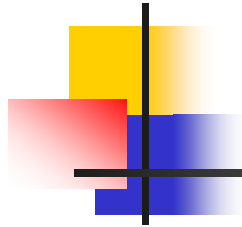


Metabolismo do Etanol

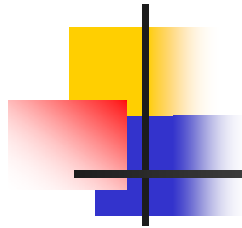
Daniel Zimmermann Stefani

FFFCMPA - AD 2009



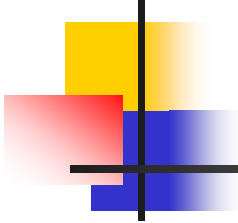
Roteiro de estudo

- Absorção e oxidação do etanol
 - Alcool desidrogenase(ADH)
 - Aldeido Desidrogenase(ALDH)
 - MEOS
- Efeitos tóxicos
- Interferência em outros metabolismos
- Uso crônico e danos hepáticos



Absorção

- O álcool não possui enzimas digestivas
- Se dá na mucosa intestinal
- De 0 - 5% é absorvido pela mucosa gástrica
- Fatores que alteram a absorção:
 - temperatura
 - alimentos
 - presença de CO₂



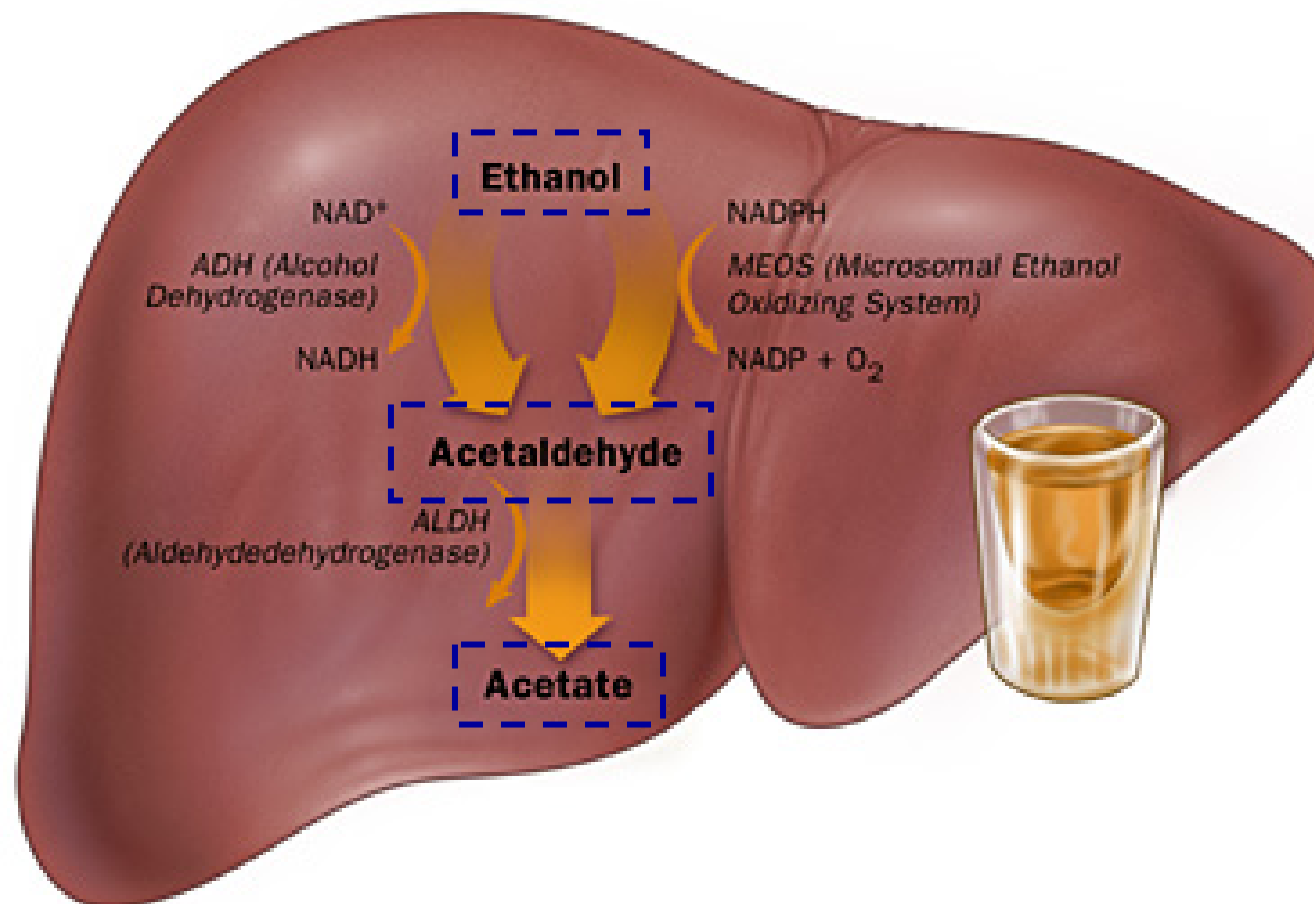
Destino do etanol

- 80-90% oxidado no fígado
- Restante distribuído para os outros tecidos
- De 2 a 10% é expelido pela respiração ou excretado na urina



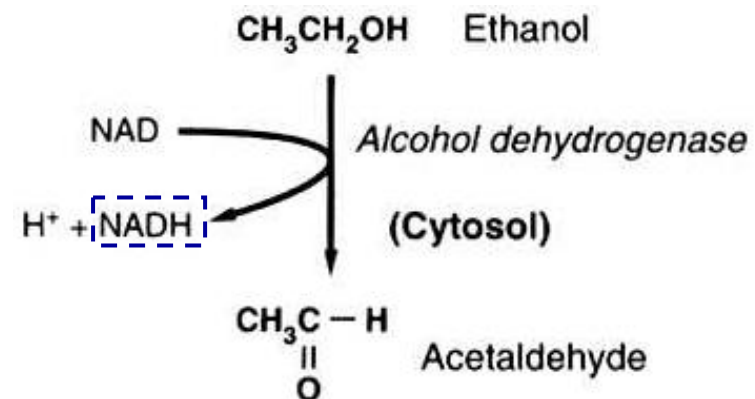
bafômetro

Oxidação do etanol

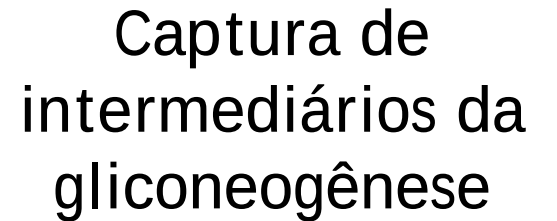


Álcool Desidrogenase (ADH)

- Variedade de isoenzimas que oxidam álcoois de diferentes tamanhos de cadeia (classes 1 a 5)
- As da classe 1 são as mais específicas para o etanol e mais abundantes
- Presentes no citosol
- Não possui mecanismos de regulação



- Classe 4 presente na mucosa gástrica
→ atividade 60% reduzida nas mulheres → maior alcoolemia e suscetibilidade aos efeitos do etanol

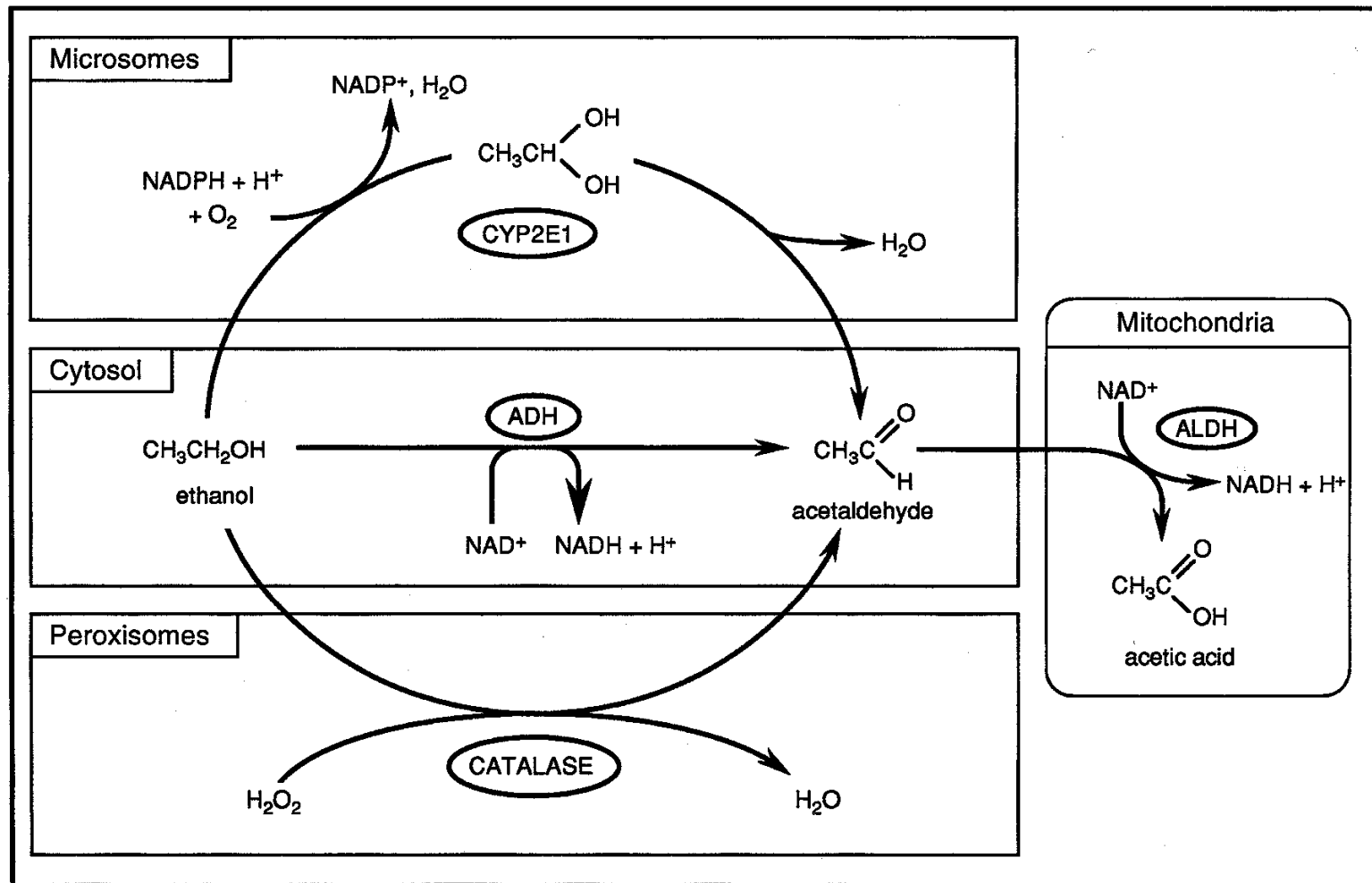


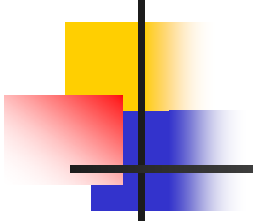
Dihidroxiacetona-P

e

Malato-
Oxalacetato

Outras vias da oxidação



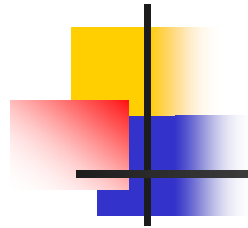


MEOS (Sistema microsomal de oxidação do etanol)

- Envolve proteínas do complexo do citocromo P-450 (CYP2E1)
- Há consumo de NADPH e O₂ e produção de H₂O
- Produz RADICAIS LIVRES
- De 10 a 20% do etanol ingerido
- Sua atuação aumenta com o aumento da ingestão
- Induzível pelo alcoolismo crônico

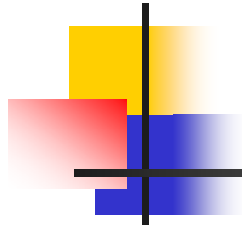
2. Microsomal cytochrome P-450 2E1





Interação álcool-medicamentos

- Além de oxidar o etanol, a CYP2E1 inativa também uma série de medicamentos → analgésicos (paracetamol), barbitúricos, etc.
- Potencializa os efeitos da medicação e do álcool quando ingeridos em conjunto
- Aumenta a resistência de alcoólatras a alguns medicamentos em abstinência

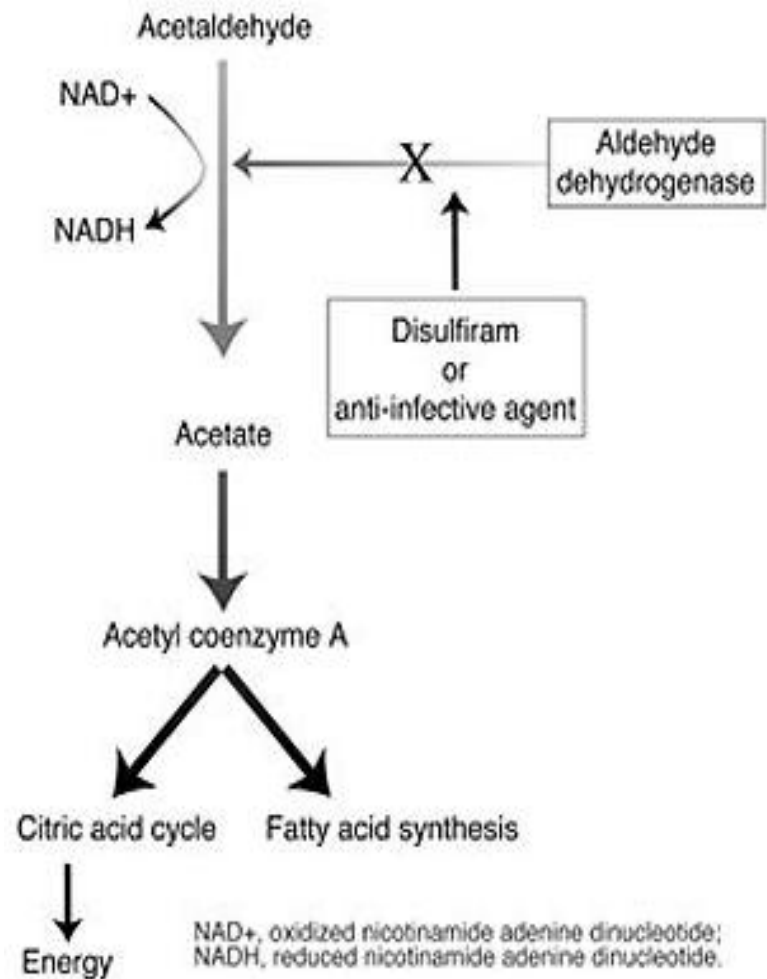


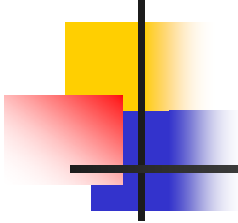
Catalase

- Utilizada em menor quantidade, apenas quando há necessidade de reduzir H_2O_2 .
- Acontece nos peroxissomos e não produz NADH

Aldeído desidrogenase (ALDH)

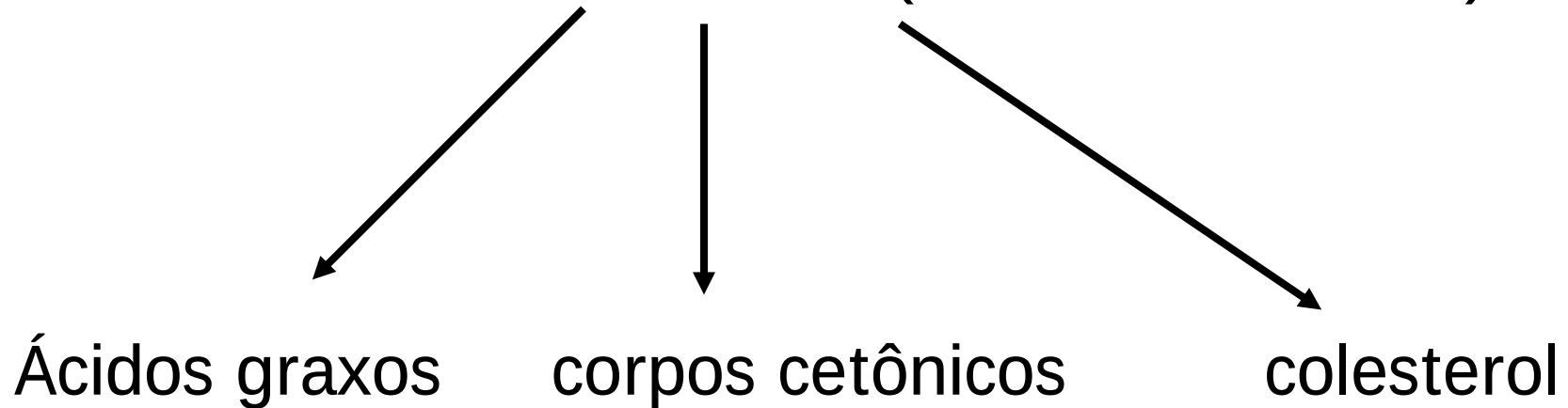
- Presente na mitocôndria
- Sua deficiência é considerada “*fator anti-alcoolismo*” – alta incidência em orientais
- Tratamento para alcoolistas envolve a inibição da ALDH → *disulfiram*
- Produz NADH → cadeia respiratória e acetato (ácido acético)



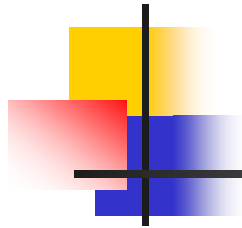


Destino do acetato

- Convertido em acetil-CoA (acetil-CoA sintase)

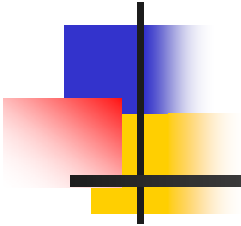


- Lançado na corrente sangüínea → oxidação em outros tecidos (ciclo de Krebs)



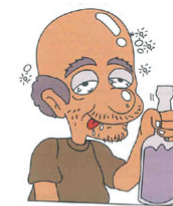
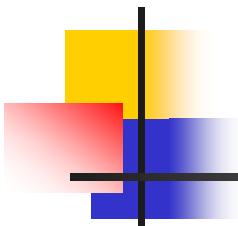
Energia produzida

- Forma-se: 1 NADH citosólico (pela ADH), 1 NADH mitocondrial, 1 Acetil-CoA
- Formação de ATP varia de acordo com quantidade ingerida
- Quanto mais álcool → mais CYP2E1 ativa → menos energia proporcionalmente obtida
- Em alcoolistas crônicos, menos energia é aproveitada
 - dano hepático (diminui fosforilação oxidativa)
 - indução do MEOS



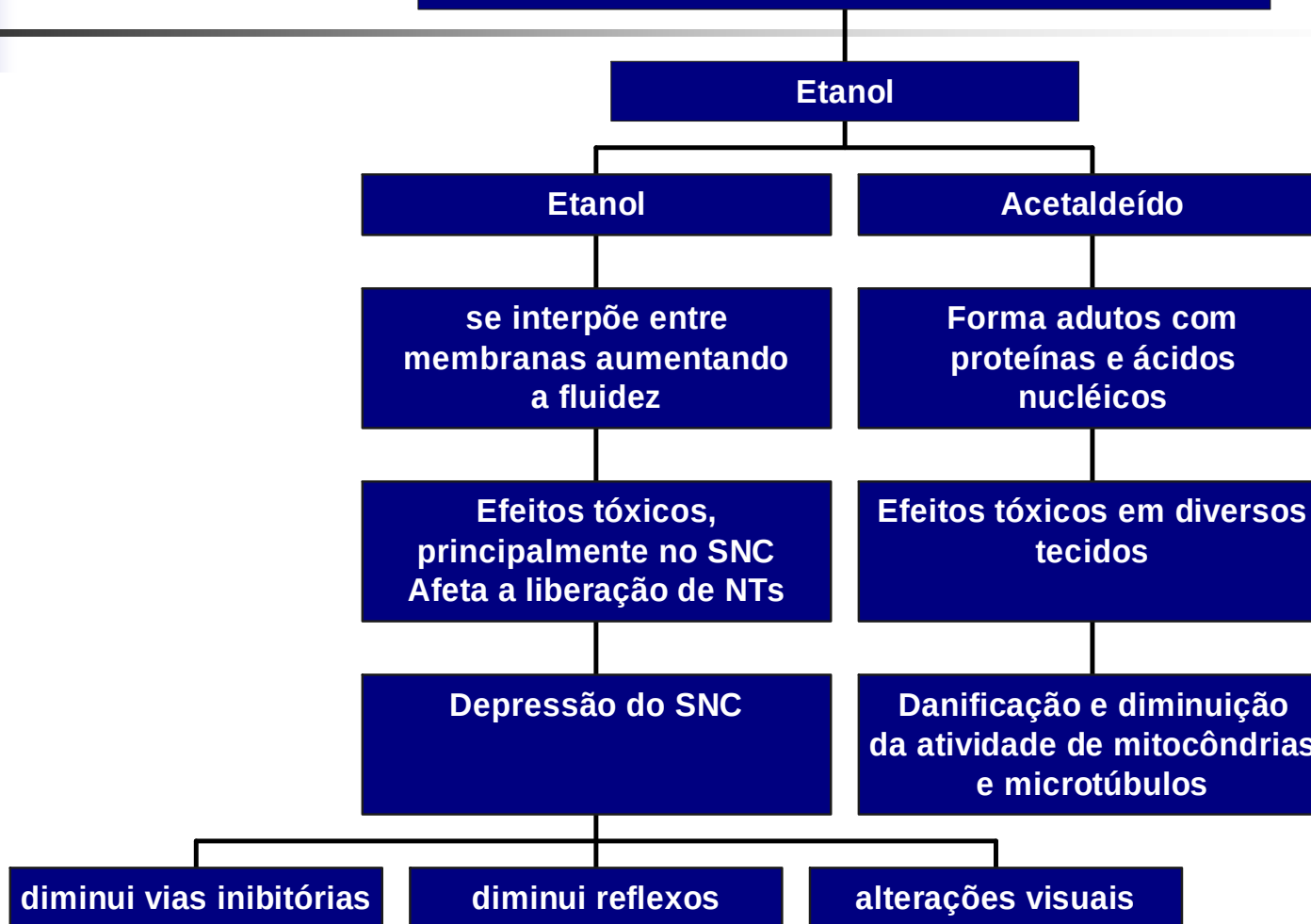
EFEITOS TÓXICOS DO ETANOL

INTERFERÊNCIA EM OUTROS METABOLISMOS



ÁLCOOL E
ALCOOLISMO

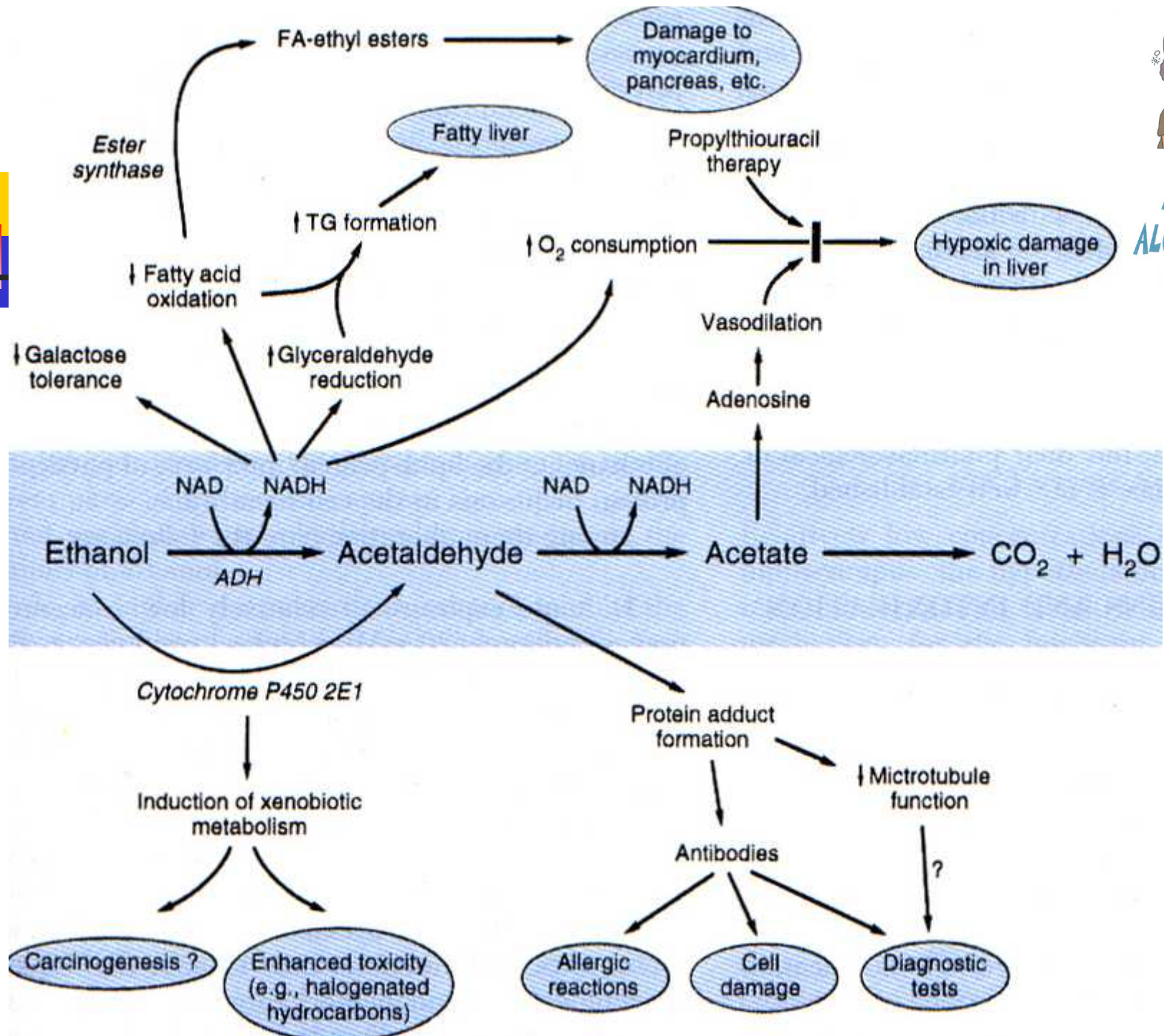
Toxicidade do etanol





Aumento da relação NADH/NAD^+

- Ocorre aumento porque não há regulação efetiva da oxidação do etanol
- **Altera quase todas vias metabólicas do fígado**
- Diminui via glicolítica e ciclo de Krebs
- Inibe a beta-oxidação
- Aumenta síntese de T.A.G. $\longrightarrow$ esteatose
- Aumenta conc. lactato $\longrightarrow$ acidose láctica
diminui excreção de ác. Úrico $\longrightarrow$ GOTA
- Inibe a gliconeogênese (desvio do substrato: piruvato, glicerol-P e oxalacetato)



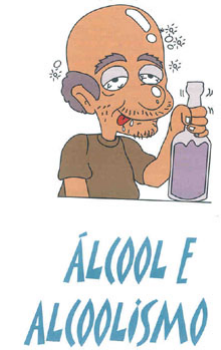
ÁLCOOL E
ALCOOLISMO



ÁLCOOL E
ALCOOLISMO

Intoxicação aguda por etanol

- Ingestão de quantidades excessivas de bebidas alcoólicas
- Principais sintomas:
 - Acidose láctica → lactato/piruvato
 - Hipoglicemia → inibição da gliconeogênese
 - Coma alcoólico → efeitos tóxicos do etanol no SNC (parada respiratória)
- Tratamento de emergência: infusão intravenosa de glicose e hemodiálise em casos extremos

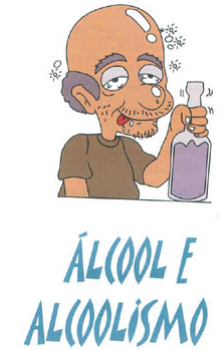


Uso crônico do álcool

- Considerado uso crônico o consumo acima de 80g de etanol diárias (1/4 de garrafa de cachaça)
- Deficiências vitamínicas (piridoxina, tiamina, folato)
- Distúrbios neurológicos
- Agravamento da gota

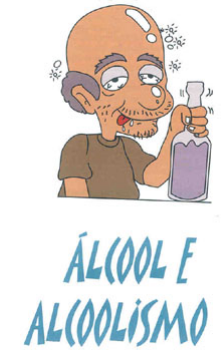
DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA:

- Esteatose hepática → Hiperlipidemia → CIRROSE



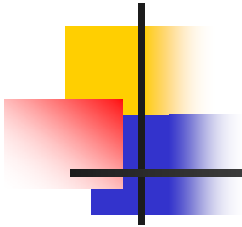
Deficiências vitamínicas

- Dieta deficiente e alteração TGI compromete a absorção
- Lesão hepática prejudica o armazenamento, aumentando a excreção
- Principais deficiências:
 - tiamina (B1) → síndrome de Wernicke-Korsakoff (ataxia, confusão mental)
 - piridoxina (B6) → acetaldeído aumenta degradação
 - folato (B9) → anemia megaloblástica
 - vitaminas C, D e niacina podem estar deficientes também, em casos mais severos



Doença hepática alcoólica

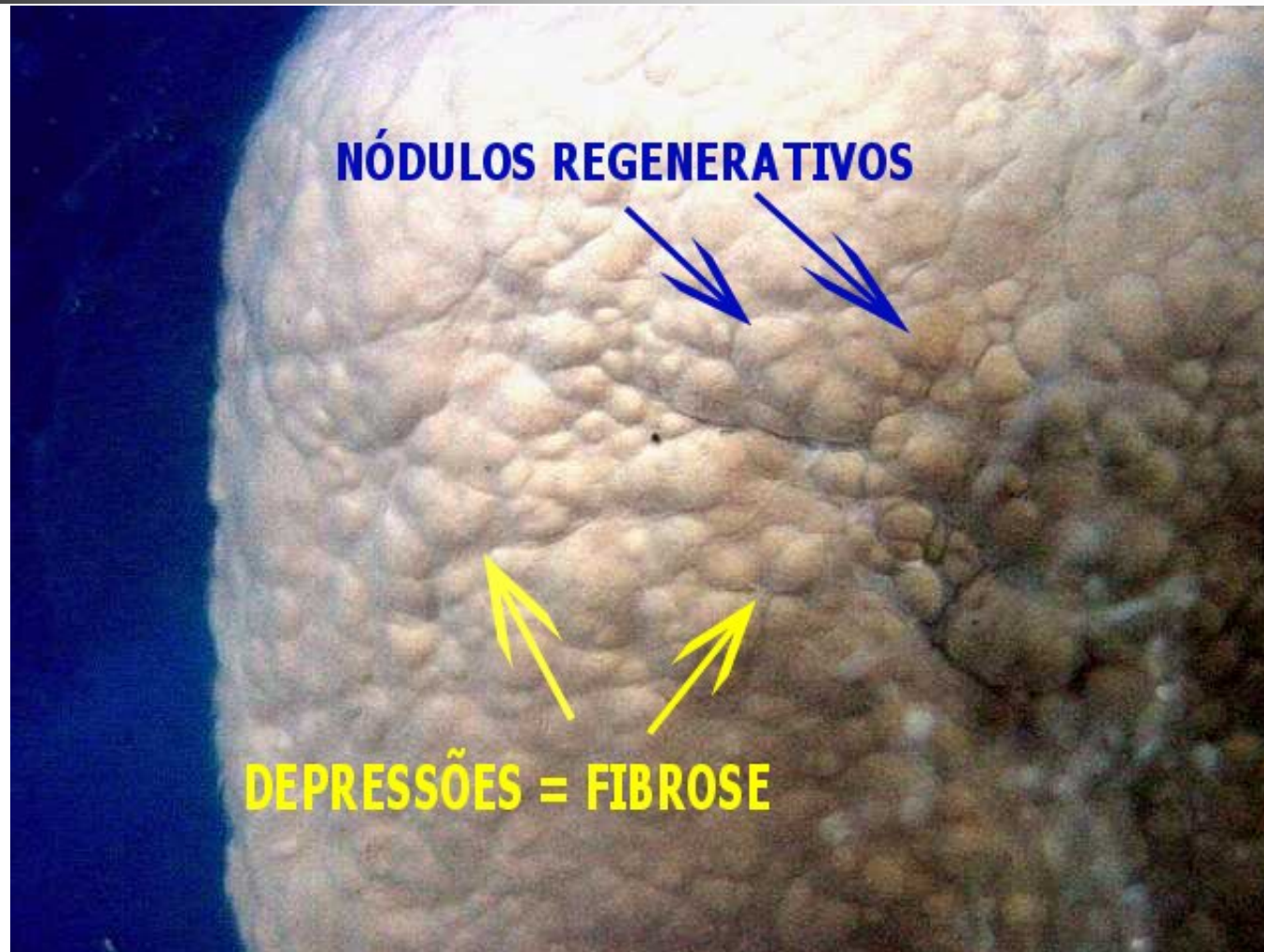
- Alcoolismo principal causa de doenças hepáticas
- Entretanto, apenas de 10 a 20 % dos alcoólatras crônicos evoluem para cirrose
- Evolução pode durar de 6 a 20 anos, dependendo da quantidade diária ingerida
- Inicia com acúmulo de triacilgliceróis no fígado → Esteatose
- Alterações de estruturas das células
- Hepatite alcoólica → lesão inflamatória e degenerativa
- Cirrose hepática → fígado diminui de tamanho (fibrose) e apresenta nódulos regenerativos que ainda mantém alguma função
- Insuficiência hepática progressiva

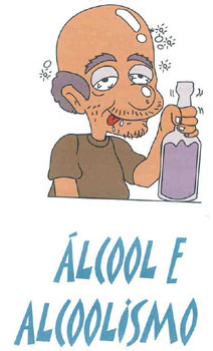
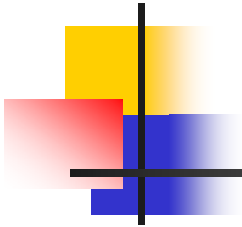


Fígado Cirrótico

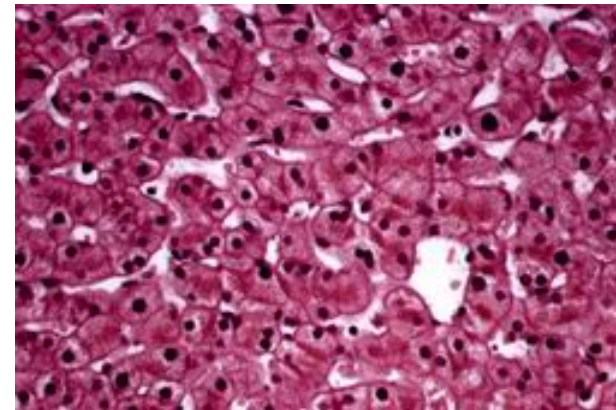


ÁLCOOL E
ALCOOLISMO

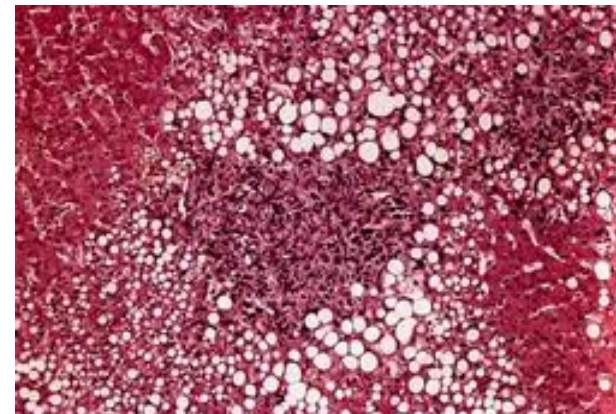




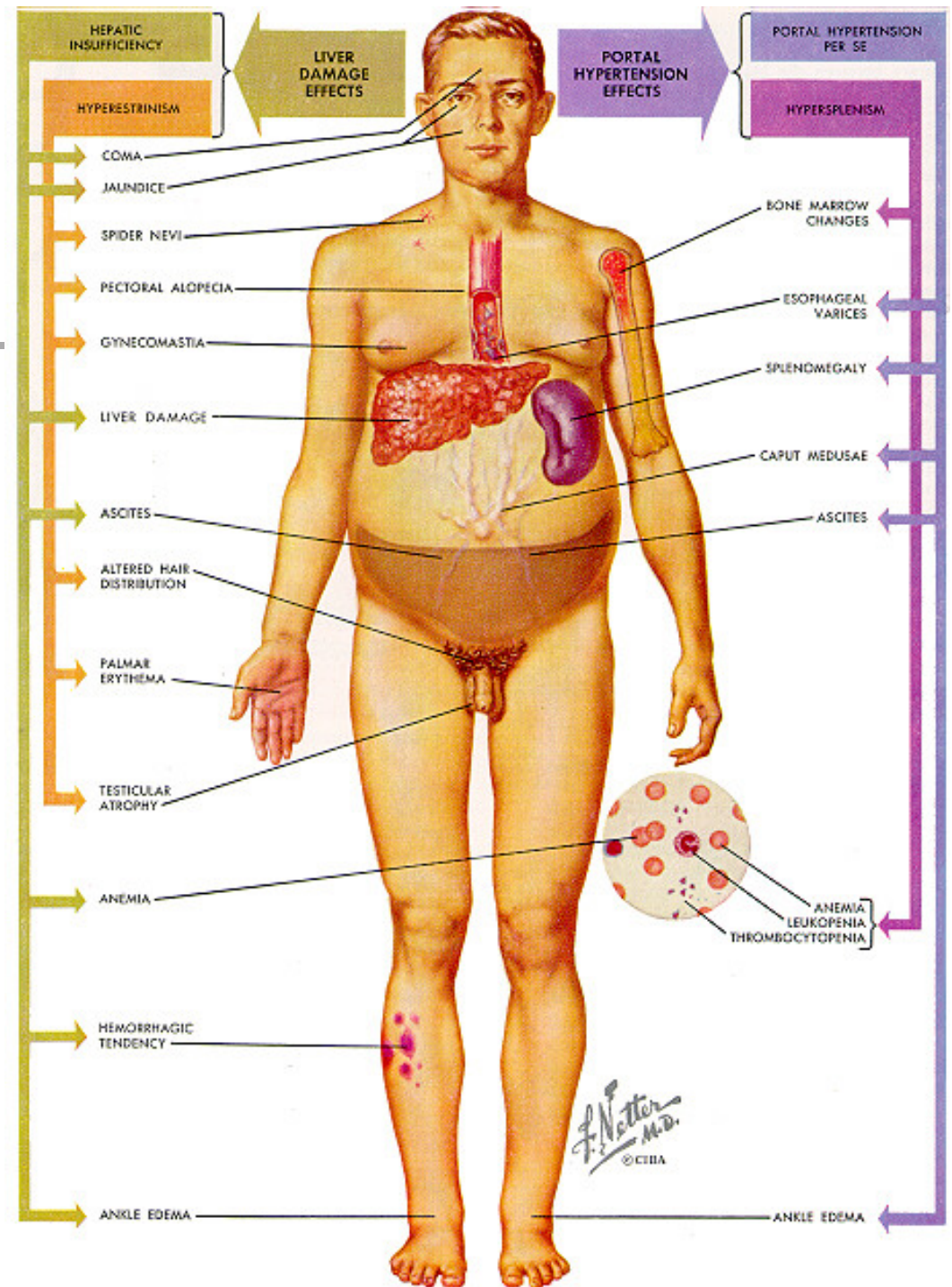
Fígado normal

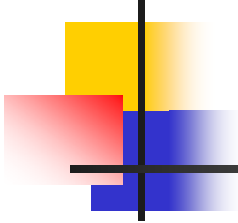


Fígado cirrótico



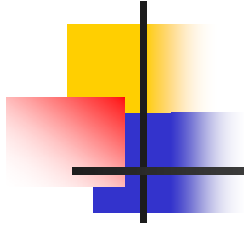
Sintomas oriundos da insuficiência hepática





Bibliografia pesquisada:

- Devlin, T.M. ***Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas***. Ed. Edgard Blücher LTDA. 5ª edição americana, 2002.
- Nelson, D.L. & Cox, M.M. ***Lehninger Principles of Biochemistry***. Ed. Freeman. 4ª edição, 2004.
- Marks, D.B.; Marks, A.D.; Smith, C.M. ***Basic Medical Biochemistry, a Clinical Approach***. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.
- Murray, R.K.; Mayes, P.A.; Granner, D.K. e Rodwell, V.W. ***Harper's Biochemistry***. Estados Unidos, Prentice-Hall International Inc. 1999
- Alburquerque, L. C. ; Oliveira de Silva, A.; ***Doença Hepática Alcoólica***. São Paulo, Ed. Sarvier, 1990.



- Reis, N.; Cople, C. ***Nutrição Clínica – Alcoolismo***. Ed. Rubio, Rio de Janeiro, 1ª edição, 2003.
- <http://www.anaesthetist.com/physiol/basics/metabol/cyp/cyp2.htm#cyp2e1>
- <http://www.roche.pt/vitaminas>
- <http://www.virtual.epm.br/material/tis/curr-bio/trab99/alcool/alcoolorganismo.htm>