

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Julia Barbalho da Mota

MECANISMOS DE AÇÃO DO ETANOL NA LESÃO CIRRÓTICA

Rio de Janeiro

2011

Julia Barbalho da Mota

MECANISMOS DE AÇÃO DO ETANOL NA LESÃO CIRRÓTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.
Orientador: Prof. Mestre Leandro Medrado

Rio de Janeiro

2011

Julia Barbalho da Mota

MECANISMOS DE AÇÃO DO ETANOL NA LESÃO CIRRÓTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em 07/12/2011

BANCA EXAMINADORA

(Ms. Leandro Medrado – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Ms. Daniel Santos Souza – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

(Ms. Emanuele Alves – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC)

*Dedico este trabalho
aos meus pais, Paulo César e Elineide;
à minha irmã, Juliana*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família, por ter me apoiado e me dado suporte para ir sempre mais além, até mesmo do que eu poderia imaginar.

Ao meu orientador Leandro Medrado, pela paciência e atenção que me deu durante toda a elaboração deste trabalho.

Aos meus queridos amigos, com os quais pude compartilhar momentos de alegria e frustrações.

Em especial ao meu Deus, que me deu forças e possibilitou a realização não somente deste trabalho, mas também de várias conquistas que eu recebi.

RESUMO

Apresenta a morfo-fisiologia do fígado e sua organização tecidual normal. Caracteriza química e bioquimicamente o etanol, apontando seus principais efeitos no organismo. Aborda as principais implicações da ingestão prejudicial e/ou patológica de bebidas alcoólicas para o desenvolvimento da cirrose alcoólica e do alcoolismo. Descreve o processo patológico da cirrose hepática, assim como aponta os componentes biológicos envolvidos. Estabelece uma comparação entre o tecido e o funcionamento do fígado normal e do cirrótico. Ressalta os mecanismos de ação do etanol e dos produtos de seu metabolismo envolvidos nas agressões aos hepatócitos, relacionando-os à progressão da hepatopatia alcoólica. Aborda basicamente a influência da dieta e de fatores genéticos no desenvolvimento da doença hepática alcoólica. Apresenta os principais sinais e sintomas clínicos relacionados à cirrose alcoólica e à hepatopatia alcoólica de maneira geral. Conclui enfatizando a relação entre o padrão de consumo adotado e o aumento dos riscos de prejuízos para a saúde do indivíduo consumidor e para as relações sociais que este estabelece. Propõe uma maior intervenção de instituições públicas de saúde em propagandas, com o sentido de proporcionar maior conscientização dos consumidores acerca dos padrões de consumo prejudiciais.

Palavras-Chave: Etanol. Mecanismos de ação. Cirrose Alcoólica. Acoolismo.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Estrutura molecular do etanol.....	10
Ilustração 2	Aspecto macroscópico e microscópico do fígado.....	17
Ilustração 3	Representação dos conceitos de lóbulo hepático.....	19
Ilustração 4	Corte histológico do fígado de porco.....	20
Ilustração 5	Esquema sobre o lóbulo hepático clássico.....	21
Ilustração 6	Ilustração do hepatócito.....	23
Ilustração 7	Esquema sobre o processo de fermentação.....	29
Ilustração 8	Representação da reação química de hidratação do etileno.....	29
Ilustração 9	Representação do metabolismo do etanol pela via ADH.....	31
Ilustração 10	Desenho de um fígado cirrótico.....	43
Ilustração 11	Esquema sobre a ativação das células de Ito.....	44
Ilustração 12	Esquema comparativo do tecido hepático normal e o tecido lesionado.....	45
Ilustração 13	Corte histológico de fígado gorduroso.....	50
Ilustração 14	Esquema sobre os mecanismos de lesão do acetaldeído.....	51
Ilustração 15	Corte histológico de fígado em esteatohepatite.....	52
Ilustração 16	Corte histológico de fígado cirrótico.....	54
Ilustração 17	Representação das manifestações clínicas da cirrose.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tabela com as propriedades físico-químicas do etanol.....	28
Tabela 2	Tabela sobre os efeitos das concentrações sanguíneas de álcool.....	36

LISTA DE SIGLAS

AA	Alcoólicos Anônimos
ADH	Desidrogenase Alcoólica
AMP	Monofosfato de Adenosina
ATP	Trifosfato de Adenosina
BEP	Beber Pesado Episódico
BP	Beber Pesado
CEBRID	Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
CID	Classificação Internacional das Doenças
ERRO	Espécie Reativa de Oxigênio
FTC- β	Fator Beta de Transformação do Crescimento
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLU	Ácido glutâmico
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDV	Vírus da Hepatite Delta
MEOS	Sistema Microsomal de Oxidação do Etanol
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NAD ⁺	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo oxidada
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo reduzida
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NIAAA	Instituto Nacional sobre Álcool e Alcoolismo
OMS	Organização Mundial da Saúde
DAS	Síndrome de Dependência Alcoólica
SMF	Sistema de Fagócitos Mononucleares
SNC	Sistema Nervoso Central
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 JUSTIFICATIVA.....	13
1.2 OBJETIVO GERAL.....	14
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
1.4 METODOLOGIA.....	14
2 MORFO-FISIOLOGIA DO FÍGADO	15
2.1 VASCULARIZAÇÃO HEPÁTICA.....	16
2.2 O LÓBULO HEPÁTICO.....	17
2.2.1 Lóbulo portal.....	18
2.2.2 Ácino hepático.....	18
2.3 LÓBULO HEPÁTICO CLÁSSICO.....	19
2.4 HEPATÓCITOS.....	21
2.4.1 Organelas celulares do hepatócito.....	22
2.5 SINUSÓIDES E ESPAÇO DE DISSE.....	23
2.6 FUNÇÕES GERAIS DO FÍGADO.....	24
2.6.1 Síntese e secreção da bile.....	24
2.6.2 Síntese protéica.....	25
2.6.3 Metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos.....	25
2.6.4 Armazenamento de vitaminas e conjugação e degradação química de drogas e toxinas.....	26
3 ÁLCOOL E ALCOOLISMO	28
3.1 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E BIOQUÍMICAS DO ETANOL.....	28
3.2 METABOLISMO DO ETANOL.....	30
3.2.1 Via da desidrogenase alcoólica (ADH).....	31
3.2.2 Via do sistema microssomal de oxidação do etanol (MEOS).....	32
3.2.3 Via da catalase.....	33
3.2.4 Aldeído desidrogenase.....	33
3.3 EFEITOS DO ETANOL NO ORGANISMO.....	34
3.4 A CONCEPÇÃO DE ALCOOLISMO.....	37
3.5 PADRÕES DE CONSUMO DE ÁLCOOL.....	38
3.5.1 Uso moderado de álcool.....	38

3.5.2 Beber pesado.....	39
3.5.3 Beber pesado episódico.....	40
3.6 DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA.....	40
3.6.1 Conceituações de alcoolismo.....	41
3.6.2 Tratamento.....	42
4 CIRROSE HEPÁTICA.....	43
4.1 PATOFISIOLOGIA DA CIRROSE.....	43
4.2 ALGUNS TIPOS IMPORTANTES DE CIRROSE.....	45
4.2.1 Cirrose pós-necrótica.....	45
4.2.2 Cirrose biliar.....	46
4.2.3 Cirrose pigmentar.....	46
4.2.4 Cirrose associada à doença de Wilson.....	46
4.2.4 Cirrose associada à deficiência de α_1 -antitripsina.....	47
4.4 HEPATOPATIA ALCOÓLICA.....	47
4.4.1 Esteatose hepática.....	47
4.4.2 Hepatite alcoólica.....	50
4.4.3 Cirrose alcoólica.....	53
4.5 PRINCIPAIS INFLUÊNCIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA HEPATOPATIA ALCOÓLICA.....	54
4.6 EVOLUÇÃO CLÍNICA DA CIRROSE.....	55
5 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

O etanol (Figura 1), muitas vezes genericamente denominado álcool, é uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade desde o início da história, especialmente em comemorações e eventos festivos, visto que possui uma aceitação social bastante significativa (SCIVOLETTO et al, 2008). Antigamente, o álcool era considerado um remédio capaz de curar muitas doenças e, com base em alguns exemplos na mitologia, ele era também visto como uma substância divina (PIVETTA, 2005).

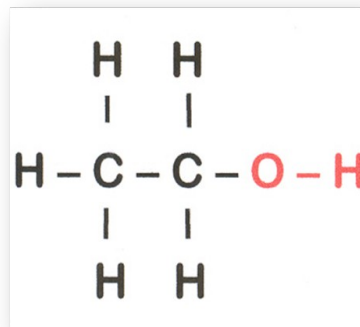


Figura 1: Estrutura molecular plana do etanol (C₂H₅OH).

Fonte: <http://professordiegomarcon.blogspot.com/2011/06/funcoes-oxigenadas-alcool.html> - consultado em 7/12/2011.

As bebidas alcoólicas, inicialmente, dependiam de forma exclusiva do processo de fermentação para serem obtidas e, por isso, apresentavam um teor alcoólico relativamente baixo. Na Idade Média, a Europa incorporou a técnica de destilação desenvolvida pelos árabes, passando, então, a produzir novas bebidas. Estas puderam atingir dessa forma, um teor alcoólico mais elevado (PIVETTA, 2005).

Com uma maior oferta e disseminação de bebidas alcoólicas, particularmente na Revolução Industrial, houve um aumento do consumo e dos problemas decorrentes deste (LINO, 2006). Ainda que sendo tolerado pela maior parte das pessoas e até mesmo visto como sinal de masculinidade, o consumo excessivo de álcool passou a ser rejeitado devido aos transtornos que causava, especialmente os psicossociais. A partir daí, a ingestão de etanol sofreu uma série de restrições, que iam desde a proibição da venda e comercialização, até a imposição de um limite de idade. No Brasil, atualmente, o uso de álcool é legal, entretanto, é

restrito para determinada faixa etária, a qual comporta os indivíduos maiores de 18 anos (LINO, 2006; SCIVOLETTO et al, 2008).

Mesmo com uma maior incidência de consequências pela ingestão de álcool, seus efeitos exercidos no comportamento dos indivíduos sempre foram conhecidos, tais como fala pastosa, ataxia¹, diminuição da ansiedade, danos na capacidade de julgamento, entre outros (SCIVOLETTO et al, 2008). No entanto, somente mais tarde, na década de 1960, o álcool passou a ser encarado não só como agente influenciador na mudança de comportamentos. Começou-se, a partir daí, a defender que a ocorrência de algumas doenças relacionadas ao consumo abusivo de bebidas alcoólicas devia-se aos efeitos tóxicos próprios do álcool e não pela má-nutrição, como se pensava até 1950 (LIEBER, 1993).

Não obstante, o etanol continuou sendo uma substância amplamente consumida como é ainda hoje, onde, das substâncias psicoativas, é a mais consumida (SCIVOLETTO et al, 2008). No Brasil, segundo dados do Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), acredita-se que 74,6% da população já ingeriu bebidas alcoólicas. Outras substâncias psicoativas, como drogas ilegais (como maconha, cocaína e crack) e até mesmo medicamentos legais (como barbitúricos e benzodiazepínicos) contabilizam cerca de 22,8% de brasileiros que tiveram contato com essas drogas. Além disso, o início do consumo tem-se dado na faixa etária de 10 a 12 anos, contando com proporções muito semelhantes de homens e mulheres como bebedores (CARLINI et al, 2006). Estima-se, ainda, que cerca de dois bilhões de pessoas em todo o mundo consomem bebidas alcoólicas, sendo 76,3 milhões dotadas de transtornos pelo uso dessas bebidas (OMS, 2004).

Dentre os transtornos consequentes do consumo de álcool mais significativos na população, pode ser citado o alcoolismo que, segundo a consideração recente da Organização Mundial da Saúde (OMS ou WHO – do inglês *World Health Organization*), se caracteriza como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após um consumo prolongado e abusivo de bebidas alcoólicas. Percebe-se ainda, como marcas do alcoolismo, o desenvolvimento da dependência do álcool e a promoção de certa tolerância aos efeitos do etanol no organismo (OMS, 2011). No Brasil, estima-se que 12,3% de consumidores são dependentes de álcool, o que corresponde a uma população de aproximadamente 5.799.005 pessoas, sendo o número de homens dependentes quase o triplo do número de mulheres nessa mesma condição (CARLINI et al, 2006).

¹ Ataxia é a dificuldade de desempenhar movimentos voluntários coordenados, podendo afetar o equilíbrio e a força muscular.

É importante considerar que o desenvolvimento do alcoolismo se dá progressivamente, não sendo resultado apenas das características individuais do bebedor relativas à propensão genética/biológica, mas também do meio social em que o alcoólico está inserido (ANDRADE; OLIVEIRA, 2009). Como exemplo disso está o fato de que muitos dos casos de consumo exacerbado de etanol – principalmente o consumo precoce, ou seja, o consumo iniciado antes dos 18 anos, no Brasil – têm sido atribuídos ao papel da mídia na exposição de propagandas comerciais, as quais difundem uma imagem atrativa e ilusória acerca desse consumo, desconsiderando os malefícios que podem ser provocados (NENO; ALENCAR, 2002).

Os efeitos que o álcool provoca no organismo são diversos e estão intimamente relacionados com os diferentes padrões de consumo de bebidas alcoólicas. Alguns estudos têm indicado que, dependendo do padrão de consumo seguido, o indivíduo pode receber benefícios (prevenção de doenças cardíacas, por exemplo) ou sofrer consequências negativas, como problemas de saúde e maior probabilidade de desenvolver transtornos como o alcoolismo, as quais são conhecidas desde tempos mais antigos (SCIVOLETTO et al, 2008). Assim, de maneira geral, a ingestão de etanol carrega consigo alguns riscos à saúde, sendo apontada como contribuinte para o surgimento de cânceres, abortos espontâneos, acidentes, quedas, problemas familiares, entre outras; além de ser o principal agente causador de doenças como distúrbios psiquiátricos e cirrose hepática (ANDRADE; OLIVEIRA, 2009).

A cirrose hepática é uma patologia que se caracteriza por uma condição difusa, fibrosante e nodular do fígado considerada irreversível e que está relacionada a sinais clínicos como hipertensão da veia porta e insuficiência hepática (LIPSCOMB, 1994). Esta patologia pode se desenvolver por várias causas (infecções virais, doenças autossômicas, etc.), no entanto a cirrose causada pelo etanol, expressa 70% dos casos de cirrose e tem sido uma das principais causas de morte por doença hepática. Normalmente, a ocorrência de cirrose é posterior a outras doenças hepáticas, especialmente a lesões teciduais sucessivas através da presença excessiva de álcool e produtos da sua degradação (NADH, espécies reativas de oxigênio, acetaldeído), tão ou mais tóxicos que o próprio álcool. Dessa forma, sua ocorrência está intimamente ligada, em longo prazo, aos mecanismos de ação do etanol no processo de metabolismo que ocorre nos hepatócitos.

Por fim, considerando a significativa atuação do álcool no fígado, e sua importância para o desencadeamento de processos patológicos, este trabalho visa descrever as ações exercidas pela presença excessiva do etanol no fígado. Além disso, será dado foco às lesões

teciduais provocadas por tais ações, que caracterizam a cirrose alcoólica, e aos danos à fisiologia hepática que são acarretados como consequência destas lesões.

1.1 JUSTIFICATIVA

O fígado é o segundo maior órgão do corpo, e desempenha inúmeras funções, tais como processar e armazenar algumas substâncias absorvidas no trato digestivo; lançar proteínas, fatores de coagulação e lipoproteínas na corrente sanguínea; e metabolizar substâncias tóxicas ao organismo, como o etanol (LULLMANN-RAUCH, 2006). Sendo assim, as patologias que porventura afetem este órgão e prejudiquem seu funcionamento conferem danos sistêmicos, que comprometem o funcionamento de todo o organismo.

A cirrose alcoólica é uma doença de bastante importância para o desenvolvimento de insuficiência hepática, especialmente por se tratar de uma lesão irreversível gerada através de um período relativamente longo e contínuo de agressões às células hepáticas pelo etanol e seus metabólitos. Desta maneira, percebe-se que o estabelecimento da cirrose se dá em longo prazo, assim como é o do alcoolismo. É importante ressaltar que essas duas patologias estão intimamente relacionadas, sendo desde o século XVI, com o médico belga André Vesalius², atribuída a importância da associação entre estas. Curiosamente, estima-se que apenas 10% a 15% dos bebedores crônicos desenvolvem a cirrose alcoólica, o que sugere a influência de outros fatores na patogênese da cirrose, como dieta e fatores de propensão genética (PAVIANI, 1997; GONÇALVES, 2009).

No entanto, ainda que a cirrose alcoólica se desenvolva em uma pequena parcela dos alcoolistas, esta patologia conta com crescente ocorrência, a qual vem acompanhada de altas taxas de mortalidade por todo o mundo. Segundo estimativas da OMS, 2,5 milhões de mortes por ano resultam do uso nocivo de álcool, sendo aproximadamente 50% desses óbitos devidos à cirrose hepática (OMS, 2011).

Tendo em vista estas questões, torna-se visível a importância do apontamento dos mecanismos de ação e de lesão que o excesso de álcool irá exercer em indivíduos que sigam um padrão de consumo de risco, com o intuito de constituir um instrumento de informação e conscientização dos efeitos nocivos do consumo exacerbado desta substância.

1.2 OBJETIVO GERAL

² *apud* GONÇALVES, 2009.

- Apontar as principais implicações, no fígado, da ingestão prejudicial e/ou patológica de bebidas alcoólicas, ressaltando os processos de ação do etanol que levam à destruição tecidual e à insuficiência hepática na cirrose alcoólica. Com isso, buscar trazer dados que permitam gerar uma maior conscientização dos consumidores de etanol acerca dos padrões de consumo que podem trazer malefícios à saúde e que devem ser evitados

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar a morfo-fisiologia normal do fígado.
- Caracterizar o etanol e expor as principais implicações do abuso da sua ingestão no alcoolismo.
- Descrever o processo patológico da cirrose alcoólica, ressaltando os mecanismos de atuação do etanol nesse processo.

1.4 METODOLOGIA

O método empregado na elaboração deste trabalho se baseia na pesquisa bibliográfica, em sites como Scielo e Pubmed, de artigos científicos, dissertações, monografias e livros que abordem assuntos relacionados ao etanol, alcoolismo, morfo-fisiologia do fígado normal e cirrose hepática alcoólica.

2 MORFO-FISIOLOGIA DO FÍGADO

O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano e pesa aproximadamente 1.500g. Ele é dividido em quatro lobos pouco definidos – direito, esquerdo, caudado e quadrado -, e está situado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, logo abaixo do diafragma.

Dentre os inúmeros papéis exercidos pelo fígado para o funcionamento do organismo, destaca-se a sua atuação no metabolismo geral, onde este órgão receberá os nutrientes absorvidos pelo trato digestivo, processando-os e armazenando-os. A partir desses processos, então, os nutrientes poderão ser utilizados pelos demais órgãos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Além disso, como maior glândula do corpo, o fígado lança vários produtos na corrente sanguínea (proteínas, lipoproteínas e fatores de coagulação), bem como produz a bile, que é a sua secreção exócrina (LULLMANN-RAUCH, 2006).

O fígado é revestido pelo peritônio³, que é formado por um epitélio simples pavimentoso⁴ e por uma camada de tecido conjuntivo. Esta camada de tecido conjuntivo ou cápsula, denominada cápsula de Glisson, é fracamente presa ao longo de todo o contorno do fígado. Entretanto, na parte inferior (parte côncava) deste órgão localiza-se a porta do fígado ou hilo hepático, a partir de onde esta cápsula penetra no fígado formando um canal para a passagem dos vasos sanguíneos, linfáticos e dos ductos biliares (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

De forma peculiar, o fígado é um órgão com escassez de tecido conjuntivo, de maneira que é essencialmente constituído de células epiteliais especializadas, os hepatócitos. Estes últimos, então, representam cerca de 80% do peso do fígado, estão dispostos em placas e são responsáveis por gerar tanto produtos exócrinos, quanto endócrinos (LULLMANN-RAUCH, 2006).

2.1 VASCULARIZAÇÃO HEPÁTICA

³ Peritônio é uma membrana serosa, isto é, uma membrana úmida que reveste internamente as cavidades corporais e externamente as vísceras. Suas principais funções são reduzir o atrito entre os órgãos, a partir da secreção de líquido peritoneal, e tornar fixos os órgãos móveis.

⁴ O corpo humano é composto por milhares de células diferentes, sendo definidos quatro tipos de grupamentos celulares com funções e características morfológicas comuns (tecidos): tecidos epiteliais, tecidos conjuntivos, tecidos musculares e tecidos nervosos. Os tecidos epiteliais possuem como características a escassez de matriz extracelular e células firmemente aderidas por junções celulares, podendo se organizar sob a forma de glândulas, as quais de originam a partir da invaginação de células epiteliais, ou sob a forma de epitélios de revestimento. Estes últimos cobrem superfícies externas e internas do corpo como lâminas ou camadas de células contínuas. A classificação de epitélio de revestimento denominada epitélio simples pavimentoso leva em consideração a característica morfológica e a organização das células que compõem este grupamento, isto é, células chatas organizadas em uma camada celular única.

O fígado está incluído na circulação sistêmica de maneira incomum, visto que recebe sangue de duas fontes diferentes: da artéria hepática e da veia porta hepática. A maior parte do sangue que entra no fígado, isto é, cerca de 80% deste, provêm da veia porta, o restante do sangue é trazido pela artéria hepática (NUNES; MOREIRA, 2007). Essas duas fontes sanguíneas penetram no fígado através do hilo hepático. É nesse espaço, ainda, que o ducto hepático bilífero sai do fígado (Figura 2) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A artéria hepática leva sangue oxigenado ao fígado, estando também contidos nesse sangue metabólitos para reprocessamento e toxinas para a detoxificação, ambos processos realizados pelos hepatócitos. À medida que artéria hepática perfunde este órgão, ela divide-se em ramos progressivamente menores. Da mesma forma, a veia porta hepática vai ramificando-se e dividindo-se paralelamente aos ramos da artéria hepática, transportando, por sua vez, o sangue que passou pelo trato digestivo, baço e pâncreas. Este sangue é, portanto, rico em carboidratos, aminoácidos e lipídios absorvidos pelo intestino⁵, além de produtos da degradação da hemoglobina, advindos do baço (STEVENS; LOWE, 2001; LULLMANN-RAUCH, 2006).

As ramificações terminais da artéria e veia porta hepáticas encontram-se nos espaços porta, que também contém os ductulos biliares, e lançam o sangue nos sinusóides. Estes últimos recebem uma mistura de sangue arterial e venoso que, após o suprimento dos hepatócitos, seguirá pela veia central. O conjunto de veias centrais une-se para formar as veias intercalares ou sublobulares, as quais, por sua vez, fundem-se para a formação de ramos maiores da veia hepática. A veia hepática, por fim, sai do fígado carregando os resíduos do órgão para a veia cava inferior e, a partir desta, os resíduos chegam à circulação sistêmica (STEVENS; LOWE, 2001; LULLMANN-RAUCH, 2006).

⁵ Os lipídios e as gorduras provenientes da alimentação são absorvidos pelas células epiteliais do intestino, onde poderão ser incorporados para a formação do quilomícron (maior lipoproteína do organismo). Este, então, é transportado pelos vasos linfáticos e, posteriormente, cai na corrente sanguínea, sendo utilizado por órgãos como o fígado.

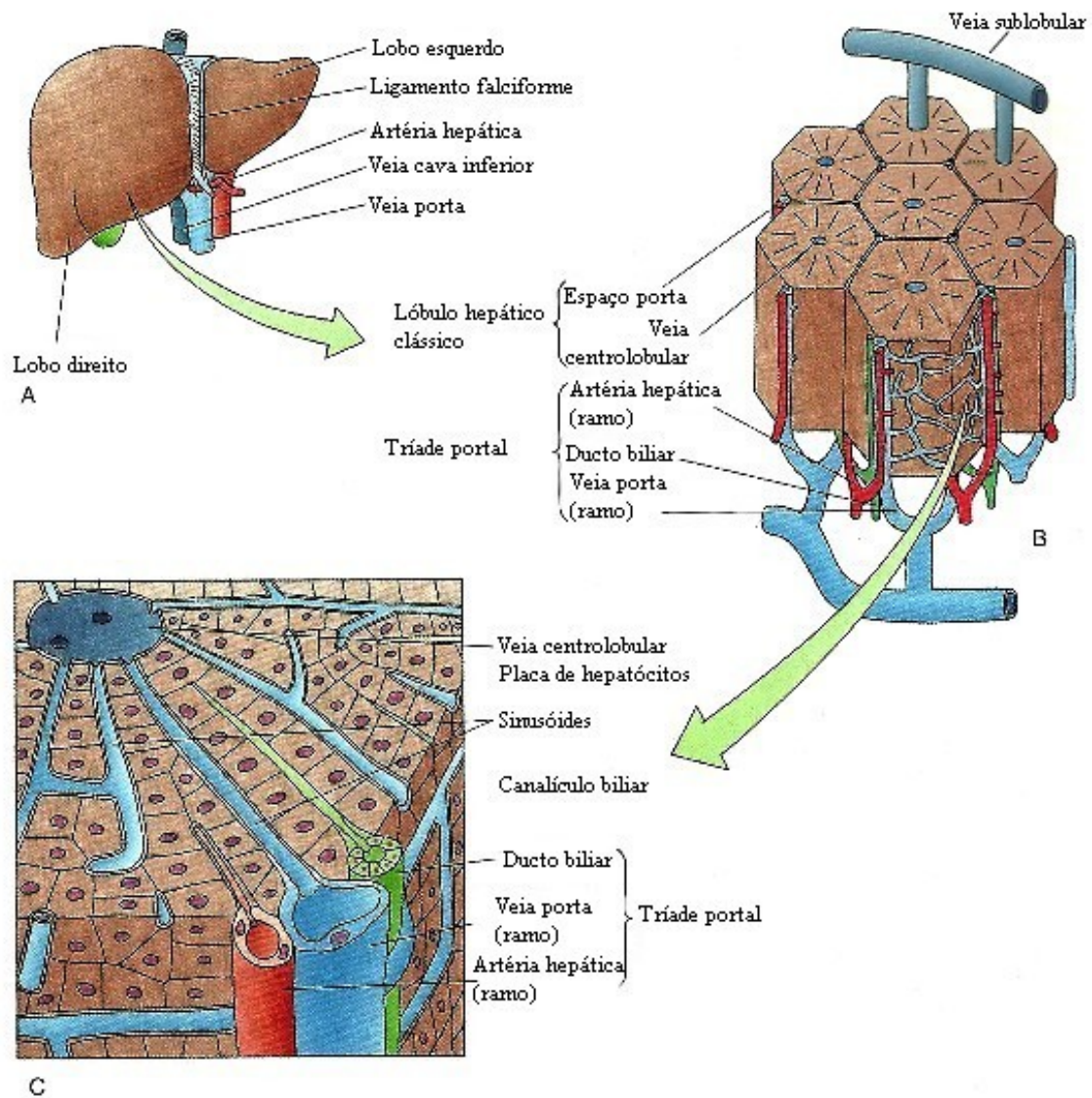


Figura 2: Fígado. A. Aspecto macroscópico do fígado. B. Lóbulos hepáticos clássicos contendo os espaços porta e veias centrolobulares (centrais). C. Lóbulo hepático clássico com maiores detalhes (espaço porta, placas de hepatócitos, sinusóides e veias centrais).

Fonte: GARTNER, L. P.; HIATT, J. L., 2007.

2.2 O LÓBULO HEPÁTICO

A partir de observações de cortes histológicos do fígado, pode-se perceber que este órgão se dispõe em pequenas organizações celulares, denominadas lóbulos hepáticos. O lóbulo hepático é, portanto, a unidade estrutural e funcional do fígado. No entanto, não há uma única definição sobre as dimensões do lóbulo hepático, existindo três interpretações

básicas acerca da sua organização: o conceito do lóbulo hepático clássico, o conceito do lóbulo portal e o conceito de ácino hepático (Figura 3) (KIERSZENBAUM, 2004).

2.2.1 Lóbulo portal

O conceito de lóbulo portal tem como parâmetro o fluxo da bile, colocando como centro do lóbulo o local onde duto biliar está inserido, isto é, o espaço porta. Essa definição foi sugerida por histologistas visto que a maioria das glândulas possui uma organização por ácinos⁶, e, de acordo com a definição de lóbulo hepático clássico, a secreção exócrina fluiria para a periferia, algo que iria de encontro aos ácinos glandulares. Desta forma, em cortes histológicos, o lóbulo portal é caracterizado por uma estrutura triangular, que é delimitada por linhas imaginárias que ligam as veias centrais (“vértices” do triângulo). No centro do lóbulo portal, pode ser observado o espaço porta, onde o duto biliar se localiza (GARTNER; HIATT, 2007).

2.2.2 Ácino hepático

O ácino é um modelo sobre o parênquima hepático que engloba aspectos mais relacionados à fisiologia do fígado, de maneira que sua estrutura não é bem definida histologicamente (YOUNG et al, 2007). Este conceito leva em consideração o fluxo de sangue oxigenado através dos hepatócitos. Como visto anteriormente, o ramo terminal da artéria hepática, contido nos espaços porta, lança seu conteúdo (sangue oxigenado e rico em nutrientes) nos sinusóides. Este sangue, quando passa pelo prolongamento dos capilares, cria gradientes de oxigênio e nutrientes classificados como zonas I, II e III (KIERSZEMBAUM, 2004).

A zona I é a mais rica em oxigênio e nutrientes, sendo composta pelos hepatócitos mais próximos à periferia do lóbulo hepático clássico. Já a zona III, composta pelos hepatócitos mais próximos da veia central, caracteriza-se pela zona mais pobre em oxigênio e nutrientes. Entre as zonas I e III há uma zona intermediária, a zona II (LULLMANN-RAUCH, 2006).

⁶ Ácino é um conceito que designa a menor unidade de uma glândula organizada em lóbulos. Cada ácino é composto por um conjunto de células que ficam ao entorno da cavidade onde será lançada a secreção exócrina.

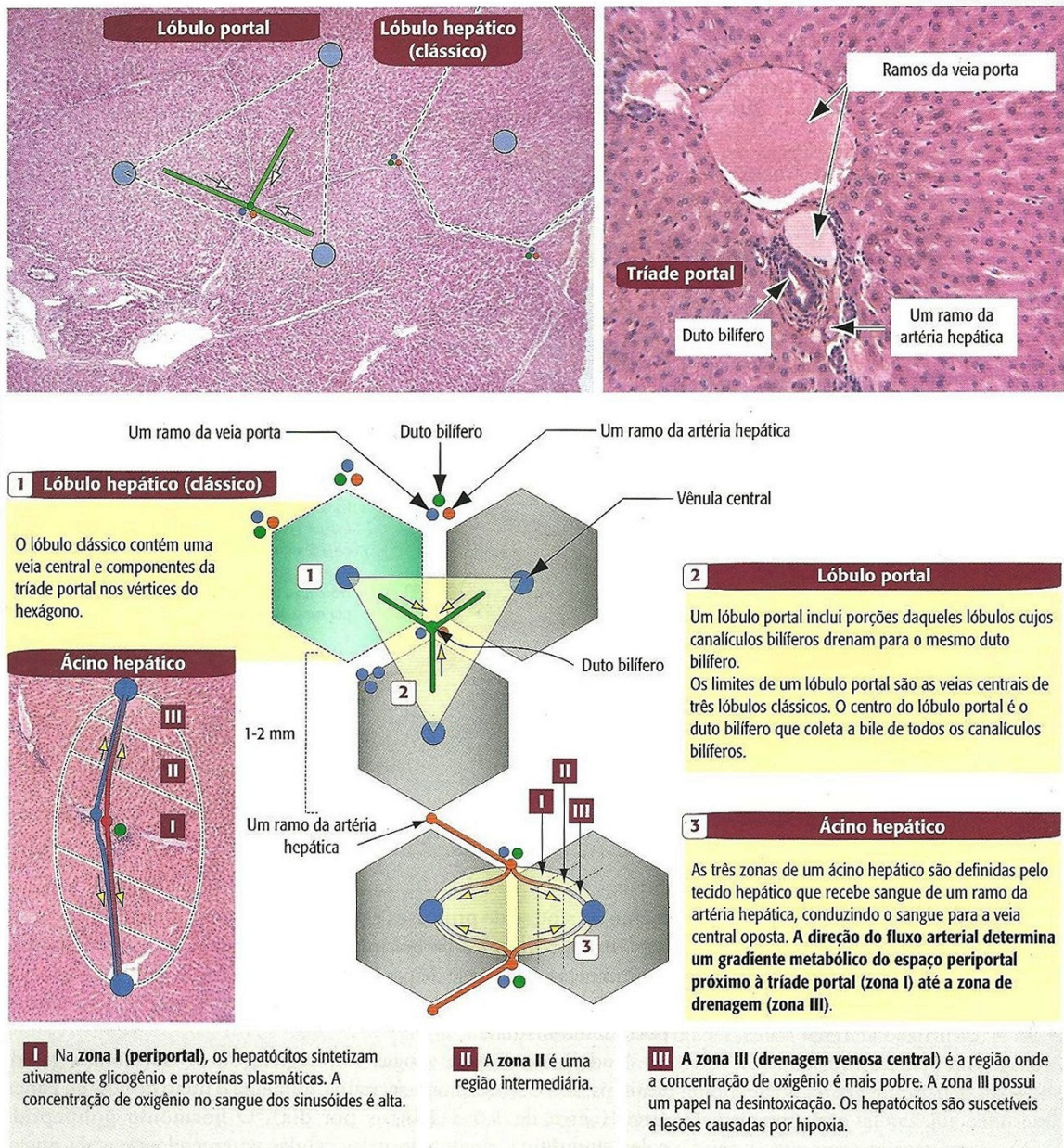


Figura 3: Classificação histológica e funcional do lóbulo hepático (lóbulo hepático clássico, lóbulo portal e ácino hepático).

Fonte: KIERSZENBAUM, A. L., 2004.

2.3 LÓBULO HEPÁTICO CLÁSSICO

O conceito de lóbulo hepático clássico foi o primeiro a ser definido histologicamente e baseia-se em parâmetros estruturais, sobretudo da arquitetura histológica do fígado de animais como o porco e o camelo. Nesses animais, o lóbulo hepático é nitidamente limitado por delgados septos conjuntivos e por áreas de tecido conjuntivo abundantes, diferentemente dos

humanos, que apresentam escassez de tecido conjuntivo (Figura 4). Desta forma, os lóbulos humanos ficam muito próximos uns dos outros, tornando-se possível ter apenas uma idéia dos limites dos lóbulos clássicos a partir dos espaços porta (KIERSZENBAUM, 2004; GARTNER; HIATT, 2007).

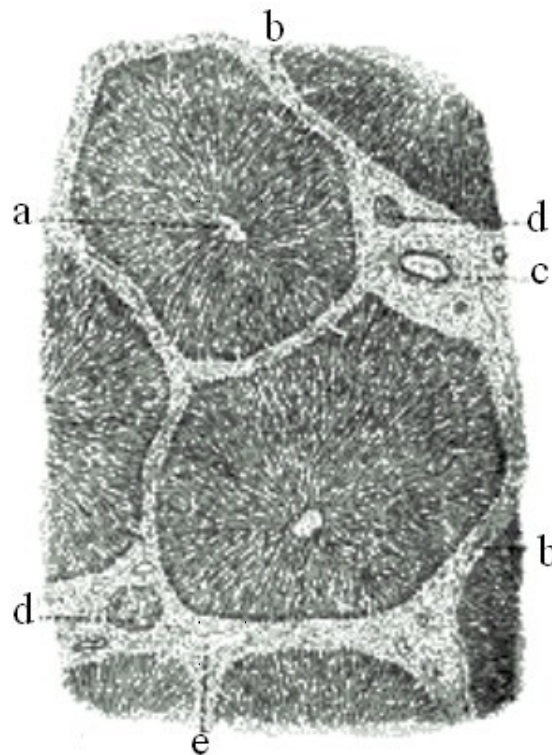


Figura 4: Corte histológico de fígado normal de porco (Coloração H&E, 400x). Pode-se observar a veia central (a), abundância de tecido conjuntivo separando os lóbulos hepáticos (b), duto biliar (c), ramos da artéria hepática (d) e da veia porta (e).

Fonte: Adaptado de <http://www.saudeanimal.com.br/artig166.htm> - consultado em 26/09/2011.

Dentro desta interpretação, o lóbulo hepático é uma estrutura poligonal, composta por placas de hepatócitos ramificadas e anastomosadas⁷, isto é, placas que se bifurcam e se recombinam em vários pontos. Estas placas limitam o espaço dos capilares sanguíneos (sinusóides) e ficam separadas destes por um espaço denominado espaço perissinusoidal ou espaço de Disse. A veia central, localizada no centro do lóbulo hepático, comporta uma mistura de sangue venoso e arterial coletada dos sinusóides hepáticos (Figura 5) (KIERSZENBAUM, 2004).

No ponto em que três lóbulos clássicos entram em contato uns com os outros, forma-se uma região conhecida como espaço porta, onde os elementos de tecido conjuntivo ficam

⁷ Anastomose é um termo que define uma rede de canais que se bifurcam e encontram em vários pontos, tais como os vasos sanguíneos ou os veios de uma folha.

mais concentrados. Os espaços porta possuem ramos da artéria hepática e da veia porta, além dos ductos biliares, e são isolados do lóbulo hepático pela placa limitante, uma faixa de hepatócitos modificados (GARTNER; HIATT, 2007). No fígado humano são normalmente encontrados de 3 a 6 espaços porta por lóbulo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

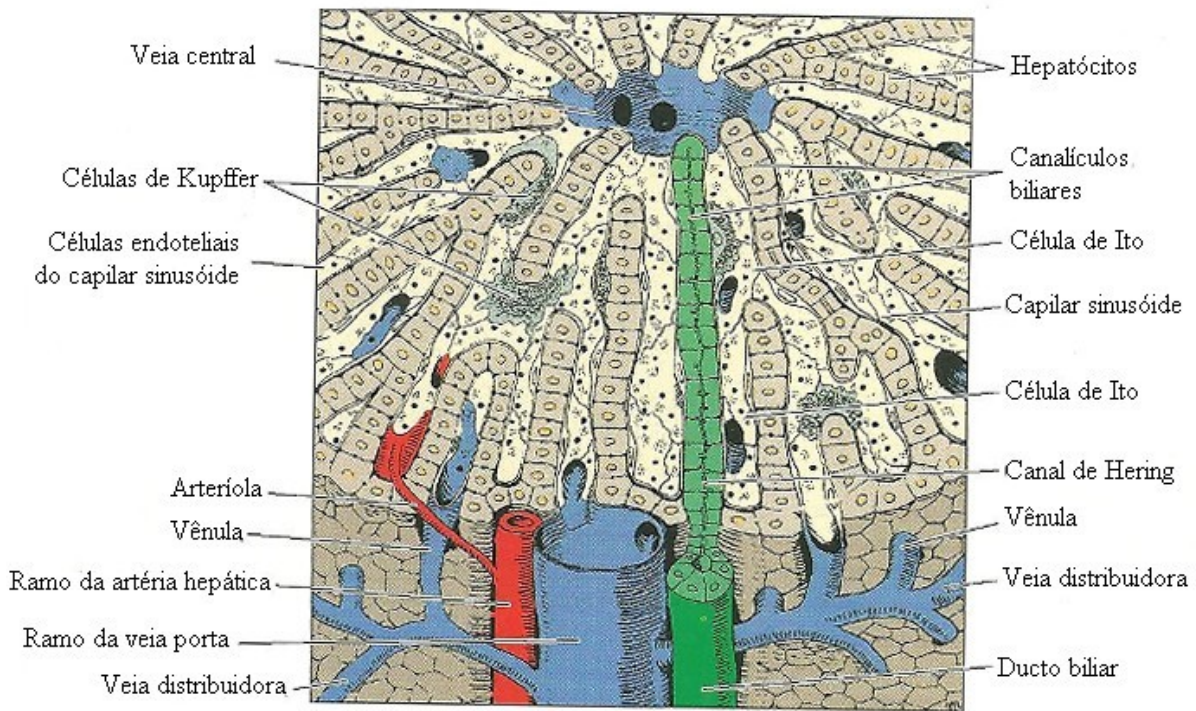


Figura 5: Esquema que ilustra o aspecto tridimensional do fígado normal a partir de uma visão do lóbulo hepático clássico.

Fonte: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J., 2004.

2.4 HEPATÓCITOS

Os hepatócitos são células epiteliais poliédricas e as principais células funcionais do fígado, com seis ou mais superfícies e com diâmetro de 20-30 μ m. A maioria dos hepatócitos possui um núcleo, que pode ser diplóide, tetraplóide ou octaplóide; mas algumas células podem ter dois núcleos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Os hepatócitos caracterizam-se, ainda, por serem células bastante ativas metabolicamente, possuindo, assim, muitas e diversas organelas celulares (STEVENS; LOWE, 2001).

Como característica de células epiteliais, o hepatócito possui uma estrutura e funcionamento polarizados. A membrana basolateral, que é voltada para o sinusóide, isto é, que fica em contato com o espaço de Disse, compõe o denominado pólo sanguíneo. É nesse

espaço que substâncias trazidas pelo sangue (como aminoácidos, glicose e ácidos biliares) são recebidas, e as substâncias produzidas pelos hepatócitos (lipoproteínas e fatores de coagulação, por exemplo) são lançadas na corrente sanguínea (LULLMANN-RAUCH, 2006).

Para facilitar essa troca de substâncias produzidas por substâncias trazidas pela corrente sanguínea, o hepatócito apresenta muitas microvilosidades⁸, as quais aumentam a área de superfície, em especial neste pólo sanguíneo. Além disso, a membrana plasmática basolateral possui abundância de receptores de diversas substâncias, tais como manose-6-fosfato, Na⁺/K⁺-ATPase e adenilatociclase, outra característica que auxilia na troca de substâncias entre o sangue e o hepatócito (STEVENS; LOWE, 2001).

O pólo apical dos hepatócitos (pólo biliar), por sua vez, está direcionado para os canalículos biliares⁹, local onde a bile é inicialmente secretada. A membrana plasmática neste pólo possui mecanismos de transporte condicionados ao ATP, os quais favorecem que componentes biliares sejam levados aos canalículos biliares. Os hepatócitos que estão localizados na vizinhança são ligados por junções comunicantes (LULLMANN-RAUCH, 2006).

2.4.1 Organelas celulares do hepatócito

O hepatócito possui muitas organelas celulares, as quais estão associadas a funções especialmente exercidas por esta célula. Dentre algumas organelas importantes para o hepatócito pode-se citar a mitocôndria, o lisossomo, os retículos endoplasmáticos rugoso e liso e o complexo de Golgi (Figura 6).

A mitocôndria terá, no hepatócito, um papel significativo na síntese de uréia, enquanto o retículo endoplasmático liso participará da síntese de ácidos biliares e lipídios, além da detoxificação de várias substâncias. O retículo endoplasmático, juntamente com o complexo de Golgi, terá a função de sintetizar e secretar proteínas séricas, fatores de coagulação e lipoproteínas. Por fim, o lisossomo realizará, dentre outras funções, a dissolução de componentes celulares gastos e de proteínas séricas defeituosas (LULLMANN-RAUCH, 2006).

⁸ As microvilosidades tratam-se de pequenas projeções citoplasmáticas em formato de dedos.

⁹ O canalículo biliar é um espaço celular delimitado pelo encontro de dois hepatócitos que conduzem a bile produzida para fora do lóbulo hepático.

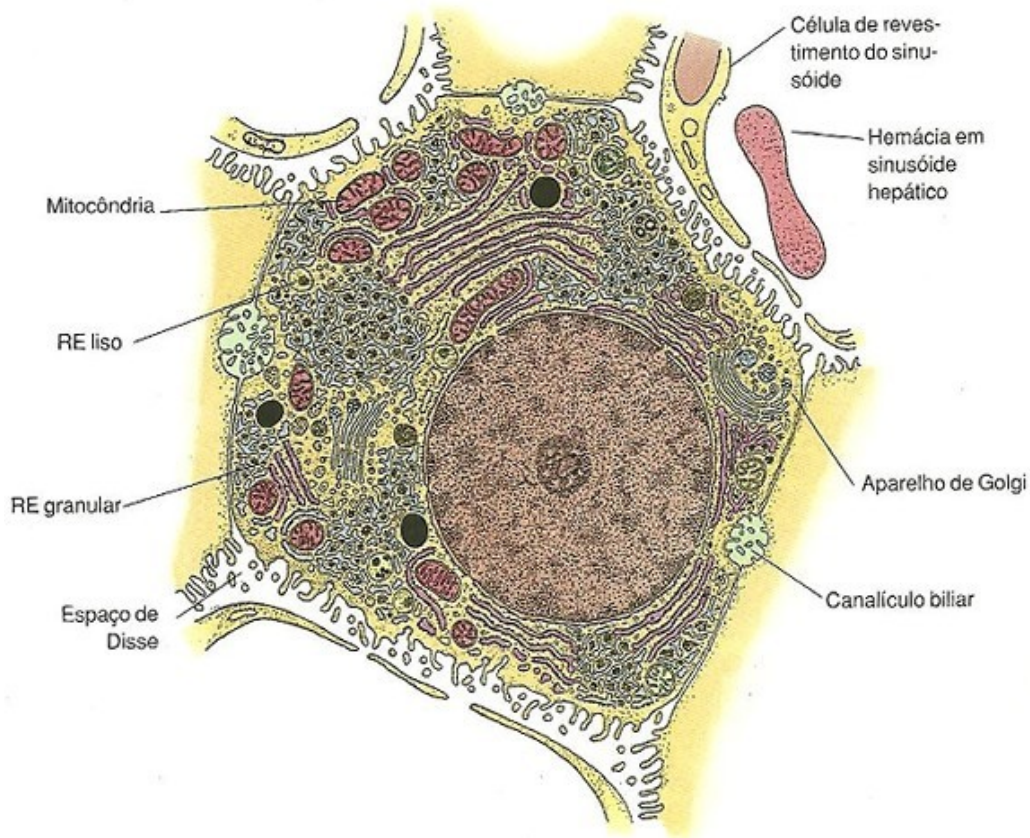


Figura 6: Ilustração de um hepatócito, com suas organelas e seus pólos biliar e sanguíneo.
 Fonte: GARTNER, L. P.; HIATT, J. L., 2007.

2.5 SINUSÓIDES E ESPAÇO DE DISSE

Os sinusóides hepáticos possuem um calibre maior do que os capilares padrões e apresentam um endotélio fenestrado, ou seja, com descontinuidades. Estas últimas têm cerca de 100nm de diâmetro e permanecem abertas, visto que não há um diafragma que as feche (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; LULLMANN-RAUCH, 2006).

O endotélio dos sinusóides é separado da placa de hepatócitos por um estreito espaço, denominado espaço de Disse. Todas as partes constituintes do sangue têm livre acesso a esse espaço, uma vez que as fenestras do endotélio permitem essa mobilidade das substâncias, com exceção das células e dos quilomícrons¹⁰. A parte dos hepatócitos exposta ao sinusóide possui microvilosidades, que alcançam o interior do espaço de Disse e são diretamente banhadas pelas fase líquida do sangue. É nesse espaço que há o metabolismo entre sangue e hepatócitos.

¹⁰ O quilomícron é uma classe de lipoproteínas sintetizada na mucosa intestinal que transporta colesterol e triglicerídeos advindos da alimentação.

As células do endotélio sinusoidal realizam também endocitose, ainda que em menor grau que as células de Kupffer (LULLMANN-RAUCH, 2006).

As células de Kupffer, macrófagos próprios do fígado, encontram-se ou entre as células endoteliais dos sinusóides ou dispostos ao lado de sua luz. Elas são componentes do Sistema de Fagócitos Mononucleares (SFM) e, ao realizarem a fagocitose, retiram partículas estranhas do sangue, bem como destroem células sanguíneas senescentes, especialmente hemácias (LULLMANN-RAUCH, 2006).

No espaço de Disse há células isoladas que contêm grandes gotas de lipídios, denominadas células estreladas hepáticas ou células de Ito. Elas armazenam vitamina A absorvida no intestino e são consideradas as produtoras das escassas fibras conjuntivas intralobulares (fibrilas de colágeno) contidas no espaço de Disse. As células de Ito são importantes para o aumento de tecido conjuntivo na cirrose hepática (LULLMANN-RAUCH, 2006).

2.6 FUNÇÕES GERAIS DO FÍGADO

O fígado desempenha inúmeras funções essenciais à manutenção da homeostasia corporal, podendo chegar a exercer até 100 funções diferentes. Das funções hepáticas destacam-se a regulação do metabolismo de diversos nutrientes, síntese de variadas moléculas, armazenamento de vitaminas e ferro e inativação e excreção de drogas e toxinas.

2.6.1 Síntese e secreção da bile

O fígado produz, diariamente, cerca de 600 a 1.200mL de bile, a qual se trata de um fluido alcalino constituído essencialmente de água (85%), bicarbonato de sódio, ácidos biliares (ácido glicocólico e taurocólico), glicuronato de bilirrubina (pigmento biliar), fosfolipídios, íons plasmáticos, colesterol e IgA (STEVENS; LOWE, 2001; GARTNER; HIATT, 2007). A bile tem as funções de facilitar a absorção de gorduras, excretar aproximadamente 80% do colesterol, endógeno e exógeno, e eliminar a bilirrubina¹¹ e outros produtos residuais do sangue (GARTNER; HIATT, 2007).

Após a sua produção pelos hepatócitos, a bile segue dos canalículos biliares até os ductos biliares, os quais a levarão para a vesícula biliar. Nesta última, então, a bile será

¹¹ A bilirrubina é o principal produto resultante do metabolismo da fração heme da hemoglobina.

armazenada e concentrada até que seja secretada para o duodeno pelos ductos biliares distais (STEVENS; LOWE, 2001).

2.6.2 Síntese protéica

O fígado sintetiza praticamente todas as proteínas plasmáticas. Dentre as quais pode-se citar a albumina, fatores da coagulação (fibrinogênio e protrombina, por exemplo), diversos fatores de crescimento, globulinas, lipoproteínas, entre outras. O fígado é, ainda, capaz de sintetizar aminoácidos não-essenciais e outros peptídeos de menor tamanho, dos quais se destaca a glutatona. Esta última, um tripeptídeo, é muito importante na proteção contra a alteração do estado redox celular, em especial contra o estresse oxidativo em múltiplos órgãos (NUNES; MOREIRA, 2007).

2.6.3 Metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos

A eliminação da amônia do sangue é uma das principais funções do fígado. Para isso, este órgão realiza a conversão da amônia em ureia usando-se de aminoácidos originados da degradação de proteínas. Além da atuação do fígado, o organismo também obtém ureia pela ação de bactérias no trato digestivo (GARTNER; HIATT, 2007).

Os lipídios absorvidos após a alimentação deixam o intestino através do sistema linfático sob a forma de quilomícrons (NUNES; MOREIRA, 2007). Estes entram na corrente sanguínea e chegam ao fígado pela artéria hepática (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). Nos hepatócitos, os quilomícrons são degradados, liberando glicerol e ácidos graxos como produtos. Os ácidos graxos tornam-se insaturados e são, a partir desse processo, utilizados na síntese de fosfolipídios e colesterol ou degradados em acetilcoenzima A. A combinação de duas moléculas de acetilcoenzima A forma o ácido aceto-acético, o qual é, em grande parte, convertido em ácido β -hidroxibutírico e, em menor quantidade, em acetona. Juntos, o ácido acetoacético, ácido β -hidroxibutírico e acetona, formam o que é conhecido como corpos cetônicos. Estes últimos, assim como os fosfolipídios e colesterol, são armazenados nos hepatócitos até que sejam liberados para o espaço de Disse (GARTNER; HIATT, 2007). O fígado, também, sintetiza e secreta VLDLs (do inglês *very-low-density lipoproteins*) a partir de lipídios e colesterol absorvidos ou sintetizados.

O fígado oferece energia aos outros tecidos do corpo humano fundamentalmente pela exportação de dois substratos: a glicose e os corpos cetônicos. Estes últimos são uma importante fonte de energia fornecida pelo fígado, principalmente quando a os níveis de glicose estão baixos, como acontece no jejum, ou em situações patológicas como a diabetes (NUNES; MOREIRA, 2007).

Desta forma, o fígado tem um papel essencial na manutenção do nível sanguíneo de glicose aproximadamente constante e dentro da normalidade. Quando os níveis de glicose estão altos, o fígado capta a glicose através de um processo de difusão facilitada¹², um mecanismo independente da regulação pela insulina e que ocorre através do transportador GLUT-2 existente na membrana basolateral do hepatócito. Grande parte da glicose em excesso captada é convertida em glicogênio, uma reserva de glicose. Caso os níveis plasmáticos de glicose estejam baixos, o glicogênio armazenado é convertido em glicose (glicogenólise) que, por sua vez, é libertada para o espaço de Disse, através do mesmo GLUT-2, e posteriormente para o sangue. O hepatócito pode, na falta de glicose, sintetizar também essa molécula a partir de outros açúcares ou de aminoácidos em um processo denominado gliconeogênese (NUNES; MOREIRA, 2007).

2.6.4 Armazenamento de vitaminas e conjugação e degradação química de drogas e toxinas

O fígado é capaz de possuir grandes reservas de vitaminas, suficientes para impedir uma deficiência destas durante meses. Apesar da vitamina A ser armazenada em maiores quantidades no fígado, as vitaminas B₁₂ e D também estão presentes de forma significativa neste órgão (GARTNER; HIATT, 2007).

Outra importante função do fígado é a depuração de substâncias tóxicas ao organismo, especialmente realizada pelo retículo endoplasmático liso dos hepatócitos. Estes possuem regiões ricas em oxidases (microsomas), que degradam substâncias tóxicas, como o etanol, barbitúricos e antibióticos. Em alguns casos, a detoxificação ocorre nos peroxissomos (STEVENS; LOWE, 2001).

¹² Difusão facilitada é o transporte passivo de substâncias pela membrana plasmática, sem gasto de ATP, permitindo a passagem de substratos (moléculas ou íons) de um meio mais concentrado para outro menos concentrado. Essa passagem se dá através da específica mediação de proteínas transportadoras, enzimas carreadoras ou permeases, existentes ao longo da membrana plasmática.

3 ÁLCOOL E ALCOOLISMO

3.1 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E BIOQUÍMICAS DO ETANOL

O etanol (C_2H_5OH) é um líquido incolor, com odor e sabor característicos, presente em todas as bebidas alcoólicas¹³. Ele está inserido dentro dos compostos orgânicos dos alcoóis, possuindo um grupo hidroxila ligado a um de seus carbonos. Isso lhe confere polaridade e, conseqüentemente, significativa solubilidade em água. Dentre algumas de suas propriedades físico-químicas (Tabela 1) pode-se citar sua densidade, que é de 0.789 g/mL a uma temperatura de 20°C, seu ponto de ebulição, de 78.4°C, e ponto de fusão, que é de -114°C. O etanol é amplamente utilizado no dia-a-dia, como substância higienizadora e como combustível para automóveis, por exemplo (SANTOS, 2002).

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas do etanol

Fórmula Química	C_2H_6O
Peso Molecular	46,07
Aparência	Líquido incolor
Ponto de Fusão	-114°C
Ponto de Ebulição	78,4°C
Pressão de Vapor	58,7 hPa
Densidade	0,789 g/cm ³
Viscosidade	1,19 cP (20°C)
Solubilidade	em água, acetona, éter, gasolina

Fonte: <http://carros.hsw.uol.com.br/programa-alcool-brasil1.htm> - consultado em 17/04/2011

¹³ As bebidas alcoólicas são compostas, além do etanol, de água, outros alcoóis, aldeídos, ésteres, fenóis, açúcares e outros componentes (proteínas, vitaminas ou minerais).

A obtenção de etanol ocorre majoritariamente pelo processo de fermentação ou pela síntese química. Outro meio de se gerar esta substância é através da redução do acetaldeído (CH_3CHO), quase exclusivamente realizada em laboratórios, visto que é um processo inviável economicamente e de interesse meramente acadêmico (SANTOS, 2002). A fermentação ocorre em alguns microorganismos, e se trata da quebra de açúcares em ácido pirúvico, o qual posteriormente, dentro da fermentação alcoólica, será desdobrado em acetaldeído com liberação de CO_2 . Por fim o acetaldeído é transformado em etanol com formação de NAD^+ (Figura 7) (AMABIS; MARTHO, 2004). A síntese química do etanol, por sua vez, ocorre a partir da hidratação do etileno (Figura 8). É um processo amplamente utilizado nos Estados Unidos, tendo em vista que aproximadamente 80% do álcool lá produzido é consequência desse procedimento (SANTOS, 2002).

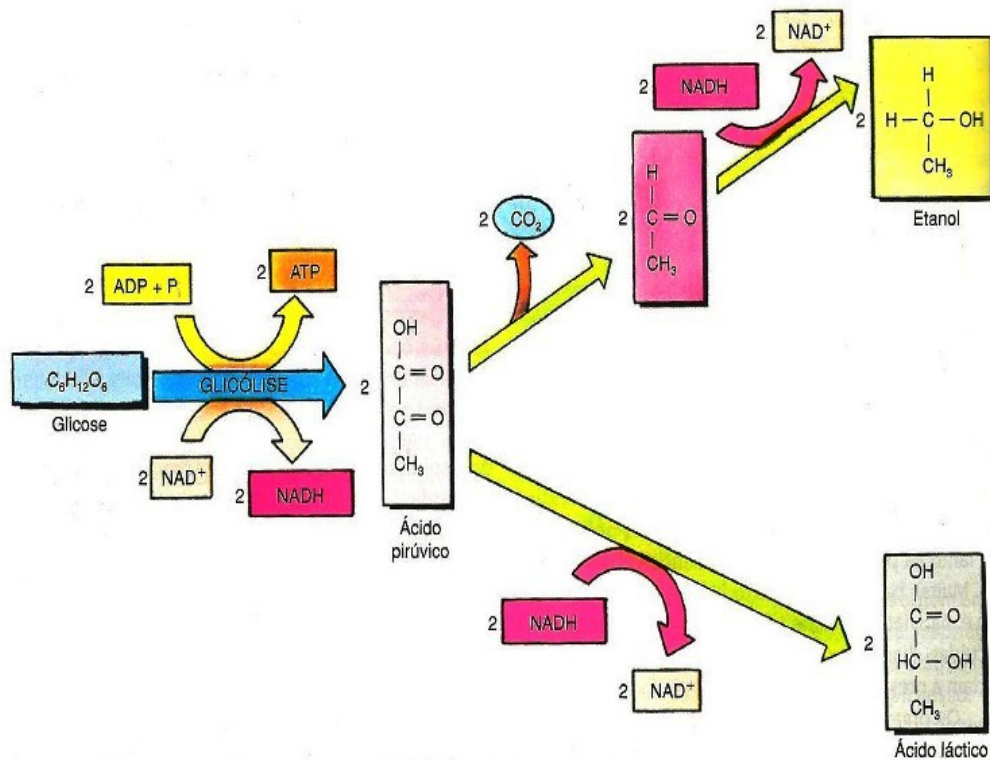


Figura 7: Esquema sobre o processo de fermentação, onde açúcares (glicose) serão transformados dando origem ao etanol (fermentação alcoólica) ou ao ácido láctico (fermentação láctica).

Fonte: AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R., 2004.

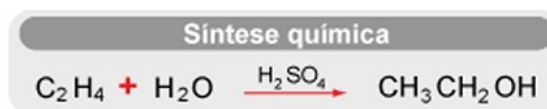


Figura 8: Representação da reação química de hidratação do etileno (C_2H_4) resultando na obtenção de etanol.

Fonte: <http://carros.hsw.uol.com.br/programa-alcool-brasil1.htm> - consultado em 17/04/2011

Após ser ingerido, o álcool cai rapidamente na corrente sanguínea. Com isso, passa, então, a ser distribuído para a maioria dos órgãos. A absorção do álcool consumido se dá, em pequenas quantidades, pelas mucosas da boca e do esôfago, em quantidades moderadas, pelo estômago e intestino grosso e, sobretudo, na região proximal do intestino delgado (HECKMANN; SILVEIRA, 2009). Entretanto, alguns fatores que variam biologicamente de indivíduo a indivíduo podem influenciar diretamente na taxa de absorção. Dentre esses fatores pode-se citar o tempo de esvaziamento gástrico e o início da absorção intestinal, considerados os principais agentes determinantes dos diferentes índices de absorção. Quando há, por exemplo, presença de alimentos, há um retardamento do tempo de esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, da absorção de etanol. Contudo, assim que chega ao intestino delgado, o etanol é absorvido completamente, mesmo com a presença de alimentos no intestino ou no estômago (SCIVOLLETO et al, 2008).

Imediatamente após a absorção, o etanol é disperso de forma relativamente uniforme pelos tecidos do organismo, uma vez que os níveis teciduais de álcool atingidos depois da absorção se assemelham aos níveis plasmáticos. Devido a sua alta solubilidade em água, o etanol se difunde pela maioria dos tecidos, especialmente pelas paredes intestinais, músculos estriados e fígado, onde vai atingir maiores concentrações (SCIVOLLETO et al, 2008).

Por se tratar de uma substância tóxica ao organismo, o etanol tem a possibilidade de diminuir seu grau de toxicidade¹⁴ principalmente no fígado, isto é, poderá ser desdobrado em uma substância menos danosa para o corpo. Apenas de 2 a 10% da quantidade ingerida de álcool é eliminada pelos rins e pulmões, o restante é metabolizado através de um processo denominado metabolismo do etanol, o qual é realizado pelos hepatócitos (PAVIANI, 1997).

3.2 METABOLISMO DO ETANOL

O metabolismo do etanol (também conhecido como oxidação do etanol, ou ainda como biotransformação¹⁵ do etanol) pode ser definido, brevemente, como um conjunto de reações bioquímicas complexas, realizadas pelos hepatócitos, a fim de obter uma substância

¹⁴ Para reduzir a resposta tóxica exercida por determinada substância, o organismo apresenta mecanismos de defesa que buscam diminuir a quantidade da mesma e o tempo de permanência desta em seu tecido alvo. Para isso, é necessário diminuir a difusibilidade desta substância e aumentar a velocidade de sua excreção.

¹⁵ Biotransformação é um processo primordial para a eliminação e diminuição da toxicidade de drogas que se baseia na alteração química destas substâncias através da ação de enzimas. No entanto, nem sempre estas substâncias serão inativadas, podendo alguns de seus metabólitos apresentar atividades aumentadas ou propriedades tóxicas.

que não seja tóxica ao organismo. Nesse processo o etanol é, primeiramente, transformado em acetaldeído, o que pode ocorrer por três vias: a via da desidrogenase alcoólica (ADH), a via da catalase e a via do sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS). Subsequentemente e concluindo o processo, o acetaldeído é transformado em acetato, uma substância que não traz danos ao organismo (PAVIANI, 1997; HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

3.2.1 Via da desidrogenase alcoólica (ADH)

A via da desidrogenase alcoólica ocorre no citosol¹⁶ dos hepatócitos pela ação da enzima ADH (do inglês, alcohol dehydrogenase)¹⁷. Esta enzima está presente principalmente no fígado, mas atua, também, em pequenas quantidades nos tecidos do estômago, dos rins, da musculatura esquelética e do cérebro (PAVIANI, 1997; PIVETTA, 2005). A ADH participa na oxidação de álcoois produzidos por fermentação no intestino e na degradação de ácidos graxos. No entanto, a mais significativa atuação da ADH ocorre nos hepatócitos, onde será considerada a principal via de metabolismo do etanol, particularmente em indivíduos que não fazem uso crônico de álcool (PAVIANI, 1997).

A partir do momento em que o etanol entra no citosol das células hepáticas, ele reage com o cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) na sua forma oxidada (NAD⁺), perdendo H⁺ e formando NADH, ou seja, NAD na forma reduzida. Somente dessa forma o etanol consegue ser oxidado pela ADH, a qual catalisa a reação e transforma, conseqüentemente, o etanol em acetaldeído (Figura 9) (PAVIANI, 1997).

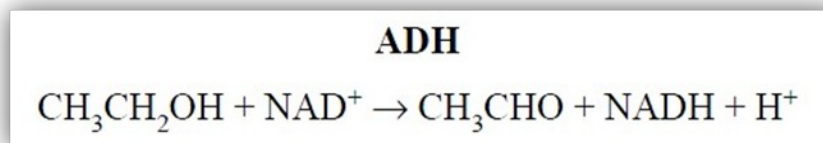


Figura 9: Equação da reação de metabolismo do etanol pela via da desidrogenase alcoólica (ADH). Primeiramente o etanol reage com o cofator da reação (NAD⁺) para, posteriormente, ser quebrado pela ADH, formando acetaldeído (CH₃CHO), NADH e H⁺.

Fonte: JORDÃO Jr, A. A. et al, 1998.

¹⁶ Citosol ou matriz citoplasmática é o líquido que compõe o citoplasma, onde as organelas ficam suspensas. Ele é constituído por água, íons, sais minerais, proteínas, açúcares e outros compostos.

¹⁷ A desidrogenase alcoólica (ADH) é uma enzima que realiza a conversão do álcool em acetaldeído, iniciando, portanto, o processo de biotransformação do álcool.

É importante ressaltar, no entanto, que nesse processo bioquímico, a cada mol¹⁸ de etanol oxidado, é formada a quantidade igual de NADH correspondente ao número de mols de etanol biotransformado. Assim, quando há muita presença de etanol, gera-se uma quantidade elevada de NADH que não é reoxidado, fazendo com que o fígado fique em falta de NAD e, ainda, em excesso de NADH. Com esse desequilíbrio na relação NADH/NAD, o hepatócito tem o estado redox¹⁹ de seu citosol alterado, o que propicia a ocorrência uma série de anomalias metabólicas. Segundo JORDÃO Jr et al (1998), como exemplo destas anomalias pode-se citar “o aumento da α -glicerofosfato hepática e o estímulo à síntese de ácidos graxos com concomitante diminuição da oxidação normal dos ácidos graxos”. Deste modo, há uma maior produção de triglicerídeos no fígado, favorecendo o desenvolvimento da chamada esteatose hepática, primeiro estágio da hepatopatia alcoólica onde o tecido hepático apresenta grande acúmulo de lipídios (JORDÃO Jr et al, 1998).

3.2.2 Via do sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS)

A via do Sistema Microsomal de Oxidação do Etanol (MEOS), diferentemente da via da ADH, possui uma participação especial na oxidação de concentrações mais elevadas de etanol. Essa via é normalmente estimulada em indivíduos que apresentam um consumo crônico. Nesses casos, o MEOS sofrerá um aumento significativo devido à indução enzimática, ou seja, devido ao aumento da ação das enzimas microsomais pela presença de determinadas substâncias (SCIVOLLETO et al, 2008).

A oxidação do etanol, nessa via, depende de O₂, da forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e de H⁺. Ocorre nos microsomos – vesículas formadas por fragmentos de retículo endoplasmático –, contando com a participação dos citocromos P450. Estes são proteínas envolvidas nas biotransformações de vários compostos de origem endógena e exógena, promovendo a modificação química de várias moléculas para que estas se tornem mais solúveis e de fácil excreção pelo organismo humano. Porém uma consequência é que muitas moléculas, após sofrerem estas modificações (biotransformação), tornam-se muito reativas, podendo estabelecer ligações a vários componentes celulares, causando danos à célula e até mesmo ao tecido (PAVIANI, 1997).

¹⁸ O mol é a unidade de base do Sistema Internacional de Unidades (SI) para a grandeza “quantidade de matéria”.

¹⁹ O estado redox das células é uma consequência do balanço entre os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), equivalentes oxidantes e redutores. Um desequilíbrio deste estado pode gerar danos bastantes graves para o funcionamento da célula, podendo até mesmo levar à morte desta.

Enquanto a via da ADH pode produzir acetaldeído e equivalentes redutores em excesso, o MEOS pode gerar acetaldeído²⁰ e radicais oxigenados em grandes quantidades. Dessa maneira, o oxigênio produz lesão no hepatócito devido à peroxidação lipídica provocada, trazendo danos à membrana celular. Além disso, o hepatócito, que também metaboliza outras substâncias como medicamentos e lipídios, fica com a sua função de desintoxicação comprometida, fazendo com que haja uma concentração celular de produtos tóxicos (KIERSZENBAUM, 2004).

3.2.3 Via da catalase

A via da catalase é uma das vias de metabolismo do etanol que ocorre em pequena parcela em relação às outras vias, participando, no máximo, em 10% do processo total de oxidação do álcool nos hepatócitos. A catalase²¹ fica concentrada nos peroxissomos, organelas ricas em oxidases, que, por sua vez, geram peróxido de hidrogênio (SCIVOLLETO et al, 2008).

Para que possa reagir com o etanol, a catalase tem que reagir anteriormente com o peróxido de hidrogênio, formando uma composição enzima/substrato, denominada de complexo I ou cat.H₂O₂. A partir desse complexo, há uma reação com o etanol, a qual o desdobrará em acetaldeído e formará H₂O (PAVIANI, 1997).

Como a produção de peróxido de hidrogênio é lenta nos hepatócitos, a catalase, que depende desse produto para reagir com o etanol, tem sua atividade na oxidação de álcool reduzida (SCIVOLLETO et al, 2008).

3.2.4 Aldeído desidrogenase

O resultado das três vias de metabolismo do etanol anteriormente mencionadas é o acetaldeído. Essa substância não é normalmente encontrada em mamíferos, sendo exclusivamente provida quando há oxidação do álcool. O acetaldeído, portanto, caracteriza-se como um produto ainda mais tóxico que o etanol, logo deve ser desdobrado em outra substância, que não confira toxicidade ao organismo (PAVIANI, 1997).

²⁰ Além do acetaldeído, são formadas moléculas de água e NADP⁺ como produtos da via MEOS.

²¹ A catalase é uma enzima intracelular que decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio.

A enzima que reage com o acetaldeído é a aldeído desidrogenase. Essa enzima está presente principalmente no citosol da célula hepática e atua no acetaldeído transformando-o em acetato. Este último, por sua vez, trata-se de uma substância inócua ao organismo (SCIVOLLETO et al, 2008).

O acetato é posteriormente convertido em acetilcoenzima A, com transformação de trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina (AMP). O AMP pode ser útil na formação de outra molécula de ATP ou ser degradado, dando origem a purinas e ácido úrico. A acetilcoenzima A vai participar do Ciclo de Krebs, sendo convertida em dióxido de carbono e água com produção de energia (SCIVOLLETO et al, 2008).

3.3 EFEITOS DO ETANOL NO ORGANISMO

O sistema nervoso central (SNC) é o órgão mais rapidamente afetado pelo etanol, logo que este é ingerido e distribuído pelo organismo. Isso ocorre em larga medida porque o SNC possui grande riqueza de água e também pela facilidade do álcool em atravessar a barreira hematoencefálica²². O álcool, igualmente a outras substâncias como os benzodiazepínicos, é um potente depressor do SNC e não um estimulante como muitas pessoas acreditam que ocorra em um estado de embriaguez²³. Ele exerce seus efeitos nos receptores GABA-érgicos²⁴ (estimula o sistema de inibição destes) e GLU-érgicos²⁵ (inibindo o sistema excitatório destes). Como estes receptores estão distribuídos aleatoriamente por várias regiões do cérebro, os efeitos do etanol podem ser diversos, variando de uma ação relaxante até casos mais graves de depressão do SNC (SCIVOLETTO et al, 2008).

O etanol vai causar, portanto, mudanças no comportamento, bem como um conjunto de sinais e sintomas que, segundo Dubowski²⁶ (1985), são comuns em indivíduos alcoolizados. Dentre estes sintomas pode-se citar: rubor na face, edemas nas pálpebras, hálito

²² A barreira hematoencefálica é formada por um conjunto de células epiteliais que permite ou impede a troca de substâncias entre os capilares e o tecido encefálico.

²³ Com o consumo de baixas doses de etanol, algumas regiões do cérebro são liberadas da inibição como consequência da depressão das áreas responsáveis pelos mecanismos inibitórios do controle, o que explica o aparente estímulo do SNC.

²⁴ Os receptores GABA-érgicos atuam como inibidores do potencial de ação neuronal.

²⁵ Os receptores GLU-érgicos são os principais neurotransmissores excitatórios do SNC de mamíferos.

²⁶ *apud* HECKMANN; SILVEIRA, 2009

alcoólico, falta de coordenação motora, vertigens e desequilíbrio (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

As alterações comportamentais, das funções cognitivas e motoras vão se manifestar de diferentes maneiras e intensidades em diferentes indivíduos, dependendo de fatores como a dose ingerida, peso e sensibilidade do indivíduo, velocidade da absorção, teor alcoólico da bebida consumida e também se há ou não desenvolvimento de tolerância ao álcool. Como mencionado anteriormente, o álcool consumido cai imediatamente na corrente sanguínea, e dependendo dos níveis plasmáticos de álcool, o indivíduo sofrerá determinados efeitos clínicos. Em uma concentração de 0,4g/L de álcool no sangue, por exemplo, são percebidas as sensações de relaxamento e alegria na maioria das pessoas e, juntamente, pode-se iniciar o rubor na face. Já em uma concentração de 1,5g/L e de 5,0g/L pode ocorrer prejuízo do equilíbrio e do movimento, e morte por depressão respiratória, respectivamente. Outros efeitos relacionados a diferentes concentrações podem ser resumidas na Tabela 2 (SCIVOLETTO et al, 2008).

Tabela 2 - Efeitos relacionados a diferentes concentrações de álcool no sangue.

Concentração de álcool no sangue (g/l)	Efeitos
0,2	Atingido aproximadamente depois de um drinque; usuários leves ou moderados sentem alguns efeitos: sensação de calor e relaxamento.
0,4	Maioria das pessoas sentem-se relaxadas, alegres e falantes; a pele pode se tornar ruborizada.
0,5	Primeiras alterações significativas começam a ocorrer; despreocupação, vertigem, desinibição e menor controle dos pensamentos podem ser sentidos; o autocontrole e a capacidade de julgamento estão diminuídos; a coordenação pode estar levemente comprometida.
0,6	Julgamento e crítica encontram-se prejudicados; a avaliação das capacidades individuais e o processo de tomada de decisões racionais são afetados (ex.: ser capaz de dirigir).
0,8	Comprometimento evidente da coordenação motora e diminuição da velocidade dos reflexos; capacidade para dirigir torna-se suspeita; sensação de dormência das bochechas e lábios; mãos, braços e pernas começam a formigar até ficarem dormentes (este nível é considerado legalmente como incapacitante no Canadá e em alguns estados dos EUA).
1,0	Discurso vago, indistinto, com dificuldade na articulação das palavras; "lentificação" dos reflexos e deterioração do controle dos movimentos voluntários tornam-se evidentes (este nível é considerado como embriaguez na maioria dos estados dos EUA).
1,5	Prejuízo definitivo do equilíbrio e do movimento.
2,0	Centros de controle motor e emocional são consideravelmente afetados; fala pastosa, cambaleante, perda do equilíbrio (quedas são freqüentes) e visão dupla podem ocorrer.
3,0	Dificuldade de entendimento do que é visto ou ouvido; indivíduos ficam confusos ou em estupor e pode ocorrer perda da consciência.
4,0	Geralmente o indivíduo está inconsciente; a pele torna-se fria e úmida.
4,5	Freqüência respiratória diminui, podendo ocorrer apnéia.
5,0	Morte por depressão do centro respiratório.

Fonte: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

Além do SNC, outros órgãos e sistemas são afetados pelos efeitos do álcool e, dependendo da quantidade e frequência do consumo, alguns destes poderão ser acometidos por determinadas patologias e sintomas, tais como câimbras, formigamentos, perda de força muscular, hipertensão, infertilidade, úlceras, gastrite e hepatopatias (HECKMANN; SILVEIRA, 2009). O fígado é um dos órgãos mais afetados pelo consumo de álcool, especialmente o crônico, apresentando algumas consequências deste consumo. As mais comuns são: esteatose hepática, hepatite e cirrose alcoólicas, sendo esta última irreversível (SCIVOLETTO et al, 2008). É importante, ainda, ressaltar que além dos efeitos físicos/biológicos provocados pelo consumo de etanol, outros efeitos, sociais e psicológicos, como problemas familiares, prejuízos no trabalho, comportamento agressivo, acidentes e quedas, gravidez indesejada, entre outros, também podem ser percebidos, principalmente em indivíduos que fazem uso crônico de álcool (VAISSMAN, 2004).

3.4 A CONCEPÇÃO DE ALCOOLISMO

O consumo de etanol, desde tempos mais antigos, é considerado algo positivo socialmente, uma vez que relaciona e integra indivíduos que estejam em momentos de interação e em comemorações. No entanto, é importante ressaltar que a visão da sociedade acerca do consumo muda dependendo do nível que se bebe. Na atualidade, ainda que o consumo moderado de álcool seja tolerado pela maioria da população, o consumo excessivo e incontrolável não é aceito e, na maioria dos casos, discriminado pelos efeitos individuais e coletivos, biológicos e psicossociais que promove (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

A ingestão demasiada de bebidas alcoólicas, antigamente, não era tomada como um fator problemático pela população. Pelo contrário, ela era consentida e muitas vezes estava relacionada a uma posição de *status* social elevada, além de ser vista como um sinal de masculinidade. Com o aumento das ocorrências de problemas de saúde, psicológicos e sociais, resultado da disseminação e crescente produção de bebidas alcoólicas, a população começou a não mais tolerar este consumo abusivo, especialmente quando associado a sinais clínicos como dependência alcoólica e comportamento alterado, visto que os aspectos negativos que poderiam ser ocasionados a partir desse consumo tornaram-se cada vez mais frequentes (SCIVOLLETO et al, 2008).

Juntamente a essa mudança de percepção, está o fato de que o conceito de alcoolismo estava sendo elaborado, desde o início do século XIX, como um processo negativo e, posteriormente, patológico. Como um dos principais autores que deram início a essa concepção está o médico sueco Magnus Huss²⁷ (1849) que, ao observar pessoas que consumiam bebidas alcoólicas de forma prolongada e excessiva, definiu o alcoolismo como um “conjunto de manifestações patológicas do sistema nervoso, nas esferas psíquica, sensitiva e motora” (LINO, 2006).

Quase um século após a conceituação de Huss, a Organização Mundial da Saúde, em 1948, coloca o alcoolismo dentro da Classificação Internacional das Doenças (CID) como um item independente, distinto da intoxicação alcoólica ou de psicoses alcoólicas. Já em 1956, o alcoolismo é formalmente considerado doença pela Associação Médica Americana, mas somente em 1960 essa concepção passa a ser mais bem aceita por todo o mundo a partir da obra de Morton Jellinek “*The disease concept of alcoholism*”²⁸ (VAISSMAN, 2004).

²⁷ *apud* LINO, 2006.

²⁸ Em Português, “O conceito patológico do alcoolismo”.

A definição de alcoolismo mais recente da OMS coloca-o como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após um consumo prolongado e abusivo de bebidas alcoólicas, onde a dependência do álcool é um dos fatores principais que marcam o alcoolismo, assim como a promoção de certa tolerância aos efeitos do etanol. É importante ressaltar que, para que o desejo obsessivo, e muitas vezes incontrolável, pelo consumo de bebidas alcoólicas (*craving*) ocorra em indivíduos alcoolistas²⁹, é necessária uma série de fatores, tais como vulnerabilidade genética/biológica, contexto social e cultural e condições psicológicas. Além disso, a quantidade de bebidas alcoólicas ingeridas e o padrão de consumo seguido também devem ser considerados fatores determinantes para o desenvolvimento ou não do alcoolismo em diferentes indivíduos (OMS, 2011).

3.5 PADRÕES DE CONSUMO DE ÁLCOOL

A definição de padrões de consumo leva em consideração tanto as implicações físicas/biológicas quanto as psicossociais envolvidas no uso de bebidas alcoólicas, oferecendo, portanto, uma visão mais apurada dos efeitos do etanol na saúde dos consumidores de álcool. Os principais padrões de consumo identificados na literatura científica são o uso moderado, o beber pesado e o beber pesado episódico (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

3.5.1 Uso moderado de álcool

O uso moderado de bebidas alcoólicas é o padrão de consumo seguido pela maioria dos bebedores, sendo sua definição um pouco controversa, uma vez que, dependendo da cultura de diferentes populações, pode ser modificada. Normalmente, esse conceito é visto como um padrão socialmente aceito ou, de forma equivocada, como um consumo que não traz consequências adversas ao consumidor (ANDRADE; OLIVEIRA, 2009).

Esse padrão de consumo, indo de leve a moderado, pode assumir um papel protetor à saúde, principalmente cardioprotetor, a partir do momento em que o consumo em pequenas doses vai aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) plasmáticos, reduzindo assim o acúmulo de colesterol nas paredes dos vasos sanguíneos. Além disso, há uma

²⁹ Indivíduos alcoolistas são aqueles que apresentam a doença alcoolismo. Essa denominação é preferencialmente utilizada ao invés do termo "alcoólatra", que remete a preconceitos e estigma em relação aos indivíduos dotados desta doença.

diminuição dos mecanismos de coagulação sanguínea e do estresse. Já o padrão moderado, tendendo a um uso pesado, está intimamente relacionado a uma série de consequências negativas para o consumidor, tais como derrame cerebrovascular, diabetes tipo II e demência. Pode-se perceber, portanto, que o consumo moderado é de difícil definição, pois apresenta diferentes tendências para o uso leve ou pesado. Por exemplo, para determinado país, uma dada quantidade de álcool ingerida será considerada moderada, enquanto que, para outro, essa mesma quantidade poderá ser considerada pesada ou leve (ANDRADE; OLIVEIRA, 2009).

Com a tentativa de estabelecer um parâmetro, que não necessariamente é seguido por todos os países do mundo, a OMS define que o consumo moderado é aquele em que a quantidade de álcool ingerida, por si só, não consegue causar problemas à saúde. Dentro desse contexto então, o volume de bebidas alcoólicas aceitável seria de 15 doses/semana para homens e 10 doses/semana para mulheres, sendo que uma dose corresponde a aproximadamente 10 a 15g de etanol. Ou seja, uma dose equivale a, aproximadamente, 350mL de cerveja, 150mL de vinho ou 40mL de uma bebida destilada (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

Por fim, segundo a OMS, mesmo o consumo moderado deve ser adotado a partir de algumas recomendações, como:

- mulheres não devem beber mais que duas unidades diárias de álcool;
- homens não devem beber mais que três unidades diárias de álcool;
- deve-se consumir o menor volume de álcool possível, reservando-se dois dias durante a semana para não beber;
- à gestantes, motoristas, trabalhadores (especialmente operários), dependentes de álcool, atletas e pessoas com problemas físicos, o consumo de álcool não é indicado.

3.5.2 Beber pesado

O padrão de consumo denominado beber pesado (BP) é definido pelo *National Institute on Alcohol and Alcoholism* (NIAAA) como qualquer consumo que exceda o uso moderado de bebidas alcoólicas e não siga o padrão socialmente aceito. Para o NIAAA, esse padrão abusivo se caracterizaria pelo consumo de 2 doses por dia para homens e 1 dose por dia para mulheres (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

O BP tem sido associado a uma série de consequências negativas, tanto para a saúde do indivíduo, o que engloba fatores físicos e psicológicos, quanto para o meio social em que este está inserido. Dentre essas consequências estão: intoxicação aguda³⁰, quedas, acidentes de trânsito, comportamento anti-social, violência, problemas no trabalho, transtornos psiquiátricos, câncer e doenças gastrointestinais. Além disso, esse padrão de consumo favorece, com o tempo, o desenvolvimento do alcoolismo (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

3.5.3 Beber pesado episódico

O beber pesado episódico (BEP), também denominado *binge drinking* (consumo excessivo de álcool), assim como o beber pesado, é um padrão de consumo que oferece maiores probabilidades de desenvolvimento do alcoolismo.

A OMS considera que O BEP se caracteriza por um consumo de 5 ou mais doses de bebidas alcoólicas por ocasião para homens e 4 ou mais para mulheres, sendo essa ocasião ocorrida pelo menos uma vez em um intervalo de duas semanas (OMS, 2004). A consideração do NIAAA acerca deste tipo de padrão de consumo segue os mesmos valores de doses que a OMS, mas a frequência deste consumo não é considerada como parâmetro, uma vez que, segundo evidências científicas, esse consumo por si só, independentemente do intervalo de tempo entre uma ocasião e outra, acarretaria em um aumento no risco de desenvolvimento de problemas relacionados ao álcool (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

3.6 DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA

A dependência alcoólica é o aspecto que marca o alcoolismo, sendo seu desenvolvimento progressivo e causador de diversos problemas tanto para o indivíduo quanto para as pessoas que convivem com este. É importante ressaltar que o desenvolvimento desta patologia crônica é multicausal, ou seja, fatores como vulnerabilidade genética, psicológica, socioculturais e a adoção de determinado padrão de consumo irão favorecer a sua ocorrência.

De acordo com a OMS, a Síndrome de Dependência Alcoólica (SDA ou alcoolismo crônico) é desenvolvida a partir de um período de, aproximadamente, quinze anos de uso

³⁰ Intoxicação aguda ocorre a partir de um único ou de múltiplos contatos com algum agente tóxico, ou seja, uma substância química potencialmente danosa a um sistema biológico, num período de tempo aproximado de 24 horas. Os efeitos desta intoxicação surgem de imediato ou no decorrer de alguns dias, no máximo 2 semanas. A intoxicação crônica, por sua vez, resulta de uma exposição prolongada a doses cumulativas do agente tóxico, num período prolongado, geralmente maior de 3 meses a anos.

contínuo, sendo que a quantidade ingerida por dia estaria acima de 40g de álcool absoluto (VAISSMAN, 2004).

3.6.1 Conceituações de alcoolismo

Para melhor compreensão de como se dá o alcoolismo, algumas definições, adotadas pelo Ministério de Saúde e pela OMS que estão inseridas nesse contexto serão anunciadas.

Primeiramente, retomando o que significa o termo alcoolismo atualmente, tem-se que este se caracteriza por uma patologia onde há dependência do álcool e, na maioria dos casos, há a ocorrência de problemas decorrentes do consumo exacerbado de bebidas alcoólicas. Este consumo, por sua vez, também definido como abuso de álcool, está relacionado aos padrões de consumo Beber Pesado e Beber Pesado Episódico, onde prejuízos diversos serão acarretados para o bebedor (VAISSMAN, 2004).

Quanto aos indivíduos que consomem bebidas alcoólicas, estes podem ser classificados como: bebedor moderado, bebedor-problema ou dependente do álcool, sendo este último considerado alcoolista.

O bebedor moderado é aquele que ingere bebidas alcoólicas sem prejuízos psicossociais nem à saúde, além de não apresentar dependência. Ou seja, esse indivíduo é aquele que se utiliza do padrão de consumo denominado uso moderado. (VAISSMAN, 2004).

O bebedor-problema, assim como o moderado, não apresenta dependência, no entanto, o seu consumo lhe confere alguns prejuízos. É muito provável que este indivíduo desenvolva o alcoolismo com o tempo (VAISSMAN, 2004).

Já o dependente de álcool é o indivíduo que não consegue abster-se da ingestão de doses repetidas de bebidas alcoólicas, ou seja, que desenvolveu a chamada Síndrome de Abstinência. Esta trata de um conjunto de sinais e sintomas que surgem quando pessoas dependentes do álcool se abstêm do consumo. Os sinais e sintomas mais comuns são: vômitos, ansiedade, depressão, tremor matinal, alucinação, dores de cabeça, insônia, fraqueza, taquicardia, sudorese, entre outros sintomas (VAISSMAN, 2004).

3.6.2 Tratamento

Como a Síndrome de Dependência Alcoólica se caracteriza como uma doença de etiologia multicausal, o tratamento desta deve envolver intervenções em várias áreas e níveis.

Os principais meios de tratamento são as psicoterapias, que destinam-se tanto à dependência quanto à abstinência do álcool, dentre as quais pode-se citar as terapias de grupo, como os Alcoólicos Anônimos (AA), e os tratamentos psicofarmacológicos, que podem ser medicamentos que inibam os efeitos prazerosos do consumo de álcool (HECKMANN; SILVEIRA, 2009).

4 CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose hepática é uma doença crônica do fígado que pode ter inúmeras causas como origem. Ela se caracteriza, histologicamente, pela presença de fibrose e pela formação de nódulos difusos com importante desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão (Figura 10) (BERTELLI; CONCI, 1997). Suas manifestações clínicas variam amplamente: vão desde a ausência de sintomas até a insuficiência hepática, sendo essas manifestações determinadas pela gravidade da doença e pela extensão da fibrose no órgão (FRIEDMAN; SCHIANO, 2005).

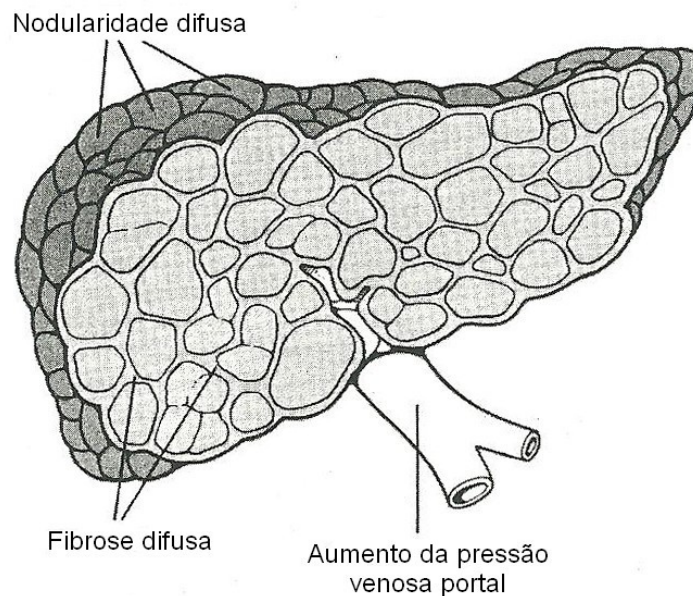


Figura 10: Desenho esquemático das características da cirrose.
Fonte: LIPSCOMB, M. F., 1994.

4.1 PATOFISIOLOGIA DA CIRROSE

O fígado, ao ser agredido por fatores como toxinas, medicamentos ou vírus, em um período de tempo curto, consegue regenerar-se sem maiores dificuldades. Isto é, o fígado restabelece sua organização tecidual em lóbulos e alcança a normalidade de suas funções. O mesmo não ocorre quando a lesão aos hepatócitos acontece em um período longo de tempo. Nessa condição, para repor a massa tecidual perdida na lesão, há uma atuação muito

significativa das células de Ito, que são ativadas³¹ para a produção de tecido conjuntivo cicatricial (Figura 11).

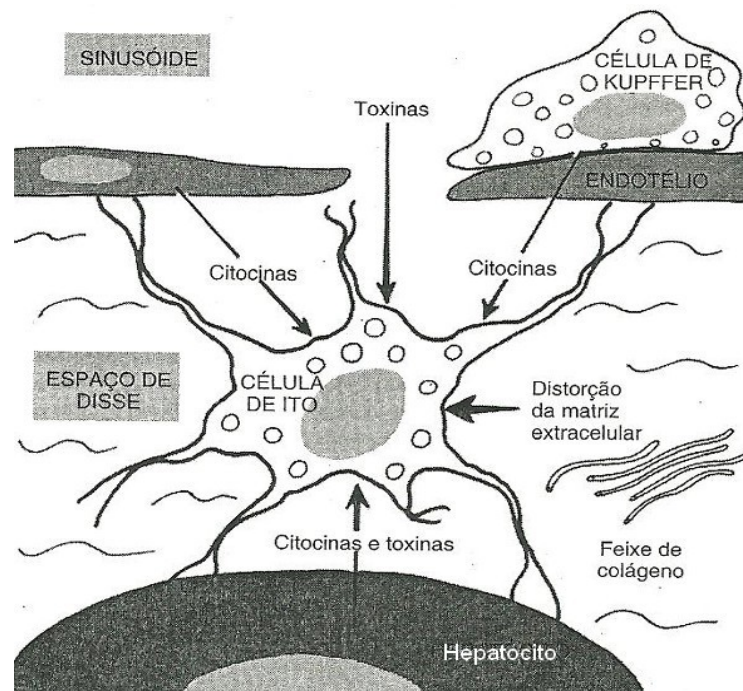


Figura 11: Mecanismos propostos para a ativação da produção de tecido conjuntivo cicatricial (colágeno) pelas células de Ito na cirrose.

Fonte: LIPSCOMB, M. F., 1994.

A produção exacerbada de fibras conjuntivas é conhecida como fibrose, uma das características marcantes da cirrose de uma maneira geral. A presença abundante de tecido conjuntivo faz com que a organização do tecido hepático fique modificada, havendo o desenvolvimento de nódulos. Estes últimos são compostos por uma massa central de hepatócitos regenerados em arranjo desordenado, circundada por tecido conjuntivo abundante (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Além de desorganizar o parênquima hepático, o acúmulo de tecido conjuntivo faz com que os hepatócitos percam suas microvilosidades e que as células endoteliais do capilar sinusóide se aproximem. Ou seja, os sinusóides perdem suas fenestrações, culminando na dificuldade de troca de nutrientes e metabólitos entre o sangue e os hepatócitos, através do

³¹ A ativação dessas células varia com o tipo de cirrose e inclui citocinas e fatores de crescimento, entretanto esse estímulo é na maior parte dos casos desconhecido. Na cirrose que sucede a hepatite crônica, por exemplo, acredita-se que o fator β de transformação do crescimento (FTC- β), derivado de células inflamatórias, ativa as células de Ito. Outras citocinas como o fator de crescimento advindo das plaquetas, juntamente com o fator derivado das células de Kupffer, também são importantes estímulos para as células de Ito.

espaço de Disse (Figura 12). Com isso, há uma morte ainda maior de hepatócitos, havendo a liberação de citocinas que estimulam a ativação das células de Kupffer que, por sua vez, liberam outras citocinas para fazer com que as células de Ito produzam mais fibras conjuntivas (FRIEDMAN; SCHIANO, 2005).

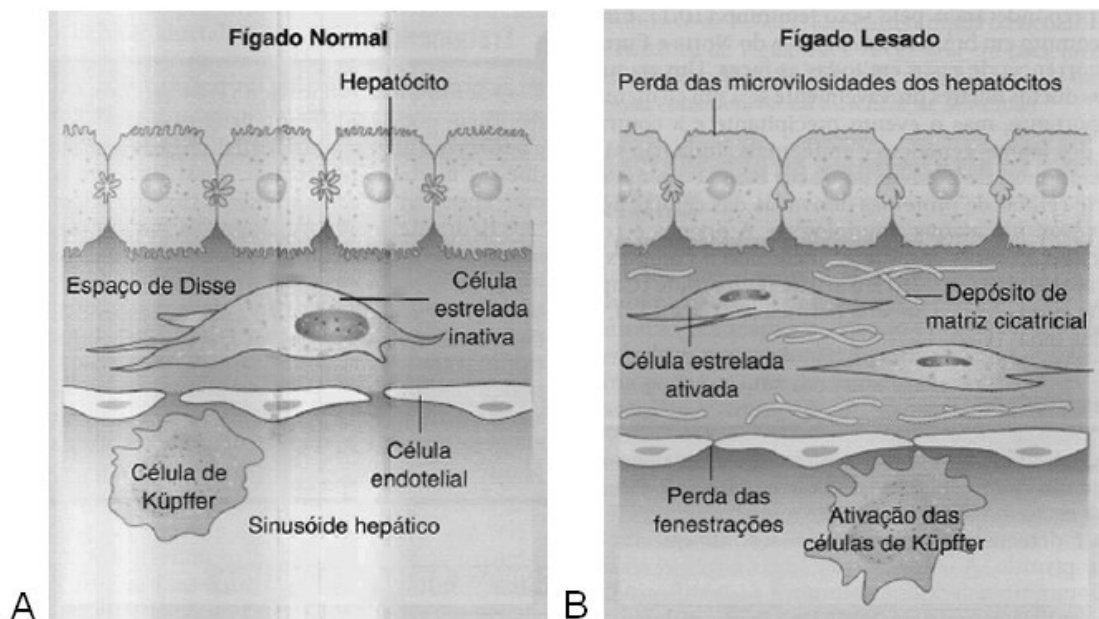


Figura 12: Eventos sinusoidais durante a lesão hepática fibrosante. **A**: Representação do estado normal do tecido hepático. **B**: Alterações morfológicas provenientes da lesão. Fonte: FRIEDMAN, S.L.; SCHIANO, T.D., 2005.

Desta forma, ainda que a fibrose possa ser um processo reversível em muitos processos patológicos, sua reversibilidade na cirrose torna-se muito difícil, visto que há muitos fatores que estimulam a continuidade deste processo. Assim, a cirrose, doença que se caracteriza por uma condição difusa, fibrosante e nodular do fígado, é também uma patologia irreversível.

4.2 ALGUNS TIPOS IMPORTANTES DE CIRROSE

4.2.1 Cirrose pós-necrótica

A cirrose pós-necrótica, também conhecida como cirrose pós-viral, pode ocorrer após uma infecção crônica pelos vírus da hepatite B e C principalmente. O desenvolvimento da cirrose posterior à hepatite B depende de fatores como elevada taxa de replicação viral e a

presença de superinfecção pelo vírus da hepatite delta (HDV). Esses fatores poderão elevar o grau de inflamação no tecido e provocar uma desorganização deste, aumentando a probabilidade do desenvolvimento do processo de cirrose. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C, de forma similar à hepatite B, pode desencadear o processo patológico da cirrose dependendo do período e do nível de lesão que o tecido hepático será submetido. A progressão para a cirrose, tanto em relação à hepatite B quanto à hepatite C, também conta com fatores de risco como a idade avançada, sexo masculino, síndrome da imunodeficiência adquirida e o uso de bebidas alcoólicas (FRIEDMAN; SCHIANO, 2005).

4.2.2 Cirrose biliar

A cirrose biliar, seja primária ou secundária, é desenvolvida quando a obstrução de ductos biliares leva a um processo de fibrose nodular. Na cirrose biliar primária, a obstrução biliar é progressiva e causada por um mecanismo imunológico de estímulo desconhecido, o qual provoca uma resposta inflamatória nos ductos intra-hepáticos. A cirrose biliar secundária, por sua vez, é decorrente da obstrução de ductos biliares intra ou extra-hepáticos por outras causas, dentre as quais pode-se destacar colangite esclerosante³² e doenças genéticas ou do desenvolvimento (FRIEDMAN; SCHIANO, 2005).

4.2.3 Cirrose pigmentar

A cirrose pigmentar está associada à hemocromatose, doença genética que provoca o acúmulo de ferro no fígado, coração, hipófise, pâncreas e articulações. O depósito demasiado de ferro na célula hepática prejudica seu funcionamento e faz com que haja grande morte celular. Dessa forma, o processo de fibrose se estabelece, dando ao fígado um aspecto nodular e coloração marrom-escura (MAHER, 2005).

4.2.4 Cirrose associada à doença de Wilson

A doença de Wilson é uma doença autossômica recessiva causada por uma série de mutações em um gene específico do cromossomo 13. A partir dessas mutações, o gene não

³² Colangite esclerosante é uma doença hepática crônica causada pela inflamação e cicatrização progressivas das vias biliares intra e extra-hepáticas.

consegue codificar a adenosinatrifosfatase transportadora de cobre, uma proteína presente majoritariamente em células hepáticas e renais. O indivíduo afetado, então, não consegue eliminar cobre através da excreção biliar, o que acaba por acumular este metal nos hepatócitos. O acúmulo de cobre no fígado, por sua vez, provoca agressões ao tecido hepático, podendo desencadear a cirrose (MAHER, 2005).

4.2.4 Cirrose associada à deficiência de α_1 -antitripsina

A α_1 -antitripsina é uma glicoproteína circulante sintetizada principalmente pelo fígado e tem a função de inibir a ação das proteases liberadas pelos neutrófilos. Mutações genéticas podem provocar uma má formação molecular desta glicoproteína, fazendo com que haja uma produção anormal e concentração desta nos hepatócitos. A presença excessiva de α_1 -antitripsina anormal acarreta danos aos hepatócitos por um mecanismo ainda desconhecido, podendo desenvolver cirrose (MAHER, 2005).

4.4 HEPATOPATIA ALCOÓLICA

O álcool é uma substância psicoativa e tóxica para o organismo que, quando ingerida frequentemente e em grandes quantidades, pode conferir danos particularmente ao fígado, visto que este órgão é o principal detoxificador dessa substância. Esses danos, promovidos pelo álcool e especialmente pelos produtos do seu metabolismo, podem levar ao desenvolvimento da hepatopatia alcoólica, que é dividida em três estágios: esteatose hepática (ou fígado gorduroso), hepatite alcoólica e cirrose alcoólica. É importante ressaltar que a dieta e a propensão genética do consumidor abusivo também são fatores que influenciam na progressão da hepatopatia alcoólica para estágios mais avançados, além da continuidade das lesões teciduais.

4.4.1 Esteatose hepática

A esteatose hepática ou fígado gorduroso aplica-se na deposição intra-hepática de gorduras, e pode ser definida, histologicamente, por pelo menos 5% dos hepatócitos com acúmulo de triglicerídeos. Apesar de ser uma das manifestações mais comuns da hepatopatia alcoólica, não é restrita a esta situação, sendo descrita em outros quadros como hepatites

medicamentosas, diabetes e desnutrições protéicas tipo Kwashiorkor³³. Este fato fez com que muitas pessoas acreditassem que a doença hepática do consumidor de álcool era decorrente de sua má-nutrição, já que este comumente tem uma nutrição inadequada em decorrência da substituição das calorias alimentares pelas calorias “vazias”³⁴ do álcool, da anorexia e de vários distúrbios gastrointestinais. No entanto, atualmente sabe-se que, por mais que o estado nutricional do alcoolista possa ser um fator colaborador para o desenvolvimento da hepatopatia alcoólica, o etanol, por si só, é capaz de desencadear esse processo patológico (BERTELLI; CONCI, 1997).

Desta forma, a causa inicial da esteatose é a substituição da fonte de hidrogênio do Ciclo de Krebs. Normalmente, o hidrogênio que participa deste processo é proveniente da quebra de ácidos graxos (glicólise), mas, quando há quebra de etanol, especialmente pela via da ADH, a fonte de hidrogênio passa a ser o etanol. Assim, os ácidos graxos não-utilizados acumulam-se nos hepatócitos. Por outro lado, o metabolismo de etanol pela via da ADH pode favorecer o acúmulo de gordura nos hepatócitos. Como visto anteriormente, a ADH metaboliza o etanol gerando NADH, acetaldeído e H⁺. As moléculas de NADH, se geradas em excesso, provocam uma alteração do estado redox celular. Com isso duas consequências metabólicas são originadas: hipoglicemia e hiperlactacidemia.

A hipoglicemia ocorre com a redução do piruvato pela via metabólica da glicose, isto é, diminui a gliconeogênese de aminoácidos a partir do favorecimento da via de formação de ácidos lácticos. Estes, em maior quantidade, promovem a hiperlactacidemia, que pode evoluir para acidose láctica, reduzindo a capacidade dos rins em excretar ácido úrico. A concentração de ácido úrico no corpo pode provocar episódios de Gota. Além disso, NADH em excesso promove a geração de triglicérides e reduz a quebra de lipídios no fígado, podendo, ainda, exercer um papel na formação de tecido cicatricial num estágio mais avançado da lesão tecidual hepática (BERTELLI; CONCI, 1997; LIEBER, 2003).

A via do MEOS, importante atuante em indivíduos que seguem um padrão de consumo abusivo em longo prazo, tem um papel importante no metabolismo e eliminação não

³³ Kwashiorkor é uma síndrome resultante da desnutrição de proteínas e nutrientes, tais como ferro, ácido fólico e vitamina C, além de substâncias antioxidantes, como glutatona, α -tocoferol e albumina. Desta forma, indivíduos com esta síndrome frequentemente apresentam como sintoma a esteatose hepática (pela falta de carreadores de lipídios do fígado para outros tecidos) e ascite (pela falta de albumina, principalmente).

³⁴ O etanol é a única substância psicoativa que fornece calorias (7,1 Kcal/g). Estas últimas, no entanto, são denominadas “vazias” pois não possuem valor nutricional, apenas valor energético. Desta maneira, o consumo de bebidas alcoólicas causa desnutrição por diminuir o consumo de alimentos e por prejudicar a absorção de alimentos ingeridos.

somente do etanol, mas também de outras moléculas danosas para o corpo, como alguns medicamentos. Esta via, na degradação do etanol, conta com a atividade do citocromo P450E1³⁵, que atua na degradação de ácidos graxos e cetonas. Reagindo com o etanol, este citocromo deixa de degradar ácidos graxos e cetonas, fazendo com que estes se acumulem nos hepatócitos (LIEBER, 2003).

Outro mecanismo de lesão envolvido no desenvolvimento da esteatose alcoólica é o estresse oxidativo, propiciado especialmente quando há a oxidação do etanol pela via do MEOS. Por mais que a geração de radicais livres seja constante em uma série de reações biológicas normais, uma vez que estes radicais atuam como mediadores para a transferência de elétrons em diversas reações, ela não produz danos muito graves aos sistemas biológicos, pois existem mecanismos que inibem a ação pró-oxidante destes radicais. No entanto, a oxidação do etanol em excesso gera espécies reativas de oxigênio além da capacidade do sistema antioxidante em alcançar a normalidade da célula. Desta forma, há o estresse oxidativo, visto que há uma redução na presença de antioxidantes³⁶, como a glutatona e o α -tocoferol, e predomínio de agentes pró-oxidantes ou radicais livres (no caso, as espécies reativas de oxigênio) (LIEBER, 2003).

Assim, de um ponto de vista morfológico, o fígado gorduroso se caracteriza por um órgão de consistência mole, amarelado e muito maior que o normal, podendo alcançar de 4 a 6 kg. A alteração gordurosa é inicialmente centrolobular, mas, em casos mais graves, pode envolver todo o lóbulo de forma difusa. A maioria dos hepatócitos apresenta acúmulos de grandes vacúolos citoplasmáticos de lipídios, os quais deslocam os núcleos de posição (Figura 13). Com o acúmulo excessivo de gordura, as membranas plasmáticas dos hepatócitos próximos podem romper-se, formando lipogranulomas³⁷. No início há um aumento pequeno ou não há aumento evidente de tecido fibroso, mas com o abuso contínuo de álcool ocorre o desenvolvimento de fibrose sutil, circundando veias centrais e nos espaços de Disse adjacentes. Alguns afirmam que tais alterações fibróticas iniciais prevêm o desenvolvimento de cirrose com a ingestão contínua, embora essa questão não seja estabelecida. Entretanto, até

³⁵ Isoforma do citocromo P450, isto é, uma das múltiplas formas do citocromo P450 que apresenta sua especificidade quanto à ação e estrutura química.

³⁶ Uma substância antioxidante é aquela capaz de diminuir a oxidação de determinado substrato. Do ponto de vista biológico, um antioxidante protege os sistemas biológicos contra os efeitos danosos dos processos ou das reações que levam à oxidação de macromoléculas ou estruturas celulares.

³⁷ Um nódulo de inflamação granulomatosa, associado com depósitos de lipídios nos tecidos.

o momento de surgirem essas reações fibrosantes, a alteração gordurosa é completamente reversível se houver abstenção (LIPSCOMB, 1994).

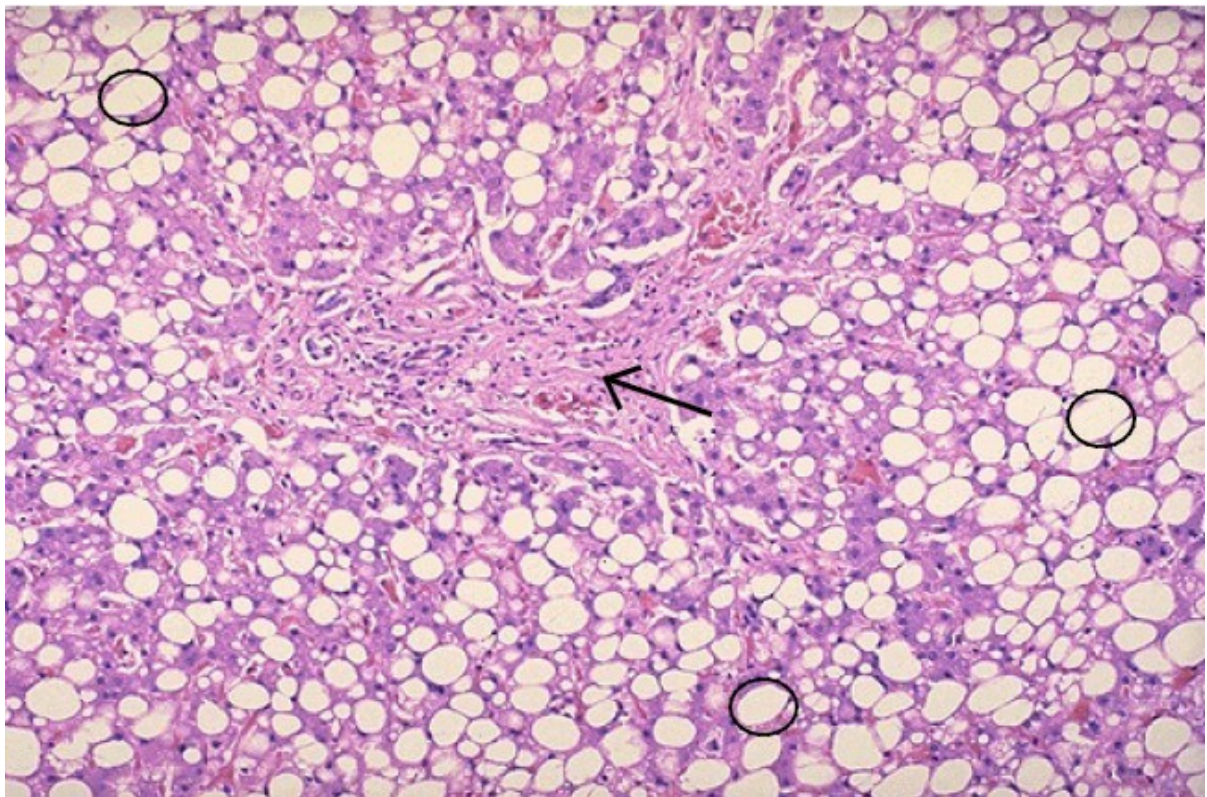


Figura 13: Corte histológico de fígado em esteatose. Percebe-se vacúolos de gorduras (círculos pretos) nos hepatócitos, bem como o início do processo de fibrose (seta preta) no centro.

Fonte: Adaptado de ALMEIDA, A.G., 2005.

4.4.2 Hepatite alcoólica

A hepatite alcoólica ou esteatonecrose é, assim como qualquer outra hepatite, um processo inflamatório associado à morte de hepatócitos, especificamente pelo abuso de álcool. Representa um estágio reversível e intermediário entre a esteatose e a cirrose e costuma ocorrer após anos de uma ingestão alcoólica excessiva, embora possa aparecer em alguns indivíduos no espaço de um ano dessa mesma ingestão. Isso porque o desenvolvimento do segundo estágio da hepatopatia alcoólica depende de alguns fatores como a propensão genética, disfunção imunológica e deficiências nutricionais. É importante citar que, embora precise de um padrão de consumo abusivo e crônico para se desenvolver, a hepatite alcoólica normalmente não ocorre em indivíduos com sinais de embriaguez, acometendo principalmente pessoas ativas e produtivas que provavelmente desenvolveram a tolerância ao álcool (BERTELLI; CONCI, 1997).

A causa principal para o desencadeamento da hepatite alcoólica é a destruição de organelas celulares dos hepatócitos originada pelo acetaldeído. Este é uma substância muito reativa e tóxica, que é capaz de se combinar com fosfolipídios, com radicais de aminoácidos e com grupos sulfidrílicos. Como consequência, afeta as membranas plasmáticas, despolimerizando as proteínas e alterando os antígenos de superfície, podendo, com isso, desencadear uma resposta autoimune contra as células hepáticas. Além disso, este metabólico pode interferir nos mecanismos normais de transporte intracelular através do bloqueio da formação dos microtúbulos e pode alterar a estrutura e função das mitocôndrias, afetando a respiração celular normal (Figura 14) (LIPSCOMB, 1994).

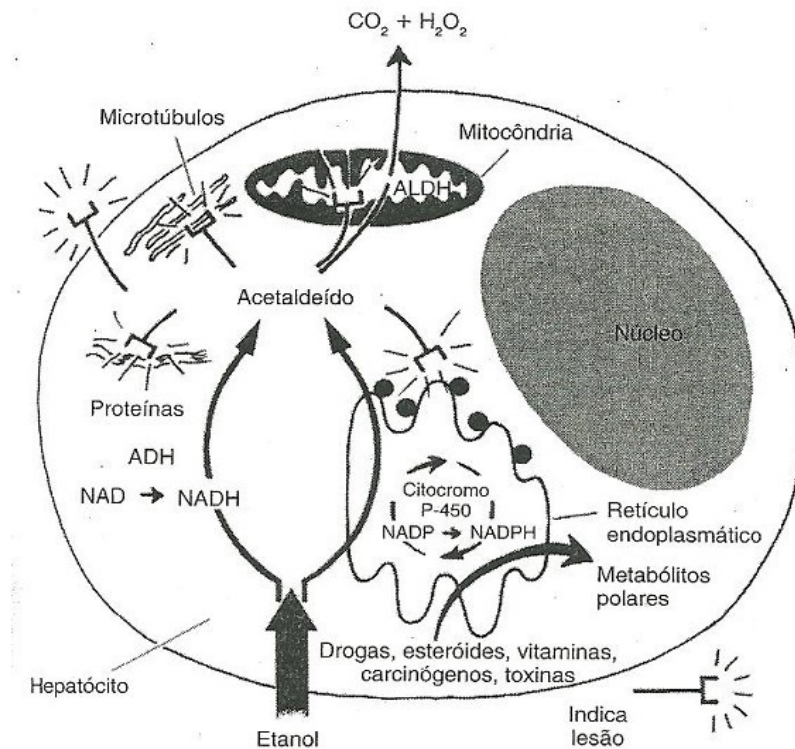


Figura 14: Esquema sobre diversos mecanismos de agressão causados pelo acetaldeído.
Fonte: LIPSCOMB, M. F., 1994.

Desta forma, a hepatite alcoólica consiste, histologicamente, em tumefação e necrose de hepatócitos dispersos, em reação neutrofílica no interior e ao redor de focos de necrose, e em vários pacientes, na presença de um material hialino localizado no citoplasma dos hepatócitos afetados, denominado corpúsculo de Mallory.

As áreas centrais do lóbulo clássico são as mais afetadas, no entanto ocorrem alterações em todo o lóbulo. A tumefação dos hepatócitos é resultante da concentração de

gordura e água, bem como proteínas que geralmente são exportadas, mas ficam retidas no tecido. Um aspecto característico, mas não diagnóstico de hepatite alcoólica é a presença dos corpúsculos de Mallory, que se apresentam como entrelaçados irregulares de material profundamente eosinofílico, muitas vezes localizado ao redor de um ponto de morte celular. Essas estruturas são derivadas de agregados de filamentos intermediários de pré-queratina, mas também contém outras proteínas de origem incerta. A necrose das células hepáticas induz uma resposta inflamatória na qual predominam neutrófilos, mas também participam linfócitos e macrófagos. De uma maneira geral, há a presença de fibrose nas áreas centrolobulares, juntamente com focos de morte celular, o que pode obstruir as veias centrais e originar hipertensão portal sem evidência de cirrose (Figura 15) (LIPSCOMB, 1994).

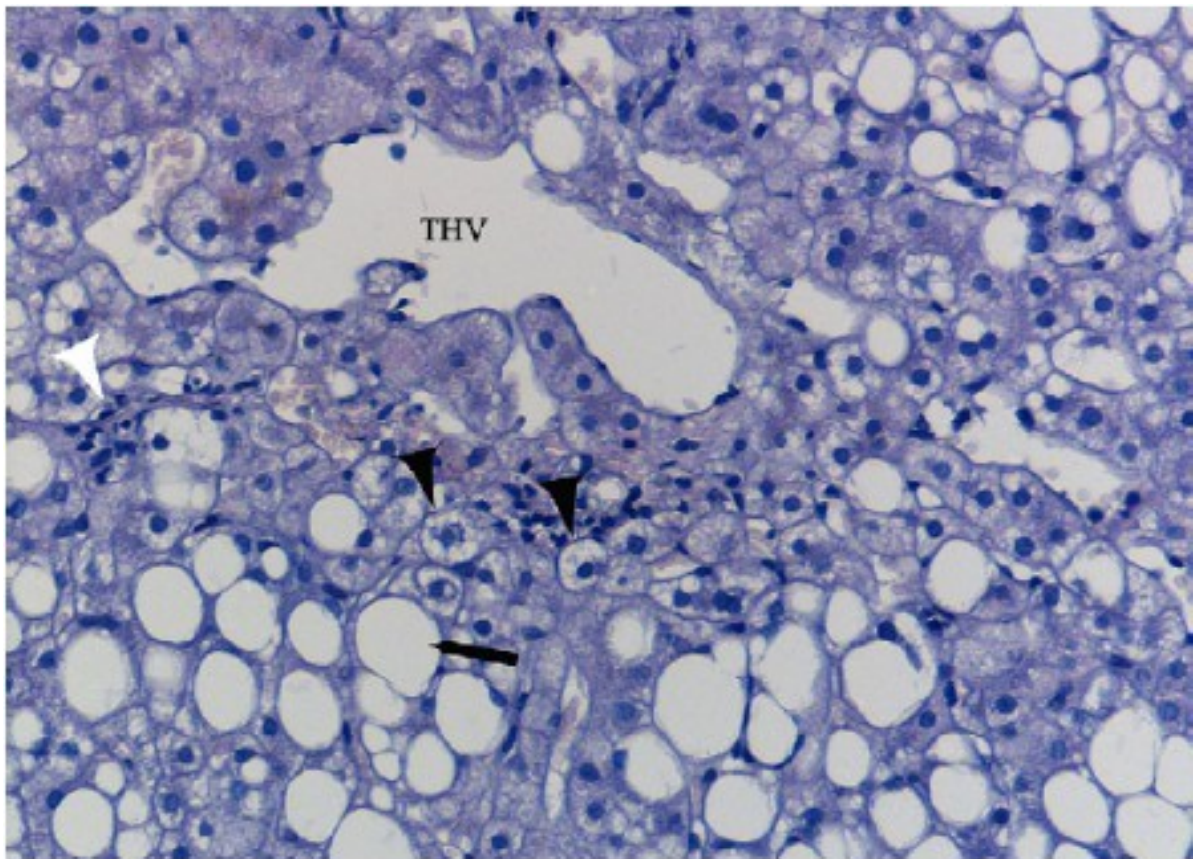


Figura 15: Corte histológico de fígado. Tecido em esteatohepatite: inflamação lobular (seta branca), esteatose macrovesicular (traço preto), hepatócitos com corpúsculos de Mallory (seta preta) e veia hepática terminal (THV). Coloração HE (200x).

Fonte: TINIAKOS, D. G., 2009

4.4.3 Cirrose alcoólica

A cirrose alcoólica é o estágio final e irreversível da hepatopatia alcoólica e de desenvolvimento progressivo. É nesse estágio que a fibrose se estabelece de maneira marcante, contando com a ativação significativa das células de Ito. Estas células, normalmente responsáveis pela secreção de colágeno nos espaços portais, vão ser transformadas, através de um mecanismo ainda não claramente entendido, em miofibroblastos. A partir daí, liberarão colágeno no subendotélio das veias centrais e nos espaços de Disse. Uma das possibilidades que englobam a ativação das células de Ito é a dispersão do acetaldeído para fora dos hepatócitos. Alternativamente, as citocinas liberadas por células inflamatórias recrutadas durante a hepatite alcoólica poderiam estimular a produção de colágeno, promovendo o processo de fibrose e, conseqüentemente, cirrose. Deve-se lembrar que a cirrose pode ser originada mesmo sem um processo inflamatório anterior, no entanto esses mecanismos ainda não estão estabelecidos (LIPSCOMB, 1994).

Na cirrose, então, o fígado apresenta-se inicialmente gorduroso e aumentado, com uma superfície lisa de coloração amarelo-acastanhada, que ao corte transversal revela um padrão micronodular de cirrose, isto é, com nódulos de 1 a 3 mm de diâmetro. À medida que a fibrose aumenta, o conteúdo de gordura diminui e o fígado torna-se mais castanho. Nos estágios posteriores há desenvolvimento de nódulos maiores, provavelmente em consequência da regeneração dos hepatócitos, e os nódulos podem variar em tamanho de até 1 cm de diâmetro. Dessa forma, as cicatrizes tornam-se ainda maiores e podem acabar produzindo uma cirrose macronodular, onde fígado é retraído e pesa menos que um fígado normal (LIPSCOMB, 1994).

Histologicamente, o estágio micronodular inicial é caracterizado por septos fibrosos, delgados, interconectando áreas portais às veias centrais. Assim, os lóbulos individuais podem ser encerrados ou subdivididos. A fibrose e a regeneração distorcem a arquitetura lobular normal. Com a evolução, a fibrose torna-se mais acentuada à custa do parênquima hepático. Os hepatócitos residuais ainda contêm alguma gordura, e ocasionalmente pode haver alterações de hepatite alcoólica. Os espaços portais e as veias centrais ficam ocultos nessas cicatrizes e frequentemente se agregam à medida que o parênquima em questão desaparece (Figura 16) (LIPSCOMB, 1994).

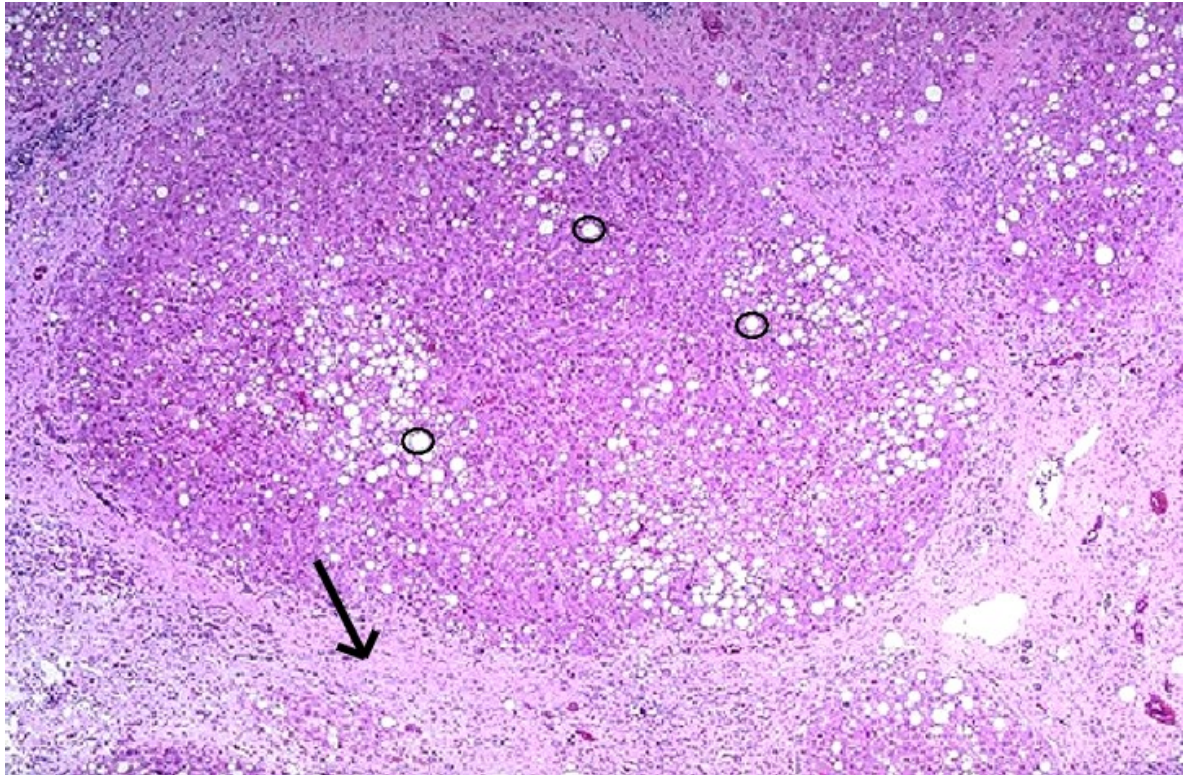


Figura 16: Corte histológico de fígado com cirrose micronodular. Percebe-se a presença de vacúolos de gorduras (círculos pretos) nos hepatócitos e abundância de tecido conjuntivo ao redor do parênquima hepático (indicado pela seta preta).

Fonte: Adaptado de ALMEIDA, A.G., 2005.

4.5 PRINCIPAIS INFLUÊNCIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA HEPATOPATIA ALCOÓLICA

O desenvolvimento da doença hepática alcoólica sofre influencia de dois fatores principais além do etanol: fatores nutricionais e fatores genéticos. A dieta de indivíduos alcoolistas é normalmente afetada pelo álcool, de maneira que estes apresentam desnutrição, seja esta leve ou severa. A desnutrição dos alcoolistas pode ser devida a uma dieta pobre em nutrientes essenciais, ou pela interferência do álcool em excesso na correta absorção, digestão e uso dos nutrientes ingeridos pelo corpo. Dessa forma, os consumidores de bebidas alcoólicas frequentemente apresentam deficiências em proteínas e vitaminas que, em pequenas quantidades, podem induzir o desenvolvimento de doenças ou complicações relacionadas ao álcool (LIEBER, 2003). Os fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento de patologias relacionadas ao álcool não estão esclarecidos, mas acredita-se que, segundo resultados experimentais, essa predisposição esteja ligada ao sexo. Isto é, indivíduos do sexo

feminino são mais facilmente acometidos por essas patologias que os do sexo masculino (BERTELLI; CONCI, 1997).

4.6 EVOLUÇÃO CLÍNICA DA CIRROSE

Há uma ampla variação de manifestações clínicas da hepatopatia alcoólica, a qual inclui sintomas característicos, mas inespecíficos, como icterícia³⁸, fadiga, náuseas, vômitos, mal estar, anorexia, dor abdominal, hepatomegalia, distensão abdominal, hemorragia intestinal, entre outras; e sinais mais específicos da cirrose, como a hipertensão porta, encefalopatia hepática e ascite, por exemplo.

Os aspectos clínicos da cirrose hepática derivam das alterações morfológicas que ocorrem no fígado e frequentemente refletem a severidade do dano hepático. A hepatomegalia não é comum na cirrose, mas sim em estágios mais iniciais da hepatopatia alcoólica, particularmente na esteatose hepática. Geralmente numa fase terminal, a clínica reflete uma insuficiência hepática e uma hipertensão portal grave, devido ao processo exacerbado e disseminado de fibrose por todo o órgão (NUNES; MOREIRA, 2007). É importante ressaltar que algumas alterações clínicas que se pode encontrar num doente com cirrose também estão relacionadas com sua etiologia. Por exemplo, no alcoolismo, é frequente encontrar-se achados devido ao efeito tóxico direto do álcool como a hipertrofia parotídea (o etanol no esôfago provoca um reflexo que estimula a secreção de saliva) e as contraturas de Dupuytren (dedos em garra por fibrose da fáscia palmar), alterações que não estão especificamente relacionadas com a cirrose (NUNES; MOREIRA, 2007).

A insuficiência hepática é bastante comum na cirrose, mas pode não estar presente em alguns casos. Muitos doentes podem viver anos com cirrose, sem a clínica de insuficiência hepática, no entanto apresentarão sintomas inespecíficos. Os sintomas/sinais dependentes principalmente da perda de massa hepatocelular funcionante e, não da hipertensão portal, incluem icterícia, hipercolesterolemia, desnutrição, desregulação do metabolismo glicídico, edemas (por menor síntese de proteínas plasmáticas, nomeadamente da albumina, com diminuição da pressão oncótica do plasma e extravasamento de fluido para os tecidos), coagulopatias e maior tendência hemorrágica (por menor síntese de fatores de coagulação) e uma variedade de anormalidades metabólicas. No homem, por exemplo, a diminuição da deuração plasmática de androstenediona e de outros hormônios leva a um aumento da

³⁸ A icterícia ocorre quando há um aumento da bilirrubina plasmática, de maneira que o indivíduo icterico adquire um tom de pele e olhos amarelados.

formação periférica de estrogênios que, por sua vez, provocam impotência, ginecomastia (aumento do tamanho das glândulas mamárias), angiomas aracniforme (dilatação dos vasos cutâneos), atrofia testicular e eritema palmar. Na mulher, diminuição da libido, sinais de virilização e irregularidades menstruais são também muito comuns (NUNES; MOREIRA, 2007).

Outros sinais marcantes da cirrose alcoólica são a ascite e a encefalopatia hepática. A ascite representa um acúmulo de líquido em excesso na cavidade peritoneal e pode traduzir-se clinicamente pelo aumento do perímetro abdominal. A patogenia da ascite é complexa, mas o aumento da pressão do sistema porta e o comprometimento do fluxo linfático pela fibrose hepática, aumentando a pressão hidrostática na circulação esplâncica³⁹, e a hipoalbuminemia, diminuindo a pressão oncótica, são os fatores principais que contribuem para o extravasamento de líquido para a cavidade peritoneal. A encefalopatia hepática, por sua vez, é uma síndrome neuropsiquiátrica caracterizada por distúrbios comportamentais e alterações neurológicas que pode eventualmente terminar em coma. Deve-se à passagem de substâncias tóxicas, que normalmente são metabolizadas a nível hepático, da barreira hepática e, devido à insuficiência hepática, chegam à circulação sistêmica e exercem os seus efeitos a nível do sistema nervoso central (NUNES; MOREIRA, 2007).

Uma previsão em longo prazo para pacientes com cirrose é impraticável. Vários relatos indicam que a doença pode ser interrompida se o paciente se abster do álcool. A taxa de sobrevivência em cinco anos aproxima-se de 90% nos que se tornam abstêmios sem icterícia ou ascite, mas diminui para 50 a 60% naqueles que continuam a beber. As causas da morte são predominantemente: insuficiência hepática, infecção intercorrente (à qual os alcoolistas são propensos), hemorragia gastrointestinal, síndrome hepatorenal, ou em 3 a 6% dos casos, o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Um esquema representado na figura 17 resume os principais achados clínicos em pacientes com cirrose alcoólica (LIPSCOMB, 1994).

³⁹ Circulação esplâncica é a circulação de sangue entre o intestino, fígado, baço e pâncreas.

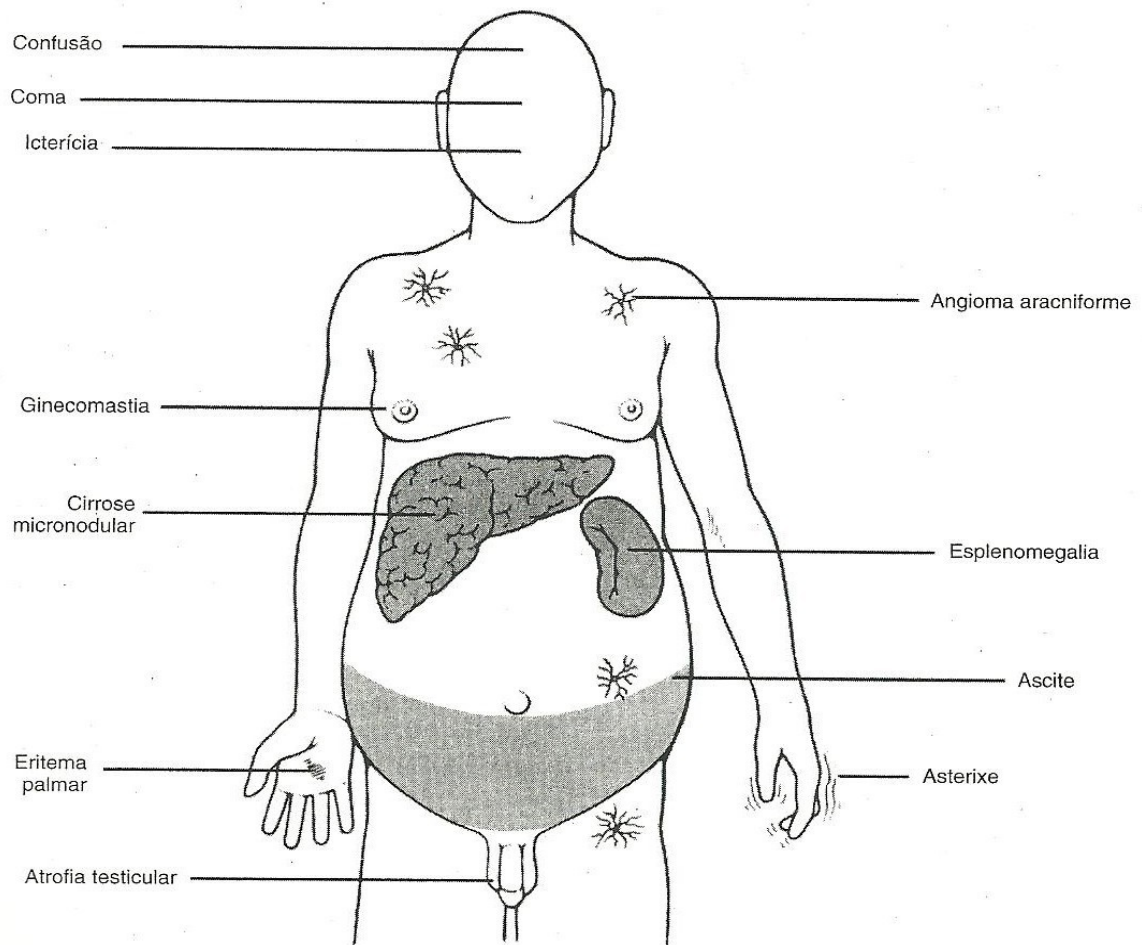


Figura 17: Características clínicas associadas à cirrose hepática alcoólica.
Fonte: LIPSCOMB, M. F., 1994.

5 CONCLUSÃO

De acordo com os dados apresentados durante esse trabalho, pode-se perceber que os danos ao tecido hepático são principalmente causados quando um padrão de consumo abusivo é seguido de maneira prolongada, particularmente em alcoolistas. Nesse caso, as vias de metabolismo do etanol geram quantidades elevadas de produtos tóxicos, como acetaldeído e espécies reativas de oxigênio (EROs), provocam estresse oxidativo, acarretando lesões celulares, e interferem no metabolismo normal de lipídios, além de outras consequências.

Assim, em longo prazo, desenvolve-se a hepatopatia alcoólica, que é iniciada pela esteatose alcoólica. Esta é caracterizada pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos e pode ser completamente reversível caso o indivíduo pare de beber. No entanto, com a presença permanente do etanol no fígado em esteatose, o segundo estágio da hepatopatia alcoólica pode ser iniciado. Isto é, com grande morte celular, há uma mobilização da resposta imunológica para o tecido hepático e, também, há a formação de um tecido cicatricial, que visa repor a massa celular perdida. Quando há uma formação excessiva de tecido cicatricial, então, a estrutura do fígado normal é destruída, resultando na cirrose alcoólica, que é uma patologia irreversível caracterizada pela perda de várias funções hepáticas.

Além do grande potencial de conferir danos ao fígado, o álcool é uma substância que interage com o SNC, interferindo no comportamento dos indivíduos que o consomem, o que consequentemente tem implicações na relação destes com outros indivíduos. A dificuldade de obtenção de um emprego estável e a ocorrência de conflitos familiares são exemplos de problemas frequentemente enfrentados por alcoolistas em decorrência da alteração comportamental à qual estão submetidos. É importante considerar, ainda, o significativo papel da ingestão de álcool em interações sociais, sendo o consumo de álcool incentivado principalmente por pessoas próximas e por propagandas exibidas pela mídia. Esse estímulo ao consumo, no entanto, desconsidera muitas vezes os malefícios que podem ser trazidos.

Dessa forma, nota-se que o consumo abusivo de bebidas alcoólicas pode trazer consequências negativas para a saúde do indivíduo consumidor e prejuízos nas relações e interações que este estabelece com o meio social. Dessa forma, entidades e instituições públicas devem se mobilizar com o intuito de intervir no conteúdo de propagandas de bebidas alcoólicas, informando a população acerca dos riscos e efeitos que o consumo de etanol pode provocar.

REFERÊNCIAS

- AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. Metabolismo energético(I): respiração celular e fermentação. In: AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. **Biologia das células: origem da vida, citologia e histologia, reprodução e desenvolvimento**. v. 1 São Paulo: Editora Moderna, 2004. P. 216-220
- ANDRADE, A. G.; OLIVEIRA, L. G. Principais consequências em longo prazo relacionadas ao consumo moderado de álcool. In: ANDRADE, A. G.; ANTHONY, J. C.; SILVEIRA, C. M. **Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual**. Barueri, SP: Minha Editora, 2009. p. 37-66.
- BERTELLI, M. S.; CONCI, F. M. Hepatopatias Alcoólicas In: BERTELLI, M. S. ; CONCI, F. M. (Org.). **Álcool e fígado**. Caxias do Sul: EDUCS, 1997. p.55-137.
- CARLINI, E. A. et al. **II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil** : estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país : 2005 - São Paulo : CEBRID - Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2006.
- FRIEDMAN, S. L.; SCHIANO, T. D. Cirrose e suas sequelas In: AUSIELLO, D. ; GOLDMAN, L. **Cecil – Tratado de Medicina Interna**. 22^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1084-1093.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. Sistema Digestivo: Glândulas Digestivas. In: GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia em cores**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 429-442.
- GONÇALVES, L. I. B. **Alcoolismo e Cirrose Hepática**. 2009. 173 f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina)- Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2009.
- HECKMANN, W. ; SILVEIRA, C. M. Dependência do álcool: aspectos clínicos e diagnósticos. In: ANDRADE, A. G.; ANTHONY, J. C.; SILVEIRA, C. M. **Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual**. Barueri, SP: Minha Editora, 2009. p. 67-87.
- JORDÃO Jr, A. A.; CHIARELLO, P. G.; BERNARDES, M. S. M.; VANNUCCHI, H. **Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutatona reduzida e da vitamina E**. Ribeirão Preto, 1998. Disponível em:
<http://www.fmrp.usp.br/revista/1998/vol31n3/peroxidacao_lipidica.pdf> Acesso em: 21 de novembro de 2011.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Órgãos associados ao trato digestivo. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004. p. 324-337.
- KIERSZENBAUM, A. L. Glândulas digestórias. In: KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e Biologia Celular: Uma introdução à Patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p.475-503.

LIEBER, C. S. Aetiology and pathogenesis of alcoholic liver disease. **Baillière's Clinical Gastroenterology**. v. 7, n. 3, p. 581-608, set. 1993.

LIEBER, C. S. Relationships between nutrition, alcohol use and liver disease. **Alcohol Research & Health**. v.27, n.3, p.220-231, jan./dez. 2003.

LINO, T. A. L. R. **Alcoolismo – da causa à doença**. Lisboa, 2006. Disponível em: <<http://www.psicologia.com.pt/artigos/textos/TL0054.pdf>>. Acesso em 21 de novembro de 2011

LIPSCOMB, M. F. Fígado e trato biliar. In: KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L. **Patologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 441-447.

LULLMANN-RAUCH, R. Glândulas anexas do sistema digestivo. In: LULLMANN-RAUCH, R. **Histologia: Entenda – Aprenda – Consulte**. Rio de Janeiro : Editora Guanabara Koogan, 2006. p. 210- 217.

MAHER, J. J. Desordens hereditárias, infiltrativas e metabólicas envolvendo o fígado. In: AUSIELLO, D. ; GOLDMAN, L. **Cecil – Tratado de Medicina Interna**. 22^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1077-1080.

NENO, E. C. C.; ALENCAR, G. A. **A influência de propagandas comerciais de bebidas alcoólicas no consumo desta droga lícita por adolescentes entre 15 e 17 anos**. Belém, 2002. Disponível em: <http://www.nead.unama.br/site/bibdigital/monografias/INFLUENCIA_PROPAGANDAS_COMERCIAIS_BEBIDAS_ALCOOLICAS.PDF>. Acesso em: 21 de novembro de 2011.

NUNES, P. P.; MOREIRA A. L. **Fisiologia hepática**. Porto, 2007. Disponível em: <<http://www.unirio.br/farmacologia/aulas%20fisiologia/5.%20digestivo/fisiologia%20hepatica-apostila.pdf>>. Acesso em: 21 de novembro de 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Global status report on alcohol**. Geneva: WHO, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Global status report on alcohol and health**. Geneva: WHO, 2011.

PAVIANI, M. S. O processo de desenvolvimento da doença hepática alcoólica In: BERTELLI, M. S. ; CONCI, F. M. (Org.). **Álcool e fígado**. Caxias do Sul: EDUCS, 1997. p.15-52.

PIVETTA, L. A. **Efeitos tóxicos do etanol e sua relação com o estresse oxidativo**. 2005. 143 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Bioquímica Toxicológica)- Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2005.

SANTOS, C. A. P. **Álcool gel: a revolução**. Na versão do limpar garante mais segurança no uso com a mesma eficiência. São Paulo, 2002. Disponível em: <http://www.freedom.inf.br/artigos_tecnicos/20020409/89_90.asp>. Acesso em : 3 de maio de 2011.

SCIVOLETTO, S. et al. Etanol. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 389-391.

STEVENS, A.; LOWE, J. Sistema Hepatobiliar. In: STEVENS, A.; LOWE, J. **Histologia Humana**. São Paulo: Editora Manole, 2001. p. 215-226.

TINIAKOS, D. G. **Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients**. Atenas, 2009.

VAISSMAN, M. (Coord.). **Alcoolismo no trabalho** – Coleção Loucura XXI. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, Garamond, 2004.

YOUNG, B.; LOWE, J. S.; STEVENS, A.; HEATH, J. W. Fígado e Pâncreas. In: YOUNG, B.; LOWE, J. S.; STEVENS, A.; HEATH, J. W. **Histologia Funcional: Texto e Atlas em cores**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 288-298.