

IMPLICAÇÕES DO ALCOOLISMO E DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA SOBRE O METABOLISMO DE MICRONUTRIENTES⁺

Regiane MAIO*, Jane Bandeira DICI** e Roberto Carlos BURINI***

RESUMO - A doença hepática, alcoolismo e desnutrição são condições comumente associadas que interferem no metabolismo de micronutrientes. Como resultado da doença hepática pode ocorrer menor estocagem e conversão de vitaminas nas suas formas ativas, e má digestão e/ou má absorção. Há ainda o agravante do álcool diminuindo a ingestão e absorção de micronutrientes em virtude da redução da ingestão dietética e de sua associação com doença do intestino delgado ou pancreática. Outras causas de deficiências seriam: tratamento com drogas, peroxidação lipídica, déficit protéico, maior excreção urinária e aumento da necessidade e degradação de nutrientes. Como conseqüências dessas deficiências, esses pacientes apresentam usualmente anemia, esteatose hepática, estresse oxidativo e imunossupressão.

DESCRITORES - Hepatopatias. Acoolismo. Micronutrientes.

INTRODUÇÃO

Na doença hepática o comprometimento nutricional está relacionado com alterações no estado de micronutrientes, presença ou não de ingestão alcoólica e com o grau de comprometimento da função hepatocelular. Reconhecidamente, o estado vitamínico-mineral está deficiente com a redução da ingestão energética⁽⁴¹⁾, uma das principais causas de desnutrição protéico-energética na cirrose hepática^(2, 32). Há ainda de se ressaltarem os hábitos alimentares distorcidos (má qualidade da dieta) dentre os alcoolistas crônicos e

indivíduos com hepatopatia. Paralelamente, pode existir o déficit de micronutrientes, independente da redução da ingestão energética, pela simples adição de álcool à ingestão energética usual⁽³²⁾, de modo independente da presença de doença hepática⁽¹¹⁾. Assim, o álcool pode ser causa tanto de desnutrição primária, pelo fato de deslocar os nutrientes da dieta, como de desnutrição secundária, por ser responsável pela má absorção e agressão celular decorrentes de sua citotoxicidade direta⁽²⁰⁾. Pretende-se, pois, descrever as alterações do metabolismo vitamínico-mineral e suas conseqüências sobre o estado nutricional de alcoolistas sem ou com doença hepática.

⁺ Centro de Metabolismo e Nutrição (CeMeNutri) da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Botucatu, SP.

* Nutricionista. Mestre em Metabolismo e Nutrição pela UNESP.

** Professora Assistente Doutora do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, PR.

*** Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP. Coordenador do CeMeNutri.

Endereço para correspondência: Dr. Roberto Carlos Burini - Centro de Metabolismo e Nutrição - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Caixa Postal 584 - 18618-970 - Botucatu, SP.

Alterações no metabolismo vitamínico-mineral

As deficiências de micronutrientes ocorrem, com frequência, em pacientes com doença hepática alcoólica⁽³³⁾, ou em alcoolistas sem evidências de doença hepática, estando, neste caso, relacionadas ao consumo do álcool⁽¹¹⁾. Como conseqüência destas deficiências, esses pacientes apresentam, usualmente, anemia⁽³⁰⁾, esteatose hepática⁽²⁵⁾, estresse oxidativo⁽⁸⁾ e imunossupressão⁽¹⁾.

1. Anemia

Dentre as causas da anemia desses pacientes estão as deficiências de fatores hematopoéticos como folato, vitamina B12 e ferro (Fe). A anemia por deficiência de Fe parece ser o sinal clínico mais característico de pacientes cirróticos com gastropatia congestiva, devido ao sangramento, crônico e periódico, da mucosa gástrica⁽⁵⁾. Lesões na mucosa gástrica foram detectadas em 60% dos pacientes cirróticos⁽⁵⁾, sendo o sangramento agudo de varizes esofagianas a grande complicação desses pacientes⁽³⁶⁾. Pacientes com insuficiência hepática crônica apresentam níveis diminuídos das proteínas participantes da coagulação sangüínea (fatores de coagulação: II, VII, IX e X)⁽²⁴⁾; também o fibrinogênio e o fator V estão diminuídos na doença hepática grave⁽²⁴⁾. As hemorragias, a possível menor ingestão de Fe (pela anorexia) e a provável menor secreção de eritropoietina⁽²⁶⁾ seriam os causadores da anemia ferropriva no paciente cirrótico⁽²²⁾. Entretanto, MEANS et al.⁽²³⁾, estudando pacientes com doença hepática crônica, encontraram resposta eritropoietica sérica preservada, diferente do normalmente observado na anemia da doença crônica. Esta última é mediada pelas citocinas moduladoras da imunocompetência, em especial o fator de necrose tumoral (FNT) e interferon gama (IFN γ) e está associada à resposta enfraquecida da eritropoietina sérica à anemia. Acrescentando-se ainda a esses fatores, a anemia do paciente cirrótico poderia ocorrer pelo hiperesplenismo e hemodiluição⁽³⁰⁾. O agravante do álcool seria pela supressão da medula óssea na produção de células sangüíneas⁽³⁴⁾.

A concentração reduzida de folato foi observada nos eritrócitos de 60-65% dos alcoolistas crônicos, enquanto a redução nos níveis séricos ocorreu apenas em 15% dos casos^(4, 11). A deficiência nutricional de folato nesses pacientes, pode ser atribuída a menor ingestão (pela anorexia), a menor absorção intestinal (pelo etanol e desnutrição), a menor captação e retenção hepática (pela fibrose parenquimatosa) e a maior excreção urinária^(4, 29, 40). Os radicais livres também podem ser responsabilizados pela clivagem da molécula vitamínica⁽²⁷⁾ e a insuficiência hepática, pela menor estocagem e menor conversão do ácido fólico na sua forma ativa (tetrahidrofolato)⁽⁶⁾. A deficiência de vitamina B12 ocorre, com menor frequência, nos alcoolistas, devido provavelmente aos grandes estoques hepáticos⁽¹⁴⁾. A maioria dos pacientes apresenta níveis

séricos normais dessa vitamina⁽¹¹⁾ podendo haver, entretanto, pacientes com concentrações baixas no soro e no fígado⁽¹⁵⁾. O déficit tecidual dessa vitamina pode cursar com níveis circulantes subnormais, normais ou elevados⁽¹⁵⁾, possivelmente pela ação do álcool, diminuindo a retenção das cobalaminas pelos tecidos periféricos e, resultando no seu acúmulo no plasma⁽¹⁵⁾. As causas enumeradas para a deficiência dessa vitamina são: a) a ação do etanol, diminuindo a ingestão e também a absorção, e b) o aumento das suas necessidades⁽²⁸⁾.

2. Estresse oxidativo, esteatose hepática e aterogênese

Níveis circulantes reduzidos de vitamina B6 (piridoxal-5-fosfato) também constituem achado comum nesses pacientes⁽¹¹⁾. Além de participar do metabolismo do triptofano na formação de niacina, a vitamina B6 atua, juntamente com o folato e a vitamina B12, na metabolização da homocisteína. A utilização da homocisteína ocorre via remetilação à metionina com participação de folato e vitamina B12 (metionina sintetase) ou via transulfuração à cisteína e taurina com participação da vitamina B6 (cistationina sintetase)⁽⁴⁾ (Figura 1). Todas essas vitaminas podem estar diminuídas no alcoolismo crônico⁽⁴⁾. O acúmulo de homocisteína é o principal indicador isolado de aterogênese⁽²¹⁾. A falta de metionina e dos demais fatores lipotrópicos (folato, B12, colina) pode ser responsabilizada pela esteatose hepática⁽²⁵⁾. Além disso, na deficiência de metionina, há menor formação de S-adenosilmetionina (transmetilação) com menor ativação de folato, do tRNA, síntese de creatina, carnitina, lecitina e norepinefrina⁽³⁾. A queda da transulfuração e formação da cisteína

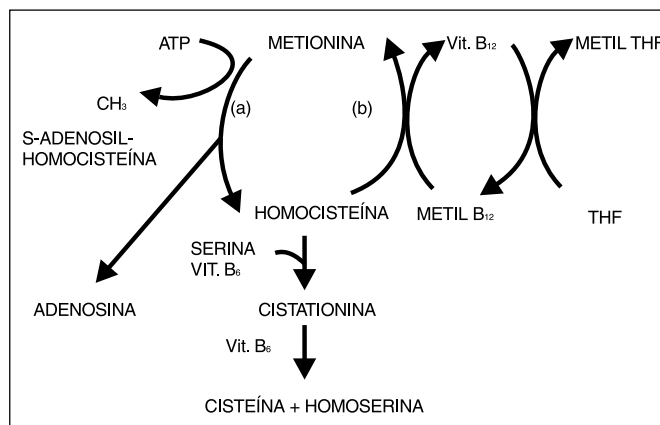


FIGURA 1 – Transmetilação (a) e remetilação(b) da metionina.

reduz os níveis de glutation, diminuindo, assim, parte importante da defesa antioxidante intracelular⁽³⁷⁾, o que pode ser agravado pela deficiência de outros minerais como selênio, cofator da glutation peroxidase⁽⁹⁾, zinco, cofator da superóxido dismutase⁽⁴³⁾ e ferro, cofator da catalase⁽⁴²⁾, todos deficientes em alcoolistas crônicos⁽⁸⁾.

Deficiência de vitamina E, comum em pacientes alcoolistas⁽¹⁶⁾, particularmente com pancreatite crônica⁽³⁷⁾, predispõe ainda mais o hepatócito à peroxidação lipídica⁽⁸⁾. O efeito do álcool sobre os níveis dessas vitaminas antioxidantes (beta caroteno e vitaminas C e E) pode depender ou não do estado nutricional do paciente^(16, 35). Nos alcoolistas, além da má absorção intestinal⁽³⁷⁾, os níveis de alfa-tocoferol são influenciados pela desnutrição protéico-energética⁽³⁵⁾, menor estocagem hepática⁽³⁸⁾ e degradação aumentada pelo hipermetabolismo hepático⁽¹³⁾ ou pela peroxidação lipídica⁽⁸⁾. Portanto, no geral, o álcool favorece o estresse oxidativo com peroxidação dos lipídios da membrana dos eritrócitos (provocando anemia) e dos hepatócitos, perpetuando a doença hepática.

3. Hipovitaminose A e pelagra

As deficiências de vitaminas lipossolúveis são frequentes nos pacientes com má absorção de gorduras, alcoolismo crônico e naqueles em tratamento com colestiramina, glicocorticóides ou neomicina⁽²⁸⁾.

Níveis plasmáticos reduzidos de vitamina A e dificuldade na adaptação visual ao escuro, na cirrose hepática, podem ser atribuídos a menor mobilização hepática dessa vitamina por falta da sua proteína transportadora, o complexo proteína ligadora do retinol-transtretina (RBP-TTR), em consequência da desnutrição protéico-energética ou da deficiência de zinco (Zn)⁽¹⁾.

Verifica-se depleção das reservas hepáticas de beta caroteno e retinol em todos os estágios da hepatite de etiologia alcoólica, mesmo na ausência de alterações nos seus níveis plasmáticos^(17, 18). Com a suplementação de beta caroteno há interação com o álcool resultando em hepatotoxicidade caracterizada por fibrose, carcinogênese e, provavelmente, embriotoxicidade⁽¹⁹⁾.

Os níveis circulantes de Zn no soro dos pacientes cirróticos encontram-se usualmente reduzidos pela menor ingestão e absorção ou, mesmo, maior excreção urinária⁽³¹⁾. Essa deficiência agrava a deficiência de niacina pela menor síntese de ácido nicotínico, via triptofano. Saliente-se que a utilização de nicotinamida está aumentada pela metabolização hepática do álcool a acetato⁽⁷⁾. Juntamente com a pelagra, a neuropatia alcoólica (pela deficiência de B1) é outro sinal de hipovitaminose comum nos pacientes hepatopatas alcoolistas⁽¹⁰⁾.

4. Imunossupressão

Vários micronutrientes têm papel crucial na preservação da imunocompetência. As alterações imunológicas, em pacientes com doença hepática de etiologia alcoólica, podem resultar da ação direta do álcool sobre os mecanismos de barreira no trato gastrointestinal⁽³⁹⁾, cuja principal função é controlar a flora intestinal e

prevenir a entrada de antígenos no sistema⁽³⁹⁾. Assim sendo, os alcoolistas crônicos possuem diminuição da secreção de ácido gástrico⁽³⁹⁾, um importante regulador do crescimento da flora intestinal, o que contribui para a incidência de supercrescimento bacteriano jejunal encontrado nesses pacientes⁽¹²⁾. Verificou-se, também, permeabilidade intestinal elevada a bactérias e/ou suas toxinas⁽¹²⁾. A queda da defesa imunológica pode ser conseqüente, também, da desnutrição induzida pelo álcool (anorexia, diminuição da absorção, utilização, estoque e excreção de nutrientes), juntamente com os efeitos imunotóxicos diretos do álcool⁽³⁹⁾. Dessa forma, o álcool leva à quebra da barreira intestinal, com conseqüente migração de bactérias por três mecanismos: aumento do número de bactérias no intestino, aumento de permeabilidade da mucosa intestinal e diminuição da defesa imunológica (Figura 2).

A função intestinal é complementada pelas células de Kupfer, macrófagos residentes no fígado, que têm papel central na função fagocítica durante a sepsis. Nessa condição, o álcool atua e causa dano e saturação fagocítica das células de Kupfer, resultando em estímulo antigênico produzido pela maior passagem de toxinas e bactérias para a circulação sistêmica. Em resposta, ocorre o aumento da interleucina 1 (IL-1) e FNT pelos macrófagos e monócitos, responsáveis pela ativação crônica dos linfócitos T. Como resposta há, por um lado, aumento dos níveis das imunoglobulinas séricas (IgG e IgA) que possuem a capacidade de neutralização de toxinas e lise bacteriana e, por outro, evolução para a exaustão desses linfócitos, após certo tempo, causando deficiência das citocinas que estimulam as funções imune celulares, como a interleucina 2 (IL-2) e IFN γ ⁽¹⁾. Devido a essas alterações, os pacientes com cirrose de etiologia alcoólica, evoluem com quadro de imunossupressão sistêmica⁽¹⁾ (Figura 2).

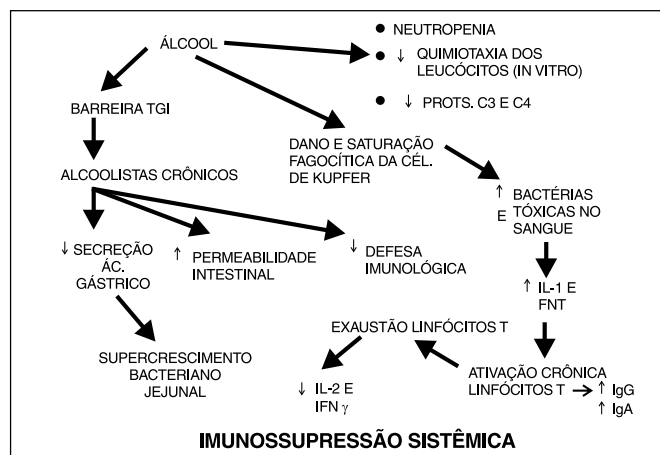


FIGURA 2 – Alterações imunológicas da doença hepática de etiologia alcoólica*.

* adaptado de Watzl e Watson⁽³⁹⁾ e Calamita e Burini⁽¹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de micronutrientes, dentre os hepatopatas crônicos, pode ser atribuída à anorexia, má absorção e às ações metabólicas do

álcool. A presença do álcool agrava a anorexia e má absorção, estimula o hipermetabolismo, o estresse oxidativo e a maior excreção urinária de micronutrientes hidrossolúveis. Como conseqüências têm-se anemia, esteatose hepática, pelagra, aterosclerose e imunossupressão.

Maio R, Dichi JB, Burini RC. *The impact of alcohol and chronic liver disease of micronutrients metabolism. Arq Gastroenterol* 2000;37(2):120-124.

ABSTRACT - *Liver disease, alcohol and malnutrition are combinations usually associated with micronutrient impairment. Chronic liver disease courses with lower storage and activation of vitamin-coenzymes related to their malabsorption. Alcohol worsens the picture by reducing food intake, increasing micronutrients utilization and decreasing their absorption secondary to either intestinal or pancreatic injuries. Other concurrent causes would be drug treatments, urinary losses, protein deficiency and oxidative stress. As consequences the clinical signs are anemia, liver steatosis, oxidative stress and immunosuppression.*

HEADINGS - *Liver diseases. Alcoholism. Micronutrients.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calamita Z, Burini RC. Alterações imunitárias na cirrose hepática alcoólica. *Arq Gastroenterol* 1995;32:79.
2. Campillo B, Bories PN, Leluan M, Pornin B, Devanlay M, Fouet P. Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients. *Metabolism* 1995;44:765.
3. Combs GF Jr. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. San Diego: Academic Press; 1992. p.295, 366, 399, 404.
4. Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitão CN, Mira FC. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220.
5. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spanò C, Pagliaro L. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990;99:1558.
6. Dichi I, Papini SJ, Dichi JB, Resende TA, Burini RC. Estado nutricional de pacientes portadores de cirrose hepática. Relação entre a gravidade da doença com a piora nutricional avaliada por indicadores antropométricos e bioquímicos. *Rev Bras Nutr Clin* 1991;6:29.
7. Dichi JB, Burini RC. Metabolismo do etanol e estado energético de pacientes cirróticos. *Rev Metab Nutr* 1995;2:69.
8. Dichi JB, Burini RC. Alterações da defesa antioxidante na hepatopatia alcoólica. *Rev Metab Nutr* 1996;3:50.
9. Dworkin B, Rosenthal WS, Jankowsky RH, Gordon GG, Haldea D. Low blood selenium levels in alcoholics with and without advanced liver disease. Correlations with clinical and nutritional status. *Dig Dis Sci* 1985;30:838.
10. Feinman L, Lieber CS. Nutrition and diet in alcoholism. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern nutrition in health and disease*. 8.ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. v.2, p.1081.
11. Glória L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitão CN, Mira FC. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997;92:485.
12. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fcγ receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;331:1122.
13. Hagen FB, Bjorneboe A, Bjorneboe GE, Drevon CA. Effect of chronic alcohol consumption on the content of alpha-tocopherol in subcellular fractions of rat liver. *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13:246.
14. Halsted CH, Keen CL. Alcoholism and micronutrient metabolism and deficiencies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2:399.
15. Kanazawa S, Herbert V. Total corrinoid, cobalamin (vitamin B12), and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin depletion in liver in patients with alcoholism. *Lab Invest* 1985;53:108.
16. Lecomte E, Grolier P, Herberth B, Pirollet P, Musse N, Paille F, Braesco V, Siest G, Artur Y. The relation of alcohol consumption to serum carotenoid and retinol levels. Effects of withdrawal. *Int Vitam Nutr Res* 1994;64:170.
17. Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med* 1982;307:597.
18. Leo MA, Rosman AS, Lieber CS. Differential depletion of carotenoids and tocopherol in liver disease. *Hepatology* 1993;17:977.
19. Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and β-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1071.
20. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 1994;106:1085.
21. Masser PA, Taylor LM, Ponter JM. Importance of elevated plasma homocysteine levels as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1240.
22. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;80:1639.
23. Means RT, Mendenhall CL, Worden BD, Moritz TE, Chedid A. Erythropoietin and cytokine levels in the anemia of severe alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:355.
24. Mezey E. Liver disease and nutrition. *Gastroenterology* 1978;74:770.
25. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:340.
26. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689.
27. Mira ML, Manso CF. Álcool e radicais livres de oxigênio. *Acta Med Port* 1993;6:193.
28. Müller M. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23 Suppl 1:31.
29. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993;69:665.

30. Petz LD. Hematologic aspects of liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 1989;5:372.
31. Rodrigues-Moreno F, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Galindo-Martin L, Hernandez-Torres, Batista-Lopez N, Molina-Perez M. Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997;14:39.
32. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan RC. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:777.
33. Shenker S, Half GA. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993;13:196.
34. Sullivan LW, Herbert V. Suppression of hematopoiesis by ethanol. *J Clin Invest* 1964;43:2048.
35. Tanner AR, Bantok I, Hinks L, Lloyd B, Turner NR, Wright R. Depressed selenium and vitamin E levels in a alcoholic population. *Dig Dis Sci* 1986;31:1307.
36. Thomsen BL, Moller S, Sorensen TIA. Optimized analysis of recurrent bleeding and death in patients with cirrhosis and esophageal varices. Copenhagen esophageal varices sclerotherapy project. *J Hepatol* 1994;21:367.
37. Van Gossum A, Closset P, Noel E, Cremer M, Neve J. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1225.
38. Ward RJ, Jutla J, Peters TJ. Antioxidants status in alcoholic liver disease. *Adv Biosci* 1989;76:343.
39. Watzl B, Watson RR. Role of alcohol abuse in nutritional immunosuppression. *J Nutr* 1992;122 Suppl 3:733.
40. Weir DG, McGing PG, Scott JM. Folate metabolism, the enterohepatic circulation and alcohol. *Biochem Pharmacol* 1985;34:1.
41. Whitehead RG. Lowered energy intake and dietary macronutrient balance: potential consequences for micronutrient status. *Nutr Rev* 1995;53:S2.
42. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139.
43. Zimmermann A, Zhao M, Matter K, Laissue JA. Differential expression of Cu/Zn and Mn superoxide dismutase in alcoholic liver disease in man: potential protective role of Mn superoxide dismutase. *J Hepatol* 1994;21 Suppl 1:S80.

Recebido para publicação em 23/2/1999.
Aprovado para publicação em 21/3/2000.