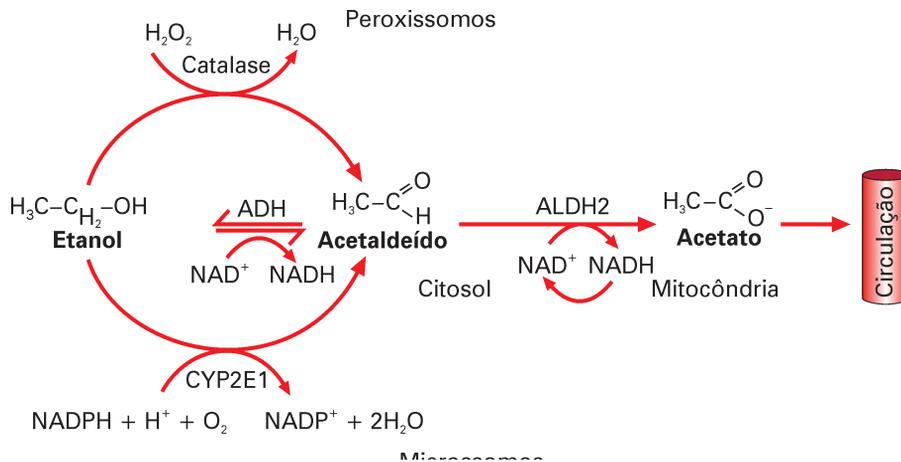


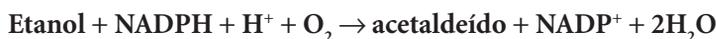
Figura 9.1. Via metabólica da oxidação do etanol.

Oxidação do etanol

Ocorre principalmente no fígado e no estômago. Ela começa com a oxidação do etanol pela ação de uma enzima citosólica, a *desidrogenase alcoólica*.



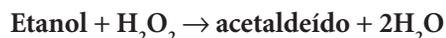
O fígado possui uma segunda via de oxidação do etanol, conhecida como o sistema microsossômico de oxidação do etanol *microsomal ethanol-oxidizing system* (MEOS).



O sistema MEOS é constituído por uma oxidase de função mista que oxida tanto o etanol quanto o NADPH. Seu principal componente é uma das isoformas da enzima citocromo P450 (*cytochrome P450, CYP*), a CYP2E1. Ela possui um K_m para o etanol de 11mM que, comparado com o da enzima *álcool desidrogenase* (0,05 a 4,0mM), indica que a primeira funciona bem em altas concentrações de etanol. Nessas condições, o próprio gene da CYP2E1 é induzido pelo etanol, o que ajuda na oxidação do álcool.

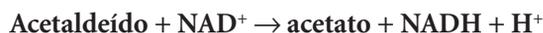
MEOS age também sobre outros substratos no nosso organismo como os ácidos graxos, barbitúricos, esteroides e vários xenobióticos. Dentro dessa última categoria, ele participa da primeira etapa no metabolismo global da detoxicação do organismo.

A terceira via de oxidação do etanol é constituída pela *catalase*. Entretanto, a participação dessa enzima no metabolismo do álcool é muito pequena.



Oxidação do acetaldeído

O *acetaldeído*, gerado por qualquer uma das três enzimas oxidantes descritas anteriormente, é levado a um segundo grau de oxidação, a *acetato*, pela *desidrogenase acetaldeídica*:

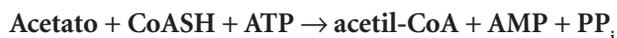


Algumas pessoas descendentes de asiáticos podem ter uma *desidrogenase aldeídica* deficiente ou mesmo inativa (Edenberg, 2007). Essas pessoas, não conseguindo metabolizar adequadamente o acetaldeído, acabam acumulando-o no organismo toda vez que ingerem álcool (mesmo quando em quantidades muito pequenas), provocando inúmeras reações colaterais (cefaleia, náuseas e rubori-

zação) devido ao alto poder reativo do acetaldeído. (O grupo aldeídico reage com o grupo amino de proteínas e ácidos nucleicos formando **adutos** [Niemela, 2007] que modificam a função dessas macromoléculas, inativando-as ou criando grupos antigênicos novos a serem atacados pelo sistema imunológico do organismo.) As pessoas atingidas por essas mutações são exageradamente sensíveis ao álcool e dele devem afastar-se definitivamente. O mesmo efeito tóxico é conseguido com o uso da droga dissulfiram (Fuller et al., 1986) que, sendo um potente inibidor da *aldeído desidrogenase*, acaba também acumulando o acetaldeído. Esse fato é utilizado como base da terapia de **tratamento do alcoolismo por aversão**. Administra-se a droga (às vezes sem o conhecimento do próprio paciente) que induzirá aqueles efeitos colaterais toda vez que o paciente ingerir etanol. Isso criará na mente do paciente uma associação entre o consumo de álcool e um grande mal-estar geral que poderia levar ao abandono do alcoolismo. Entretanto, esses efeitos podem ser tão intensos que eventualmente levam até à morte do paciente, o que limita o uso dessa terapia para casos muito especiais. Hoje, além do dissulfiram, podem ser usados o acamprosato (inibidor da transmissão sináptica pelo GABA e glutamato) e a naltrexona (antagonista de receptores opiáceos) (Perney et al., 2008.)

Destino metabólico do acetato

Finalmente, o acetato é transformado em acetil-CoA através da reação:



podendo ter dois destinos metabólicos distintos: **(a)** diante de baixos níveis de carboidratos irá ser oxidado nos músculos e coração até CO_2 e H_2O e **(b)** na presença de carboidratos e de níveis elevados de insulina funcionará como substrato para as sínteses de ácidos graxos e de colesterol. Na primeira eventualidade, a oxidação completa do etanol produzirá 7 quilocalorias por grama da droga, o que mostra seu alto poder calórico e acentua seu valor como alimento. Ao ingerir grandes quantidades desse alimento tão calórico, o indivíduo acaba descuidando-se de ingerir vitaminas, minerais e outros nutrientes necessários para uma alimentação equilibrada. Por essa razão, esse tipo de “alimentação” é algumas vezes conhecido como rico em *calorias vazias*. A segunda eventualidade, a ingestão de doses elevadas de álcool na presença de carboidratos e por períodos muito longos, poderá levar a distúrbios metabólicos crônicos presentes no fígado gorduroso e na cirrose hepática.

Alterações metabólicas causadas pela intoxicação por etanol

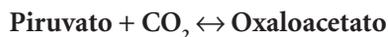
A oxidação do etanol até acetato produz 2 moles de $\text{NADH} + \text{H}^+$ por mol de etanol. Durante uma intoxicação aguda por álcool, grandes quantidades de NADH serão formadas e o quociente NADH/NAD^+ se elevará demasiadamente. Nessa situação, várias reações que utilizam um desses dois cofatores serão afetadas:

- (a) O aumento do NADH e a conseqüente baixa nos níveis de NAD^+ agirão na *desidrogenase láctica*, favorecendo a formação do lactato a partir do piruvato:



levando ao acúmulo de lactato na célula e no sangue (e a conseqüente diminuição do seu pH, uma acidose metabólica). Fato observado no exame de sangue do paciente descrito neste caso clínico.

- (b) Por outro lado, os baixos níveis de piruvato (na equação acima) levarão à diminuição dos níveis de oxaloacetato produzidos pela reação da *piruvato carboxilase*



e, portanto, diminuirão a gliconeogênese (ver explicação visual na [Fig. 9.2](#) e também na [Fig. 8.1](#) do caso clínico: “A gliconeogênese na hipoglicemia neonatal”).

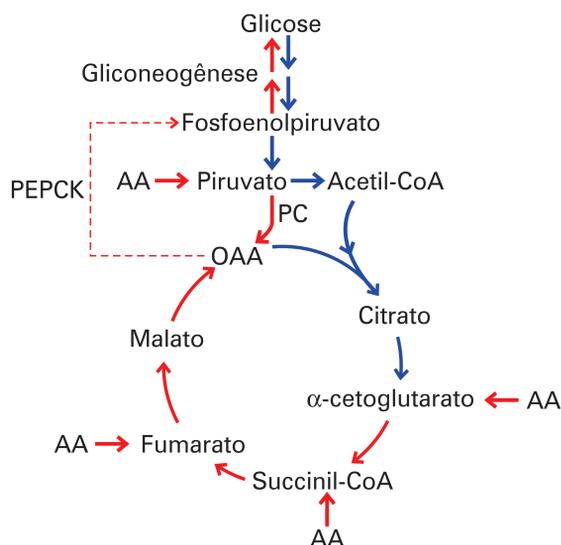


Figura 9.2. Importância do oxaloacetato na gliconeogênese.

Uma segunda causa da diminuição da gliconeogênese é devida aos deslocamentos do equilíbrio das reações causados pelos altos níveis de NADH (e também NADPH) nas enzimas *glicerol-3-fosfato desidrogenase*, *malato desidrogenase* e *glutamato desidrogenase* (Figs. 9.3, 9.2 e Fig. 8.1).

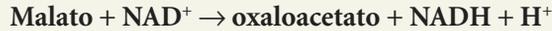


Figura 9.3. Inibições causadas pelos altos níveis de NADH.

Aspectos clínicos

No exame clínico desse paciente destaca-se seu estado de **semiconsciência**. É um sinal que precede ao coma e, quando instalado, pode provir de várias causas. As principais podem ser memorizadas, lembrando-se do significado atribuído a cada uma das letras da palavra **COMA** (Gaw et al., 2008): **C** de *cérebro* – nas eventualidades causadas pelos tumores e acidentes vasculares cerebrais e as meningites; **O** de *overdose*, dosagem excessiva – nas intoxicações por barbitúricos ou tranquilizantes; **M** de *metabolismo* – nos casos de hipo e hiperglicemia, de hiperamonemia e de várias outras doenças endócrinas; e **A** de *álcool* – na intoxicação aguda pelo álcool.

A razão pela qual o etanol causa o coma não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que o álcool se **interponha nos espaços entre as membranas biológicas, expandindo-as e tornando-as mais fluidas** (Murray et al., 2009). Ao atingir as membranas das células do cérebro, isso prejudicaria o impulso nervoso e também os transportes ativos de íons e nutrientes, bem como a secreção de neurotransmissores. Esse efeito do álcool seria gradativo e dependente da sua concentração no sangue, provocando uma resposta do organismo que passaria pelas fases de redução das inibições, fala desarticulada, euforia e alteração do equilíbrio motor, confusão mental, estupor, coma e, finalmente, paralisia respiratória e morte (ver MedlinePlus).

Os exames laboratoriais realizados no sangue do paciente documentam níveis elevados de álcool na corrente sanguínea. Se o nível atingisse valores de 80mmol/L (Gaw et al., 2008), seria recomendável uma rápida eliminação da droga por meio de hemodiálise. Entretanto, os níveis encontrados no paciente (60mmol de etanol/L) dispensam a diálise, mas já inibem fortemente a gliconeogênese (releia a explicação

nas **Figs. 8.1, 9.2 e 9.3** e também em Krebs et al., 1969). Esse quadro certamente ficou mais acentuado no caso desse estudante que só se alimentara no jejum pela manhã e, portanto, já tinha baixos níveis de glicogênio hepático, mesmo antes de começar a beber. Continuando a se alimentar apenas com o etanol, os níveis de glicose caem ainda mais. Por outro lado, a oxidação do álcool eleva os níveis de lactato no sangue, o que levará à acidose metabólica frequentemente agravada pela presença de corpos cetônicos, devido também ao acúmulo de acetil-CoA proveniente da oxidação do etanol. Esse quadro metabólico complexo pode, entretanto, ser rapidamente recuperado com a administração por via intravenosa de glicose que, além de agir imediatamente no metabolismo das células nervosas, profundamente dependente da glicose (ver caso clínico: “A gliconeogênese na hipoglicemia neonatal”), também ajudará a metabolizar o álcool nos demais tecidos.

A essência do tratamento da intoxicação aguda pelo etanol foi em linhas gerais a recomendada pelo médico: a interrupção da ingestão do álcool (desnecessária no caso da semiconsciência) e a administração do soro contendo 5% de glicose. Se medidas emergenciais adicionais não forem necessárias para contornar o risco de morte que essa intoxicação poderá levar ao paciente, o tempo restabelecerá as condições metabólicas normais.

O principal risco médico no uso do álcool é a instalação da dependência química caracterizando o alcoolismo (ver MedlinePlus nos artigos sobre alcoolismo). Essa entidade clínica é complexa e de difícil tratamento, envolvendo o médico, o psiquiatra e as sociedades de apoio ao usuário da droga. Além do dissulfiram, são também usados inibidores da transmissão sináptica pelo GABA e pelo glutamato (acamprosato) e de antagonistas dos receptores opiáceos (naltrexona) (Perney et al., 2008). A persistência crônica do alcoolismo pode levar ao fígado gorduroso e à cirrose hepática e, finalmente, exigir transplante de fígado.

Intoxicação por metanol

Uma situação médica semelhante à da intoxicação pelo etanol ocorreu em larga escala nos Estados Unidos durante a lei seca vigente naquele país na década de 1930. Com a proibição do comércio das bebidas alcoólicas normais, essas eram vendidas adulteradas no mercado negro. Em vez do etanol, usava-se o metanol. Esse álcool, com um átomo de carbono, possui muitas propriedades semelhantes e usa até a mesma via metabólica de oxidação do etanol, mas leva à produção de compostos intermediários muito mais tóxicos que os derivados do etanol (**Fig. 9.4**).

O formaldeído é mais reativo que o acetaldeído, levando a reações colaterais mais intensas (Fuller et al., 1986), e o ácido fórmico tem uma baixa taxa de utilização (na via da biossíntese das bases púricas), muito menor que o ácido acético (acetil-CoA), permanecendo por muito mais tempo no organismo. Além

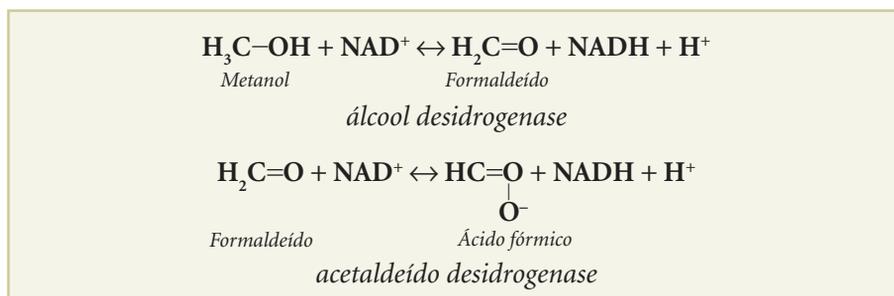


Figura 9.4. Metabolismo do metanol.

disso, sendo um inibidor da *citocromo oxidase*, o ácido fórmico afeta a cadeia respiratória, principalmente das células da retina, podendo levar à cegueira (Barceloux et al., 2002). O tratamento deve começar tão cedo tenha sido efetuado o diagnóstico. Ele procurará inibir a taxa de metabolização do metanol que, na forma de álcool, não traz em si grandes riscos ao organismo e acabará sendo eliminado pela urina e pulmão. Seus produtos metabólicos é que devem ser evitados. Isso é conseguido, por incrível que possa parecer, administrando-se juntamente com o soro glicosado uma quantidade de etanol que deslocará o metanol do centro ativo da *álcool desidrogenase*, evitando-se, dessa forma, a formação do formaldeído e do ácido fórmico. Outra maneira mais segura do que o etanol é administrar-se o fomepizole, outro inibidor da *álcool desidrogenase* que, entretanto, é mais difícil de ser encontrado, além de custar mais caro.

Questões

- 1 Justifique bioquimicamente as frases: (a) **não beba em jejum!** e (b) **se beber não esqueça de também comer alguma coisa!**
- 2 Diante do que aprendeu neste capítulo, como reagiria à recomendação médica (ver “Distúrbios da regulação metabólica na obesidade”) de ingerir uma taça de vinho/dia para melhorar sua saúde cardiovascular?
- 3 No caso de intoxicação por metanol você leu (neste caso) que, além do soro glicosado, o paciente receberia também certa quantidade de etanol. Você concorda com essa recomendação?
- 4 Quais os mecanismos de morte prováveis nos casos de intoxicações graves por etanol e pelo metanol? Que medida terapêutica adicional à recomendada no texto você instalaria nos dois tipos de intoxicação? Justifique-a.

Bibliografia

- Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(4):415-446.
- Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism. Role of alcohol deshydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 2007; 30:5-13.
- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrich CD, Iber FL et al. Disulfiram treatment of alcoholism: a veterans administration cooperative study. *JAMA* 1986;256:1449-1555.
- Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Steward MJ, Shepherd L. Alcohol. In *Clinical biochemistry*. 4th ed. Elsevier: Churchill Livingstone; 2008. p. 122-123.
- Gilvary E. Substance abuse in young people. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:55-80.
- Krebs HA, Freeland RA, Hems R, Stubbs M. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol. *Biochem J* 1969;112:117-124.
- MedlinePlus: alcohol use, alcohol and diet, alcoholism, alcohol withdrawal, alcoholic ketoacidosis. Disponível na internet <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>
- Murray, RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Case 8: ethanol intoxication, acute. In *Harper's Illustrated Biochemistry*. 28th ed. New York: McGraw-Hill-Lange; 2009. p. 629-630.
- Niemela O. Acetaldehyde adducts in circulation. *Novartis Found Symp* 2007;285:183-192.
- Perney P, Rigole H, Blanc F. Alcohol dependence: diagnosis and treatment. *Rev Med Intern* 2008;29(4):297-304.
- Rosenthal MD, Glew RH. Ethanol. In *Medical biochemistry: human metabolism in health and disease*. Wiley; 2009. p. 191-198.
- WHO. Global status report on alcohol. World Health Organization; 2004.
- Wildt BT, Andreis C, Auffahrt I, Tettenborn C, Kropp S, Ohlmeier M. Alcohol related conditions represent a major psychiatric problem in emergency departments. *Emerg Med J* 2006;23:428-430.
- Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29(4):245-254.