

Joana Margarida Fernandes Vieira

METABOLISMO DO ETANOL

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Margarida Fernandes Vieira

METABOLISMO DO ETANOL

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Margarida Fernandes Vieira

METABOLISMO DO ETANOL

Orientadora de Tese

(Professora Doutora Fátima Guedes)

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

(Joana Margarida Fernandes Vieira)

Bebe o vinho e deixa-o antes que ele se ria de ti

(Proverbio Popular)

Agradecimentos

No terminar desta etapa tão crucial da minha vida, não posso deixar de agradecer a todos os que a tornaram possível!

Agradeço à Professora Doutora Fátima Guedes, pela disponibilidade, ajuda, simpatia, pelas palavras de encorajamento, tendo dispendido muito do seu tempo para me orientar com toda a paciência e dedicação na realização deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Augusto Pinto, pela disponibilidade e amabilidade em me fornecer informação e esclarecimento de dúvidas que surgiram no início do trabalho.

Aos meus pais.... Que tornaram um sonho realidade. A eles e a meu irmão agradeço pelas palavras, carinho, disponibilidade, encorajamento, dedicação, simpatia, amabilidade e boa disposição com que sempre me brindaram.

A toda a minha família, que sempre me apoiou, pelos momentos em que me deram o ombro para eu chorar, por me limparem as lágrimas, por acreditarem em mim.

Às minhas amigas (Lídia, Débora, Barbara) que sempre apoiaram incondicionalmente, a nível académico e pessoal, por terem sempre a palavra certa, a força que me faltava, a confiança e amizade que me permitiram lutar.

À Susana e Pedro, pelos momentos partilhados na “nossa casa do Porto”, pelo companheirismo, dedicação, estima e boa disposição.

Ao Daniel que esteve sempre presente nos momentos bons e maus e nunca deixou de me incentivar e ajudar, por limpar lágrimas e fazer sorrir ao mesmo tempo.

Aos meus colegas de faculdade, um obrigada, pelo companheirismo e amizade dentro e fora da faculdade.

A todos o meu muito obrigada!

Joana Vieira

Índice

I - Introdução.....	1
II - Desenvolvimento	7
1. Etanol	8
1.1. Aspectos gerais	8
1.2. Bebidas alcoólicas	9
2. Metabolismo do etanol.....	11
3. Repercussões metabólicas.....	18
3.1. Interferência no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas	21
3.2. Interferência no metabolismo dos Minerais e Oligoelementos	29
3.3. Interferência no metabolismo das vitaminas	30
3.4. Interferência no metabolismo do feto.....	33
4. Interações metabólicas.....	35
4.1. Cocaína.....	35
4.2. Álcool e medicamentos.....	36
5. Metabolismo do etanol e suscetibilidade individual	41
III - Conclusão	43
IV - Bibliografia.....	46

Índice de figuras

Figura 1: Molécula de etanol. Adotado: (Morrison e Boyd, 1992).	8
Figura 2: Possíveis vias de metabolização do etanol. Adotado: (Heinemann, 1989).	12
Figura 3: Formação de acetaldeído pelo sistema ADH. Adaptado: (Guedes, 2004).	12
Figura 4 :Oxidação do etanol através do sistema MEOS. Adaptado: (Guedes, 2004)	14
Figura 5: Reação esquemática da via catalase. Adaptado: (Guedes, 2004).	16
Figura 6: Reação esquemática da formação de acetato. Adaptado: (Guedes, 2004).	16
Figura 7: – Efeitos tóxicos do consumo crónico excessivo do etanol. Adotado de: (Lieber, 1995; Guedes, 2004).	18
Figura 8: Oxidação do etanol no hepatócito e ligação dos dois produtos (acetaldeído e hidrogénio) aos distúrbios no metabolismo lipídico, dos carboidratos e proteínas. Adotado: (Ramos e Bertolote, 1997)	19
Figura 9: Vias metabólicas do etanol e os seus efeitos tóxicos, em contexto de consumo crónico (Guedes, 2004; Nelson e Cox, 2004)	20
Figura 10: Ilustração do metabolismo quando os níveis de glucose estão elevados. Adotado: (Seeley <i>et al.</i> , 2003).	21
Figura 11: Ilustração do metabolismo quando os níveis de glucose estão baixos. Adotado: (Seeley <i>et al.</i> , 2003).	22
Figura 12: Fígado com esteatose. As bolas brancas correspondem as gotículas de gordura. Adotado: (Jorge, 2003)	25
Figura 13: Arquitetura sinusoidal normal com uma célula hepática estrelada contendo gotículas perinucleares de vitamina A e pseudópodos que circundam o sinusóide. Adotado de: (Fridman, 2003; Guedes, 2004).	26

Figura 14: Proliferação das células hepáticas estreladas, circundadas por matriz fibrilar acumulada durante a injúria hepática crónica. Adotado de :(Fridman ,2003; Guedes, 2004).....	27
Figura 15: Arquitectura sinusoidal e localização das células hepáticas estreladas e das células de Kupffer. Adotado de : (Fridman, 2003; Guedes, 2004).....	28
Figura 16: Vias metabólicas do etanol e os seus efeitos tóxicos, em contexto de consumo crónico. Adaptado : (Lieber, 1995; Guedes, 2004).....	34
Figura 17: Etapa metabólica da produção de cocaetileno. Adotado:(Pastor <i>et al.</i> , 2003).....	35
Figura 18: Mecanismo de ação do DSF. Adaptado: (Castro e Baltieri, 2004).	37
Figura 19: Metabolismo do paracetamol e etanol. Adotado: (Gómez-Moreno <i>et al.</i> , 2008).....	39

Lista de Acrónimos

A

ADH - Álcool desidrogenase

ALDH - aldeído desidrogenase

AMP - adenosina monofosfato

ATP - Trifosfato de adenosina

AINE - antiinflamatório não esteróide

D

DSF- Dissulfiram

I

IMC - Índice de Massa corporal

M

MEOS - Sistema Mitocondrial de oxidação do etanol

N

NAD - ,nicotinamida adenina dinucleotídeo

NADPH - Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato Hidrogenado

O

OMS - Organização Mundial de Saúde

R

REL - Reticulo endoplasmático liso

S

SFA - Síndrome Fetal Alcoólico

W

WHO- World Health Organization

Sumário

De todas as drogas de abuso, o etanol é uma das drogas mais acessíveis e com maior taxa de consumo abusivo por parte dos Portugueses, sendo talvez uma das drogas mais antigas utilizadas pela espécie humana, os efeitos do seu consumo excessivo são conhecidos desde a Antiguidade.

O álcool ou etanol é uma droga legalizada e comercializada na sociedade, que faz parte dos hábitos alimentares humanos.

O alcoolismo é uma doença complexa que envolve fatores ambientais, sociais, psicológicos e genéticos, tornando-se um problema social quando existem circunstâncias sociais e culturais que fomentam e tornam possível o seu uso generalizado.

Os padrões de consumo têm-se vindo a alterar ao longo dos anos, em especial nas camadas mais jovens.

O etanol é desintoxicado e eliminado principalmente no fígado através de uma série de alterações metabólicas de reações oxidativas, sendo que na primeira reação o etanol é catalisado por uma enzima, a Álcool desidrogenase (ADH).

No individuo bebedor excessivo /alcoólico crónico, em que a atividade de ADH pode encontrar-se já bloqueada, duas outras vias, “vias de recurso”, são também chamadas a intervir: a via do Sistema Mitocondrial de oxidação do etanol (MEOS) pelo citocromo P450 (CYP2E1), e a da catalase, localizada nos peroxissomas dos hepatócitos.(Mello, Barrias et al. 2001; Kachani, Brasiliano et al. 2008)

Independentemente do sistema enzimático, ADH, MEOS ou catalase, a primeira etapa do metabolismo do etanol leva à produção de hidrogénio e acetaldeído, sendo este, subsequentemente, metabolizado por uma aldeído desidrogenase NAD-dependente, presente na mitocôndria, onde o acetaldeído é transformado em acetato.

As repercussões metabólicas pelo consumo crónico de álcool são vários e complexas, como a esteatose, fibrose hepática, síndrome de Wernicke-Korsakoff, hipoglicemia, entre outros.

Torna-se imperativo que o profissional de saúde conheça o metabolismo, interações e repercussões do álcool para assim conseguir alertar e aconselhar sobre as consequências do consumo crónico de álcool, de modo a atingir a melhoria da qualidade de vida do doente.

Neste trabalho objetiva-se o conhecimento do metabolismo do etanol e suas implicações, de modo a permitir um conhecimento aprofundado que represente uma ferramenta importante no exercício profissional das Ciências Farmacêuticas no contacto com a saúde pública Portuguesa.

Palavras-chave: álcool, metabolismo do etanol, repercussões do etanol

Abstract

Of all of the abuse drugs, ethanol is one of the most accessible and with the highest consume rate by Portuguese people, maybe being one of the oldest drugs ever used by the human species, the effects of excessive consumption are well known since ancient times.

Alcohol or ethanol is a legal drug marketed in society and is part of human eating habits.

Alcoholism is a complex disease that involves environmental, social, psychological and genetic factors, becoming a social problem when there are social and cultural circumstances that encourage and make possible its widespread use.

Consumption patterns have been changing throughout the years, especially in younger generations.

Ethanol is detoxified and eliminated by the liver primarily through a series of metabolic changes of oxidative reactions, being that in the first reaction ethanol is catalysed by an enzyme, the alcohol dehydrogenase (ADH).

In an excessive drinker / chronic alcoholic, in whom the ADH activity may already be blocked, two other ways, "remedies" are also called to intervene: the Mitochondrial System of ethanol oxidation (MEOS) by the cytochrome P450 (CYP2E1), and catalase located in the peroxisomes of hepatocytes.

Regardless of the enzyme system, ADH, MEOS or catalase, the first step of ethanol metabolism leads to the production of hydrogen and acetaldehyde, which is subsequently metabolized by an NAD-dependent aldehyde dehydrogenase, present in the mitochondria, where the acetaldehyde is converted into acetate.

The metabolic repercussions by chronic consumption of alcohol are many and complex, such as steatosis, hepatic fibrosis, Wernicke-Korsakoff syndrome, hypoglycemia, among other.

It is imperative that health professionals know metabolism, interactions and alcohol effects so they may warn and offer advice on the consequences of chronic alcohol consumption, in order to improve the patient's quality of life.

This study aims to the understanding of ethanol's metabolism and its implications, to enable a thorough knowledge, which represents an important tool in the practice of Pharmaceutical Sciences in contact with Portuguese public health.

Keywords: alcohol, ethanol metabolism, effects of ethanol

I - Introdução

O etanol é a droga mais frequentemente consumida em excesso pela Humanidade, e que vem sendo merecedora de relatos e estudos desde o velho testamento. Em vários excertos bíblicos, fica clara a influência de aspetos psicológicos, genéticos, morais e ambientais nas situações de alcoolismo. Foram também descritas desde aquela época, características do álcool, que induzia o aumento do consumo, hoje vulgarmente definido como tolerância (Marques, 2001).

Por volta do século 385 AC, Hipócrates descreveu o uso do álcool como um fator predisponente a várias doenças e relatou a respeito do *delirium tremens*. No Egito e na Assíria, festas de veneração aos deuses da agricultura culminavam em bebedeiras coletivas que duravam dias seguidos. Conforme os Egípcios, o Deus Osíris teria ensinado os homens a cultivar a videira e a cevada para a fabricação de bebidas capazes de “inspirar a alma” (Wong *et al.*, 2008).

Na primeira metade do século XIX, o modelo de doença consolidou-se, pretendendo tratar graves complicações decorrentes do uso crónico de álcool e tentando eliminar o estigma moral e a vergonha que dificultavam a procura de tratamento (Marques, 2001).

Entretanto, ainda hoje em muitos países, como por exemplo na Nigéria, os problemas decorrentes do consumo de álcool são considerados influência de “espíritos do mal” no indivíduo (Marques, 2001).

Em Portugal não é fácil traçar a história da vinha e do vinho. A videira foi muito provavelmente uma das plantas que de uma forma espontânea já existia nos terrenos que hoje formam o nosso país, desde o período Terciário (Amaral, 1994).

É sabido que o fabrico de bebidas alcoólicas consiste na conversão de mono e dissacarídeos em etanol, através de reações catalizadas por leveduras do género *Saccharomyces* (Guimarães *et al.*, 2006).

Neste sentido, quanto á sua origem as bebidas alcoólicas podem ser: Fermentadas em que são obtidas por fermentação alcoólica dos sumos açucarados, pela ação das

leveduras, como o vinho, a cerveja a cidra, entre outros; ou Destiladas, que resultam da destilação do álcool produzido no decurso da fermentação. Através de um processo de evaporação das bebidas fermentadas, podem obter-se bebidas mais graduadas, como a aguardente e licões (Mello *et al.*, 2001).

A produção e o consumo de bebidas alcoólicas constituem uma tradição presente na cultura de todos os povos. Utilizando de forma ritual ou social, o álcool é apreciado em função do seu sabor, encanto, cor, aroma e outros efeitos inebriantes que dele provém (Kachani *et al.*, 2008).

O consumo de bebidas alcoólicas começa a ser um problema social, coletivo quando se dá em circunstâncias socioculturais que por um lado fomentam e fazem possível o seu uso generalizado (Santo-Domingo, 2002), assim tem sido referido que o alcoolismo tornou-se numa sombra da nossa sociedade (Teixeira *et al.*, 2008).

Em muitos países da Europa a ingestão de álcool é considerada normal, como um ato gastronómico, social ou mesmo cultural, havendo assim cada vez mais uma maior tolerância para o consumo e abuso, sobre tudo quando está ligado a situações de festa ou diversão (Pastor, 2002) e o risco de alcoolismo é influenciado por fatores sociais como o sexo, o nível socioeconómico, a profissão e a religião (Bau, 2002). Com isso tem sido afirmado que o alcoolismo é uma patologia com efeitos nefastos em várias áreas da vida do doente, exercendo uma forte influência na constelação familiar (Semedo, 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 2 biliões de pessoas de todo o mundo consumam bebidas alcoólicas, o que corresponde a aproximadamente 40% (ou 2 em cada 5) da população mundial acima dos 15 anos, e que 76.3 milhões apresentem doenças associadas ao consumo de álcool (WHO, 2004).

Em Portugal o consumo “per capita” é dos mais elevados do mundo, tendo-se situado, em 2000, em 10.8L de álcool puro, sendo assim o terceiro país a nível mundial onde se consome mais álcool (Mello *et al.*, 2001).

Conforme o Decreto de Lei nº9/2002, numerosos estudos têm vindo a demonstrar que a iniciação no consumo de álcool ocorre geralmente na adolescência. Além da elevada

prevalência do consumo de álcool por adolescentes, dois outros fatores são relevantes: a idade de início do consumo de álcool e o seu padrão, sendo que quanto mais precoce o consumo de álcool, piores as consequências e maior o risco de desenvolvimento de abuso e dependência (Teixeira *et al.*, 2008).

Em amostras universitárias e do ensino politécnico de Coimbra cerca de 10 a 20% dos indivíduos apresentavam problemas ligados ao álcool, sendo que no ensino secundário, 18% dos rapazes e 10% de jovens, com idade média de 16 anos, dizem ter-se embriagado mais de vinte vezes (Breda, 1992).

Segundo os estudos desenvolvidos por Pardo (2002) os motivos para o consumo habitual de álcool entre os estudantes decorrem, principalmente, porque gostam do sabor (73%) e por diversão e prazer (58.5%), assim como 15% declara consumir álcool para esquecer os problemas pessoais, 12.9% para sentir emoções novas e 11.2% para superar a timidez e relacionar-se melhor.

Os jovens são o principal objectivo da indústria do álcool, a sua publicidade despoleta o maior dos seus desejos, oferece sexo, éxito, diversão, entre outros, uma vida ideal em que eles são o centro de tudo, os protagonistas destes anuncios son atractivos, atleticos, divertidos, prototipos que despertam o desejo da ingestão do álcool (Sanchez, 2002).

Em função da relevância da publicidade como fator de comunicação e o efeito persuasor que exerce junto dos consumidores mais jovens e menos aptos a descodificar a sua mensagem, foi aprovado um Plano de Acção Contra o Alcoolismo, que determina a aprovação de medidas que visam assegurar a proteção destes consumidores, nomeadamente através da proibição do patrocínio por marcas de bebidas alcoolicas de quaisquer atividades desportivas, culturais ou recreativas praticadas pelos menores e pelo alargamento do periodo de proibição de transmissão de publicidade na rádio e televisão (Decreto-Lei nº332/2001).

Por outro lado a taxa de mortalidade de doenças associadas ao consumo de álcool em 2001, em indivíduos com idade superior a 65 anos por 100.000 foi de 15.8%. Segundo o Plano Nacional de Saúde, estima-se que em Portugal, existiam cerca de 580.000 doentes

alcoólicos (síndrome de dependência de álcool, 2002) e 750.000 bebedores excessivos (Plano Nacional de Saude 2004-2010).

Devido ao aumento dos problemas ligados ao álcool foram criadas numerosas definições para a doença alcoólica destacando-se a da OMS que considera o alcoolismo como doença e o alcoólico como doente. Assim, a OMS define Alcoolismo como uma doença que não constitui uma entidade nosológica definida, mas a totalidade dos problemas motivados pelo álcool, no indivíduo, estendendo-se em vários planos e causando perturbações da vida familiar, profissional e social, com as suas repercussões económicas, legais e morais (Mello *et al.*, 2001).

De acordo com Schuckit (1995), pelo menos metade dos alcoólicos sofrem de perturbação antissocial da personalidade, ou preenchem o critério de outra perturbação induzida por substâncias, tal como a dependência de cocaína bem como, pelo menos um terço dos homens e mulheres alcoólicos mostram sintomas e comportamentos semelhantes a outras perturbações psiquiátricas graves, incluindo os padrões sintomatológicos observados na esquizofrenia e outras perturbações major de ansiedade.

Assim sendo, alcoólicos são bebedores excessivos, cuja dependência em relação ao álcool se acompanha de perturbações mentais, da saúde física, da relação com os outros e do seu comportamento social e económico e que devem então submeter-se a tratamento (Mello *et al.*, 2001).

Os profissionais de saúde desempenham um papel vital na implementação de prevenção secundária e na identificação dos indivíduos que necessitam de tratamento especializado. Atualmente são disponibilizadas ferramentas de rastreio bem validadas e, a eficácia de intervenções precoces e tratamentos mais intensivos fornece um forte ímpeto para a melhoria da identificação e tratamento de perturbações associadas ao alcoolismo (Parker *et al.*, 2008).

Atualmente, os cuidados farmacêuticos em farmácia comunitária constituem um conceito abrangente onde há a interação entre o farmacêutico e o seu doente (cooperando com o médico e com os outros profissionais de saúde) e tendo como objetivo atingir a melhoria da qualidade de vida deste, neste contexto deve-se ter em atenção que o

aconselhamento orienta, sugere, alerta, informa e tenta obter a concordância dos utentes, de modo a garantir a tomada de uma decisão correta sobre a melhor forma de cuidar da sua saúde.

Desta forma, o farmacêutico ao verificar que um dos seus utentes possa ser alcoólico deve alertar e aconselhar, de forma a que este perceba os malefícios do álcool para a sua saúde, mas também os dissabores que tal situação lhe possa trazer tanto a nível pessoal como social.

O alcance do farmacêutico, com o conhecimento que deve ter sobre o metabolismo do etanol, vai para além do aconselhamento, demonstrando que o alcoolismo é uma doença, que pode ter efeitos nefastos no organismo, tentando compreender as interações deste com outras drogas e/ou medicamentos, se há algum relacionamento entre a genética e o alcoolismo e consequências metabólicas.

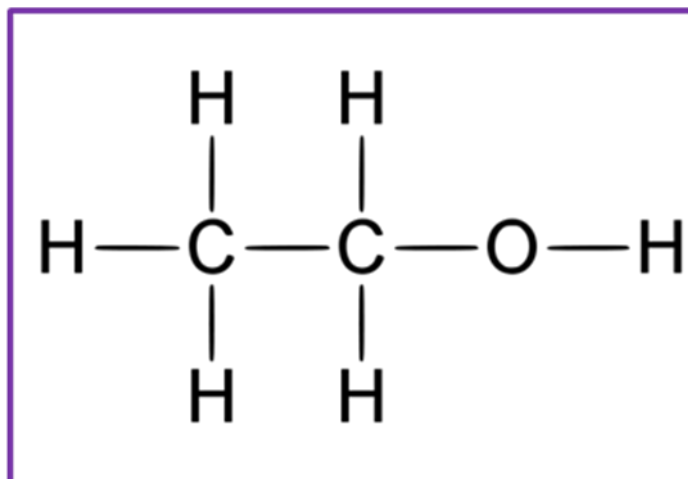
Assim, foi dentro deste cenário, que me surgiu o interesse de desenvolver esta temática no meu trabalho de conclusão de curso, entendendo que a doença alcoólica representa um importante problema do ponto de vista da saúde-pública, com elevado custo médico-social.

II - Desenvolvimento

1. Etanol

1.1. Aspetos gerais

Figura 1: Molécula de etanol. Adotado: (Morrison e Boyd, 1992).



Os álcoois constituem um grande grupo de compostos orgânicos que possuem o grupo –OH (hidroxilo) ligado a um carbono saturado, sendo que o álcool pode ser insaturado, alicíclico, aromático e/ou possuir mais que um grupo hidroxilo. Tais características possibilitam a existência de diversos tipos de álcoois, tanto naturais como sintéticos (Gigliotti *et al.*, 2008; Vieira *et al.*, 2009). O Álcool (ou etanol) pertence a esta classe de compostos e é constituído por dois carbonos e um grupo hidroxilo, tendo como fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Gigliotti *et al.*, 2008; Vieira *et al.*, 2009).

É uma pequena molécula, solúvel em água e em lípidos (Lieber e Abittan, 1999), tem uma apresentação líquida, variando de cor transparente a escuro quase opaco, a via de administração é oral, tendo várias designações populares, como: pomada, bebida fermentada, infusão, bejeca, fino, copo, copázio, chá de parreira, balde (Dupont, 1997). O álcool é miscível com a água, ferve a 78.5° e pode separar-se da água, por destilação (Mello *et al.*, 2001).

No dia-a-dia o álcool surge mais como uma droga do que como um alimento, apresentando-se como uma substância diferente de qualquer outra por nós consumida (Vieira *et al.*, 2009).

1.2. Bebidas alcoólicas

O álcool é obtido por meio de um processo natural decorrente da fermentação de alimentos contêm açúcar, fornecendo calorías ao organismo, sendo cerca de 7,1 kcal/g (Kachani *et al.*, 2008).

A graduação alcoólica de uma bebida é definida pela percentagem volumétrica de álcool puro nele contido. Assim, por exemplo: um vinho de 10° significa que 1L contém 10% de álcool, isto é, 100 ml ou 80 gramas de álcool (Mello *et al.*, 2001). O alcoolismo é o grau de álcool contido no sangue de um indivíduo, ou seja, a quantidade de álcool por litro de sangue (HoffmannI *et al.*, 1996).

Uma vez ingerido, a absorção do álcool no estômago e duodeno é bastante rápida, sobretudo se o estômago estiver vazio, pois quando há a presença de alimentos a velocidade diminui devido ao aumento do tempo de esvaziamento gástrico (HoffmannI *et al.*, 1996).

Nos indivíduos em jejum a absorção faz-se em 15-20 minutos (Mello *et al.*, 2001), se a bebida tem uma alta concentração etílica ou se está gaseificada ou quente, o que contribui para a maior dilatação dos capilares gástricos e favorece a absorção (HoffmannI *et al.*, 1996).

É importante referir que o etanol é inteiramente absorvido pelo tubo digestivo: 30% no estômago, cerca de 65% no duodeno, imediatamente após a sua passagem pelo piloro, e o restante no cólon (Mello *et al.*, 2001).

A absorção dá-se atravessando a mucosa digestiva sem sofrer prévia digestão, ao contrário do que sucede com os alimentos. A velocidade de absorção no estômago vai depender do tipo de bebida, da concentração de etanol, do pH do meio e do estado de vacuidade ou repleção do estomago (HoffmannI *et al.*, 1996; Mello *et al.*, 2001) Já no intestino delgado a absorção é extremamente rápida, completa e independe da concentração de etanol ou da presença de alimentos (HoffmannI *et al.*, 1996).

O etanol atinge os tecidos do organismo e afeta a maioria das funções vitais, por ser uma molécula pequena e solúvel tanto em meio aquoso como em meio lipídico (Júnior *et al.*, 1998).

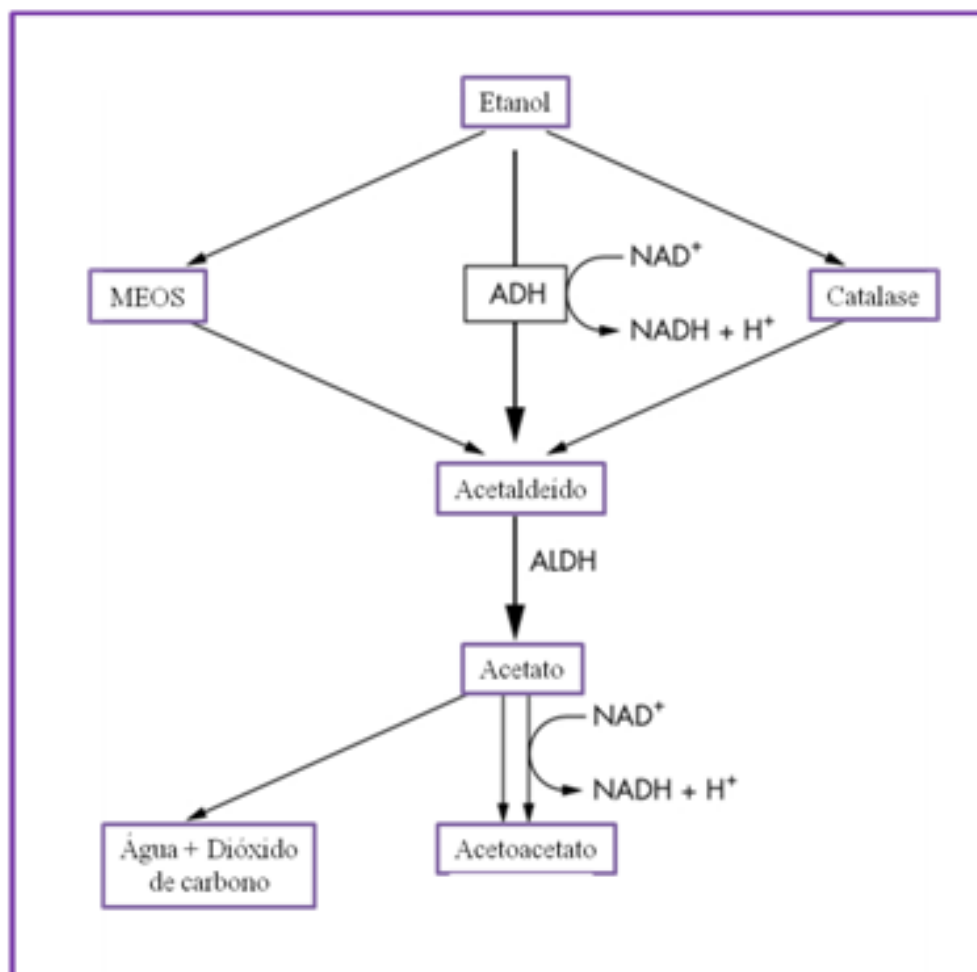
A eliminação do etanol faz-se apenas em 10% do total ingerido, é realizada pelos pulmões (o que permite realizar o doseamento da alcoolémia pela sua pesquisa no ar expirado), pelo suor e pela urina. Os restantes 90% são metabolizados a nível do fígado, quase na sua totalidade, no hepatócito (Mello *et al.*, 2001).

2. Metabolismo do etanol

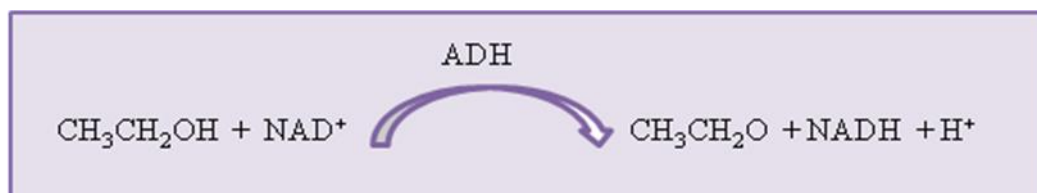
O álcool é desintoxicado e eliminado principalmente no fígado através de uma série de alterações metabólicas de reações oxidativas (Setshedi *et al.*, 2010), em que a primeira reação é catalisada por uma enzima, a Álcool desidrogenase (ADH) (Mello *et al.*, 2001; Kachani *et al.*, 2008).

No indivíduo bebedor excessivo /alcoólico crónico, em que a atividade de ADH pode encontrar-se já bloqueada, duas outras vias, “vias de recurso”, são também chamadas a intervir: a via do Sistema Mitocondrial de oxidação do etanol (MEOS) e a da catalase (Mello *et al.*, 2001; Kachani *et al.*, 2008).

Cada um destes três passos produz metabólitos específicos e resultam na produção de acetaldeído, um produto tóxico (Júnior *et al.*, 1998), quer na mitocôndria, quer no citoplasma, pode causar desnaturação de proteínas, peroxidação lipídica e alterações da exocitose por ligação à tubulina, reduz também o nível de glutatião e aumenta o efeito tóxico de radicais livres. Interfere com a cadeia de transporte de eletrões, causando alterações estruturais na mitocôndria, e inibe os mecanismos de reparação do ADN (Matos, 2003).

Figura 2: Possíveis vias de metabolização do etanol. Adotado: (Heinemann, 1989).

No tocante à metabolização pela ADH-sistema enzimático de localização citosólica, numa primeira fase há formação de acetaldeído pelo sistema ADH, em que através da enzima ADH (Matos, 2003) e o seu coenzima, a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que é convertida na sua forma reduzida, conforme a seguinte reação (Júnior *et al.*, 1998; Kachani *et al.*, 2008):

Figura 3: Formação de acetaldeído pelo sistema ADH. Adaptado: (Guedes, 2004).

Assim, na oxidação do etanol pela ADH ocorre a formação de um mol de NADH para cada mol de etanol oxidado (Cordeiro, 1986).

Já a aldeído desidrogenase (ALDH) formada é responsável pela oxidação do acetaldeído (Júnior *et al.*, 1998). Esta reação está associada com o elevado fornecimento energético proveniente do NADH na formação de 16ATP/mol (Trifosfato de adenosina – ATP) de etanol (Kachani *et al.*, 2008), não esquecendo que o NAD é necessário noutras reações metabólicas dos alimentos, no fígado, sendo o seu gasto, pelo álcool, fonte de perturbação do restante metabolismo, além disso a capacidade que o fígado tem para a produção desta enzima e para a sua regeneração é limitada (Cordeiro, 1986).

A disponibilidade de NAD e a atividade mitocondrial limitam o uso desta via, mais utilizada por bebedores sociais (Kachani *et al.*, 2008), com isso, a metabolização de grandes quantidades de etanol altera a relação NADH/NAD, inibindo a metabolização de ácidos gordos, a síntese de proteínas e aumenta a peroxidação lipídica e a formação de radicais livres (Matos, 2003).

Existem relatos de que a ADH pode participar em numerosas outras reações, sendo portanto considerada uma enzima bastante inespecífica, uma vez que pode catalizar a interconversão de um grande grupo de álcoois primários e secundários e os seus respetivos aldeídos e cetonas, existindo também em tecidos extra-hepáticos, tais como o estômago e o intestino, tendo um efeito na absorção e biodisponibilidade do etanol (Lieber, 1991; Santos, 1995; Guedes, 2004).

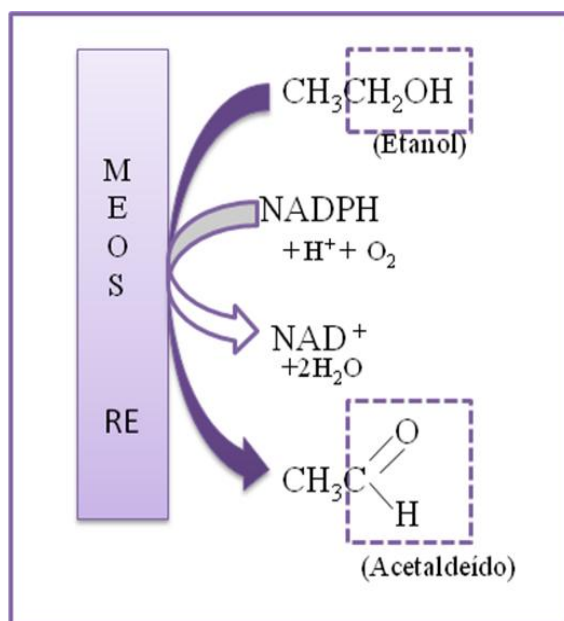
Há diferentes isoformas de ADH e ALDH, codificadas por diferentes genes, o que determina uma variabilidade étnica e individual na capacidade de degradação do álcool, ocorrendo, em alguns indivíduos, o acúmulo de acetaldeído a partir da ingestão de quantidades relativamente pequenas de álcool (Dong *et al.*, 1996).

Em indivíduos portadores da ADH3 (alelo da rápida metabolização do álcool) apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de cancro de boca, quando comparados com os indivíduos portadores da ADH1 (Carrard *et al.*, 2006).

Uma via suplementar, que assume relevância ou de recurso, estudado primeiramente por LIEBER (1995), é o MEOS que demonstrou não só a sua existência mas sobretudo a sua participação na destruição de 20% do álcool ingerido num modelo de consumo excessivo, cuja diferença está, na sua sensibilidade ao dióxido de carbono e na maior afinidade ao etanol.

Este sistema ocorre no reticulo endoplasmático liso (REL) do hepatócitos, tendo como pH ótimo de 6.9-7.5.(Júnior, Chiarello et al. 1998; Kachani, Brasiliano et al. 2008) Este sistema tem como cofator a Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato Hidrogenado (NADPH), utiliza o citocromo P-450 (CYP3E1), a NADPH-citocromo redutase e os fosfolipídeos (Mello *et al.*, 2001; Kachani *et al.*, 2008).Reação esquemática:

Figura 4 :Oxidação do etanol através do sistema MEOS. Adaptado:(Guedes, 2004)



Cabe ressaltar que esta via tem maior importância em indivíduos que consomem álcool cronicamente, porém à custa de gasto de energia na forma de ATP. Esta via, utiliza oxigênio e o NADPH não gerando componentes formadores de energia, como o NADH. (figura 4) É, portanto uma reação que consome energia, em vez de gera-la (Kachani *et al.*, 2008).

O glutatião é um dos sistemas de proteção hepática contra substâncias hepatotóxicas e havendo a diminuição do glutatião neste processo, o REL cresce proporcionalmente com o aumento na ingestão de etanol (indução enzimática) (Ramos e Bertolote, 1997).

Acredita-se que nesses pacientes a proliferação do REL produz não só maior eficiência na eliminação do etanol, mas também de outras drogas que são, aí, metabolizadas, causando, assim, uma tolerância cruzada do etanol com benzodiazepínicos, barbituratos, anestésicos e outras drogas (Ramos e Bertolote, 1997).

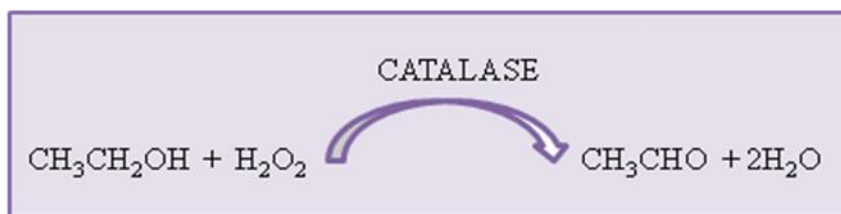
Além disso observam-se outras consequências dessa proliferação do REL, como a ativação acelerada de metabólitos tóxicos e a hipoxemia severa (Ramos e Bertolote, 1997).

A enzima citocromo P450 tem um papel central na destoxificação de xenobióticos, especialmente do etanol. Esta enzima tem como propriedade a ligação de eletrões ao oxigénio e no ciclo do NADH. Como consequência, espécies reativas de oxigénio são formadas, incluindo radicais hidroxilo, que podem iniciar a peroxidação lipídica na membrana, gerando produtos tóxicos finais como o malondialdeído (Song e Cederbaum, 1996; Júnior *et al.*, 1998).

O citocromo P450 também tem um papel direto no dano hepático, podendo formar diretamente, através do etanol, o radical hidroxietila no REL. Tanto o acetaldeído como os radicais hidroxietila podem interagir com varias proteínas celulares, formando complexos que atuam como autoantigenos para iniciar a resposta imune (Song e Cederbaum, 1996; Júnior *et al.*, 1998).

Existe uma terceira via de metabolização do etanol que possui uma pequena participação no processo-CATALASE. (Kachani, Brasiliano et al. 2008) A biotransformação hepática peroxidativa do etanol é limitada pela produção endógena de água oxigenada. A produção fisiológica, normal, de água oxigenada é estimada como sendo de 3,6mmol/hora/grama de fígado. Sob circunstâncias fisiológicas, o sistema catalase responde por menos 2% da oxidação do etanol (Júnior *et al.*, 1998).

Reação esquemática:

Figura 5:Reação esquemática da via catalase. Adaptado:(Guedes, 2004).

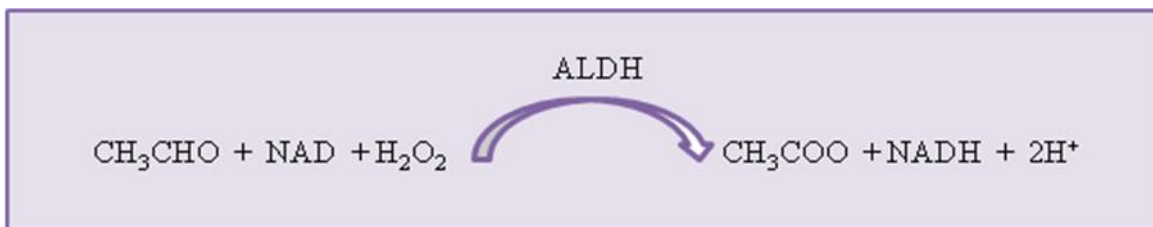
Esta é uma via de recurso tóxica, sendo a formação de água oxigenada responsável pela destruição de ácidos nucleicos constituintes dos cromossomas indispensáveis à multiplicação celular (Cordeiro, 1986).

Todas as três vias têm como produto final o acetaldeído (Kachani *et al.*, 2008). Numa segunda fase há então a formação de acetato (Cordeiro, 1986; Kachani *et al.*, 2008). Esta trata-se de uma reação essencialmente hepática (90 a 95%) catalizada pela enzima aldeído desidrogenase (Cordeiro, 1986; Mello *et al.*, 2001).

Existem várias fórmulas moleculares de ALDH que intervêm em diferentes metabolismos, nomeadamente nos dos aldeídos derivadas de aminas. O ALDH pode condensar-se quer em catecolaminas, quer com as indolaminas, para formar compostos de estrutura muito semelhante à de certos produtos psicoativos e alucinogénios. (Cordeiro, 1986; Mello *et al.*, 2001) Daí o papel que ultimamente tem sido atribuído ao acetaldeído na formação da dependência alcoólica (Mello *et al.*, 2001).

Ressaltando que a transformação de acetaldeído para acetato é praticamente irreversível. O acetaldeído pode inteirar com aminoácidos como lisina, serina e cisteína (Júnior *et al.*, 1998).

Reação esquemática, é assim representada:

Figura 6:Reação esquemática da formação de acetato. Adaptado: (Guedes, 2004).

O acetato proveniente do metabolismo do etanol passa na sua maior parte, para a circulação onde a oxidação do acetaldeído ocorre a partir da aldeidodesidrogenase, enzima que possui elevada atividade mitocondrial (Júnior *et al.*, 1998; Mello *et al.*, 2001).

No que se refere à ALDH, também tem sido descrito polimorfismo genético desta enzima com formas citosólicas (ALDH1 e ALDH3) e mitocondriais (ALDH2 e ALDH4), sendo a variante ALDH2, como maior distribuição nas zonas periportais em relação às zonas centrolobulares do fígado, embora também presente no músculo cardíaco e rim, reconhecidamente envolvida com a maior parte da oxidação do acetaldeído devido ao seu baixo Km e devido ao potencial fibrogénico do acetaldeído, as variações na sua proporção podem explicar as diferenças fisiopatológicas individuais decorrentes do consumo crónico de álcool etílico (Lieber, 1995; Santos, 1995; Guedes, 2004).

Na conversão do acetato em coenzima A, há o desdobramento de ATP para adenosina monofosfato (AMP), o AMP poderá ser convertido novamente em ATP ou em purinas e ácido úrico. O acetil-coenzima A, por sua vez, entrará no ciclo de Krebs, transformando-se em dióxido de carbono e água, assim, o acetato, metabolito final da degradação do álcool, é uma ótima forma de energia, inibindo a oxidação lipídica e causando alterações metabólicas e conseqüentemente doenças (Kachani *et al.*, 2008).

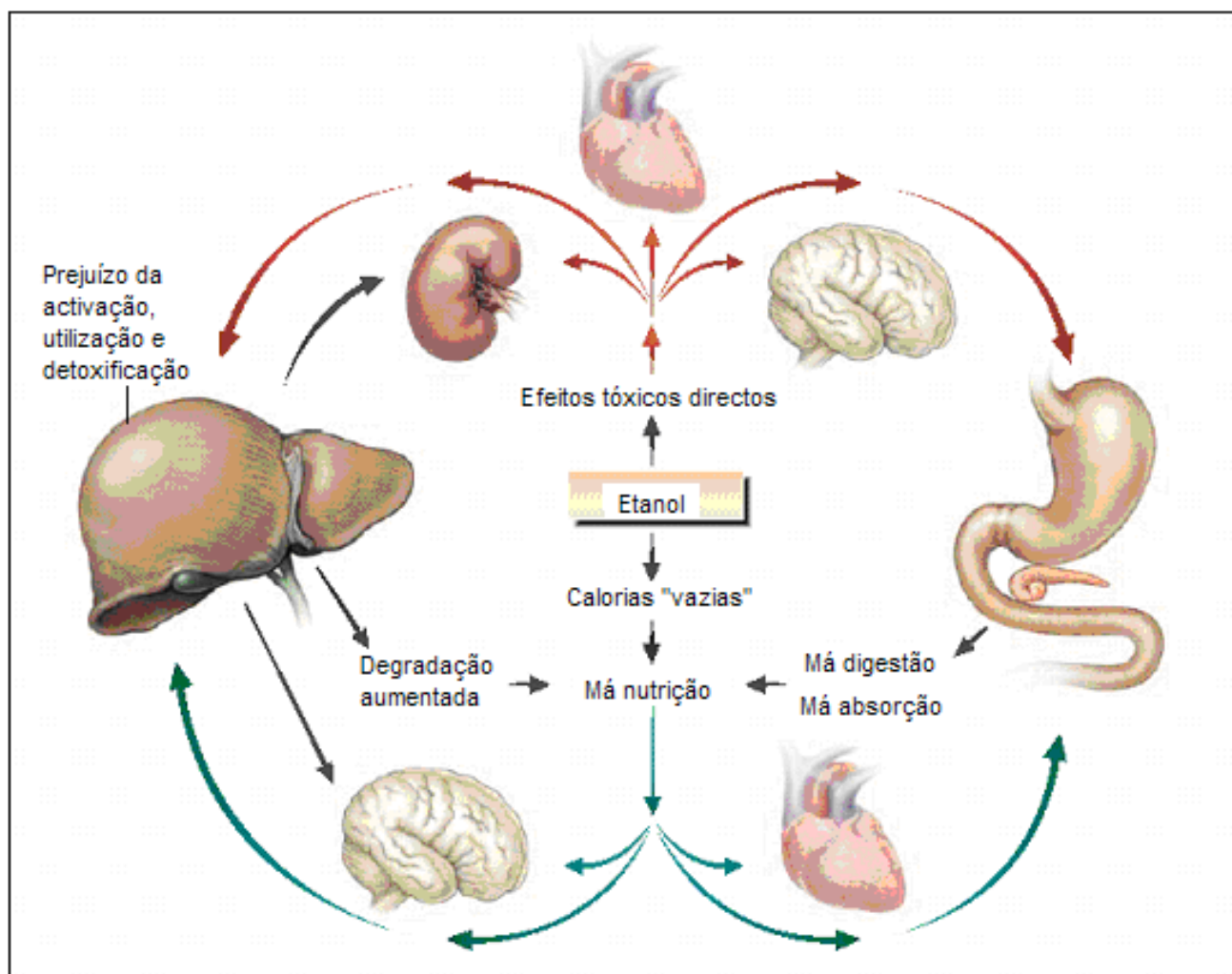
Trabalho realizado por Clevidence *et al.*, (1995) aponta que nem todas as pessoas aproveitam as calorias do álcool da mesma forma, as pessoas mais magras tendem a não aproveitar as suas calorias eficientemente, ao contrário de indivíduos com um elevado Índice de Massa corporal (IMC) (Clevidence *et al.*, 1995; Kachani *et al.*, 2008).

Relembrando que pessoas também habituadas a ingerir elevadas doses de álcool, não são capazes de aproveitar todas as calorias fornecidas pelo metabolismo do etanol, uma vez que a via de metabolização nesses casos seria a MEOS (Kachani *et al.*, 2008).

3. Repercussões metabólicas

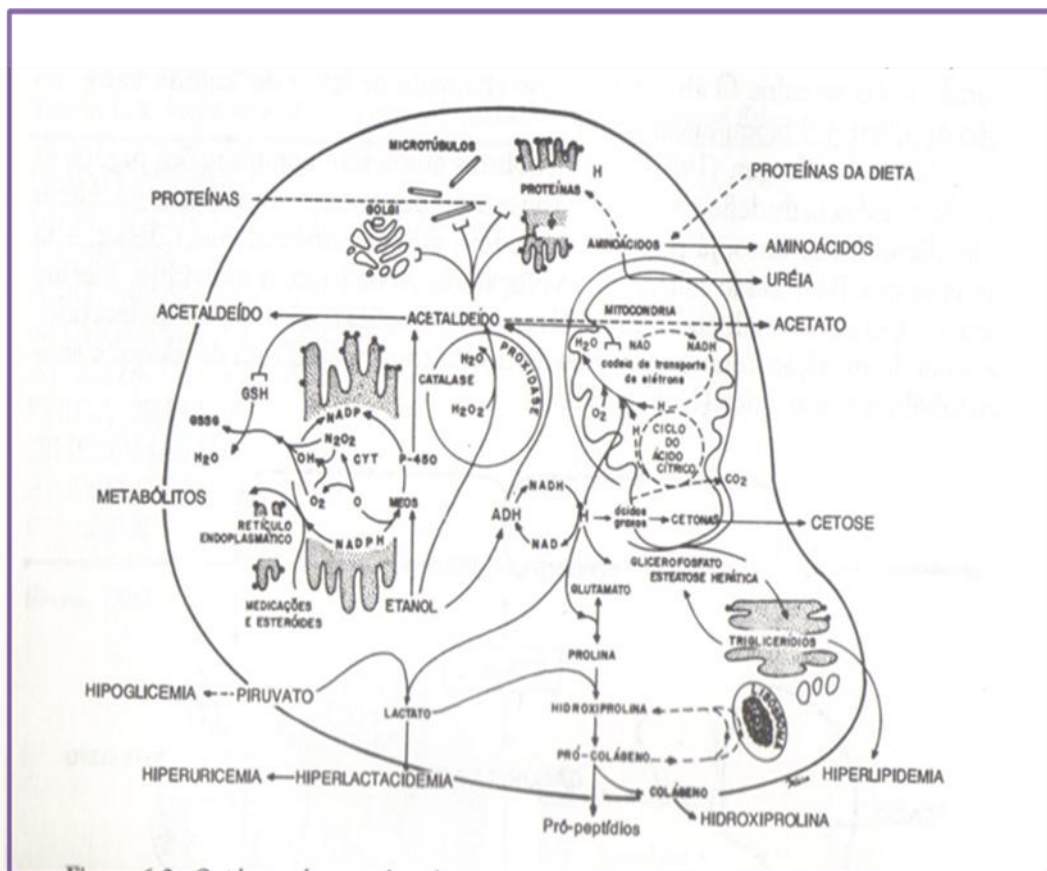
As mais importantes repercussões metabólicas, decorrem do excesso da alteração no processo de oxidação-redução com modificação da relação NAD^+/NADH , observando-se excesso de NADH, que como consequência há o comprometimento do metabolismo os carboidratos (Ramos e Bertolote, 1997).

Figura 7: – Efeitos tóxicos do consumo crónico excessivo do etanol. Adotado de: (Lieber, 1995; Guedes, 2004).



Um aspeto importante diz respeito à desestruturação no sistema de canais (microtúbulos) intracelulares que transportam as proteínas hepáticas para fora da célula levando à retenção hepática das chamadas "proteínas de exportação", com consequente aumento do volume dos hepatócitos que vão levar a hepatomegalia. Ainda se observa a deformação e disfunção mitocondrial que, por sua vez, é geradora de um acúmulo de aldeído acético, ácidos gordos e diminuição na função mitocondrial, que pode levar à necrose hepatocitária (Ramos e Bertolote, 1997).

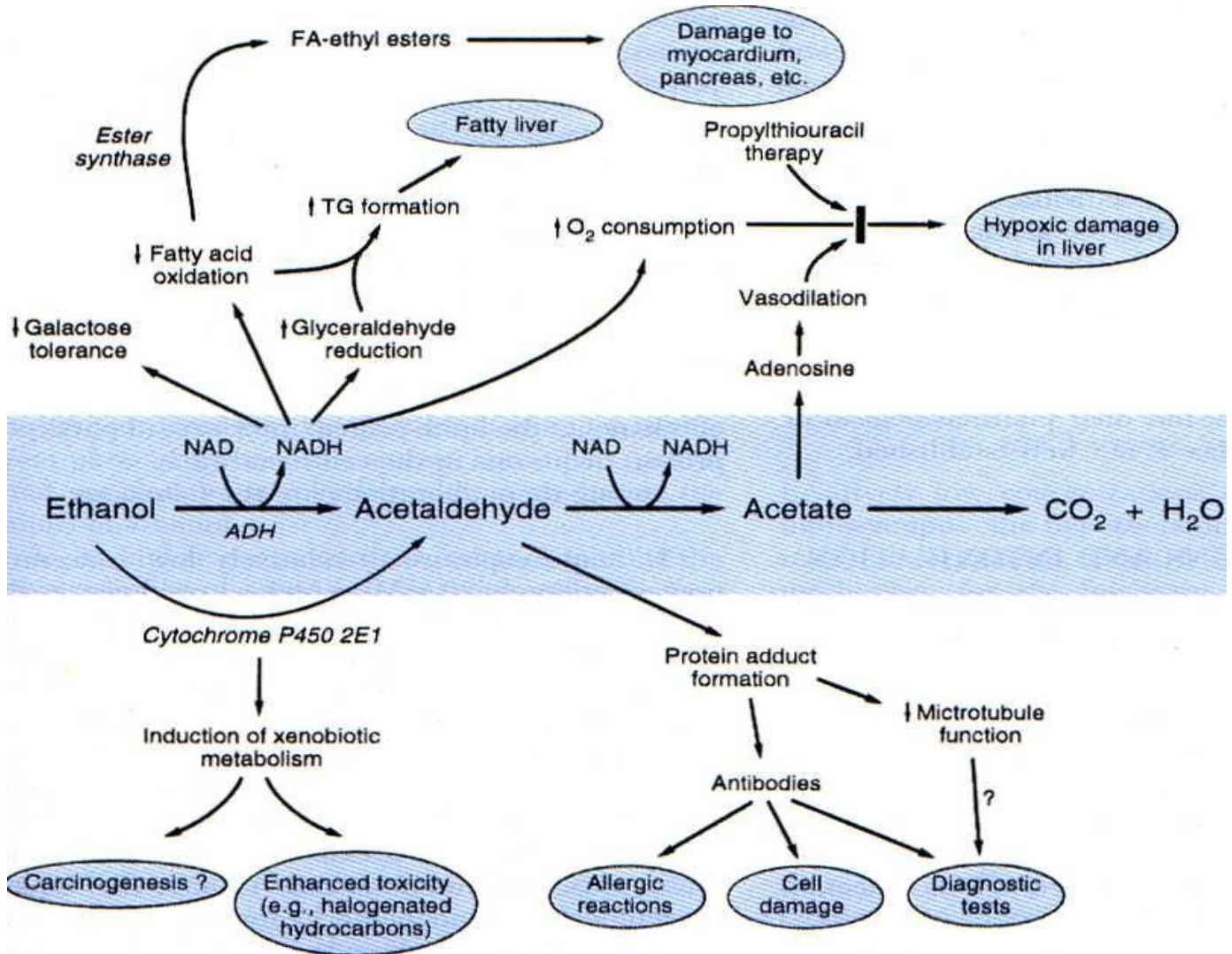
Figura 8: Oxidação do etanol no hepatócito e ligação dos dois produtos (acetaldeído e hidrogénio) aos distúrbios no metabolismo lipídico, dos carboidratos e proteínas. Adotado: (Ramos e Bertolote, 1997)



No tocante ao metabolismo das lipoproteínas traduz-se pelo desenvolvimento de hipertrigliceridemia. (Robinson e Quarfordt, 1981; Guedes, 2004) Neste sentido, o hepatócito desempenha um papel extremamente importante no processo de exportação de triglicéridos, sob a forma de lipoproteínas de muito baixa densidade, que são formadas no REL e secretadas pelo complexo de Golgi e, dessa forma, a hipertrigliceridemia induzida pelo etanol representa, possivelmente, o aumento da síntese, secreção e retenção de

lipoproteínas ricas em triglicerídeos no fígado que é responsável pelo desenvolvimento de esteatose hepática (Robinson e Quarfordt, 1981; Guedes, 2004).

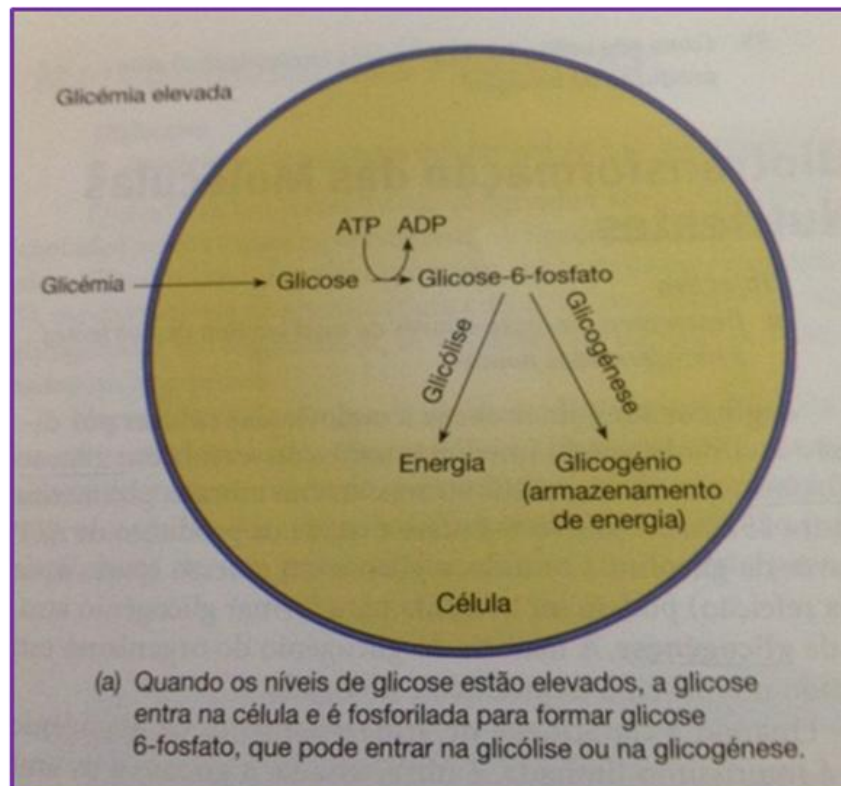
Figura 9: Vias metabólicas do etanol e os seus efeitos tóxicos, em contexto de consumo crónico (Guedes, 2004; Nelson e Cox, 2004)



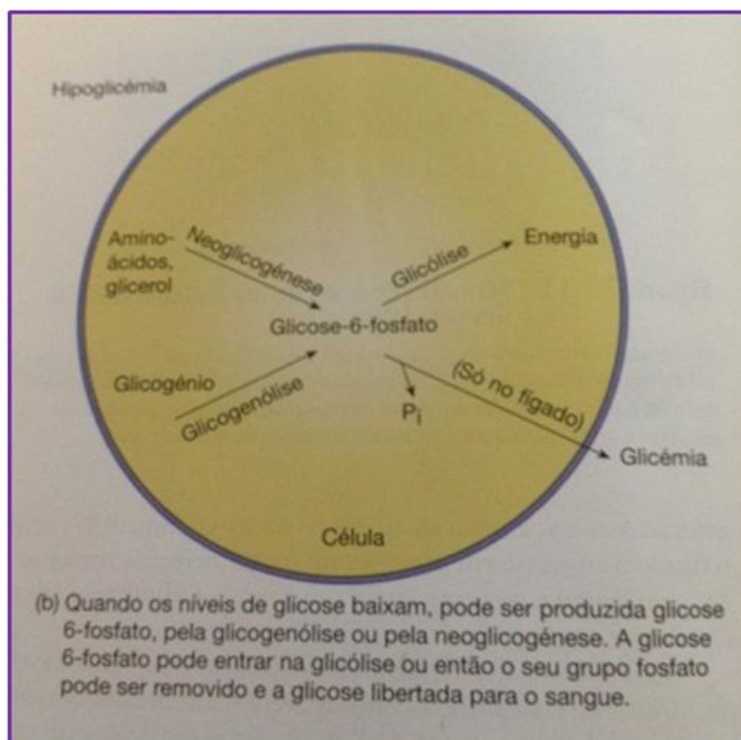
3.1. Interferência no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas

A glicose sanguínea chega à maioria das células por difusão facilitada, sendo imediatamente convertida em glicose-6-fosfato, que não consegue atravessar a membrana plasmática (Seeley *et al.*, 2003).

Figura 10: Ilustração do metabolismo quando os níveis de glicose estão elevados. Adotado: (Seeley *et al.*, 2003).



A glicose-6-fosfato será utilizada à posteriori pelo Ciclo embden-meyerhof (Via glicolítica) quer pelo ciclo de krebs (via fosforilação oxidativa e cadeia respiratória) na produção de ATP através da glicólise. Por outro lado, a glicose em excesso poderá ser utilizada para formar glicogénio através da glicogénese (Seeley *et al.*, 2003).

Figura 11: Ilustração do metabolismo quando os níveis de glucose estão baixos. Adotado: (Seeley *et al.*, 2003).

Outro evento no metabolismo glicídico é a gliconeogênese, que ocorre predominantemente no tecido hepático pelo estímulo do glucagon e é simultânea a glicogenólise hepática. Enquanto houver glicogênio, a velocidade da gliconeogênese é pequena, no entanto, esta via ocorrerá em velocidade máxima após a exaustão do glicogênio hepático. Portanto, no jejum prolongado, a glicemia é mantida somente pela gliconeogênese, o que significa um custo metabólico importante, pois esta via está relacionada à perda significativa de massa muscular e de tecido adiposo que acompanham o jejum (Voet *et al.*, 2002; Nelson e Cox, 2005; Malheiros, 2006).

Cabe ressaltar que a síntese de glucose que ocorre no fígado durante períodos de jejum prolongados tem como principais precursores, os aminoácidos, advindos do músculo-esquelético, o glicerol, advindo da mobilização de triglicerídeos do tecido adiposo e o lactato, advindo das hemácias, e tendo como fonte de energia a intensa betaoxidação dos ácidos gordos libertados pela mobilização dos triglicerídeos (Voet *et al.*, 2002; Nelson e Cox, 2005; Malheiros, 2006).

Mesmo com a chegada de alimentos a produção de glicogênio a partir de aminoácidos provenientes da dieta pode continuar ocorrendo no fígado por algum tempo.

Este processo é denominado de gliconeogênese pós-prandial e ocorre para garantir um adequado armazenamento de glicogênio no fígado (Guyton e Hall, 2002; Malheiros, 2006).

A correlação entre o fígado gorduroso/esteatose e a hipertrigliceridemia foi estabelecida por Baraona & Lieber quando referiram que a esteatose hepática decorria mais da hipertrigliceridemia do que de um bloqueio na secreção de lipoproteínas, sugerindo que, no mínimo, ambas as alterações tinham um mecanismo patogénico comum.

É frequente a ocorrência de Hiperlactacidemia, que pode desencadear de um lado a formação de cristais de ácido úrico no sistema renal com conseqüente litíase renal, e de outro a deposição desses cristais de ácido úrico a nível articular desencadeando a artrite gotosa (gota) (Ramos e Bertolote, 1997).

No tocante ao metabolismo lipídico, no decurso de uma intoxicação crónica, o álcool tem duas conseqüências principais, uma acumulação de triglicérides hepáticos, podendo levar a uma esteatose, e uma hipertrigliceridemia álcool dependente, ou seja, há uma acumulação hepática dos triglicérides (Mincis *et al.*, 1995).

Ressaltando que esta acumulação é devida a um aumento da síntese hepática das VLDL diretamente ligada ao aumento da relação NADH/NAD, que é responsável pelo bloqueio da oxidação dos ácidos gordos e do ciclo de Krebs. O excesso de ácidos gordos é utilizado para a síntese dos triglicérides (Mincis *et al.*, 1995).

A ingestão crónica irá perturbar o metabolismo das lipoproteínas, a apolipoproteína A e o colesterol HDL podem estar aumentados o que pode em parte explicar o eventual efeito coronárioprotetor das bebidas alcoólicas, o aumento da apo C3 e a diminuição da Apo C2 levam a uma baixa de atividade da lipoproteína lipase, assim, a sobrecarga hepática em triglicérides e VLDL, apesar da baixa da sua libertação hepatocitária e especialmente a baixa da depuração plasmática das VLDL, por alteração da atividade da lipoproteína lipase explicam o aparecimento duma hipertrigliceridemia, que se pode encontrar em cerca de 15% a 20% dos alcoólicos (Mincis *et al.*, 1995).

No fígado como relatado anteriormente as enzimas convertem o etanol em acetil-CoA, com produção de duas moléculas de NADH. Estas moléculas entram na cadeia de transporte de eletrões e são utilizadas para produzir moléculas de ATP(Seeley *et al.*, 2003).

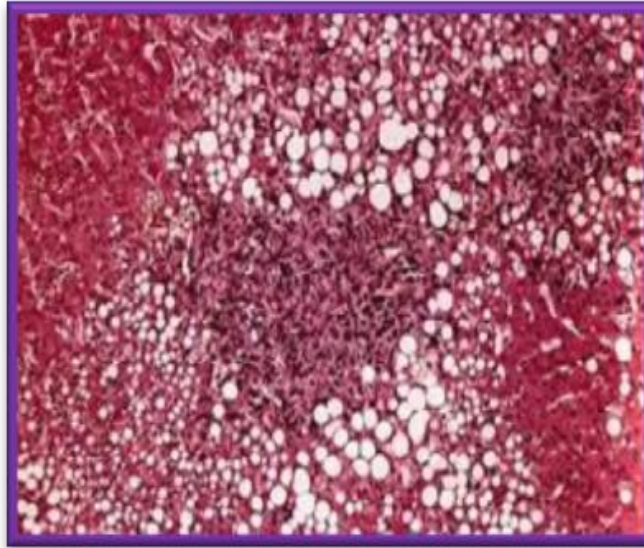
Como já referido o etanol fornece 7,2 Kcal de energia e devido ao elevado nível de NADH nas células, resultante do metabolismo do etanol, a produção de NADH pela glicólise e pelo ciclo do ácido cítrico é inibida. Consequentemente os açúcares e os aminoácidos não são desdobrados, mas sim convertidos em gorduras que se acumulam no fígado (Seeley *et al.*, 2003).

Por outro lado, tem sido referido que os mecanismos pelos quais o etanol produz esteatose são multifatoriais, envolvendo efeitos no metabolismo hepático de lipídios, hipoxia e peroxidação lipídica (Sozio e Crabb, 2008; Lívero, 2012).

Desta forma, a esteatose nos hepatócitos, a princípio resulta do desequilíbrio no metabolismo de lípidos, com diminuição da oxidação lipídica mitocondrial e síntese de triglicerídeos aumentada, ou seja, há um aumento da síntese hepática das VLDL diretamente ligada ao aumento da relação NADH/NAD^+ , que é responsável pelo bloqueio da oxidação dos ácidos gordos e do ciclo de Krebs, ressaltando que o excesso de ácidos gordos é utilizado para a síntese dos triglicerídeos (Mincis *et al.*, 1995; Sozio e Crabb, 2008; Lívero, 2012)

A alteração histológica mais comum é a acumulação macroviscular de gordura, em bebedores pesados persistentes, usualmente dentro dos hepatócitos, denominada Esteatose ou Fígado gorduroso. A esteatose pode desenvolver-se poucos dias após a ingestão de etanol (Edwards *et al.*, 1999; Freitas, 2002). Embora seja comumente assintomático, os pacientes podem apresentar sintomas não-específicos, tais como indisposição, fadiga, náuseas e testes de funções hepáticas anormais, fracas ou aumentadas (Edwards *et al.*, 1999) .

Figura 12: Fígado com esteatose. As bolas brancas correspondem as gotículas de gordura. Adotado:(Jorge ,2003)

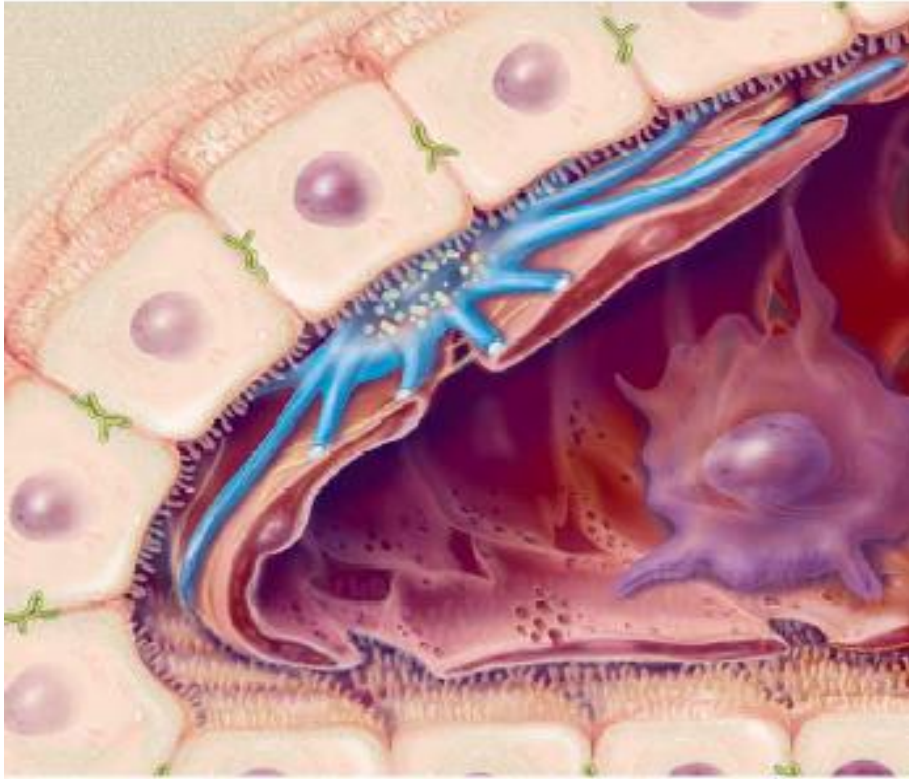


Embora considerada muitas vezes benigna e reversível, com a abstinência, a esteatose é um fator de risco para o desenvolvimento de patologias hepáticas avançadas, incluindo esteatohepatite e fibrose (Lívero, 2012; Orlicky *et al.*, 2011).

Uma outra repercussão que assume relevância refere-se aos efeitos metabólicos do etanol a síntese proteica. Nesse sentido, pode haver o aumento de colagénio, podendo acarretar a fibrose perivenular considerada como lesão precursora da cirrose hepática (Parés e Caballería, 2002).

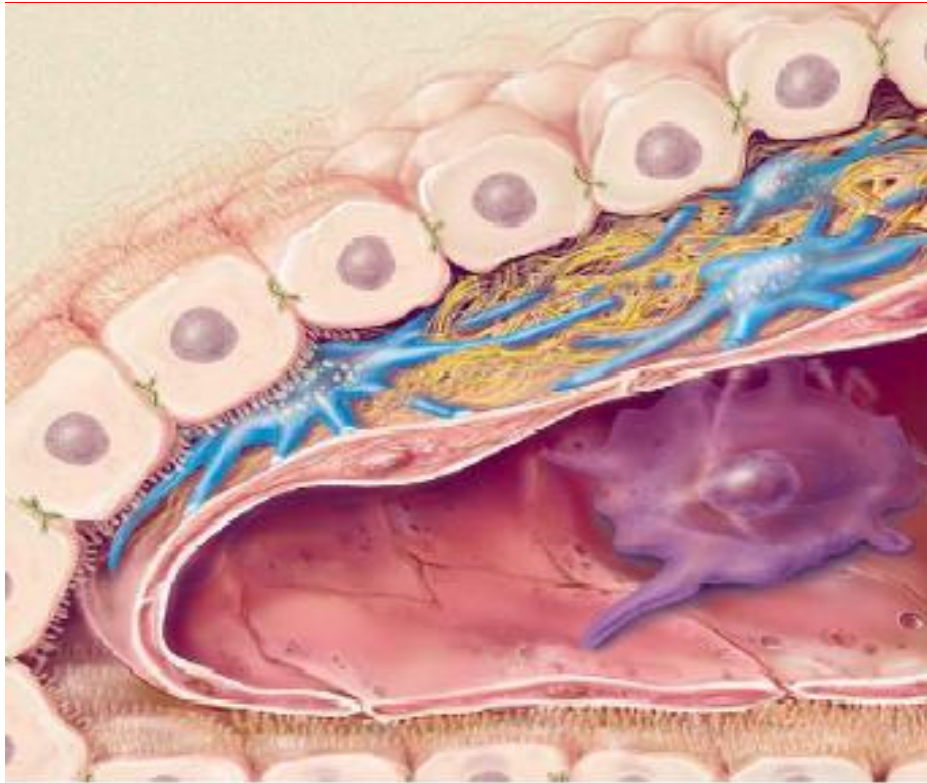
No processo fibrogénico determinado pelo álcool, o evento mais precoce e observado à microscopia eletrónica traduz-se pelo aumento da atividade das células perissinusoidais, as células hepáticas estreladas, com aumento de colagénio, com concomitante perda de fenestrações e desenvolvimento de membrana basal nos sinusoides hepáticos localizados na região centrolubular, processo esse que é denominado de colagenização do espaço de Disse e capilarização sinusoidal (Nieto *et al.*, 1999; Guedes, 2004).

Figura 13: Arquitetura sinusoidal normal com uma célula hepática estrelada contendo gotículas perinucleares de vitamina A e pseudópodos que circundam o sinusóide. Adotado de: (Fridman, 2003; Guedes, 2004).



Por outro lado, dentro das características histológicas da doença hepática crônica alcoólica tem merecido destaque a ocorrência de fibrose perivenular, esta tem sido considerada com indicativo de grande propensão para rápida evolução de estágios mais severos da hepatopatia alcoólica, em indivíduos que mantenham o consumo excessivo de álcool e, devido a isso, a sua detecção pode ser útil no seguimento desses doentes (Teare et al., 1993; Guedes, 2004).

Figura 14: Proliferação das células hepáticas estreladas, circundadas por matriz fibrilar acumulada durante a injúria hepática crónica. Adotado de : (Fridman ,2003; Guedes, 2004).

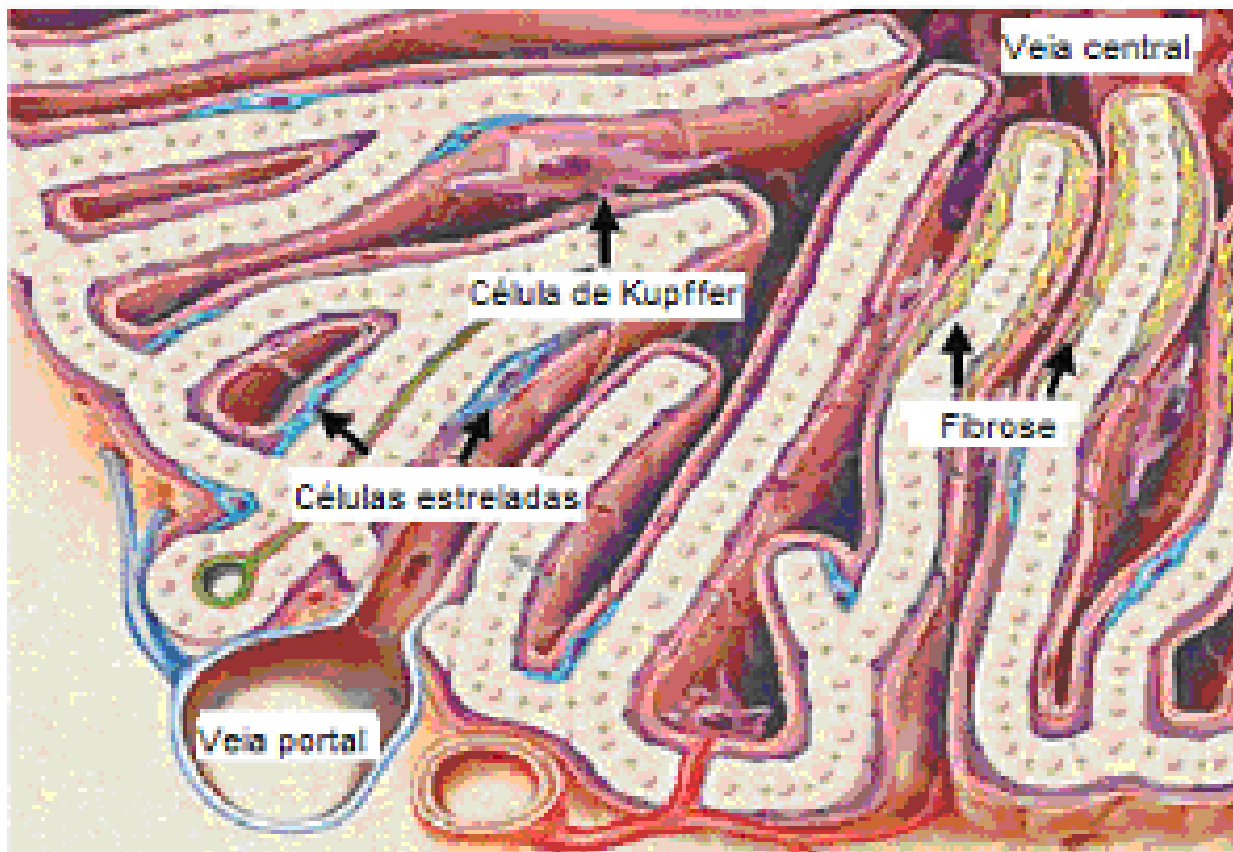


É importante ressaltar que com a evolução do processo, observa-se um aumento gradativo da fibrose tanto pericelular como perissinusoidal, claramente perceptível à microscopia óptica, que, pode ter relação direta com a esteatose concomitante e presente em, praticamente, todos os casos (Lieber, 1995; Guedes, 2004).

Com a severidade do processo fibrótico, segue-se uma perda significativa de hepatócitos, distorção subsequente da arquitetura vascular e desenvolvimento de nódulos de regeneração que caracterizam, histologicamente, a cirrose que ocorre em cerca de 30% dos pacientes que mantem consumo alcoólico excessivo e que é responsável pela consequente insuficiência hepática e hipertensão portal, graves complicações da doença hepática determinada pelo álcool (Teare *et al.*, 1993; Lieber 1995; Guedes 2004).

As manifestações clínicas da fibrose hepática caracterizam-se por transtornos gerais inespecíficos, e hepatomegalia, ressaltando, como já referido que uma condição de fibrose hepática pode evoluir para cirrose hepática (Parés e Caballería, 2002; Guedes, 2004).

Figura 15: Arquitetura sinusoidal e localização das células hepáticas estreladas e das células de Kupffer. Adotado de : (Fridman, 2003; Guedes, 2004).



A intoxicação alcoólica aguda pode desencadear uma hiperglicemia moderada e transitória pelo efeito do stress oxidativo devido à produção de acetaldeído (Mincis *et al.*, 1995).

Numa segunda fase o consumo crônico de álcool pode, ainda, desencadear a diminuição dos níveis glicêmicos (hipoglicemia) que ocorre, geralmente após jejum prolongado ou em indivíduos gravemente desnutridos após a ingestão de uma grande quantidade de etanol (Ramos e Bertolote, 1997; Parés e Caballería, 2002). Tal situação ocorre devido ao bloqueio do ciclo de Krebs (Mincis *et al.*, 1995).

A hipoglicemia embora seja uma complicação rara pode ocasionalmente, ocorrer desvio do olhar conjugado, rigidez dos membros, convulsões e reflexo de Babinski, podendo evoluir para coma (Ramos e Bertolote, 1997; Parés e Caballería, 2002).

Pouco frequente, pode assumir um caráter grave, tem sido atribuído, principalmente à inibição da gluconeogénese hepática pelo álcool, que pode levar a um esgotamento de glicogénio hepático. Além disso, pode haver um comprometimento da secreção endógena de glucocorticoides (Parés e Caballería, 2002).

Ainda, sobretudo nos indivíduos com níveis elevados de alcoolemia e em jejum prolongado, pode ocorrer um distúrbio metabólico definido como cetoacidose alcoólica. Assim, o paciente pode apresentar-se sonolento e prostrado, e ter ainda assim, uma alcoolemia de zero (Edwards *et al.*, 1999).

Cetoacidose alcoólica ocorre em abusadores crónicos de álcool, que depois de desenvolver dor abdominal e excesso vómitos, que conduz a uma situação de atrofia aguda (Parés e Caballería, 2002).

3.2. Interferência no metabolismo dos Minerais e Oligoelementos

O papel da ingestão alcoólica na absorção intestinal de ferro ainda não está definido, apesar de ser observado um aumento de aproximadamente 30% na quantidade de ferro presente no fígado de pacientes alcoólicos, ocorrendo independentemente da gravidade da lesão hepática, havendo assim, uma sobrecarga dos níveis de ferro (aumento de ferro sérico, do ferro hepático e da ferrina) (Mincis *et al.*, 1995; Edwards *et al.*, 1999).

A deficiência em ferro também é comum em alcoólicos, sendo que tal deficiência provavelmente reflete uma dieta pobre ou uma perda crónica de sangue devida à gastrite (Edwards, Marshall *et al.* 1999).

Vários estudos demonstraram que a concentração de magnésio é menor nos alcoólicos comparativamente aos não alcoólicos. Desde então, tem-se comprovado que o consumo de álcool aumenta a excreção de magnésio, de cálcio, potássio e fósforo. Um aspeto característico do magnésio é a capacidade de provocar os sintomas que aparecem na abstinência alcoólica, com inquietude, hiperventilação, tremor, convulsões, movimentos anormais, confusão, desorientação, alucinações visuais e auditivas (Heinemann, 1989).

3.3. Interferência no metabolismo das vitaminas

Entre as hipovitaminoses mais comuns está à deficiência de vitamina B3 (niacina) que é muito importante para o metabolismo celular, determinando uma condição patológica denominada pelagra (Andrade *et al.*, 2006).

Quando há carência de niacina, a célula não funciona bem, afeta primeiramente os tecidos que possuem altas demandas energéticas, como o cérebro, e tecidos que necessitam de uma divisão celular intensa, como pele e mucosas (Andrade *et al.*, 2006).

Assim, a pelagra é conhecida como a doença dos três D's por causar dermatite, diarreia e demência e nos casos mais avançados até a morte (Andrade *et al.*, 2006).

Tem sido referido que a absorção de tiamina é prejudicada pela deficiência nutricional e pelo álcool, dificultando o tratamento de alcoólicos. A situação é frequentemente agravada pela doença hepática subjacente, que leva à redução das quantidades corporais e à diminuição do metabolismo de tiamina. Assim, a disfunção hepática pode também acentuar os efeitos tóxicos do álcool sobre o cérebro, possivelmente através de um desequilíbrio no metabolismo dos aminoácidos, (Zubaran *et al.*, 1996) causando a deficiência de tiamina associada ao uso crónico de álcool, é um transtorno neurológico agudo caracterizado por ataxia, disfunção vestibular, delírio e pela variedade de anormalidades da motricidade ocular, denominado síndrome de Wernicke (Neto *et al.*, 2005).

É importante ressaltar que a tiamina, cujas necessidades diárias estão nos valores padrão de 1,0 a 1,5 mg/dia, é um importante cofator da enzima piruvato desidrogenase e alfa-cetoglutarato desidrogenase, envolvida no metabolismo de carboidratos e da transcetolase, sendo uma enzima importante da via das pentoses (Maciel e Kerr-Corrêa, 2004).

O consumo crónico de álcool está relacionado à baixa absorção de tiamina pelas células intestinais, bem como à menor fosforilação da mesma, em sua forma ativa, e diminuição do estoque hepático de tiamina. Esses fatores, associados à menor ingestão de

alimentos contendo tiamina, podem ser em uma das causas da baixa concentração de tiamina nos dependentes de álcool (Maciel e Kerr-Corrêa, 2004).

Inicialmente trata-se de um quadro neurológico (Síndrome de Wernicke-Korsakoff), que se não tratado adequadamente pode evoluir para síndrome amnésica crônica conhecida com síndrome de Korsakoff, onde os aspetos essenciais são o prejuízo grave de memória recente e aprendizado (amnésia anterógrada) e confabulações, com pobre resposta ao tratamento (Neto *et al.*, 2005).

A carência de vitamina B6 raramente apresenta expressão clínica, traduzindo-se, em casos extremos, numa anemia sideroblástica, no entanto pelo seu papel em numerosos metabolismos poderia participar no aparecimento de alterações físicas e neurológicas no alcoolismo crônico (Mincis *et al.*, 1995).

As alterações imunitárias, frequentemente observadas nos doentes alcoólicos poderiam, pelo menos em parte, estar relacionadas com as carências de B6, bem como da hematopoiese com sideroblastose, com ou sem anemia, em especial nos casos com carência simultânea de folatos (Mincis *et al.*, 1995).

Ressaltando que a carência de B6 no doente alcoólico poderia também favorecer o aparecimento de crises convulsivas, nomeadamente aquando da privação. Os mecanismos deste défice ainda não estão completamente esclarecidos podendo considerar-se carência de transporte ou má absorção (Mincis *et al.*, 1995).

A deficiência de vitaminas lipossolúveis são frequentes, nos pacientes que ingerem álcool cronicamente. Níveis plasmáticos reduzidos de vitamina A e dificuldade na adaptação visual ao escuro, na cirrose hepática, podem ser atribuídos a menor mobilização hepática dessa vitamina por falta da sua proteína transportadora, o complexo proteína retinol-transtiretina, em consequência da desnutrição proteico-energética ou da deficiência de Zinco (Feinman e Lieber, 1994; Maio *et al.*, 2000).

Em caso de intoxicação aguda o álcool inibe a transformação do retinol uma vez que a ALDH tem uma afinidade 50 vezes maior para o álcool que para o retinol, com perturbação dos mecanismos de adaptação ao escuro. Em caso de hiporetinolemia

especialmente se já existiram lesões hepáticas. Sendo a vitamina A essencial para a manutenção da integridade das mucosas, a sua carência pode conduzir a alterações na pele e mucosas (Mincis *et al.*, 1995).

A carência da vitamina B12 encontra-se também em cerca de 5% a 10% dos doentes alcoólicos. Ressaltando que o aporte desta vitamina é normalmente satisfatório e não existem evidências de perturbações no seu metabolismo, estando no entanto comprometida a sua absorção a nível intestinal (Mincis *et al.*, 1995).

Uma outra interferência do álcool no metabolismo das vitaminas é a carência da vitamina D, que com ou sem doença hepática associada, nota-se uma baixa desta vitamina favorecendo assim o aparecimento de osteoporose (Mincis *et al.*, 1995).

A osteoporose é classificada em primária e secundária (quando é uma manifestação de um processo patológico claramente identificado). Dentro das formas secundárias encontra-se a osteoporose induzida pelo consumo crónico de álcool (Balzan *et al.*, 2001).

O uso inadequado crónico de álcool está associado a uma massa óssea reduzida e osteoporose (redução da quantidade de osso por unidade de volume sem uma mudança na sua composição). Transtornos resultantes do beber crónico, como deficiências nutricionais de cálcio e vitamina D, doença pancreática ou hepática e disfunção endócrina, podiam explicar a massa óssea reduzida (Edwards *et al.*, 1999).

O álcool torna os pacientes mais suscetíveis a fraturas em decorrência dos seus efeitos diretos e indiretos sobre o metabolismo ósseo, bem como a razão de outros efeitos adversos do álcool, com alterações no equilíbrio e no sistema nervoso periférico, com maior tendência a quedas (Balzan *et al.*, 2001).

3.4. Interferência no metabolismo do feto

O Síndrome Fetal Alcoólico (SFA) refere-se a uma “constelação de anomalias físicas, comportamentais e cognitivas, relacionadas com a exposição do feto ao álcool” (Brito *et al.*, 2006).

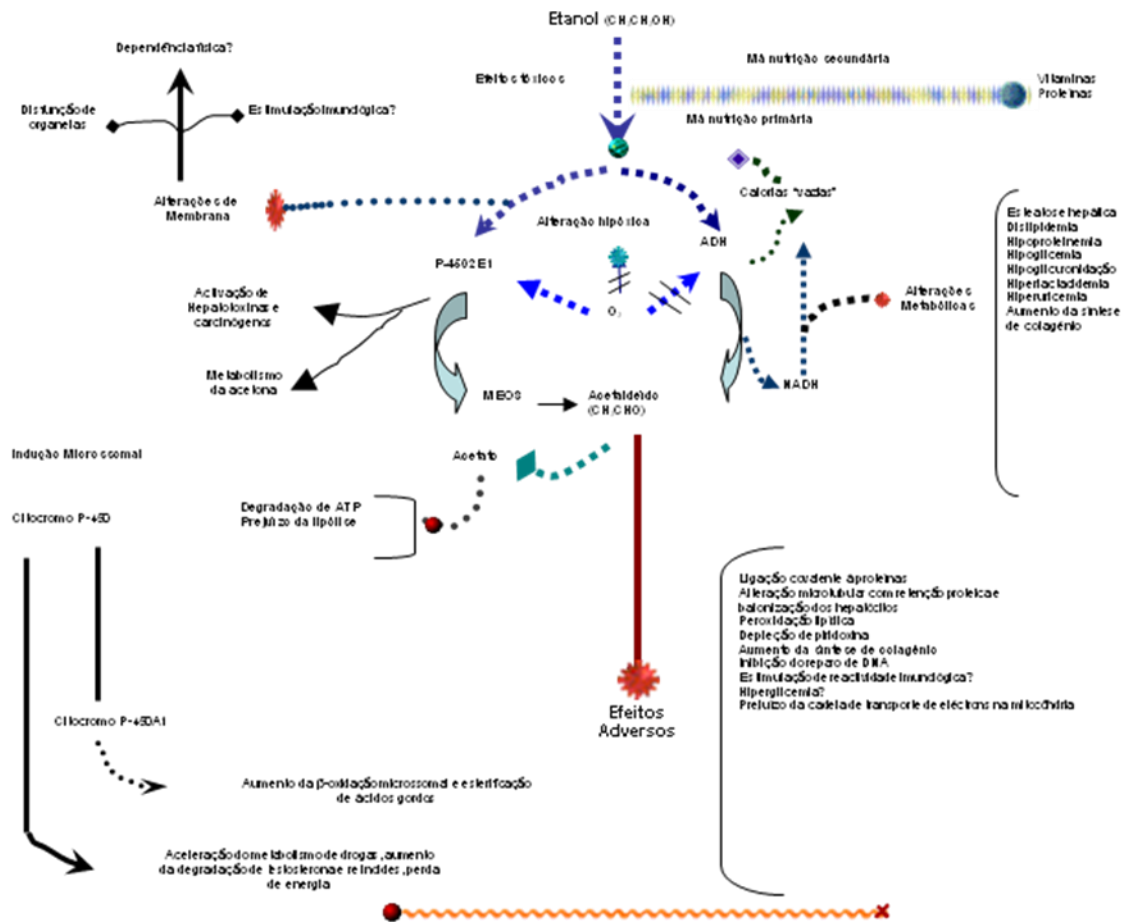
Um número substancial de mulheres apresenta desordens emocionais e consumo de álcool no período gestacional. Tem sido proposto que a ansiedade tende a preceder o uso do álcool, ou seja, as mulheres abusam do álcool para aliviar sintomas de ansiedade, embora o caminho inverso também seja observado, em que mulheres com abuso de álcool tendem a apresentar mais sintomas ansiosos (Pinheiro *et al.*, 2005).

No organismo que está em crescimento dentro do útero, o etanol transforma-se em aldeído acético por metabolização no fígado, ou seja, o acetaldeído é a primeira substância derivada do metabolismo do etanol na circulação materna e fetal (Grinfeld, 2009).

Crianças com SAF têm alterações faciais características, restrição de crescimento pré e/ou pós-natal e anormalidades estruturais e/ou funcionais do sistema nervoso central, podem ainda apresentar-se outras malformações congénitas, como dificuldades e aprendizagem, de memória, problemas funcionais, emocionais e de comportamento (Mesquita e Segre, 2009).

A exposição pré-natal ao álcool tem sido relacionada com um maior risco de desenvolver alterações do comportamento como agressividade, delinquência, isolamento social, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, dificuldades de aprendizagem, depressão e ansiedade (Brito *et al.*, 2006).

Figura 16: Vias metabólicas do etanol e os seus efeitos tóxicos, em contexto de consumo crónico. Adaptado : (Lieber, 1995; Guedes, 2004)



4. Interações metabólicas

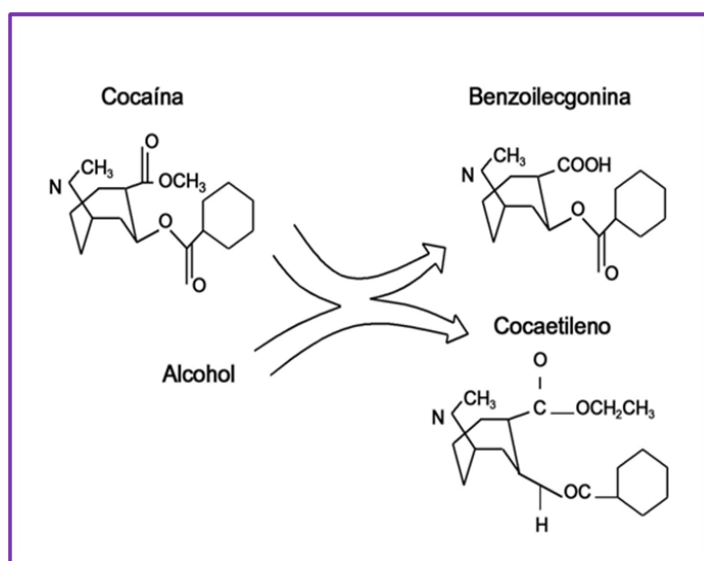
4.1. Cocaína

É frequente o consumo de associado de álcool e cocaína, a associação resulta na transesterificação hepática da droga na forma de cocaetileno, (Rodrigues, 2012) um produto ativo que apesar de ser menos potente que a cocaína, elimina-se a uma menor velocidade e é capaz de prolongar os efeitos desta,(Urueña e Martínez, 2007) havendo assim um aumento e prolongamento da euforia e principalmente da toxicidade (Rodrigues, 2012).

A cocaína é rapidamente metabolizada por hidrólise do seu grupo éster de metilo em benzoilecgonina, metabolito desprovido de propriedades psicoestimulantes ou psicomotora. Segundo Dean (1991) em preparações in vitro de tecido de fígado humano, foram identificadas carboxilesterases capazes de hidrolisar o grupo éster metílico de cocaína (Dean *et al.*, 1991; Pastor *et al.*, 2003).

O etanol produz uma inibição deste passo metabólico, reduzindo a hidrólise de cocaína benzoilecgonina.(M.R Brzezinski, T.L Abraham et al. 1994; Pastor, Llopis et al. 2003) Em presença de etanol, estas carboxilases catalisam a cocaína no seu homólogo etílico: a Cocaetileno (Pastor *et al.*, 2003).

Figura 17: Etapa metabólica da produção de cocaetileno. Adotado:(Pastor *et al.*, 2003).



O cocaetileno tem a mesma capacidade que a cocaína na inibição da recaptção de dopamina, que também pode inibir a recaptção da serotonina mas em menor grau, sem esquecer que o aumento dos níveis de cocaína causada por consumo de álcool estão relacionados com o aumento da taxa de absorção do cocaína (Urueña e Martínez, 2007).

Estudos realizados com condições experimentais controladas, em voluntários humanos, aquando da administração das substâncias detetou-se cocaetileno no soro e no plasma de maneira dependente da dose de etanol (Urueña e Martínez, 2007).

Um dos fatores mais relevantes esta relacionado com a ordem de administração das substâncias, assim, as concentrações mais significativas de cocaetileno observam-se quando o álcool é administrado previamente a cocaína, também foi identificado cocaetileno na urina, sangue, cérebro e fígado, resultado obtido em autópsias de indivíduos que ingeriram as duas substâncias, e em amostras de sangue colhidas em pacientes tratados nos serviços de emergência dos hospitais (Pastor *et al.*, 2003).

Neste sentido o uso/abuso de ambas as substâncias está relacionado com défices cognitivos de memória, atenção, orientação e assimetrias sensoriais. Também se tem observado que deterioração mas avançada à medida que o consumo se prolonga, em comparação com pessoas que só administram a cocaína, os pacientes que administram as duas substâncias, apresentam quadros clínicos mais graves, problemas cardíacos, estado mental, pressão arterial mais elevada (Pastor *et al.*, 2003).

4.2. Álcool e medicamentos

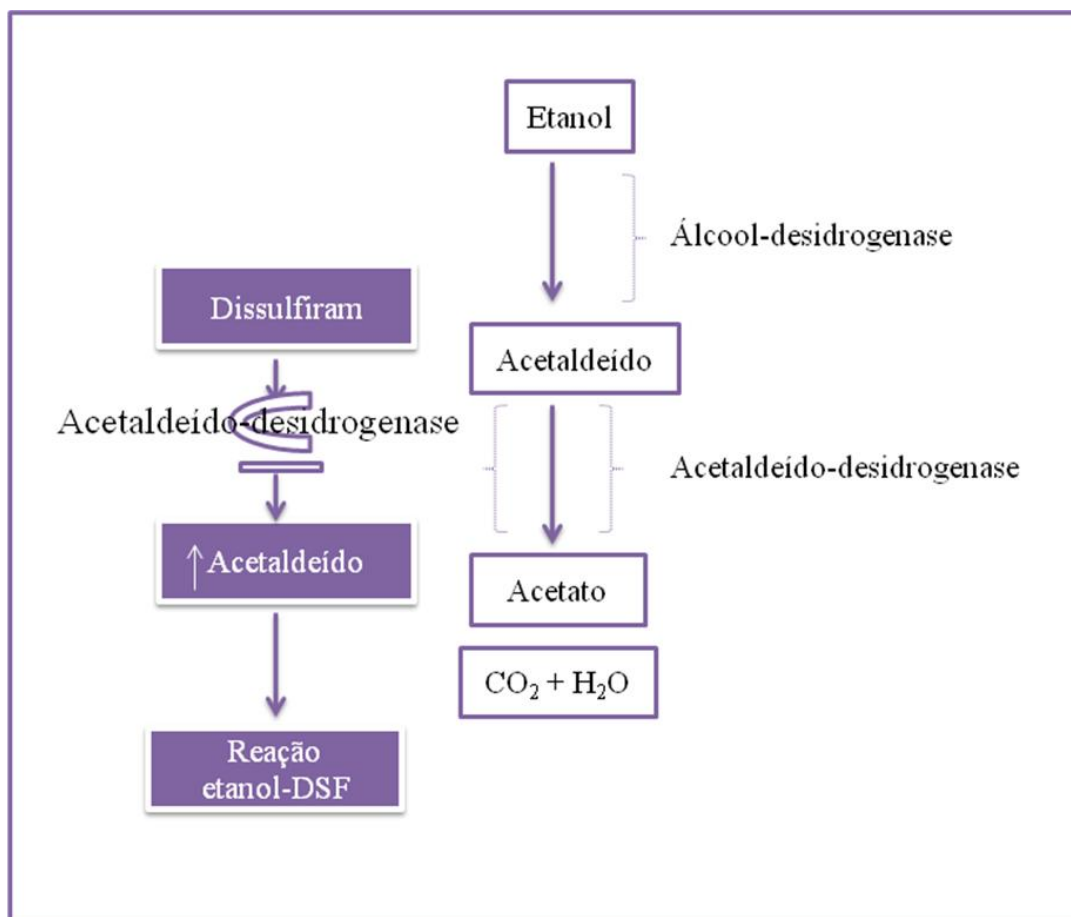
O uso crónico de álcool pode levar ao desenvolvimento de danos ao fígado, alterando sua capacidade de metabolizar certos medicamentos (Péret e Bonato, 2008),ou seja, o etanol altera a expressão ou a atividade de algumas enzimas utilizadas na biotransformação de vários fármacos (Wannmacher, 2007).

O uso crónico induz a atividade microsomal, determinando maior metabolismo de alguns fármacos, em caso de sobrecarga aguda de álcool, há competição por sistemas detoxificadores hepáticos, com diminuição do metabolismo de certos medicamentos (Wannmacher, 2007).

O dissulfiram (DSF) foi a primeira intervenção farmacológica aprovada pela Food and Drug Administration para o tratamento da dependência de álcool (Castro e Baltieri, 2004).

Administrado isoladamente, o DSF é uma substância relativamente atóxica, é um inibidor irreversível e inespecífico da enzima ALDH, que decompõe o álcool no estágio de acetaldeído, ocorrendo assim um aumento de acetaldeído no organismo 5 a 10 vezes acima do nível alcançado quando o etanol é administrado a um indivíduo que não foi tratado com DSF (Wong *et al.*, 2008).

Figura 18: Mecanismo de ação do DSF. Adaptado: (Castro e Baltieri, 2004).



É importante explicar ao doente os efeitos tóxicos do DSF antes do seu uso, portanto os pacientes devem abster totalmente do álcool e possuir um completo entendimento dos riscos do tratamento. (Castro and Baltieri 2004) A reação do tipo Etanol-DSF provoca mau estar elevado, assim como náuseas, vermelhidão, hipotensão ou vômitos (Castro e Baltieri, 2004; Wong *et al.*, 2008).

Sendo assim, o tratamento com dissulfiram deve de ser seguido de perto, pois pode ocorrer uma reação extremamente intensa e potencialmente seria em alguns indivíduos que apenas ingerem pequenas quantidades de álcool, à parte das recomendações gerais do consumo de álcool. Os doentes devem ser alertados para o teor de álcool de alguns produtos farmacêuticos e alimentos, e para a possibilidade de ocorrer rubor se são aplicados na pele produtos que contenham álcool (Viveiro Ficha tecnica nº72).

O álcool afeta a ação da histamina porque ambos têm enzimas metabolizadoras em comum, tais como ADH e a aldeído oxidase. O acetaldeído pode assim competir com aldeídos derivados do metabolismo da histamina (Wong *et al.*, 2008; Viveiro Ficha tecnica nº72).

Ressaltando que, o álcool tem um efeito sobre a sedação e a disfunção psicomotora provocadas pelos anti-histamínicos sedativos. Perante tal situação o farmacêutico e médico devem alertar para o risco de conduzir ou manipular máquinas perigosas aquando da toma de anti-histamínicos, e que tal situação pode ser agravada pelo consumo de álcool (Viveiro Ficha tecnica nº72).

Medicamentos que aceleram o esvaziamento gástrico como a eritromicina e a penicilina (Wong *et al.*, 2008) aumentam a absorção de álcool no intestino delgado, influenciando o metabolismo de primeira passagem do álcool e aumentando as suas concentrações plasmáticas, tendo em atenção que álcool pode provocar uma redução moderada do etilsuccinato de eritromicina, pois este provoca um atraso no esvaziamento gástrico (Wannmacher, 2007; Viveiro Ficha tecnica nº72).

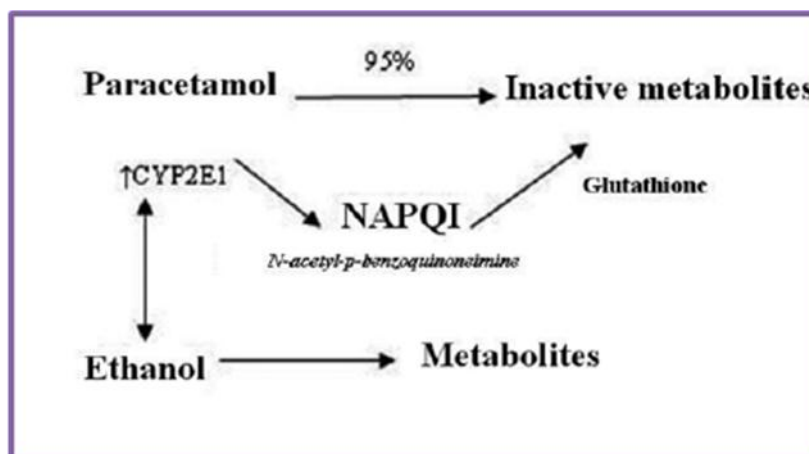
O metronidazol também deve ser evitado, pois, inibe a enzima ALDH, o que pode levar ao desenvolvimento da reação de aversão como acontece com o dissulfiram, manifestada por rubor facial, cefaleia, náuseas e palpitações, (Péret e Bonato, 2008) esta

reação apesar de ser mais desagradável do que séria é imprevisível, devendo então o farmacêutico e/ou médico alertar os doentes para a possibilidade de ocorrer uma reação quer durante, a toma quer nas 48 horas após o final do tratamento com metronidazol por via oral (Viveiro Ficha tecnica nº72).

O uso de aspirina ou de anti-inflamatório não esteroide (AINE) pode promover sangramento gástrico. Além disso, a aspirina inibe a ação da ADH, promovendo o aumento da quantidade de álcool na circulação sanguínea (Péret e Bonato, 2008).

O paracetamol é um AINE com propriedades analgésicas e antipiréticas. A CYP2E1 participa na metabolização quer do álcool quer do paracetamol. Quando esta enzima metaboliza o paracetamol é produzido um metabolito muito hepatotóxico, denominado N-Acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI), que é rapidamente degradado pela glutatona hepática (Gómez-Moreno *et al.*, 2008).

Figura 19: Metabolismo do paracetamol e etanol. Adotado: (Gómez-Moreno *et al.*, 2008).



Consequentemente, em alcoólicos crónicos a enzima CYP2E1 é utilizada quase exclusivamente no metabolismo do etanol rejeitando a conjugação com outros medicamentos, tais como paracetamol para um nível secundário. A concentração da enzima aumenta com o aumento tempo de ingestão de etanol (Péret e Bonato, 2008).

Devido a isso, quando há uma paragem repentina do consumo de álcool do CYP2E1 enzima (que é fortemente aumentado) apenas metaboliza paracetamol (que é o único substrato com o qual ele pode combinar). Resultando em grandes concentrações do

hepatotóxico metabolito (NAPQ1) que não pode ser totalmente desintoxicado pela glutatona hepática. Podendo provocar danos hepáticos irreversíveis, levando à insuficiência hepática (Péret e Bonato, 2008).

A toxicidade do paracetamol provocada pelo consumo de álcool pode ser devida quer à indução da CYP2E1, quer à depleção da GSH mitocondrial. Como tal, se um alcoólico crónico tomar paracetamol não deve interromper o consumo de álcool. Isto porque se irá verificar quer uma depleção da glutatona, quer uma elevada quantidade de CYP2E1, levando a uma produção elevada de NAPQI. Estes fenómenos podem provocar danos hepáticos irreversíveis, que podem levar a uma falência hepática (Gómez-Moreno *et al.*, 2008; Viveiro Ficha técnica nº72).

De entre os fármacos que têm metabolismo reduzido por sobrecarga aguda de álcool estão a varfarina, tolbutamida e doxiciclina. A não destoxificação resulta num aumento das concentrações, com maior risco de efeitos tóxicos (Wannmacher, 2007).

A varfarina por exemplo, tem interação a nível do sistema microsomal. Aquando de um consumo agudo de álcool, o metabolismo da varfarina é inibido, aumentando o risco de hemorragia, devido à potenciação do efeito anticoagulante. Quando há um consumo crónico excessivo de álcool, há a indução do metabolismo da varfarina, com redução do seu tempo de semi-vida (Wannmacher, 2007).

Como recomendação os doentes deverão evitar ingerir grandes quantidades de álcool, sendo que os doentes alcoólicos necessitam de doses acima da média de varfarina, de forma a atingir-se o efeito terapêutico pretendido (Viveiro Ficha técnica nº72). Outros anticoagulantes orais podem atuar da mesma forma (Wannmacher, 2007).

5. Metabolismo do etanol e suscetibilidade individual

Existem vários fatores genéticos que podem aumentar a probabilidade de um indivíduo ser ou não alcoólico. Estes incluem o sexo feminino, polimorfismos no metabolismo do álcool baseados na etnia, fenótipo antigénio de histocompatibilidade e suscetibilidade herdada ao alcoolismo (Hall, 1995; Pastor *et al.*, 2005; Gonçalves, 2009).

A deficiência na ADH provoca um aumento do nível sérico de acetaldeído após o consumo de álcool. Estes indivíduos tendem, então, a beber menos, já que esse aumento de acetaldeído, que é tóxico, provoca uma reação desagradável, que inclui vasodilatação periférica, náusea, cefaleia e taquicardia (Bau, 2002).

Em relação ao sexo, sabe-se desde há muitos anos que existe uma maior suscetibilidade nas mulheres, estas atingem valores séricos mais elevados de etanol com consumos idênticos (Morgan 1997; Matos 2003), estas possuem menor quantidade de ADH na mucosa gástrica e revestimento do estômago, sendo mais provável que os seus níveis de álcool no sangue sejam mais elevados quando bebe, devido ao facto de se metabolizar menor quantidade de álcool antes de ele se distribuir pelo organismo através do sangue (Morgan, 1997; Matos, 2003).

Apesar do alcoolismo como já relatado anteriormente ser mais frequente no sexo masculino, estes tendem a ser subdiagnosticado nas mulheres, apresentando-se estas geralmente com a doença mais avançada. As mulheres apresentam também um índice de recaída superior no tratamento do alcoolismo, e a progressão histológica para cirrose é mais frequente, mesmo com abstinência (Morgan, 1997; Matos, 2003).

Outro aspeto a considerar é o que se refere ao estudo das diferenças significativas quanto à distribuição dos diferentes alelos e a sua correlação com a suscetibilidade ao alcoolismo (Santos, 1995; Guedes, 2004), neste sentido é referido que variações genéticas nas enzimas responsáveis pelo metabolismo do etanol determinam diferenças interpopulacionais na prevalência do alcoolismo (Bau, 2002), no homem, a ALDH possui, pelo menos, quatro isoenzimas significativas e a que representa uma maior atividade

fisiológica em relação ao acetaldeído, ALDH-1, este está ausente em cerca de 50% de homens e mulheres asiáticos

(por exemplo, japoneses, chineses ou coreanos), sendo responsável pelo acentuado rubor facial verificado quando alguns asiáticos bebem (Schuckit, 1995).

No tocante à suscetibilidade pessoal ao síndrome de Wernicke-Korsakoff pode estar relacionada, às diferenças individuais nos sistemas enzimáticos da tiamina. Diferentes níveis de afinidade foram encontrados entre o pirofosfato de tiamina, que age como coenzima e a transcetolase, uma enzima relacionada com o metabolismo da glicose no cérebro. Um terço dos pacientes parecem ser resistentes ao desenvolvimento da patologia, a despeito do consumo substancial de álcool, sugerindo uma vulnerabilidade altamente variável para a patologia (Zubaran *et al.*, 1996).

III - Conclusão

O consumo de álcool na sociedade contemporânea é visto predominantemente de forma positiva, o que dificulta o reconhecimento de determinados padrões de consumo como doença e, ao mesmo tempo, a mobilização de profissionais de saúde para diminuir índices de problemas decorrentes do consumo de álcool.

A produção e o consumo de bebidas alcoólicas constituem uma tradição presente na cultura de todos os povos. Utilizando de forma ritual ou social, o álcool é apreciado em função do seu sabor, encanto, cor, aroma e outros efeitos inebriantes que dele provém.

O consumo de bebidas alcoólicas começa a ser um problema social, coletivo quando se dá em circunstâncias socioculturais que por um lado fomentam e fazem possível o seu uso generalizado, assim tem sido referido que o alcoolismo tornou-se numa sombra da nossa sociedade.

Ressaltando que em muitos países da Europa a ingestão de álcool é considerada normal, como um ato gastronómico, social ou mesmo cultural, havendo assim cada vez mais uma maior tolerância para o consumo e abuso, sobre tudo quando está ligado a situações de festa ou diversão e o risco de alcoolismo é influenciado por fatores sociais como o sexo, o nível socioeconómico, a profissão e a religião.

O álcool é metabolizado por diferentes reações no fígado, a maioria das quais envolve reações de oxidação/redução. A oxidação do álcool pode ser realizada por três reações distintas nos hepatócitos: via desidrogenase alcoólica, que ocorre no citoplasma celular; pelo citocromo P450 (CYP2E1), e a da catalase, localizada nos peroxissomas dos hepatócitos.

Independentemente do sistema enzimático, ADH, MEOS ou catalase, a primeira etapa do metabolismo do etanol leva à produção de hidrogénio e acetaldeído, sendo este, subsequentemente, metabolizado por uma aldeído desidrogenase NAD-dependente, presente na mitocôndria, onde o acetaldeído é transformado em acetato.

Ressaltando que todos estes sistemas de metabolização do álcool têm repercussões no metabolismo de carboidratos, lípidos, proteínas, vitaminas, oligoelementos, a nível fetal e também com medicamentos.

Tais repercussões devem-se principalmente porque o metabolismo do etanol realiza-se no fígado, local de metabolização de outras substâncias, seja pelo acumulo de acetato, que como referido anteriormente é altamente toxico, seja por, da alteração no processo de oxidação-redução com modificação da relação $NAD^+/NADH$, observando-se assim um excesso de NADH, que como consequência faz com que haja o comprometimento do metabolismo os carboidratos.

Pode haver também o aumento de colagénio, podendo acarretar a fibrose perivenular considerada como lesão precursora da cirrose hepática.

Ressaltando ainda que existem vários fatores genéticos que podem aumentar a probabilidade de um individuo ser ou não alcoólico. Havendo assim suscetibilidade individual para cada individuo.

Como referido anteriormente torna-se imperativo o profissional de saúde conhecer o metabolismo, interações, repercussões do álcool para assim, conseguir alertar, aconselhar, sobre as consequências do consumo cronico de álcool, de modo a atingir a melhoria da qualidade de vida do doente.

IV - Bibliografia

- Plano Nacional de Saúde 2004-2010.*(2004). Lisboa: Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde
- Amaral, J. D. (1994). *O grande livro do vinho*. Lisboa, Circulo dos Leitores
- Andrade, A., *et al.* (2006). O cuidado nutricional de um alcoolista com pelagra. [Em linha]. Disponível em :
<http://www.adaltech.com.br/sigeventos/conbran2012/inscricao/resumos/0001/R1378-1.PDF> . [Consultado em 15/09/2012]
- Balzan, P., *et al.* (2001). Osteoporosis and alcohol. *J. Bras. Med.*, Rio de Janeiro, vol. 80, pp. 60-64
- Bau, C. H. (2002). Estado actual e prespectivas da genética e espidemiologia do alcoolismo. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(1), pp.183-190
- Baraona, E. e Lieber, C.S. (1970). Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J Clin Invest.* 49, 546-554
- Breda, J. (1992). Nutrição e Alcoologia - perfil nutricional do doente alcoólico. *Revista da sociedade Portuguesa de Alcoologia*
- Brito, N., *et al.* (2006). O síndrome fetal alcoólico e efeitos fetais do álcool *Saúde Infantil*. Hospital Pediátrico de Coimbra.
- Brzezinski, M. R. *et al.* (1994). Purification and characterization of a human liver cocaine carbolyesterase that catalyzes the production of benzoylecgonine and the formation of cocaethylene from alcohol and cocaine. *Biochem Pharmacol*, 48. pp 1747-17554
- Carrard, V. C., *et al.* (2006). Alcohol and Oral Cancer: Comments on Related Mechanisms. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 54(51), pp. 49-56

Castro, L. A. e Baltieri D. A. (2004). Tratamento farmacológico da dependência do álcool .
Revista Brasileira de Psiquiatria n°26,(Supl) pp.43-46

Clevidence, B. A. *et al.* (1995). Lean and heavy woman may not use energy from alcohol
with equal efficiency. *J Nutr*, 125:2536-2540

Cordeiro, J. C. D. (1986). *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa, Fundação Calouste
Gulbenkian

Decreto de Lein° 332/2001. Diário da república - I Série-A, n°296- 24 de Dezembro de
2001

Dong, J., *et al.* (1996). Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and
class III alcohol dehydrogenase in human mouth. *Alcohol*

Dupont, R. L. (1997). *Cérebro, Álcool e drogas- O Cérebro Egoísta:Aprender com
dependências*. Lisboa, Instituto PIAGET.

Edwards, G., *et al.* (1999). *O Tratamento do Alcoolismo : Um guia para profissionais de
saúde*. Lisboa, Artemed Editora

Dean R.A., *et al.* (1991). Human liver cocaine esterases: Ethanol-mediated formation of
ethylcocaine. *5: 2735-2739*

Feinman, L. e Lieber C. (1994). Nutrition and diet in alcoholism. In: Shils ME, Olson JA,
Shike M. *Modern nutrition in health and disease*. 8.ed,V.2, pp.1081

Freitas, D. d. (2002). *Doenças do aparelho digestivo*. Coimbra, AstraZeneca

Fridman, S. L. (2003). Liver fibrosis - from bench to bedside." *J. Hepatol*, 38:S38-S53

- Gigliotti, M., *et al.* (2008). Principais mecanismos de atuação do álcool no desenvolvimento do câncer oral. *Clín.-Científ. Recife*, 7(2), pp. 107-112
- Gómez-Moreno, G., *et al.* (2008). Interaction of paracetamol in chronic alcoholic patients. Importance for odontologists. 13(4):E235-8
- Gonçalves, L. I. B. (2009) "Alcoolismo e Cirrose Hepática: dissertação para a obtenção do grau de Mestre pela Universidade da Beira Interior. [online]. Disponível em: THESIS: repositório on-line de teses da FCS. Covilhã Portugal.
- Grinfeld, H. (2009). Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. [Em linha]. Disponível em : <http://www.cisa.org.b>. [Consultado em 15/09/2012]
- Guedes, A. F. A. d. M. (2004). Estudo dos marcadores séricos de fibrose na doença hepática crónica pelo álcool e/ou infecção pelo VHC. *Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar para obtenção do grau de Doutorado*
- Guimarães, S., *et al.* (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia*. Porto, Porto Editora
- Guyton, A. C. e J. E. Hall (2002). *Tratado de Fisiologia Médica*
- Hall, P. (1995). Factors influencing individual susceptibility to alcoholic liver disease. In: Alcoholic liver disease. *Pathology and Pathogenesis*, 2^aed
- Heinemann, E. (1989). *Desarrollo Consecuencias y Tratamientos*. Madrid, Interamericana-McGRAW-HILL

- Hoffmann, M. H., *et al.* (1996). Álcool e segurança - epidemiologia e efeitos. *Psicologia: ciência e profissão* n°1. V.6
- Jorge, S. G. (2003). "Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).
- Júnior, A. A. J., *et al.* (1998). Peroxidação lipídica e etanol: Papel da Glutathione reduzida e da vitamina E. *Medicina*, Julho-Setembro, Ribeirão Preto, 31:434-449
- Kachani, A. T., *et al.* (2008). O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso. *Revista de Psiquiatria Clínic*, 35, Supl 1; pp.21-24
- Lieber, C. (1991). Perspectives: do alcohol calories count?. *Am J Clin Nutr*, 54:976-982
- Lieber, C. e C. Abittan (1999). Pharmacology and metabolism of alcohol, including its metabolic effects and interactions with other drugs. *Clin Dermatol*. 17. pp. 365-379
- Lieber, C. S. (1995). Medical Disorders of alcoholism . 16 pp. 1058-1065
- Lívero, F. A. D. R. (2012) . Esteatose hepática alcoólica: Correlções com receptor nuclear FXR e estresse oxidativo. *Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.*
- Maciel, C. e F. Kerr-Corrêa. (2004). Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. *Rev. Bras. Psiquiatr*, vol.26 supl.1
- Maio, R., *et al.* (2000). Implicações do alcoolismo e da doença crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. São Paulo vol.37 no.2
- Malheiros, S. V. P. (2006). Interação metabólica nos períodos pós-prandial e de jejum. *Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia Molecular*, pp.1677-2318

- Marques, A. C. P. R. (2001). O uso do álcool e a evolução do conceito de dependência de álcool e outras drogas e tratamento. *Revista IMESC*, nº3, pp.73-86
- Matos, L. C. (2003). Doença Hepática Alcoólica (DHA). *Revista Sociedade Portuguesa Medicina Interna*, Vol. 13, nº3, pp.307-216
- Mello, M. L. M. , *et al.* (2001). *Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal*, Lisboa, Direção Geral de Saúde
- Mesquita, M. d. A. e C. A. d. M. Segre (2009). Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. *Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano* , Vol.19 nº3
- Mincis, M., *et al.* (1995). Etanol e o trato gastrointestinal. *Arquivo Gastroenterologia*, 32(3), pp.131-139
- Morgan, M. Y. (1997). Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J*, 1(6066), pp. 939-941
- Morrison, R. e Boyd R. (1992). *Química orgânica*. Edição, fundação Calouste Gulbenkian
- Nelson, D. L. e Cox M. M. (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4ª edição
- Neto, J. G., *et al.* (2005). Diagnóstico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32 (3); 119-130
- Nieto, N., *et al.* (1999). CYP2E1 - mediated stress induces collagen type I expression in rat hepatic stellate cells " *Hepatology*, 30 pp. 987-996

- Orlicky, D., *et al.* (2011). Chronic ethanol consumption in mice alters hepatocyte lipid droplet properties. *Alcohol Clin Exp Res.* 35(6) pp. 1020-33
- Pardo, L. S. (2002). Consumo de alcohol en la población juvenil. *Monografía Alcohol: Adicciones*, vol.14, Supl.1, pp.99-113
- Parés, A. e J. Caballería (2002). Patología orgánica. *Monografía Alcohol: Adicciones*, vol.14, Supl.1, pp.155-173
- Parker, A. J., *et al.* (2008). Diagnóstico e tratamento das perturbações associadas ao alcoolismo. *British Medical Journal*, Vol. XVII, nº6 Junho, pp. 383-389
- Pastor, D. R., *et al.* (2003). Interacciones y consecuencias del consumo combinado de alcohol y cocaína: una actualización sobre el cocaetileno. Vol.15 nº 2 , pp. 159-164
- Pastor, F. P. (2002). Imagen social de las bebidas alcohólicas. *Monografía Alcohol: Adicciones*, vol.14, Supl.1, pp.115-122
- Pastor, I., *et al.* (2005). A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene (TNFA) is associated with alcoholic liver cirrhosis in alcoholic Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res*, 29:1928
- Péret, A. d. C. A. e Bonato K. B. (2008). A participação do dentista na equipe multidisciplinar para o tratamento do paciente alcoolista. *Arquivo Brasileiro de Odontologia*, 4(2) pp.70 - 75
- Pinheiro, S., *et al.* (2005). Morbidade psiquiátrica e uso de álcool em gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. *Revista Saúde Pública Brasil*,39(4), 593-8
- Ramos, S. d. P. e J. M. Bertolote (1997). *Alcoolismo hoje*, Porto Alegre, Artes Médicas

- Robinson, S. and S. Quarfordt (1981). The effect of ethanol on lipoprotein metabolism. *Alcoholism Clin Exp* 5: pp.101-109
- Rodrigues, R. T. (2012). Cocaína e derivados: efeitos ao organismo e à saúde pública. *Uningá Review* nº11(2). pp.90-100
- Sanchez, R. (2002). Publicidad de bebidas alcohólicas. Algunas razones para establecer unos límites. *Monografía Alcohol: Adicciones*, vol.14, Supl.1, pp.133-140
- Santo-Domingo, J. (2002). Introducción: Evolución del alcoholismo y su asistencia en España. *Monografía Alcohol: Adicciones*, vol.14, Supl.1, pp. 7-21
- Santos, R. M. C. M. (1995). Fibrose hepática alcoólica-contribuição para o estudo do papel do TGF- β : *Dissertação de Doutoramento na área de Medicina Interna na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*
- Schuckit, M. A. (1995). *Abuso de álcool e drogas*. Nova Iorque, Climepsi Editores
- Seeley, R. R., et al. (2000). *Anatomy & physiology*. Boston, Mass. ; London, McGraw-Hill
- Semedo, D. (2012). O álcool na Família. Os filhos. *Saúde & Ciência- Hospitalidade* nº 29, pp.21-26
- Setshedi, M., et al. (2010). Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3:(3), pp. 178-185
- Song, B. J. e A. I. Cederbaum (1996). Ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP450E1): biochemistry, molecular biology and clinical relevance. 138A-146A
- Sozio, M. e Crabb D. (2008). Alcohol and lipid metabolism. 295(1):E10-E16

- Teare, J., *et al.* (1993). Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet*, 342 pp.895-898
- Teixeira, R. M. I., *et al.* (2008). O Alcoolismo e as suas consequências no meio social. [Em linha]. Disponível em : <http://www.webartigos.com>. [Consultado em 11/09/2012]
- Urueña, M. T. e J. A. Martínez (2007). Toxicología post mortem de cocaína. Implicaciones en la práctica forense [Em linha]. Disponível em : cienciaforenselat.com. [Consultado em 09/09/2012]
- Vieira, M., *et al.* (2009). A influência do etanol na abordagem da função do álcool. [Em linha]. Disponível em : <http://www.eventosufrpe.com.br/eventosufrpe/jepex2009/cd/resumos/R1221-1.pdf> . [Consultado em 15/09/2012]
- Viveiro, J. (Ficha técnica nº72). Interações do álcool com medicamentos-II. *Centro de informação do medicamento*
- Voet, D., *et al.* (2002). *Fundamentos de Bioquímica*, Artmed. Porto Alegre
- Wannmacher, L. (2007). Interações de medicamentos com álcool: verdades e mitos. [Em linha]. Disponível em : <http://portal.saude.gov.br>. [Consultado em 15/09/2012]
- Wong, D., *et al.* (2008). Álcool e neurodesenvolvimento: aspectos genéticos e farmacológicos. *Revista eletrónica de farmácia*, Vol. V(1), pp. 8-23
- WHO- World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int>. Consultado em 10/09/2012

Zubaran, C., *et al.* (1996). Aspectos clínicos e neuropatológicos da síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Rev. Saúde Pública*, 30 (6): 602-8