

Maria Sofia Correia Ribeiro da Cruz Bucho

Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Maria Sofia Correia Ribeiro da Cruz Bucho

Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Maria Sofia Correia Ribeiro da Cruz Bucho

Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Maria Sofia Correia Ribeiro da Cruz Bucho

Sumário

O alcoolismo é um problema de saúde pública de escala mundial. A doença hepática alcoólica é uma consequência primária do uso excessivo e prolongado do álcool, sendo um problema de saúde pública em Portugal, uma vez que o álcool é a droga de abuso mais comum do país.

Esta revisão de literatura aborda a fisiopatologia da doença hepática alcoólica, incluindo a hepatotoxicidade do etanol sobre o fígado, o espectro da doença hepática alcoólica e as suas principais manifestações.

A fisiopatologia da doença hepática alcoólica envolve as consequências do metabolismo do álcool e mecanismos secundários, tais como o *stress* oxidativo, a depleção da glutatona, a produção de endotoxinas, citocinas e reguladores imunológicos.

O desenvolvimento da doença hepática alcoólica é um processo multifatorial e de várias etapas, que compreende muitos fatores de risco e o seu espectro inclui: esteatose, hepatite alcoólica, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Cada uma destas condições patológicas produz uma diversidade de manifestações clínicas muito importantes, podendo algumas ser fatais.

Abstract

Alcoholism is a world scale health problem. Alcoholic liver disease is a primary consequence of prolonged and excessive use of alcohol being a public health problem in Portugal, since alcohol is the most common drug of abuse in the country.

This literature review discusses the pathophysiology of alcoholic liver disease, including the hepatotoxicity of ethanol on the liver, the spectrum of alcoholic liver disease and its main manifestations.

The pathophysiology of alcoholic liver disease involves the consequences of the metabolism of alcohol and secondary mechanisms such as oxidative *stress*, depletion of glutathione, production of endotoxins, cytokines and immune regulators.

The development of alcoholic liver disease is a multifactorial and multistep process that includes many risk factors and its spectrum includes: simple steatosis, alcoholic hepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.

Each one of this pathological conditions produces a variety of clinical manifestations very importante, some may be fatal.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Fátima Guedes, minha orientadora, pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade e generosidade reveladas, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes, feitas durante a orientação.

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa e a todos os profissionais que a constituem pela formação que me proporcionaram.

Agradeço à minha família, em particular, aos meus pais por todo o apoio incondicional ao longo da minha carreira académica e pela sensatez com que sempre me aconselharam.

Agradeço aos meus amigos pelo incentivo e companheirismo demonstrados ao longo do meu percurso académico.

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice de figuras.....	v
Lista de abreviaturas.....	vii
1-Introdução.....	1
2- A doença hepática alcoólica.....	3
2.1- Considerações gerais.....	3
2.2- Hepatotoxicidade do etanol	4
2.3 - Espectro da doença hepática alcoólica.....	18
2.3.1- Esteatose hepática.....	19
2.3.2- Hepatite alcoólica.....	21
2.3.3- Fibrose hepática.....	24
2.3.4 - Cirrose hepática.....	27
2.3.5- Carcinoma hepatocelular.....	34
3- Considerações finais.....	39
4- Bibliografia.....	40

Índice de figuras

Figura 1- Metabolismo hepático do etanol.....4

Figura 2- Reação de oxidação do etanol pela ADH.....5

Figura 3- Classificação dos genes da enzima álcool desidrogenase.....5

Figura 4- Reação da oxidação do etanol pelo MEOS.....8

Figura 5- Reação da metabolização do álcool pela catalase.....8

Figura 6- Oxidação do acetaldeído pela ALDH.....9

Figura 7- Conversão do acetato a acetil-Coenzima A.....10

Figura 8- Função das citocinas envolvidas na doença hepática alcoólica.....12

Figura 9- Ativação da célula de Kupffer.....13

Figura 10- Ativação do NFkb pelo TNF- α14

Figura 11- Ativação das células estreladas hepáticas.....15

Figura 12- Diversos mecanismos da hepatotoxicidade do etanol no fígado.....17

Figura 13- Fatores de risco da doença hepática alcoólica.....18

Figura 14- Alterações morfológicas e histológicas da esteatose.....20

Figura 15- Inter-relações entre as manifestações da doença hepática alcoólica.....20

Figura 16- Mecanismos pelos quais o etanol causa inflamação na doença hepática alcoólica22

Figura 17- Alterações histológicas da hepatite alcoólica.....23

Figura 18- Vias de ativação das células hepáticas estreladas após lesão hepática.....25

Figura 19- Lóbulo hepático.....26

Figura 20 - Cirrose micronodular e macronodular.....	28
Figura 21 - Circulação portal: A: sistema de portal normal. B: fígado cirrótico: formação de varizes e esplenomegalia.....	30
Figura 22 - Ascite.....	30
Figura 23 - Líquido acumulado na cavidade peritoneal.....	31
Figura 24 - Mecanismos de ascite na cirrose hepática.....	32
Figura 25 - Fisiopatologia da SHR.....	33
Figura 26 - Hepatocarcinogénese.....	35
Figura 27 - Carcinoma hepatocelular difuso num fígado cirrótico.....	36
Figura 28 - Carcinoma hepatocelular unifocal num fígado cirrótico.....	37
Figura 29 - Carcinoma hepatocelular multifocal.....	37
Figura 30 - Carcinoma hepatocelular infiltrante.....	37

Lista de Abreviaturas

ADH- Álcool Desidrogenase

ALDH- Acetaldeído Desidrogenase

ATP- Adenosina Trifosfato

CHC- Carcinoma Hepatocelular

CYP2E1- Citocromo P450 2E1

DHA- Doença Hepática Alcoólica

GSH- Glutathiona

HSCs- Células Estreladas Hepáticas

IL- Interleucina

LBP- Proteína de Ligação a Lipopolissacarídeos

LPS- Lipopolissacarídeos

MEOS- Sistema Microssomal de Oxidação do Etanol

MMPS- Metaloproteínases

NAD- Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

NADH- Dinucleótido *de* Nicotinamida e Adenina na forma reduzida

NADP- Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina Fosfato

NADPH- Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina Fosfato na forma reduzida

NFκB - Factor Nuclear Kappa B

OMS- Organização Mundial de Saúde

ROS- Espécies Reativas de Oxigénio

SHR- Síndrome Hepato-Renal

TGF-β- Fator de Transformação de Crescimento Beta

TIMPs- Inibidores Tissulares de Metaloproteínases

TLR4- Recetor Toll do Tipo 4

TNF-α- Fator de Necrose Tumoral Alfa

1-Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 2 bilhões de pessoas de todo o mundo consomem bebidas alcoólicas, e que 76,3 milhões apresentam doenças associadas ao consumo de álcool, visto que este constitui uma das drogas mais acessíveis e com mais consumo impróprio de todas as drogas de abuso (World Health Organization, 2011).

Segundo dados apurados pela OMS o consumo excessivo e descontrolado de álcool é responsável pela morte de 2,5 milhões de pessoas por ano, um número mais elevado do que as mortes causadas pelo vírus da imunodeficiência humana, sendo um fator causal em 60 tipos de patologias (World Health Organization, 2011).

O uso prejudicial do álcool é uma ameaça particularmente grave para os homens, sendo o principal fator de risco de morte em homens com idades compreendidas entre 15-59 anos, principalmente devido a lesões, violência e doenças cardiovasculares e, ainda, globalmente, 6,2% de todas as mortes de homens são atribuíveis ao álcool, em comparação a 1,1% das mortes femininas (World Health Organization, 2011).

O relatório da OMS, mais recente, sobre o consumo alcoólico (World Health Organization, 2011) revela o padrão Europeu relativamente ao consumo de álcool: "*Os adultos na Europa consomem três bebidas alcoólicas por dia*", o que equivale a 12,5 litros de álcool puro por ano, ou seja 27 gramas por dia.

Numa lista de 34 países da Europa, Portugal surge no nono lugar no que se refere à média anual de consumo de álcool puro *per capita*, com 13,43 litros (World Health Organization, 2011).

Neste contexto, dentro das várias patologias associadas ao consumo excessivo e crónico do álcool, uma das doenças mais relevante é a doença hepática alcoólica (DHA), que é considerada uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo (Seth *et al.*, 2011).

A elaboração deste trabalho surge no sentido de dar cumprimento a uma exigência curricular para a finalização do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, tratando-se de uma revisão bibliográfica sobre o tema “Doença hepática Alcoólica”, em que a metodologia utilizada foi de cariz teórico, tendo por base publicações científicas na área do tema proposto.

Porém, para além disso, atendendo ao crescente consumo de álcool em todo o mundo, particularmente em Portugal, assim como o aumento das suas consequências na saúde pública, esta monografia pretende atingir uma maior e melhor qualificação profissional, entendendo-se que o farmacêutico deve assumir um papel preponderante no que diz respeito à orientação do doente, nomeadamente a nível da prevenção, assim como do tratamento da doença hepática alcoólica.

2- A doença hepática alcoólica

2.1-Considerações gerais

A doença hepática mais frequente em Portugal, que causa maior morbidade e mortalidade, é a doença hepática alcoólica. Dois terços dos doentes com doença hepática apresentam como causa o álcool (Mello *et al.*, 2011).

A considerar que o álcool representa a droga de abuso mais consumida no país, a doença hepática alcoólica traduz-se num grave problema no contexto da saúde pública portuguesa (Mello *et al.*, 2011).

A doença hepática alcoólica é a lesão do fígado que diz respeito a uma variedade de alterações hepáticas que surgem após anos de consumo excessivo de álcool (Lieber, 2000).

Trata-se de uma doença multifactorial, complexa e representa um espectro de doenças e alterações morfológicas que variam desde a esteatose, à inflamação e necrose hepática (hepatite alcoólica) à fibrose progressiva e cirrose. Além disso, o consumo excessivo de álcool favorece a progressão de outras patologias hepáticas, tais como a hepatite pelo vírus C, a hepatite pelo vírus B e o carcinoma hepatocelular (CHC) (Lieber, 2000).

A progressão da doença hepática alcoólica implica vários mecanismos decorrentes da hepatotoxicidade do etanol no fígado, além de outros fatores, entre eles a dose, a duração e tipo de consumo de álcool, sexo, etnia e ainda a obesidade, desnutrição, infeção concomitante com hepatite viral B e C e, ainda, fatores genéticos (Gao e Bataller, 2011; O'Shea *et al.*, 2010).

No que concerne à quantidade do consumo de álcool, é de referir que em alguns alcoólicos pesados (geralmente definidos como homens que habitualmente consomem mais de 80 g de etanol por dia ou mulheres que bebem regularmente mais de 20 g de etanol por dia, durante 10 anos), verifica-se que há o desenvolvimento de vários estádios da doença hepática alcoólica (Diehl, 2002).

2.2 Hepatotoxicidade do etanol

O fígado é o maior órgão interno do corpo, sendo responsável por várias funções como: metabolização de substâncias, síntese de proteínas, detoxificação, secreção biliar, entre outras. Tais funções são vitais e a preservação destas é indispensável à sobrevivência do ser humano (Seeley *et al.*, 2005).

Neste contexto, o fígado metaboliza aproximadamente 90% do álcool ingerido, envolvendo vias metabólicas: oxidativa e não oxidativa (Laposata e Lange, 1986).

A via oxidativa é a que desempenha o papel mais importante no metabolismo do álcool, em que este é metabolizado nos hepatócitos, sobretudo por dois sistemas: pela enzima álcool desidrogenase (ADH) e pelo sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS), sendo que cada um destes sistemas metabólicos causa alterações metabólicas e tóxicas específicas levando à produção de acetaldeído como demonstrado na figura 1 (Caballería,2003; Lieber, 1997).

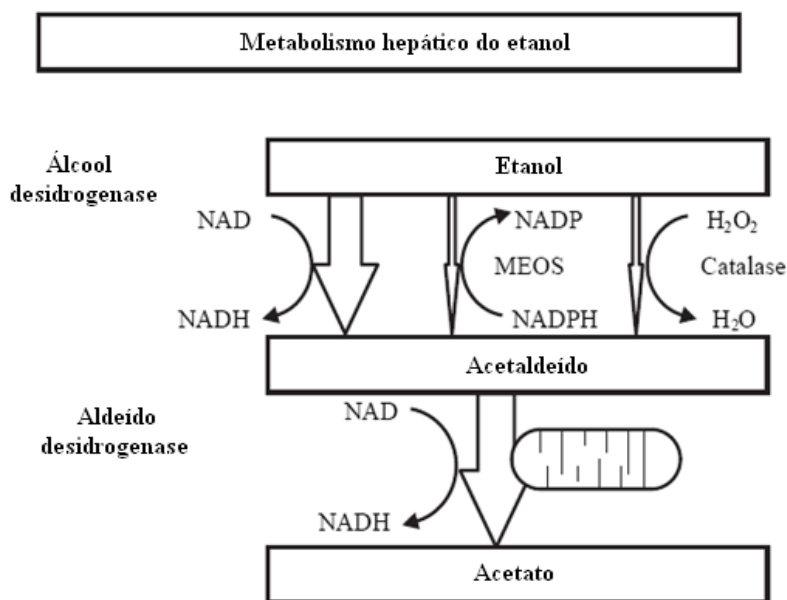


Figura 1 – Metabolismo hepático do etanol (Adaptado de Caballería,2003).

A álcool desidrogenase é a principal enzima que oxida o álcool a acetaldeído, envolvendo os cofatores dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD) e dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida (NADH) (Cabellería, 2003). A reação é esquematizada na figura 2:

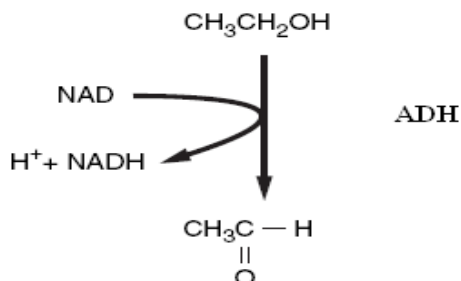


Figura 2 – Reação de oxidação do etanol pela ADH (Adaptado Gramenzi *et al.*, 2006).

A ADH é uma metaloenzima dimérica que se encontra no citoplasma celular e é codificada por sete genes localizados no cromossoma 4. Esta enzima exibe vários polimorfismos genéticos, existindo em humanos aproximadamente 20 isoenzimas que possuem diferenças a nível estrutural e funcional, em termos de propriedades cinéticas e de distribuição no organismo, dividindo-se em cinco classes, conforme apresentado na figura 3 (Rebello e Carvalho, 2008). Os polimorfismos genéticos da ADH concedem uma maior suscetibilidade individual ao alcoolismo e à sua toxicidade e, conseqüentemente à doença hepática alcoólica (Cabellería, 2003).

Classe	Gene	Alelo
I	ADH1 ADH2	ADH1A*1;
		ADH1B*1;
	ADH3	ADH1B*2;
		ADH1B*3;
		ADH1C*1;
		ADH1C*2;
II	ADH4	ADH4
III	ADH5	ADH5
IV	ADH7	ADH7
V	ADH6	ADH6

Figura 3- Classificação dos genes da enzima álcool desidrogenase (Rebello e Carvalho, 2008).

Das várias isoenzimas da ADH, as mais importantes, envolvidas no metabolismo do álcool, são as pertencentes às classes I,II,IV. A classe I de isoenzimas, encontrada no fígado, localiza-se em três *loci* de genes: ADH1, ADH2, ADH3 os quais originam as subunidades α , β e γ , respetivamente. A classe II comporta o gene ADH4, estando presente no fígado e a classe IV o gene ADH7, que é encontrada no estômago (Caballería, 2003).

Contudo, os polimorfismos apenas ocorrem nos genes pertencentes à classe I, ADH2 e ADH3, que possuem diferentes alelos. Os alelos ADH2*1, ADH2*2 e ADH2*3 possuem subunidades β_1, β_2 e β_3 respetivamente e os alelos ADH3*1 e ADH3*2 possuem as subunidades γ_1 e γ_2 , respetivamente. Neste sentido, as isoenzimas de subunidade β_2 e γ_1 codificadas pelos alelos ADH2*2 e ADH3*1, respetivamente, diferem na capacidade de oxidação do etanol e apresentam uma maior atividade enzimática, oxidando o etanol de forma rápida, originando níveis elevados de acetaldeído (Matsuo *et al.*, 2006).

Assim, indivíduos portadores do alelo ADH2*2 encontram-se mais sujeitos a apresentar reações adversas ao consumo de etanol, o que em última análise, reduz a probabilidade dos indivíduos se tornarem alcoólicos e desenvolverem doenças consequentes (Matsuo *et al.*, 2006).

Neste contexto, um aspeto a considerar é o que se refere às diferenças da suscetibilidade por parte das diferentes etnias relativamente à toxicidade do álcool e à doença hepática alcoólica. Esta diferença entre as populações é particularmente devida ao gene ADH2, em que o alelo ADH2*1 é comumente expresso em caucasianos e afro-americanos e o alelo ADH2*2 predomina entre japoneses e chineses (Caballería, 2003).

Consequentemente, este polimorfismo é responsável por uma conversão rápida do etanol a acetaldeído em 90% da população asiática e cerca de 50% desta, denuncia uma resposta desagradável ao álcool, visto que níveis altos de acetaldeído originam a manifestação de sinais como: rubor, taquicardia, dor de cabeça, náuseas, entre outros (Caballería, 2003).

Por outro lado, a ADH encontrada no estômago (ADH7), é de extrema importância, uma vez que em comparação com a ADH hepática, apresenta uma menor afinidade mas uma maior capacidade de oxidação do etanol. Ainda, esta ADH7 pode limitar a

biodisponibilidade do etanol, dependendo da forma como este é ingerido, de modo que, no consumo de elevadas quantidades de etanol em curtos períodos de tempo, origina-se uma elevada concentração desta molécula no estômago (Matsuo *et al.*, 2006).

É, ainda, de referir que o aumento do consumo de álcool inibe, por si só, a atividade da ADH. A sua atividade vê-se também reduzida durante o jejum, o que explica o facto de o etanol ser mais tóxico quando consumido com o estômago vazio, concluindo-se que a presença de alimentos no estômago não só diminui a velocidade de absorção de etanol como também aumenta a atividade da ADH7 gástrica (Matsuo *et al.*, 2006).

Outro aspeto a ter em conta é o que concerne ao género, a ADH7 gástrica tem a sua atividade diminuída nas mulheres, em comparação com os homens, constituindo um fator de suscetibilidade individual à DHA. Tradicionalmente, as mulheres bebem menos do que os homens, mas para uma determinada quantidade de álcool consumida, os níveis de sangue são mais elevados em mulheres do que em homens principalmente devido a duas razões farmacocinéticas (Lieber , 1995).

Uma razão é que as mulheres apresentam maior proporção de gordura corporal, logo menor quantidade de água e conseqüentemente menor volume de distribuição; e a outra razão é traduzida pelo facto das mulheres exibirem menor capacidade de metabolização da enzima álcool desidrogenase gástrica, o que leva ao aumento da absorção do etanol e dos seus níveis sanguíneos (Mello *et al.*,2001).

Além disso, outro fator a referir é o atraso no esvaziamento gástrico durante a fase lútea do ciclo menstrual das mulheres, que faz com que haja uma maior absorção do etanol sem que ocorra uma prévia metabolização (Lieber, 1995).

Cabe ressaltar que, quando se atingem elevados níveis de etanol na corrente sanguínea, a oxidação do etanol passa a ser efetuada pelo sistema microsomal de oxidação do etanol, localizado no reticulo endoplasmático. Este sistema inclui algumas enzimas envolvidas na metabolização geral de substâncias como, por exemplo, o Citocromo P-450 e sob condições de ingestão crónica e/ou excessiva de álcool (quando a concentração é superior a 10mM (50 mg/dl)), a metabolização do álcool origina Citocromo P-450 2E1, uma variante do citocromo P-450 induzida pelo etanol (Gramenzi *et al.*, 2006; Suddendorf, 1989).

A reação da oxidação do etanol pelo MEOS envolve o cofator NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) e oxigénio, e tem a seguinte representação (figura 4):

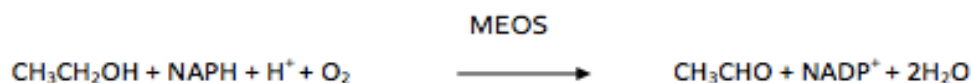


Figura 4- Reação da oxidação do etanol pelo MEOS (Adaptado de Suddendorf, 1989).

A indução do citocromo P-450E1 origina desequilíbrios metabólicos importantes, produzindo espécies reativas de oxigénio (ROS), como por exemplo, peróxido e superóxido de hidrogénio, causando lesão tecidual do órgão. As espécies reativas de oxigénio são responsáveis pela ativação de fatores de transcrição redox-sensíveis, como o fator nuclear kappa B (NFkB), promovendo um perfil pró-inflamatório (Lieber 1997; Gramenzi *et al.*, 2006).

Assim, o *stress* oxidativo é sem dúvida uma força motriz na doença hepática alcoólica, pois dá início à peroxidação lipídica que danifica diretamente o plasma e as membranas intracelulares e induz a produção de grupos aldeídos reativos com potentes propriedades pró-inflamatórias e pró-fibróticas (Stewart *et al.*, 2004).

Por fim, o metabolismo do etanol pode ainda ser mediado pela catalase, uma enzima peroxissomal. De acordo com Seth e os seus colaboradores (2011) este processo ainda não foi devidamente esclarecido e tem por base a pequena produção do peróxido de hidrogénio, um pré-requisito para oxidação do etanol por esta via. Assim, no processo oxidativo do etanol via catalase, ocorre, inicialmente, a oxidação do NADPH através da NADPH-oxidase, com a formação da água oxigenada, a qual, sob a influência da catalase, promove a oxidação do etanol (Júnior, 1998). A reação é esquematizada da seguinte forma (figura 5) :

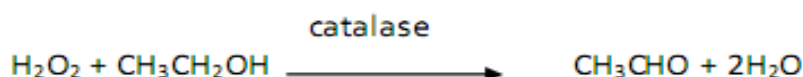


Figura 5- Reação da metabolização do álcool pela catalase (Adaptado de Suddendorf, 1989).

Finalmente, relativamente à via não-oxidativa do metabolismo do etanol, cabe dizer que esta é caracterizada pela formação de étil-ésteres de ácidos gordos, através da reação do etanol com ácidos gordos (Laposata e Lange, 1986).

Estudos apontam que esta via, embora possa ter um algum efeito em lesões do fígado causadas pelo consumo excessivo de álcool, não apresenta evidências no desenvolvimento da doença hepática alcoólica, não sendo preponderante, adquirindo dessa forma um papel minoritário (Laposata e Lange, 1986).

Cada uma destas vias referidas, produz uma perturbação metabólica específica e tóxica e todos as três resultam na produção de acetaldeído, um metabolito cuja hepatotoxicidade é elevada (Bruha *et al.*, 2012).

Neste sentido, o acetaldeído é considerado a toxina chave na doença hepática alcoólica, provocando danos celulares, inflamação, remodelação da matriz extracelular e fibrinogénese dos hepatócitos (Lieber, 1997).

Desta forma, o acetaldeído induz uma resposta de fase tardia nas células hepáticas estreladas envolvendo o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), para manter um perfil pro-fibrinogénico e pró-inflamatório. Além disso, o acetaldeído liga-se covalentemente a proteínas e ao DNA, formando aductos imunogénicos, tais como, o malondialdeído e hidroxinonenal, que podem afetar diretamente as funções celulares, contribuindo para a lesão hepática (Casini *et al.*, 1991).

Por outro lado, seguindo-se a metabolização completa do etanol, o acetaldeído resultante da ação da ADH sobre o etanol, é oxidado a acetato pela enzima mitocondrial álcool desidrogenase (ALDH), como esquematizado na figura 6 (Suddendorf, 1989).

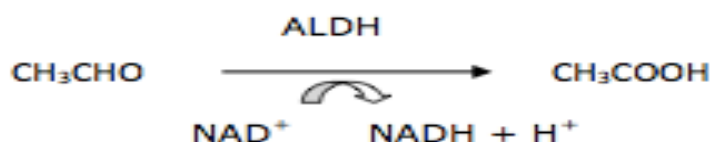


Figura 6- Oxidação do acetaldeído pela ALDH (Adaptado de Suddendorf, 1989).

Assim sendo, o metabolismo do etanol, requer basicamente o envolvimento de duas etapas oxidativas dependentes de NAD, a primeira catalisada pela ADH e a segunda pela ALDH (Suddendorf, 1989).

Relativamente à aldeído desidrogenase, existem duas classes, a ALDH1 localizada no citoplasma e a ALDH2 localizada na mitocôndria. Esta última representa a classe mais importante no que concerne ao metabolismo do acetaldeído e como acontece na enzima ADH, a ALDH2 também é polimórfica, apresentando os alelos ALDH2*1 e ALDH2*2 (Cabellería ,2003).

Segundo Crabb e colaboradores (1989) a prevalência das diferenças genéticas da ALDH varia de acordo com a etnia, em que os polimorfismos de ALDH2 estão presentes entre 10% a 44% na população asiática, enquanto que em caucasianos, praticamente não é detetada (Cabellería ,2003).

Conforme os estudos de Cabellería (2003), esta mutação,ALDH2*2, tal como o polimorfismo anteriormente referido da enzima ADH, dá origem a elevados níveis de acetaldeído e conseqüentemente aos seus efeitos tóxicos, conduzindo à aversão do álcool, sendo um fator de proteção ao alcoolismo por parte da população asiática.

É sabido que a metabolização do acetaldeído resulta na produção de acetato livre, o que também pode afetar outras vias metabólicas, incluindo a geração de acetil-coenzima-A em diferentes partes do organismo (figura 7) (Suddendorf, 1989).

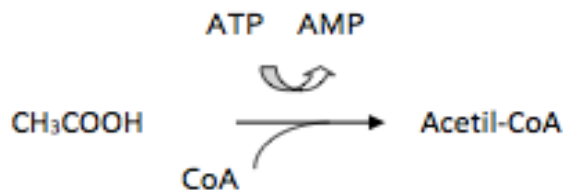


Figura 7- Conversão do acetato a acetil- coenzima A (Adaptado de Suddendorf, 1989).

Tem sido referido que a conversão de álcool para acetato, e ainda mais a acetil-coenzima A, aumenta a acetilação das histonas, proporcionando um mecanismo de inflamação acrescido em determinadas lesões do fígado como a hepatite alcoólica aguda. A acetilação da histona em promotores de genes específicos é crítica na regulação da síntese de citocinas inflamatórias de macrófagos, tais como, interleucina-6 (IL-6), IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Seth *et al.*, 2001).

Para além das alterações metabólicas, o etanol também induz alterações noutras moléculas, entre as quais a glutathiona (GSH) (Townsend *et al.*, 2003).

A glutathiona é um tripeptídeo solúvel em água, que possui características antioxidantes, sendo um importante fator contra a formação e manutenção de radicais livres, desempenhando um papel na desintoxicação de uma variedade de compostos via catálise pela glutathiona S-transferase e pelas glutathiona- peroxidases (Townsend *et al.*,2003).

A glutathiona é encontrada tanto no citoplasma como nas mitocôndrias, em que a maior parte da produção de energia da célula ocorre, e para a célula funcionar normalmente, é importante que a quantidade de GSH presente na mitocôndria seja suficiente, visto que a maior parte dos ROS são formados nesse local (Neuman, 2004).

É importante mencionar que, se os ROS não forem rapidamente eliminados pela GSH, estes podem danificar a mitocôndria, permitindo que a molécula de citocromo se liberte da mitocôndria para o citoplasma, e conseqüentemente o citocromo *c* vai ativar várias moléculas mediadoras químicas, contribuindo para a apoptose celular hepática (Fernandez-Checa *et al.*, 1998) .

É de referir, que diminuições deste antioxidante indispensável, são relatadas na associação com a doença alcoólica hepática, uma vez que o etanol reduz os níveis dessa molécula nas células (Lieber, 1997).

No que concerne às citocinas, cabe ressaltar que tratam-se de mensageiros químicos que desempenham um papel importante durante a primeira resposta do organismo à infeção pois atraem e ativam componentes do sistema imunológico. De acordo com McClain e colaboradores (1997) o consumo de álcool causa a produção acentuada de citocinas no fígado, conduzindo à hepatotoxicidade .

Com base nas suas funções específicas de combate à inflamação, neste caso em relação à doença hepática alcoólica, as citocinas podem ser agrupadas em diferentes grupos, conforme apresentando na figura 8 (Neuman, 2004).

Citocinas	Função
Citocinas pro-inflamatórias	
Interleucina-1 (IL-1)	Produz respostas inflamatórias; induz febre, estimula o crescimento e diferenciação do sistema imunitário
Interleucina-6 (IL-6)	Promove a maturação de células B secretoras de anticorpos, atua com outras citoquinas para estimular outras células do sistema imunitário; estimula a produção de mediadores de resposta inflamatória e a regeneração hepática
Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)	Promove respostas inflamatórias; estimula neutrófilos e macrófagos; induz febre, induz macrófagos a produzirem citocinas, induz a apoptose e necrose
Fator de transformação de crescimento beta (TGF-β)	Promove a síntese de colagénio
Citocinas Imuno-reguladoras	
Interleucina-10 (IL-10)	Inibe a proliferação de certas células do sistema imunológico e promove a proliferação de outras; reduz a produção de citocinas inflamatórias; promove a secreção de anticorpos
Quimiocinas	
Interleucina-8 (IL-8)	Atrai neutrófilos para o local de uma infeção.

Figura 8– Função das citocinas envolvidas na doença hepática alcoólica (Adaptado de Neuman,2004).

Estudos reportam que concentrações de soro/plasma de interleucinas: IL-1, IL-6 e IL-8 , estão aumentados em pacientes inicialmente hospitalizados com esteato-hepatite alcoólica e que estas diminuem durante a sua recuperação. A atividade destas citocinas pró-inflamatórias está extremamente relacionada com o grau da inflamação hepática (Dominguez *et al.*, 2011).

Tem sido referido que, entre as várias citocinas, o fator de necrose tumoral alfa e o fator de transformação de crescimento beta são as citocinas que representam fatores-chave e que influenciam fortemente os processos de disfunção hepática (Neuman, 2004).

Outro aspeto importante, é que a produção destas citocinas envolvidas na lesão do fígado é desencadeada pela estimulação das células de Kupffer (Hritz *et al.*, 2008).

Neste sentido, de acordo com Hritz e colaboradores (2008), o consumo de álcool aumenta a permeabilidade do intestino, permitindo a libertação para a circulação sanguínea de certos produtos bacterianos tóxicos- as endotoxinas, nomeadamente os lipopolissacarídeos (LPS) que são componentes das bactérias gram-negativas no intestino, e que estimulam e sensibilizam as células de Kupffer.

Ainda, segundo Hritz e colaboradores (2008) e Tilg e Diehl (2000), este efeito sobre as células de Kupffer resulta do facto dos LPS complexarem com a proteína de ligação, a LPS (LBP), que se liga à superfície do recetor CD14 nas células de Kupffer hepáticas e este complexo CD14-LPBLPS interage com recetor do tipo toll-4 (TLR4) para acionar uma cascata de sinalização que ativa o fator nuclear kappa B (NFkB) e libertar citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , TGF- β e outras citocinas que contribuem para a disfunção do hepatócito, necrose e apoptose e a formação de proteínas de matriz extracelular levando à fibrose / cirrose, como representado no esquema seguinte (figura 9):

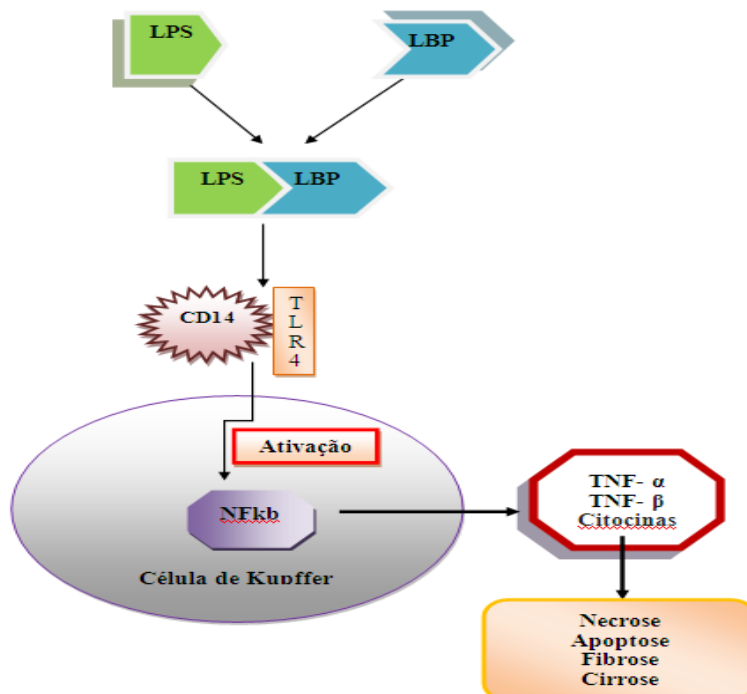


Figura 9 – Ativação da célula de Kupffer.

Além disso, o TNF- α pode aumentar o metabolismo dos hepatócitos, em especial a produção de energia na sua mitocôndria, o que pode levar a um aumento da produção de ROS nas mitocôndrias que, por sua vez, pode ativar o fator nuclear kappa B, que controla a atividade de vários genes, incluindo aqueles que codificam o TNF- α e, assim como os genes que codificam proteínas que promovem a apoptose (Neuman, 2004) .

Desta forma, um ciclo vicioso é estabelecido nos hepatócitos: o TNF- α promove a produção de ROS, a produção de ROS ativa o NFkB, e o NFkB conduz à produção de TNF- α adicional, assim como a produção de fatores que promovem a apoptose, e este ciclo, eventualmente altera a estrutura dos hepatócitos, prejudicando a sua função, e pode levar à apoptose dos hepatócitos (figura 10) (Parlesak *et al.*, 2000).

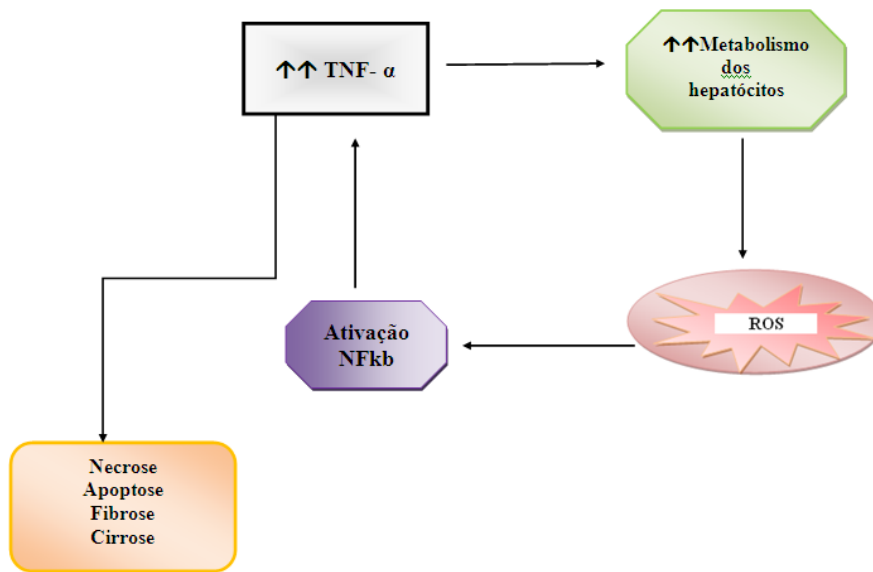


Figura 10– Ativação do NFkB pelo TNF- α .

Relativamente ao TGF- β , estudos revelaram que a quantidade de TGF- β produzida é maior no fígado de pacientes com cirrose alcoólica do que nos fígados de pessoas saudáveis, o que sugere que o TGF- β pode estar envolvido no desenvolvimento da fibrose induzida por álcool no fígado (Neuman *et al.*, 2002).

Assim, o TGF- β também pode contribuir para a lesão hepática através da ativação das células estreladas hepáticas, as quais desempenham um papel-chave no processo de regeneração e fibrinogênese hepática (figura 11) (Neuman *et al.*, 2002).

Deste modo, a fibrinogênese, uma resposta de cura da ferida típica de lesão, envolve regeneração hepática, remodelação da matriz extracelular e estabelece uma cicatriz tecidual (Diehl, 1998).

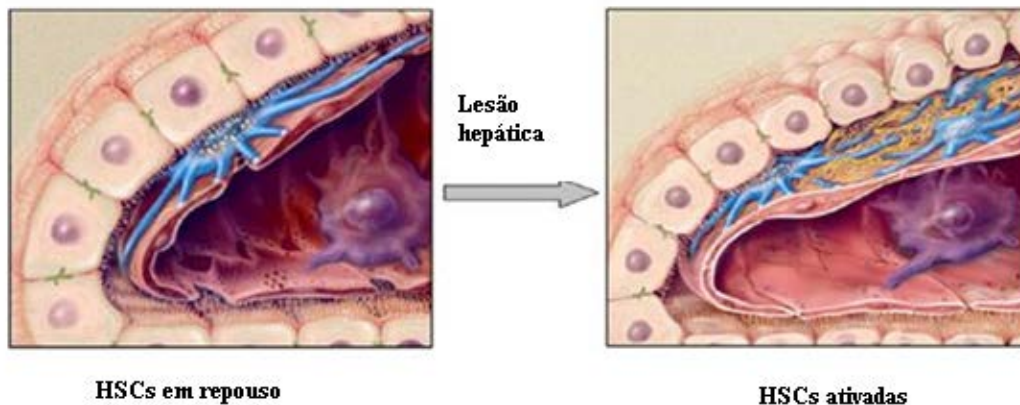


Figura 11 – Ativação das células estreladas hepáticas (Adaptado de Mann e Mann, 2009).

Conforme os postulados de Friedman (1999) estas células, em estado de repouso, servem essencialmente para armazenar gordura e vitamina A no fígado. Contudo, quando ativadas as células estreladas hepáticas podem produzir colágeno, o principal componente do tecido cicatricial, sendo que essa produção de colágeno representa um passo crucial no desenvolvimento de fibrose em pacientes com hepatite alcoólica e, desta forma, como o TGF- β , como ativa as células estreladas hepáticas, pode ser um ator importante neste processo.

Tal como com o TNF- α , os hepatócitos normalmente produzem pouco ou nenhum TGF- β . Entretanto, sob certas condições, os hepatócitos podem produzir TGF- β em maior escala. Neste contexto, o álcool pode desencadear a ativação do TGF- β e, assim, contribuir para a iniciação de apoptose, se esta molécula entrar na corrente sanguínea em concentrações mais elevadas (Neuman, 2001; Katz *et al.*, 2001).

Além disso, esta citocina pode fazer com que os hepatócitos aumentem a produção de certas moléculas, como a transglutaminase e citoqueratinas, que normalmente são responsáveis pela estrutura e forma das células. Quando os níveis dessas moléculas estão aumentados, há a formação de estruturas denominadas corpos de Mallory, que são indicadores de lesão hepática, nomeadamente de hepatite alcoólica (Cameron e Neuman, 1999).

Em suma, o fígado é o órgão mais severamente afetado pelo alcoolismo sendo que o consumo excessivo de álcool provoca danos que envolvem uma séria de alterações fisiológicas e bioquímicas (Lieber, 1997) (figura 12).

Dentro dos vários efeitos tóxicos do álcool no fígado, destacam-se aqueles ligados ao seu metabolismo, demonstrando que o álcool exerce hepatotoxicidade intrínseca independente de deficiências nutricionais como estudos iniciais referiam (Lieber, 1997).

Contudo, a hepatotoxicidade do etanol no fígado para além de envolver o metabolismo do álcool, também compreende mecanismos secundários (Seth *et al.*, 2011).

Estudos recentes indicaram que a etopatogenia da DHA está profundamente ligada não só com o metabolismo do etanol mas também com o *stress* oxidativo, a depleção de glutatona, indução mediada pelo etanol da libertação de endotoxinas do intestino e consequente ativação das células de Kupffer e as células estreladas hepáticas (Gao e Bataller, 2011).

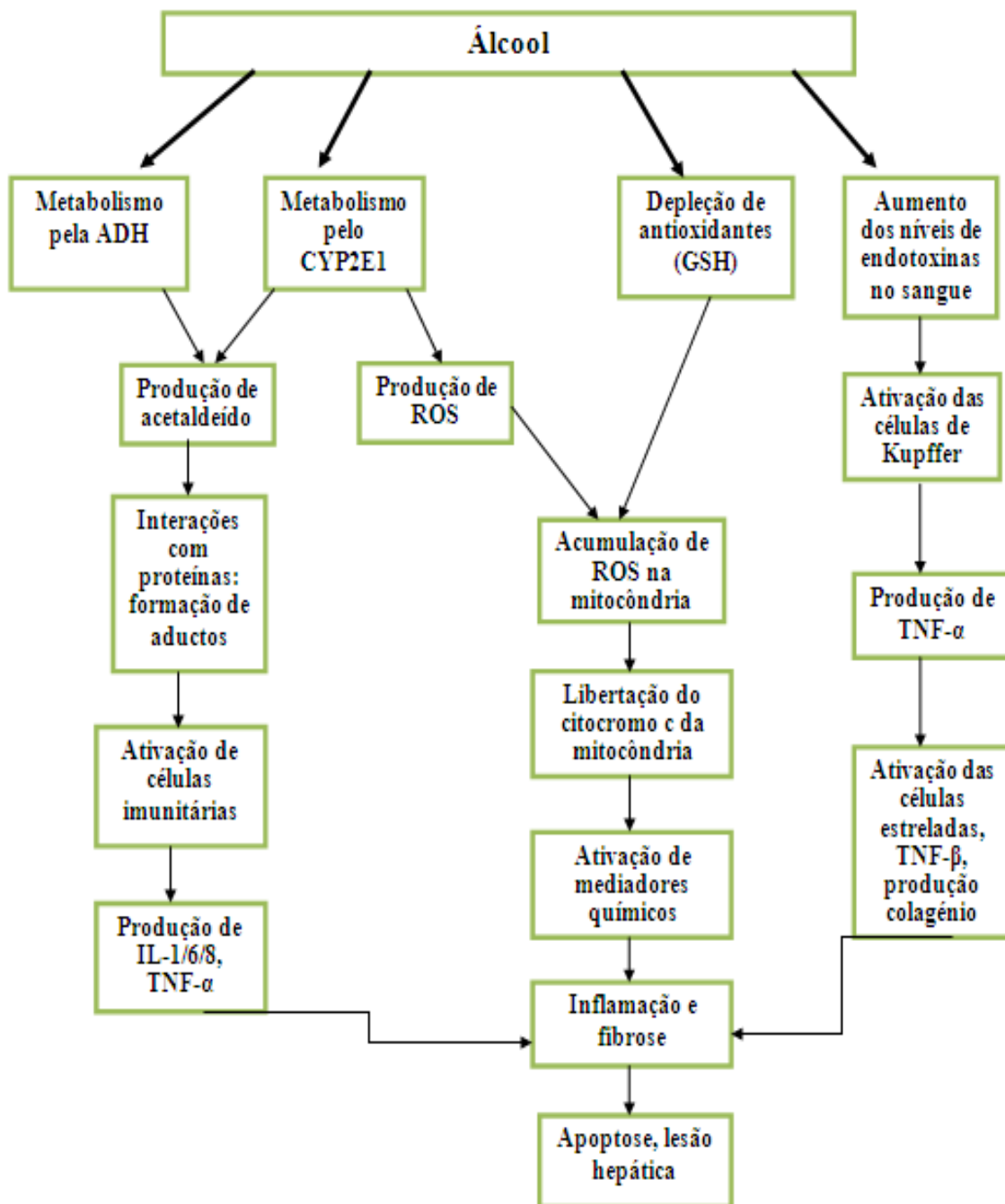


Figura 12 - Diversos mecanismos da hepatotoxicidade do etanol no fígado (Adaptado de Neuman,2004).

2.3 - Espectro da doença hepática alcoólica

A doença hepática alcoólica engloba vários estádios, assim o seu espectro é diverso e inclui: a esteatose hepática alcoólica, hepatite alcoólica, fibrose alcoólica, cirrose alcoólica e hepatocarcionoma. Estes estádios não são necessariamente fases distintas da evolução da doença, mas sim, várias etapas que podem estar presentes simultaneamente num dado indivíduo, sob a influência de inúmeros fatores de risco (figura 13) (Lieber,2000).

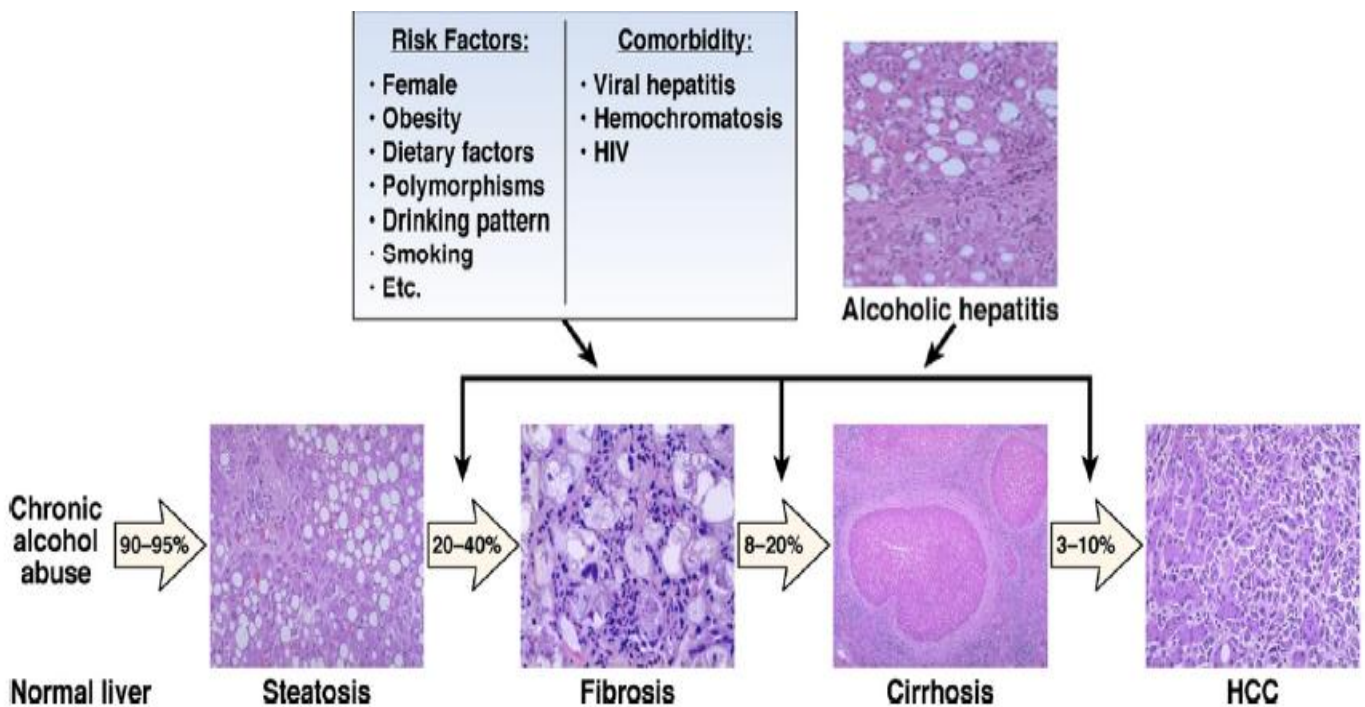


Figura 13 – Fatores de risco da doença hepática alcoólica (Gao e Bataller, 2011).

2.3.1- Esteatose hepática

A esteatose é a manifestação mais precoce, mais frequente e menos grave da doença alcoólica hepática, que compromete o parênquima hepático e caracteriza-se pela acumulação de gordura nos hepatócitos, decorrente do consumo crónico do etanol (figura 14) (Breitkopf *et al.*, 2009; Arteel *et al.*, 2009).

Como já referido anteriormente, o etanol e os efeitos tóxicos do seu metabolismo originam várias alterações na função normal do fígado. Desta forma, cabe ressaltar que a formação de acetaldeído e acetato, tanto pela via da enzima álcool desidrogenase assim como pela via do citocromo P450 2E1, causa disfunções mitocondriais (Yang,2008).

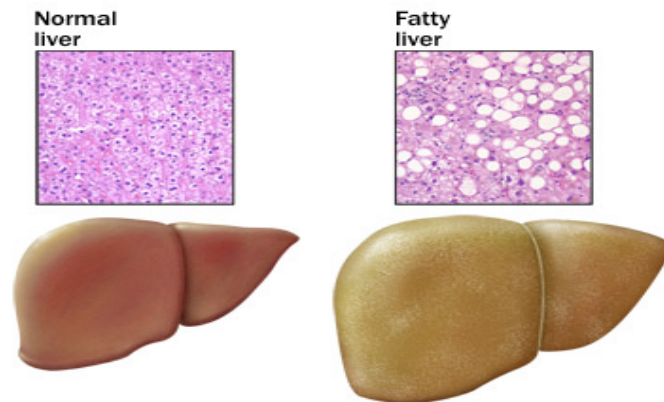
Estudos prévios postulam que o consumo de álcool crónico e excessivo altera a relação NADH/NAD, aumentando a proporção de dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma reduzida/dinucleótido de nicotinamida e adenina na forma oxidada nos hepatócitos, alterando, em consequência, a β - oxidação mitocondrial dos ácidos gordos e resultando na acumulação dos mesmos nos hepatócitos, o que leva ao desenvolvimento da esteatose (Gao e Bataller,2011).

Neste contexto, em condições normais os lípidos são transportados para o fígado na forma de ácidos gordos livres, cuja maioria penetra o hepatócito e é esterificada em triglicerídeos, ou oxidada produzindo energia sob forma de ATP e corpos cetónicos, existindo assim um ciclo constante de ácidos gordos entre o fígado e o tecido adiposo, que está sob um delicado equilíbrio (Lieber, 2004).

No entanto, como já referido, o álcool altera as funções mitocondriais, aumentando a síntese e absorção dos ácidos gordos e diminuindo a sua oxidação. Consequentemente, a não-utilização destes ácidos gordos resulta na acumulação excessiva de lípidos no interior dos hepatócitos e o desenvolvimento de esteatose hepática (Lieber, 2004).

No que diz respeito às manifestações clínicas da esteatose, observa-se uma estreita relação com o grau da infiltração de gordura, à causa subjacente e ao tempo de exposição. De um modo geral, os indivíduos mostram-se geralmente assintomáticos, porém quando a infiltração da gordura é mais pronunciada pode ocorrer hepatomegalia, cujo aumento do volume hepático pode atingir até seis vezes o seu volume normal, dor

no hipocôndrio direito e pode ocorrer a evolução para um quadro de insuficiência hepática (Donohue,2007).



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Figura 14 - Alterações morfológicas e histológicas da esteatose (Fonte: <http://www.mayoclinic.com/health/medical/IM03725>).

No que concerne às complicações hepáticas resultantes da esteatose, cabe salientar que esta é uma condição patológica benigna e reversível, visto que a interrupção de ingestão alcoólica leva à normalização da arquitetura hepática, e que esta manifestação constitui uma alteração relevante e um fator de risco para o desenvolvimento de manifestações hepáticas avançadas, nomeadamente esteato-hepatite, fibrose, e cirrose hepática (figura 15) (Donohue,2007) .

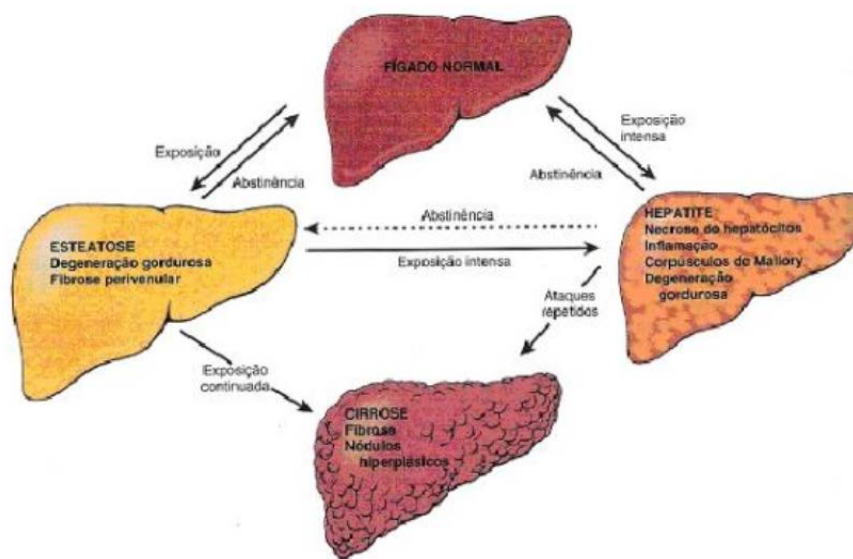


Figura 15 - Inter-relações entre as manifestações da doença hepática alcoólica (Adaptado de Shrestha e Shakya, 2011).

2.3.2- Hepatite alcoólica

A hepatite alcoólica é um processo inflamatório associado à necrose hepatocitária, resultante do consumo excessivo de álcool e considerada como uma lesão pré-cirrótica (Trabut *et al.*, 2012).

Desta forma, a hepatite alcoólica é caracterizada pela infiltração do fígado por células inflamatórias e lesões hepatocelulares, podendo-se desenvolver em pacientes com esteatose e sendo associada à fibrose progressiva (Trabut *et al.*, 2012).

No que diz respeito aos mecanismos através dos quais o uso abusivo do etanol produz as lesões mais características da hepatite alcoólica, cabe salientar que a ação lesiva do etanol pode estar relacionada à ação direta do seu metabolismo ou à absorção de endotoxinas do intestino, decorrente da redução da barreira intestinal induzida pelo etanol (Stickel e Seitz, 2010).

Neste contexto, além da agressão direta causada pelo *stress* oxidativo, todos os metabolitos originados pela oxidação do etanol podem interagir com aminoácidos, provocando uma série de alterações funcionais e morfológicas, nomeadamente, alterações na tubulina – importante elemento da constituição dos microtúbulos- o que prejudica o transporte citoplasmático (Gao e Bataller,2011).

Além disso, também, são observadas as alterações nas proteínas do citoesqueleto, como as citoqueratinas, resultando em depósitos hialinos no citoplasma, denominados corpúsculos de Mallory (Gao e Bataller ,2011).

Por outro lado, como já citado anteriormente, o etanol favorece a absorção de endotoxinas e de outros produtos da flora intestinal, que atuam sobre as células de Kupffer promovendo a produção de citocinas, especialmente TNF- α , mas também IL-1, IL- 6 e IL-8, favorecendo a inflamação, a agressão hepatocitária e a estimulação das células estreladas hepáticas, com indução de fibrose (Trabut *et al.*, 2012).

A infiltração neutrofílica na hepatite alcoólica deve-se à produção de grande quantidade das quimiocinas CxCL 8 (IL-8) por parte das células de Kupffer, ativadas não só pelos metabolitos do etanol (acetaldeído e radicais livres), como pelos produtos bacterianos absorvidos do intestino (Trabut *et al.*, 2012).

Todos estes processos acabam por induzir o sistema imune a produzir anticorpos, células T auxiliares e citotóxicas, capazes de agredir hepatócitos, contribuindo, desta forma, para a necrose e a inflamação (figura 16) (Gao e Bataller,2011).

Neste contexto, ocorre a ativação da imunidade adaptativa, com consequentes níveis aumentados de anticorpos circulantes, originados para combater os aductos de peroxidação lipídica, e números elevados de células T no fígado, o que indica que a ativação da imunidade adaptativa, está envolvida na patogénese da doença hepática alcoólica, inclusivamente na hepatite alcoólica. Coletivamente com a ativação de componentes da imunidade inata não só se inicia a lesão hepática alcoólica, mas também se aciona a resposta hepato-protetora, regenerativa, e anti-inflamatória (figura16) (Gao e Bataller, 2011).

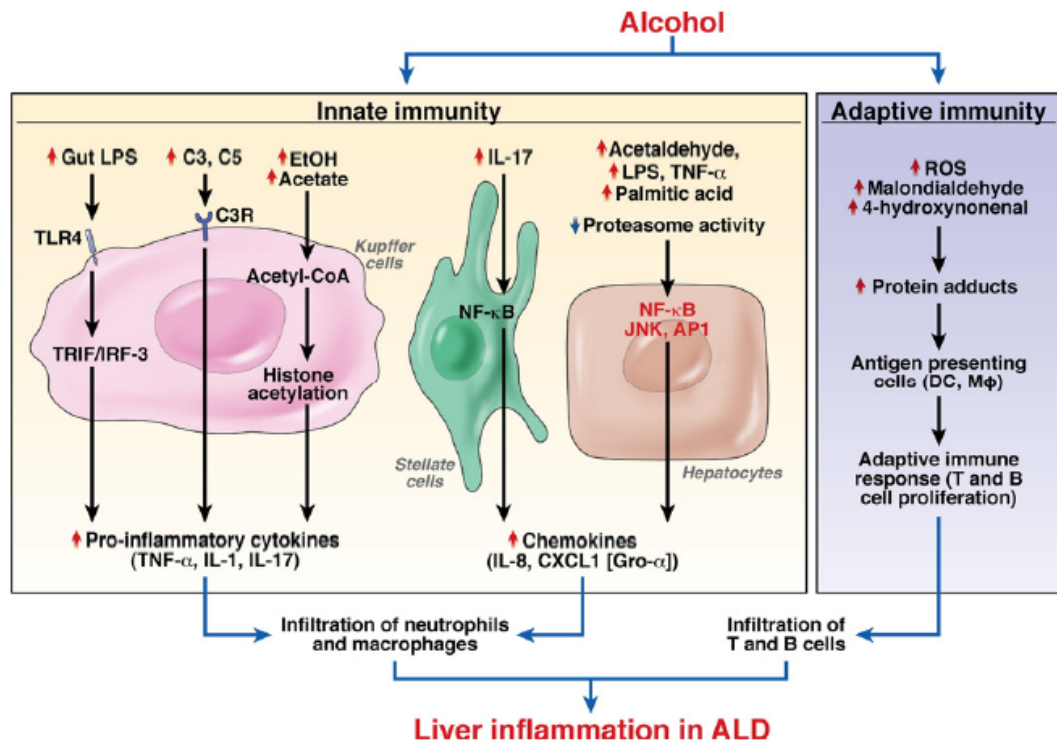


Figura 16 - Mecanismos pelos quais o etanol causa inflamação na doença hepática alcoólica (Gao e Bataller ,2011).

É de referir que, o quadro histológico é muito mais evidente do que a expressão clínica da doença. As características histológicas da hepatite alcoólica incluem: infiltração neutrofílica, balonização centrolobular dos hepatócitos, necrose irregular, fibrose perivenular e ocorrência de corpúsculos de Mallory (figura 17) (Trabut *et al.*, 2012).



Figura 17 – Alterações histológicas da hepatite alcoólica (Adaptado de <http://www.kmlc.co.kr/search.php?Search=alcoholic+hepatitis&Page=3>).

No que concerne ao quadro clínico da hepatite alcoólica, este apresenta um amplo espectro, variando de formas totalmente assintomáticas a quadros fulminantes, sendo que, os casos assintomáticos e as formas brandas são muito mais frequentes do que os casos graves. Por outro lado, as formas graves geralmente estão associadas a quadros fulminantes devido a surtos de hepatite alcoólica em fígados já cirróticos (Gonçalves *et al.*, 2006).

Assim, o início da sintomatologia é geralmente insidioso, com manifestações inespecíficas como a anorexia, náuseas e vômitos, mas quando o quadro clínico se agrava, surgem manifestações como hepatomegalia dolorosa, febre, leucocitose, icterícia, podendo ou não ter outros sinais de insuficiência hepática e/ou hipertensão portal (esplenomegalia, ascite, varizes vasculares, etc.). Ao contrário da esteatose, a hepatite alcoólica após curada, deixa cicatrizes permanentes no fígado, podendo levar ao aparecimento de fibrose (Gonçalves *et al.*, 2006).

2.3.3- Fibrose hepática

A fibrose hepática alcoólica pode ser definida como uma resposta de cicatrização às lesões hepáticas desencadeadas pelo abuso crônico de etanol e é caracterizada por uma deposição excessiva de matriz extracelular, que inclui três grandes famílias de proteínas: glicoproteínas colagênicas e proteoglicanos (Tsukada *et al.*, 2006).

Como anteriormente referido, o etanol promove a fibrinogênese tanto através do seu metabolito primário, o acetaldeído, assim como pelo desenvolvimento de ROS, que ao originar *stress* oxidativo ativa as células de Kupffer, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias e conseqüente ocorre a ativação das células estreladas hepáticas. Nesta seqüência, as células hepáticas estreladas, localizadas no espaço de Disse, e quando ativadas, proliferam-se e adquirem as características de miofibroblastos (Tsukada *et al.*, 2006; Bataller e Brenner, 2005).

Neste contexto, a deposição excessiva da matriz extracelular é resultante do desequilíbrio entre a fibrinogênese e a fibrólise no fígado, sendo que a deposição de matriz extracelular passa a ser maior que a sua remoção, principalmente a nível de colagénio tipo I e II, mas também proteoglicanos e glicoproteínas (Pinzani e Rombouts, 2004).

Em condições normais, o metabolismo da matriz extracelular é realizado por enzimas designadas por metaloproteínases (MMPS), que são produzidas pelas células estreladas hepáticas e células de Kupffer. Estas enzimas e os seus inibidores específicos (TIMPs- inibidores tissulares de metaloproteínases), garantem o equilíbrio na remodelação da matriz extracelular, uma vez que estão envolvidas na degradação das proteínas da matriz, nomeadamente o colagénio I, o principal tipo presente no fígado fibrótico (Guedes, 2004).

Porém, estas enzimas são reguladas por inibidores fisiológicos, que estão atuantes no processo fibrótico e impedem a atividade dessas enzimas sobre o excesso de matriz, que por sua vez não é degradada e se acumula, resultando em fibrose hepática (Friedman, 2008).

Deste modo, a ativação de células estreladas hepáticas em resposta à lesão hepática, ocorre em duas etapas: a iniciação e a perpetuação (figura 18) (Friedman, 2008) .

A iniciação é provocada por estímulos solúveis, que incluem ROS, resultante do *stress* oxidativo, assim como por lipopolissacarídeos, células de Kupffer, hepatócitos, células endoteliais sinusoidais, leucócitos, plaquetas e corpos apoptóticos circulantes (Guedes,2004).

A perpetuação que se segue é caracterizada por um certo número de alterações fenotípicas específicas, incluindo proliferação, fibrinogénese, contratilidade, degradação da matriz extracelular, quimiotaxia e sinalização inflamatória (Friedman, 2008).

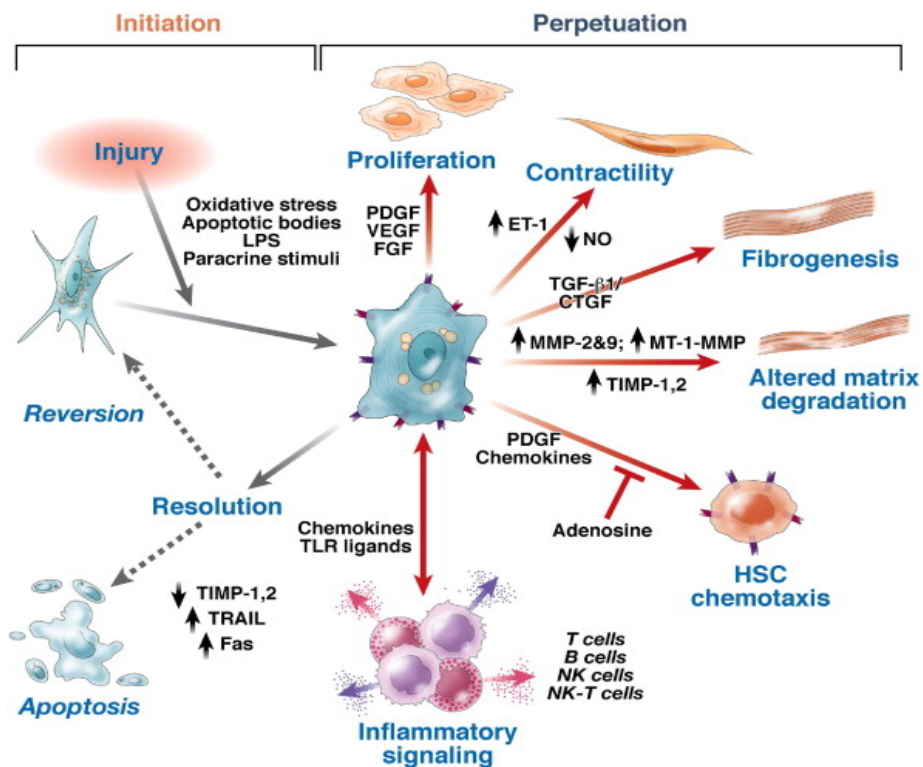


Figura 18- Vias de ativação das células hepáticas estreladas após lesão hepática (Friedman, 2008).

Cabe ressaltar que inicialmente na doença hepática alcoólica, o excesso de matriz extracelular, isto é, a lesão fibrótica inicia-se na zona III do lóbulo hepático com fibrose perivenular que acomete a veia centrolobular (figura 19). No entanto, posteriormente ocorre a evolução para fibrose septal, ocorrendo ligação entre as veias centrolobulares e os espaços portais, com conseqüente formação de septos fibrosos (Guedes, 2004) .

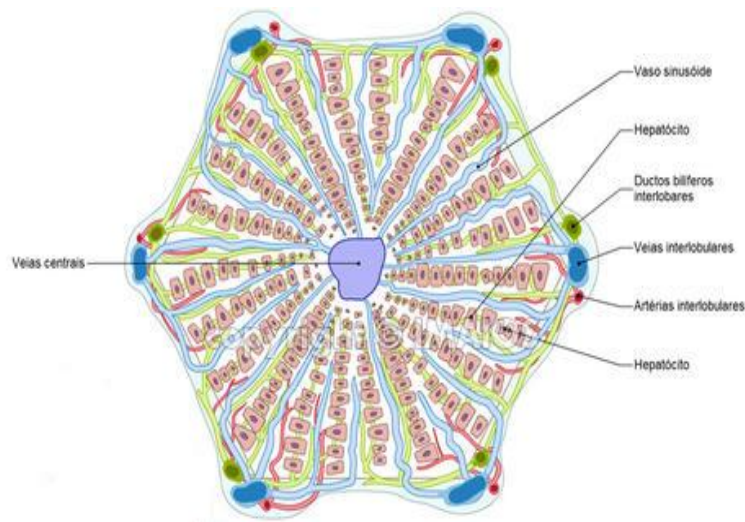


Figura 19- Lóbulo hepático (Micheu e Hoa, 2012).

Além disso, a transformação das células estreladas em miofibroblastos e conseqüente desorganização da arquitetura parenquimatosa, também origina o aumento da resistência vascular, pois ocorre a ativação de substâncias vasoconstritoras, o que restringe os canais vasculares, resultando na resistência portal aumentada (Friedman, 2008).

A progressão d fibrose hepática leva à cirrose, podendo ocorrer descompensação desta, com conseqüente hipertensão portal, e em última análise, insuficiência hepática (Mormone *et al.*, 2011).

2.3.4 - Cirrose hepática

Com já referido anteriormente, o principal agente etiológico entre os pacientes com cirrose é o álcool, ressaltando que a cirrose hepática alcoólica, designada em termos históricos como cirrose de Laennec, é responsável por cerca de 90% do total de cirroses em Portugal (Matos, 2006).

Existem evidências que a cirrose hepática alcoólica ocorre quando há consumo significativo de álcool por períodos de mais de 10 anos, nomeadamente 60 a 80 g etanol/dia em homens e 20g etanol/dia em mulheres. Contudo, se houver associação com outros fatores agressores do fígado, tais como hepatites virais, síndrome metabólica, depósitos de ferro ou uso de medicamentos hepatotóxicos, o período e a quantidade de álcool necessários podem ser menores (Diehl, 2001).

A cirrose hepática é uma lesão crónica do fígado, consequente de todas as doenças hepáticas crónicas e ocorre por um processo difuso, caracterizado por fibrose tecidual e pela conversão da arquitetura normal em nódulos estruturalmente anormais, sendo tradicionalmente considerada como uma lesão irreversível, muito embora estudos recentes questionem a sua irreversibilidade (Pinzani *et al.*, 2011).

A forma como o acetaldeído, resultante do consumo excessivo do álcool, lesa a célula hepática já foi amplamente debatida. Cabe ressaltar, que a instalação da fibrose e da regeneração nodular do fígado determina alterações na função dos hepatócitos e o aparecimento de diversas complicações (Pinzani *et al.*, 2011).

Do ponto de vista morfológico, as características da cirrose incluem: fibrose difusa, nódulos regenerativos, arquitetura lobular alterada e estabelecimento de *shunts* vasculares intra-hepáticos entre a veia porta e a artéria hepática, bem como a veia supra-hepática do fígado (Millward-Sadler *et al.*, 1985).

Por outro lado a nível macroscópico, é estabelecido que existem dois padrões de regeneração nodular: cirrose micronodular e macronodular, sendo que a cirrose causada pelo álcool é, predominantemente, do tipo micronodular. Desta forma o fígado cirrótico pode-se apresentar com um tamanho inicialmente aumentado e posteriormente reduzido, com o lobo caudado, via de regra, hipertrófico e com contorno nodular irregular (figura 20) (Robbins *et al.*, 1996).

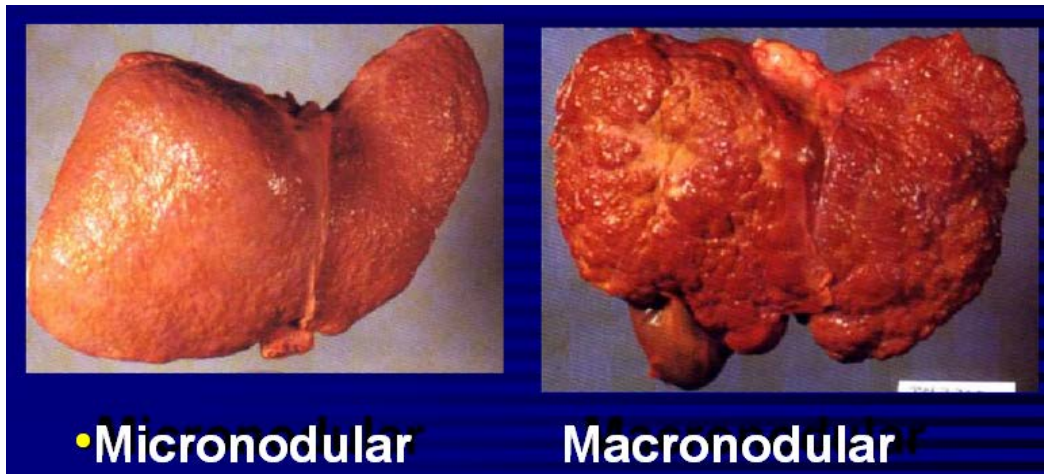


Figura 20- Cirrose micronodular e macronodular (Castro, 2012).

Relativamente às manifestações clínicas da cirrose, estas são amplas e variam muito desde a ausência de sintomas até ao desenvolvimento de complicações, muitas delas fatais, sendo as principais: hipertensão portal (manifestada por varizes esofágicas e gástricas e esplenomegalia), ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, síndrome hepato-renal e carcinoma hepatocelular (Pinzani *et al.*, 2011).

Do ponto de vista fisiológico, a veia porta é resultante da confluência da veia esplênica e das veias mesentéricas superior e inferior, sendo responsável pela drenagem da circulação esplâncnica para o fígado. Assim, o fígado é o principal sítio de resistência ao fluxo venoso portal e age como uma rede vascular distensível de baixa resistência. Deste modo, a pressão venosa portal é normalmente baixa (5-10 mmHg), sendo a hipertensão portal definida como uma pressão anormalmente elevada na veia porta (superior a 10 mmHg) (Garcia-Pagan *et al.*, 2005).

Assim, a hipertensão portal ocorre como consequência de mudanças estruturais da arquitetura hepática decorrente da cirrose e pode resultar do aumento da resistência ao fluxo portal ou do aumento do fluxo sanguíneo portal, ou, ainda, de ambos (Pinzani *et al.*, 2011).

Neste contexto, por um lado o aumento de fluxo sanguíneo portal pode ocorrer como causa primária de hipertensão portal, mas é um evento raro. Ao contrário, o aumento da

resistência é o evento mais comum e pode ocorrer em qualquer ponto ao longo do sistema venoso, na veia porta, nos espaços vasculares dentro do fígado e nas veias e compartimentos vasculares que recebem o fluxo portal após sair do fígado (Martinelli,2004).

Cabe ressaltar que a hipertensão portal é a consequência mais antiga e mais importante da cirrose e subjaz a maioria das complicações clínicas da doença, sendo de facto o principal mecanismo que leva à morte de pacientes cirróticos (Martinelli,2004).

De acordo com a localização anatômica do obstáculo ao fluxo sanguíneo, a hipertensão portal pode ser classificada em: pré-hepática, pós-hepática e intra-hepática, sendo que, na cirrose hepática, o aumento da resistência ao fluxo portal é principalmente do tipo pré-hepático sinusoidal e pós- sinusoidal (Martinelli,2004).

A ocorrência da hipertensão portal adquire muita relevância, devido à frequência e gravidade das suas complicações, que representam a primeira causa de internamento hospitalar, transplante de fígado e morte em pacientes com cirrose, uma vez que a hipertensão portal cirrótica é uma doença vascular que envolve vários sistemas e órgãos cujas principais manifestações clínicas são: hemorragia por varizes gastro-esofágicas, esplenomegalia, ascite, circulação colateral superficial (veias abdominais e peri-umbilicais) e varizes de reto (Costaguta e Alvarez,2010).

No que refere às varizes esofágicas, estas são veias anormalmente dilatadas, geralmente localizadas no terço distal do esófago, podendo também ocorrer na parede gástrica, que surgem como resultado da tensão elevada nas paredes dos vasos que leva à sua dilatação e rutura, uma consequência do aumento da pressão do sangue na veia porta (Costaguta e Alvarez,2010).

A rutura das varizes esofágicas e/ou gástricas é a causa mais comum de hemorragia digestiva na hipertensão portal e está geralmente acompanhada por esplenomegalia (aumento do baço) e hiperesplenismo, o que faz com que o baço aumente a sua função e conseqüentemente ocorra o aumento da destruição de células sanguíneas, nomeadamente as plaquetas (figura 21) (Costaguta e Alvarez, 2010).

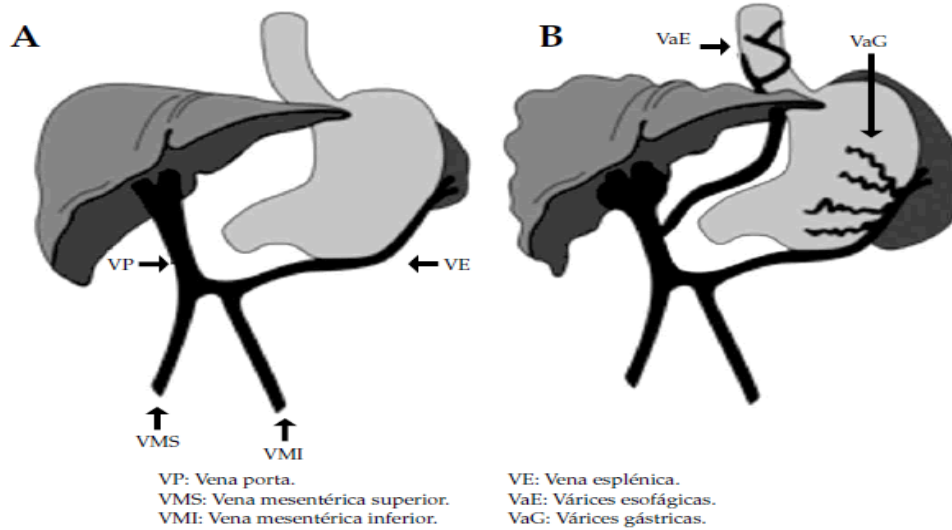


Figura 21 – Circulação portal: A: sistema de portal normal. B: fígado cirrótico: formação de varizes e esplenomegalia (Costaguta e Alvarez, 2010).

No que diz respeito à ascite, outra das complicações da hipertensão portal, esta é definida por um acúmulo anormal de líquido na cavidade peritoneal, em torno do intestino e outros órgãos abdominais e é notada pelo aumento do volume abdominal (figura 22) (Bernardi *et al.*, 2004).



Figura 22 – Ascite (Fonte: <http://www.hepcentro.com.br/ascite.htm>).

Neste contexto, a hipertensão portal aumenta a pressão hidrostática dentro dos sinusoides hepáticos e favorece a transudação de fluido para a cavidade peritoneal (Moore e Aithal, 2006).

Desta forma, as alterações vasculares hepáticas e a consequente hipertensão portal ativam a vasodilatação esplâncnica (sequestro líquido no terceiro espaço), que posteriormente origina um *deficit* no volume sanguíneo efetivo e a queda na pressão arterial, que tem como consequência a ativação de fatores neuro – humorais, que por sua vez, ativam sistemas endógenos como: sistema renina angiotensina aldosterona, sistema nervoso simpático e liberação de hormona antidiurética, como tentativa de restaurar a homeostasia sanguínea (figura 24) (Moore e Aithal, 2006).

Assim, como consequência ocorre a retenção de sódio e água no organismo, que juntamente com o aumento da permeabilidade vascular esplâncnica e acumulação de linfa na cavidade peritoneal origina a formação da ascite (figura 23) (Bernardi *et al.*, 2004).

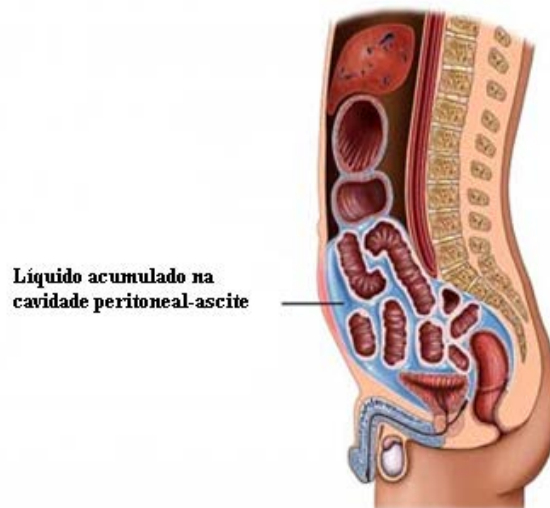


Figura 23 - Líquido acumulado na cavidade peritoneal (Adaptado de http://www.medicallook.com/Digestive_system/Ascites.html).

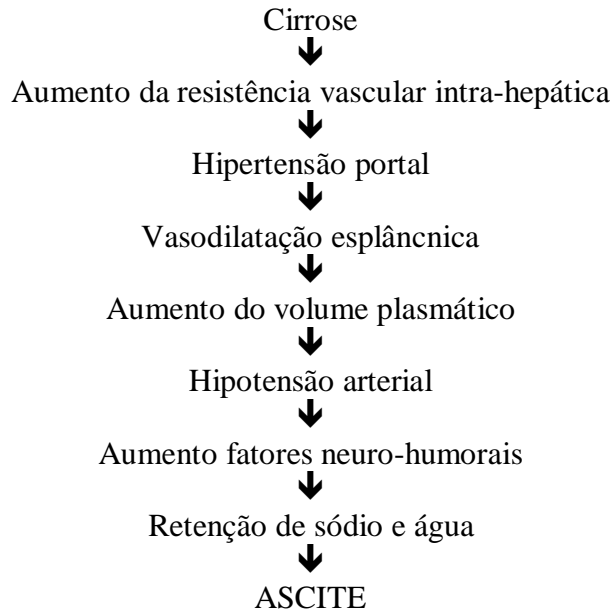


Figura 24 - Mecanismos de ascite na cirrose hepática.

Os pacientes com cirrose e ascite podem desenvolver infecção bacteriana aguda no líquido peritoneal, denominada de peritonite bacteriana espontânea. Atualmente sugere-se que a maioria dos episódios de peritonite bacteriana é resultante da translocação bacteriana de origem intestinal, em que ocorre a migração de bactérias do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos ou outros sítios extraintestinais, representando a ruptura do equilíbrio da flora intestinal normal do hospedeiro, causando uma resposta inflamatória sustentada podendo, finalmente, acarretar infecção (Strauss e Caly , 2003) .

No que concerne a outra manifestação clínica, a encefalopatia hepática é definida como um síndrome neuropsiquiátrico complexo, caracterizada por distúrbios da consciência e do comportamento com alterações de personalidade (Albrecht e Jones , 1999) .

Acredita-se que a encefalopatia hepática seja desencadeada por substâncias tóxicas que atingem o cérebro. Essas substâncias não são eliminadas na detoxificação realizada pelo fígado devido à função hepática comprometida, ou pela presença de *shunts* portosistêmicos que impedem a detoxificação hepática. A principal substância envolvida nesse processo é a amônia, sendo considerada um composto altamente neurotóxico (Wright e Jalan, 2007).

Por fim, outra complicação da hipertensão portal que pode surgir é o síndrome hepatorenal (SHR), que ocorre em pacientes com doença hepática crônica, sendo caracterizado pela alteração da função renal, sem lesão morfológica (Arroyo *et al.*, 2002).

Desta forma o SHR é responsável por diversas alterações da função renal, nomeadamente pela retenção de sódio, alteração da excreção de água, diminuição da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular, sendo o seu mecanismo de patologia esquematizado na figura 25 (Ginès *et al.*, 2003).

Como resultado o SHR origina várias manifestações clínicas como azotemia progressiva, hipotensão, hiponatremia, insuficiência hepática e insuficiência renal (Arroyo *et al.*, 2002).

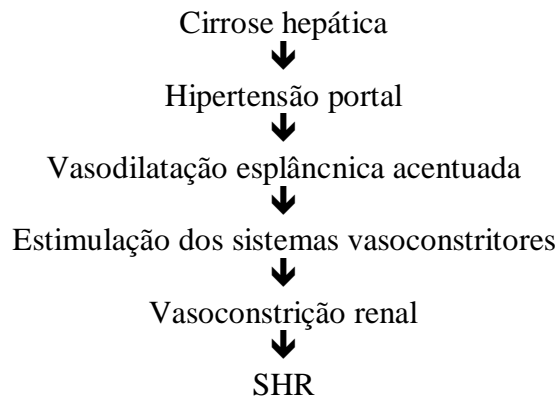


Figura 25 - Fisiopatologia da SHR.

2.3.5- Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular é a sexta neoplasia mais comum no mundo e a terceira causa mais frequente de morte por tumor maligno, sendo que na maioria dos casos, o carcinoma hepatocelular surge como uma das complicações da cirrose, representando o estado final da doença, sendo considerado uma das principais causas de morte entre os pacientes com cirrose (Forner *et al.*, 2012).

Neste contexto, é bem estabelecida a associação entre o abuso crônico de álcool e o desenvolvimento de cirrose, assim como entre o desenvolvimento de cirrose e consequente CHC. No entanto, a relação direta entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de CHC, ainda não está bem esclarecida (El-Serag, 2011).

Além disso, estudos evidenciaram que a presença de hepatite viral, outra condição frequente em pacientes alcoólicos, aumenta significativamente o risco de desenvolvimento do cancro do fígado (Tinkle e Haas-Kogan, 2012).

No que concerne à patogênese molecular do carcinoma hepatocelular, é um processo complexo, de múltiplos passos e a maioria dos investigadores concorda que os efeitos do metabolismo do etanol sobre a integridade do DNA e mecanismos de reparação desempenham um papel significativo na processo de transformação (Mckillop *et al.*, 2006).

No entanto, torna-se cada vez mais evidente que o etanol, o metabolismo do etanol, ou ambos também podem afetar as vias de sinalização de células que regulam a função normal dos hepatócitos, a sua proliferação e apoptose (Mckillop *et al.*, 2006).

Assim, o metabolismo do etanol contribui para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular especificamente em doentes com doença alcoólica hepática, nomeadamente devido à formação de acetaldeído, que é uma substância cancerígena com propriedades mutagénicas, à indução de CYP2E1, que aumenta a produção de ROS, e ao efeito imunossupressor do álcool (Gao e Bataller ,2011).

Por outro lado, as mutações no DNA e na proliferação dos hepatócitos são causadas por vários mecanismos que incluem: encurtamento dos telómeros (que induz a instabilidade genómica), alterações no microambiente e macroambiente, que promovem a sobrevivência e proliferação de células tumorais, perda de postos de controlo do ciclo

celular, nomeadamente supressores tumorais e ativação de vias oncogénicas (Gao e Bataller ,2011) .

De acordo com os estudos de Gao e Bataller (2011) e Conte (2000), num primeiro momento ocorre hiperplasia (proliferação anormal de células) e com o agravamento da doença, ocorre a displasia, já com instabilidade genómica. Posteriormente, esta instabilidade genómica agrava-se e somada à perda do gene supressor de tumores (p53) e à reativação da telomerase, forma-se então o carcinoma hepatocelular (figura 26).

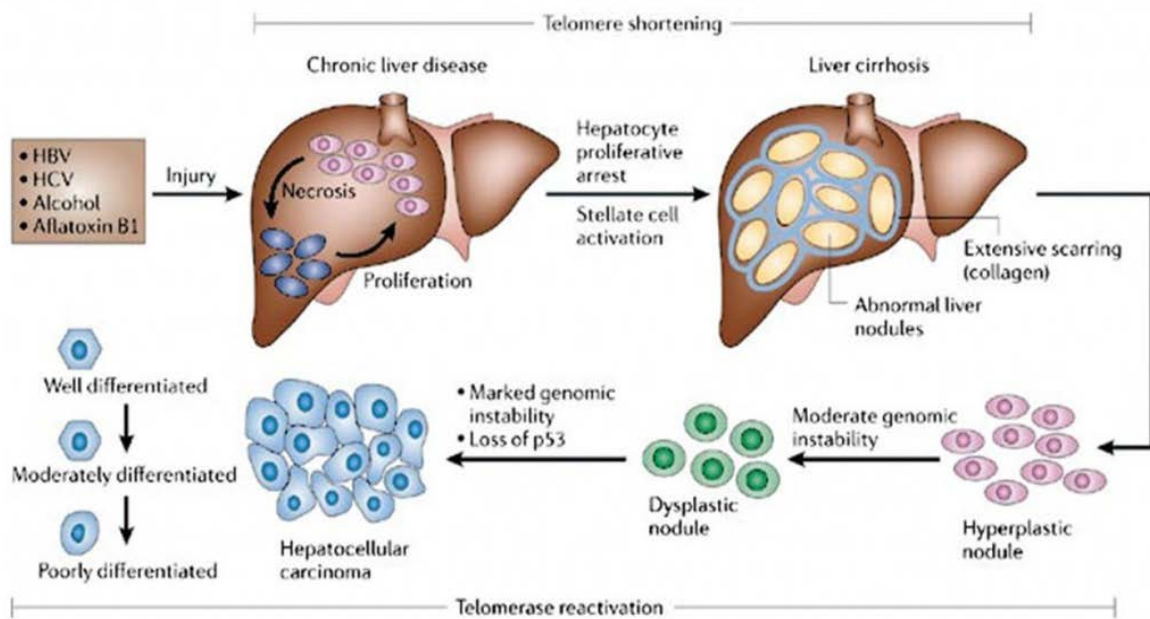


Figura 26– Hepatocarcinogénese (Paraskevi *et al.*, 2006).

Relativamente às manifestações clínicas, cabe ressaltar que os sintomas atribuíveis ao carcinoma hepatocelular, numa fase inicial são geralmente ausentes, sendo este, portanto, assintomático (Tinkle e Haas-Kogan, 2012).

Porém, quando existe a presença de sintomas, estes podem estar relacionados com a cirrose subjacente na maior parte dos casos. Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta dor abdominal superior mal definida, perda de peso acentuada e progressiva, massa ou irregularidades palpáveis e, com a descompensação hepática, esplenomegalia, com aumento da ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia (Tinkle e Haas-Kogan, 2012).

É de referir que, o carcinoma hepatocelular pode estar associado a um número de síndromes para-neoplásicos resultando em: hipoglicemia, hipercolesterolemia, eritrocitose, hipercalcemia, trombocitose, manifestações cutâneas (Tinkle e Haas-Kogan, 2012).

Cabe ressaltar, ainda, que macroscopicamente o CHC pode ser classificado conforme dois padrões distintos: quanto à sua forma e tamanho e quanto ao padrão de crescimento (Kojiro, 1998)

No que respeita à forma e tamanho, distingue-se o tipo nodular, indicando uma massa arredondada com limites nítidos em relação ao parênquima circundante; o tipo maciço, no qual uma grande massa aparenta invadir o parênquima adjacente; e o tipo difuso, no qual múltiplos nódulos semelhantes a nódulos cirróticos são encontrados por todo o fígado (Kojiro, 1998).

Quanto ao padrão de crescimento, são referidos o crescimento unifocal, multifocal e infiltrante. O tumor unifocal tem uma nítida demarcação entre os limites da massa tumoral e do parênquima circundante, sendo uma massa unifocal geralmente grande (figura 28). O tumor multifocal (figura 29) geralmente representado por múltiplos nódulos em diversos segmentos hepáticos, e o tumor infiltrante, (figura 30) o mais comum em fígados cirróticos, possui os seus limites mal definidos e irregulares e com frequente invasão vascular (figura 27) (Kojiro, 1998).



Figura 27– Carcinoma hepatocelular difuso num fígado cirrótico (Ficher, 2010).

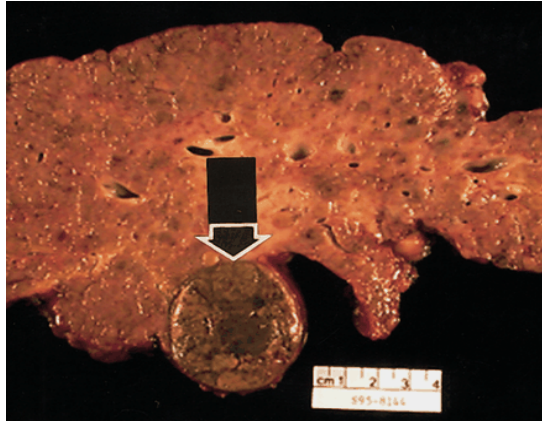


Figura 28 – Carcinoma hepatocelular unifocal num fígado cirrótico (Peterson *et al.*, 2000).



Figura 29– Carcinoma hepatocelular multifocal (Fonte: http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/anatomiapatologica/imagenes_ap/fotos588-596/589.jpg).



Figura 30- Carcinoma hepatocelular infiltrante (http://galeria.sld.cu/main.php?g2_itemId=28246).

Assim, de uma forma geral, a apresentação clínica do carcinoma hepatocelular depende, principalmente, da extensão da neoplasia e do nível de comprometimento da função hepática pela doença de base, sendo que a evolução natural consiste no aumento progressivo da massa primária até que esta comprometa a função hepática e / ou evolua para metástases, nomeadamente para os pulmões em primeiro lugar e posteriormente para outros locais como a glândula adrenal, linfonodos, ossos e cérebro (Tinkle e Haas-Kogan, 2012).

Num estágio final da doença, a morte ocorre mais comumente por: caquexia, hemorragia gastrintestinal ou de varizes esofágicas, insuficiência hepática ou coma hepático e mais raramente, por rutura do tumor com hemorragia fatal (Tinkle e Haas-Kogan, 2012)

3- Considerações finais

O consumo excessivo e crônico de etanol representa uma das maiores causas de mortalidade e morbidade de todo o mundo, ressaltando-se a doença hepática alcoólica, cujo espectro envolve: esteatose, hepatite alcoólica, fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular.

No que concerne à fisiopatologia da doença hepática alcoólica, verifica-se uma relação estreita entre a hepatotoxicidade direta do etanol, as consequências advindas do processo metabólico, a produção de metabolitos tóxicos e a participação de citocinas, com as lesões hepáticas decorrentes

Dada à prevalência e gravidade da doença hepática alcoólica, bem como seu elevado custo médico-social, torna-se imperativa a necessidade da implementação de programas que envolvam a prevenção da doença alcoólica e a assistência do doente alcoólico.

A considerar o importante papel dos profissionais de Ciências Farmacêuticas, enquanto profissionais de saúde, a abordagem da temática reveste-se de enorme relevância, possibilitando maior e melhor qualificação para a orientação adequada dos doentes alcoólicos.

4- Bibliografia

1. Albrecht, J. e Jones, E. A. (1999). Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome, *Journal of the Neurological Sciences*, 170, pp. 138-146.
2. Arroyo, V., *et al.* (2002). Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment, *Gastroenterology*, 122, pp. 1658-1676.
3. Arteel, G. (2003). Advances in alcoholic liver disease, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17, pp. 625-647.
4. Bataller, R. e Brenner, D. A. (2005). Liver fibrosis, *The Journal of Clinical Investigation*, 115, pp. 209-218.
5. Bedossa, P. e Paradis, V. (1995). Transforming growth factor-beta (TGF-beta): a key role in liver fibrogenesis, *Journal of Hepatology*, 22(2), pp. 37-42.
6. Bernardi, M., *et al.* (1994). Renal sodium handling in cirrhosis with ascites: mechanisms of impaired natriuretic response to reclining, *Journal of Hepatology*, 21, pp. 1116-1122.
7. Breitkopf, K., *et al.* (2009). Current Experimental Perspectives on the Clinical Progression of Alcoholic Liver Disease, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, pp. 1647-1655.
8. Bruha, R., *et al.* (2012). Alcoholic liver disease, *World Journal of Hepatology*, 4, pp. 81-90.
9. Caballería, J. (2003). Current concepts in alcohol metabolism, *Annals of Hepatology*, 2, pp. 60-68.
10. Cameron, R.G., e Neuman, M.G. (1999). Novel morphologic findings in alcoholic liver disease, *Clinical Biochemistry*, 32, pp. 579-584.
11. Casini, A., *et al.* (1991). Acetaldehyde increases procollagen type I and fibronectin gene transcription in cultured rat fat-storing cells through a protein synthesis-dependent mechanism, *Hepatology*, 13, 758-65.

12. Castro, J.M. (2012). Hepatites Crônicas e Cirrose. [Em linha] Disponível em <<http://dc356.4shared.com/doc/ZBQP0eJb/preview.html>> [Consultado em 22/06/2012].
13. Conte, V. P. (2000). Carcinoma hepatocelular. Parte 1: considerações gerais e diagnóstico, *Arquivos de Gastroenterologia*, 37, pp. 58-67.
14. Costaguta, A. e Alvarez, F. (2010) Hipertensión portal en pediatría. I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos, *Arch. argent. pediatr*, 108(3), pp. 239-249 .
15. Diehl, A. M. (2002). Liver disease in alcohol abusers: clinical perspective, *Alcohol*, 27, pp. 7-11.
16. Donohue, T.M. (2007). Alcohol-induced steatosis in liver cell, *World Journal Gastroenterology*. 2007, 13(37), pp.4974-4978.
17. Dominguez M., *et al.* (2009) Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis, *Gastroenterology*, 136, pp. 1639–1650.
18. El-Serag, H. B. (2011). Hepatocellular carcinoma, *New England Journal of Medicine*, 365, pp. 1118-1127.
19. Escuela de Medicina Home Page. [Em linha]. Disponível em <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/anatomiapatologica/imagenes_ap/fotos588-596/589.jpg> [Consultado em 22/08/2012].
20. Fernandez–Checa, J.C., *et al.* (1996) Plasma membrane and mitochondrial transport of hepatic reduced glutathione, *Seminars in Liver Disease*, 16, pp. 147–158.
21. Fischer, K.G. (2010) . Carcinoma hepatocelular, *Revista Dolor, Foro Nacional de Investigación y Clínica Médica*, 7, pp. 4-7
22. Forner E. R., *et al.*, (2012) Hepatocellular carcinoma, *The Lancet*, 379, pp. 1245-1255.
23. Friedman, S. (1999). Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy, *Journal Gastroenterology Hepatology*. 14,pp. 618–633.

24. Friedman, S. L. (2008). Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis, *Gastroenterology*, 134, pp. 1655-1669.
25. Gao, B. e Bataller, R. (2011). Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets, *Gastroenterology* 141(5), pp. 1572-85.
26. Ginès, P., *et al.* (2003). Hepatorenal syndrome, *The Lancet*, 362, pp. 1819-1827.
27. Gonçalves C. J. *et al.* (2006). Hepatite alcoólica, *Gastroenterologia*, 6(2), pp.59-68.
28. Gramenzi, A., *et al.* (2006). Review article: alcoholic liver disease--pathophysiological aspects and risk factors, *Aliment Pharmacol Ther*, 24, pp. 1151-1161.
29. Guedes, A. (2004). *Estudo dos marcadores séricos de fibrose hepática crônica pelo álcool e/ou infecção pelo VHC*. Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar.
30. Hepcentro Home page. [Em linha] Disponível em <<http://www.hepcentro.com.br/ascite.htm>> [Consultado em 6/6/2012].
31. Hritz, I. *et al.* (2008) The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88, *Hepatology*, 48, pp. 1224 – 1231.
32. Infomed Galeria Home page [Em linha]. Disponível em http://galeria.sld.cu/main.php?g2_itemId=28246 [Consultado em 22/08/2012].
33. Katz, G., *et al.* (2001) Signaling for ethanol-induced apoptosis and repair in vitro, *Clinical Biochemistry* 34, pp.219–227.
34. Kojiro M. (1998). Pathology of early hepatocellular carcinoma: progression from early to advanced, *Hepatogastroenterology*, 45(3), pp. 1203-1205.
35. Korean Medical Library Engine Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.kmle.co.kr/search.php?Search=alcoholic+hepatitis&Page=3>> [Consultado em 1/08/2012].

36. Laposata, E.A e Lange, L.G. (1986). Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse, *Science*, 231, pp. 497-499.
37. Lieber, C.S. (1995) Medical disorders of alcoholism, *The New England Journal of Medicine*, 333(16) pp. 1058-1065.
38. Lieber, C. S. (1997b). Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism, *Clinica Chimica Acta*, 257, pp. 59-84.
39. Lieber, C. S., (2000). Alcohol and the Liver: metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases, *The Mount Sinai Journal of Medicin*, 67 (1), pp. 84-94.
40. Lieber, C. S. (2004). Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis, *Alcohol*, 34,pp. 9-19.
41. Mann, J. e Mann, D. A. (2009). Transcriptional regulation of hepatic stellate cells, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61, pp. 497-512.
42. Martinelli A.L. (2004) Hipertensão portal, *Medicina, Ribeirão Preto*, 37, pp. 253-261.
43. Matsuo, K., *et al.* (2006). Alcohol dehydrogenase 2 His47Arg polymorphism influences drinking habit independently of aldehyde dehydrogenase 2 Glu487Lys polymorphism: analysis of 2,299 Japanese subjects, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, pp. 1009-1013
44. Mayo Clinic Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.mayoclinic.com/health/medical/IM03725>> [Consultado em 05/07/2012].
45. McClain, C., *et al.* (1997). Cytokines and Alcoholic Liver Disease, *Alcohol Health & Research World*, 21(4) pp. 317-320.
46. Mckillop I. H., *et al.* (2006). Molecular Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma, *Journal of Surgical Research*, 136, pp. 125-135.

47. Medicalook Home Page. [Em linha]. <Disponível em <http://www.medicalook.com/Digestive_system/Ascites.html> [Consultado em 25/07/2012].
48. Mello, M.L., *et al.* (2001). Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal: Direcção Geral de Saúde.
49. Micheu, A. E Hoa D. (2012) Anatomia do sistema digestivo e abdómen: ilustrações. [Em linha]. Disponível em <http://www.imaios.com/br/e-Anatomy/Torax-Abdome-Pelve/Sistema-digestorio-Ilustracoes> [Consultado em 20/06/2012].
50. Millward-Sadler, G.H., *et al.* (1985). Cirrhosis: an appraisal. *In*: Wright R, Millward-Sadler GH, Alberti KGMM, Karran S, editors. Liver and biliary disease. 2nd ed. London, pp. 821–60.
51. Moore K. P. e Aithal G.P. (2006). Guidelines on the management of ascites in cirrhosis, *Gut*, 55 (6), pp.1-12 .
52. Mormone, E., *et al.* (2011). Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches, *Chemico-Biological Interactions*, 193, pp. 225-231.
53. Neuman, M.G. (2001) Apoptosis in diseases of the liver. *Critical Reviews in Clinical and Laboratory Science* 38, pp. 109–166.
54. Neuman, M.G. (2003). Cytokines – central factors in alcoholic liver disease, *Alcohol Res. & Health* , 27 (4), pp. 307–315.
55. Neuman, M.G., *et al.* (2001) Alcoholic liver injury and apoptosis—synopsis of the symposium held at ESBR 2001: 8th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism, *Alcohol*, 28, pp. 117–128.
56. O’Shea, R.S., *et al.* (2010). Alcoholic Liver Disease, *Hepatology*, 51 (1), pp. 307-28.
57. Paraskevi, A., *et al.* (2006) Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment, *Nature Reviews Cancer*, 6, pp. 674-687.

58. Parlesak A, *et al.* (2000). Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease, *Journal of Hepatology*, 32(5) pp. 742-747.
59. Peterson, M. S., *et al.* (2000). Pretransplantation Surveillance for Possible Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Epidemiology and CT-based Tumor Detection Rate in 430 Cases with Surgical Pathologic Correlation¹, *Radiology*, 217, pp. 743-749.
60. Pinzani, M., *et al.* (2011). Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 29(2), pp. 243-148.
61. Pinzani, M. e Rombouts, K. (2004). Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Digestive and Liver Disease*, 36, pp. 231-242.
62. Rebello, S.A e Carvalho M.C. (2008). Metodologia para estudo do polimorfismo do gene da enzima álcool desidrogenase. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 7(2), pp.163-168.
63. Suddendorf, R. F. (1989) Research on alcohol metabolism among Asians and its implications for understanding causes of alcoholism, *Public Health Rep*, 104 (6), pp. 615–620.
64. Seeley, *et al.* (2003). Aparelho digestivo. *In: Anatomia & Fisiologia*. 6ª Ed. Loures, Lusociência, 23, pp. 898-903.
65. Sherlock, S. e Dooley, J. (2002). Alcohol and the Liver. *In: Sherlock, S. e Dooley, J. Diseases of the Liver and Biliary System*. 11ª Ed. Oxford Blackwell Science, pp. 381-98.
66. Shrestha, S e Shakya, S. (2011). Morphology of alcoholic liver disease. [Em linha]. Disponível em <<http://medchrome.com/basic-science/pathology/morphology-alcoholic-liver-disease/>> [Consultado em 22/08/2012]
67. Stewart, S. F., *et al.* (2004). Oxidative stress as a trigger for cellular immune responses in patients with alcoholic liver disease, *Hepatology*, 39, pp. 197-203.

68. Seth, D., *et al.* (2011), Pathogenesis of Alcohol-induced Liver Disease – classical concepts and recent advances, *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26(7), pp. 1089-105.
69. Stickle, F. e Seitz , H. K. (2010). Alcoholic steatohepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24, pp. 683-93.
70. Strauss, E. e Caly, W. R. (2003). Peritonite bacteriana espontânea. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36, pp. 711-717.
71. Tilg H. e Diehl, A. M.(2000). Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, *New England Journal of Medicine*, 343, pp. 1467–1476.
72. Tinkle, C. L. e Haas-Kogan, D. (2012). Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools, *Biologics*, 6,pp.207-219.
73. Townsend, D. M., *et al.* (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57, pp. 145-155.
74. Trabut, J.B *et al.*, 2012. Hépatite alcoolique aiguë, *La Revue de Médecine Interne*, 33, pp. 311-317.
75. Tsukada, S., *et al.* (2006). Mechanisms of liver fibrosis, *Clinica Chimica Acta*, 364, pp. 33-60.
76. Wright, G. e Jalan, R. (2007). Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 21, pp. 95-110.
77. Yang, S. (2008). Alcoholic Liver Disease: Clinical and Sonographic Features, *Journal of Medical Ultrasound*, 16, pp. 140-149.
78. World Health Organization(2011) . Global status report on alcoholic and health. Geneva. Department of Mental Health and Substance Abuse.