

ESTUDO DAS AÇÕES CELULARES DO ETANOL NO FÍGADO

STUDY OF THE CELLULAR EFFECTS OF ETHANOL ON THE LIVER

IGOR DUTRA ALVES¹, LUISA SILVA DE OLIVEIRA SOARES^{1*}, PAULA PIMENTA RENAULT COELHO¹, ANDRES MARLO RAIMUNDO DE PAIVA²

1. Acadêmicos do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Farmacêutico formado na UFMG, Mestre em Ciências Biológicas (Fisiologia e Farmacologia) pela UFMG, Pós-graduado em Análises Clínicas pela UFMG e Professor do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC.

* Faculdade de Ciências Humanas, Sociais e da Saúde da Universidade FUMEC, Rua Cobre, nº 20, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30.310-190. Rua: Nair Pentágua Guimarães, 225, apto 307, Heliópolis, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31741-545 luisaa.soares@hotmail.com

Recebido em 11/11/2014. Aceito para publicação em 20/11/2014

RESUMO

INTRODUÇÃO: O principal órgão de degradação do álcool é o fígado. O etanol é um composto orgânico encontrado em bebidas alcoólicas, sendo a droga mais utilizada no mundo. Apresenta capacidade de se difundir facilmente pelas membranas celulares devido sua alta lipossolubilidade. **OBJETIVO:** Avaliar as ações do etanol no fígado, a partir de dados disponíveis na literatura. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada uma busca no Portal de Pesquisa BVS, na base de dados MEDLINE, onde foram selecionados 15 artigos como amostra. **RESULTADOS:** Nos artigos revisados neste estudo, os principais achados em ratos foram: mutações no DNA decorrentes da modificação de histonas, produção de espécies reativas de oxigênio devido à respiração celular e acúmulo de gordura nos hepatócitos proveniente de uma deficiência no transporte e no metabolismo de lipídeos. **CONCLUSÃO:** O etanol é hepatotóxico e pode causar danos celulares e o aparecimento de patologias que coloca em risco a saúde do indivíduo, isso ocorre caso a hepatopatia alcoólica não seja diagnosticada o mais rápido possível para o início do tratamento. Algumas destas alterações celulares poderão ser utilizadas para o diagnóstico precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Fígado, etanol, efeitos, hepatopatia alcoólica.

ABSTRACT

The main organ of degradation of ethanol is the liver. The ethanol is an organic compound, found in alcoholic drinks, and it is the most used drug in the world. It is capable to cross cell membranes easily because it is soluble in water. The main objective of this study was evaluate the effects of ethanol on the liver from data available in literature. A research was done in "Portal de Pesquisa BVS" based on the data of MEDLINE, when it was found 418 articles about the subject, composing the population of the study. Fifteen articles were selected as a sample. In the articles revised in this study, the main findings in rats were: mutations of DNA resulting of the modification of histones, production of species reactive to oxygen because of

the cellular respiration, and fat accumulation in hepatocytes because of a deficiency on the transportation in metabolism of lipids. Thus, the ethanol is hepatotoxic and can cause cellular damage and the appearance of pathologies that put in risk the healthy of an healthy individual, which occurs if the alcoholic liver disease is not diagnosed as quickly as possible for the immediate start of the treatment.

KEYWORDS: Liver, ethanol, effects, alcoholic liver disease.

1. INTRODUÇÃO

O álcool, também conhecido como etanol, é um composto orgânico que possui uma ou mais hidroxilas (OH) ligadas diretamente a um átomo de carbono não pertencente a um núcleo benzênico¹. Sua fórmula química é C₂H₅OH. Apresenta-se como um líquido incolor e é encontrado nas bebidas alcoólicas².

O conceito de alcoolismo surgiu no século XVIII logo após a crescente produção e comercialização do álcool destilado, conseqüente à Revolução Industrial³.

Em 1849, após a publicação do trabalho de Magnus Huss, "Alcoolismus Chronicus" o termo "alcoolismo" foi usado como sinônimo de "ebriedade" pela primeira vez na Europa e o conceito de doença difundido pelo mundo⁴.

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS), define o alcoolista como um bebedor excessivo, cuja dependência em relação ao álcool, é acompanhada de perturbações mentais, da saúde física, da relação com os outros e do seu comportamento social e econômico².

No corpo humano, o etanol apresenta capacidade de difundir facilmente pelas membranas celulares devido sua alta lipossolubilidade, alcançando rapidamente a corrente sanguínea e levando no citosol à produção de compostos tóxicos que podem alterar as proteínas celu-

lares e o DNA⁵.

O principal órgão de degradação do álcool é o fígado⁶. A hepatotoxicidade do etanol está intimamente relacionada ao seu metabolismo. A comprovação desta hepatotoxicidade baseou-se em estudos epidemiológicos e em trabalhos realizados em macacos babuínos, principalmente, e no homem⁷.

A associação entre consumo abusivo de álcool e diversas patologias está demonstrada em várias séries na literatura e afeta principalmente o fígado, provocando determinados tipos de esteatoses, cirroses e hepatites⁸. O tratamento deve ter um acompanhamento rigoroso na tentativa de minimizar os danos causados pelo uso de álcool no fígado.

O objetivo deste estudo foi avaliar as ações do etanol no fígado, a partir de dados disponíveis na literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão integrativa é uma técnica de pesquisa que permite efetuar busca, avaliação crítica, análise das evidências disponíveis do tema investigado possibilitando uma síntese dos resultados sobre o assunto, implementação de intervenções efetivas na assistência à saúde, bem como a identificação de demandas que direcionam para o desenvolvimento de novas pesquisas⁹. Foi realizado um levantamento bibliográfico de publicações referentes a estudos sobre os efeitos do etanol no fígado.

A população e amostra foram compostas por artigos científicos provenientes da base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que apresenta credibilidade acadêmica e de pesquisa. Na busca avançada, foi utilizada a palavra “Fígado” como “*Descritor de assunto*” e “Álcool” como “*Título, resumo, assunto*”. A busca foi filtrada, sendo em “*Base de Dados*” selecionado “*MEDLINE*” e em “*Assunto Principal*” selecionado “*Hepatopatias Alcoólicas*”.

Foram encontrados quatrocentos e dezoito (418) artigos na busca após filtro, sendo selecionados quinze (15) artigos como amostra, por atenderem aos critérios de inclusão e após ter sido realizada uma leitura inspeccional do material.

O critério de inclusão dos artigos encontrados foi: artigos publicados nos idiomas inglês e português, em quaisquer anos de publicação, disponíveis na íntegra, com acesso eletrônico livre e que respondessem a pergunta inicial.

Tabela 1. Estratégia de busca, população e amostra deste estudo.

Fonte	Estratégias de Busca	População	Amostra
BVS	Fígado [Descritor de assunto] and Álcool [Título, resumo, assunto], Filtro: Disponíveis.	418	15

Fonte: Quadro construído pelos próprios autores

3. RESULTADOS

A seguir, a Tabela 2 apresenta informações referentes a autoria, base de dados e título dos artigos utilizados para esse estudo.

Tabela 2. Autoria/ano, base de dados e título dos artigos científicos.

Autoria	Base de Dados	Título do Artigo
NANJI; FOGT; GRIN-IUVIENE 1995 ¹⁰	MEDLINE	Alterations in glucose transporter proteins in alcoholic liver disease in the rat.
HALSTED; VILLANUEVA; DEVLIN 2002 ¹¹	MEDLINE	Interactions of ethanol and folate deficiency in development of alcoholic liver disease in the micropig
ZHOU et al. 2005 ¹²	MEDLINE	Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress.
KLASSEN et al. 2008 ¹³	MEDLINE	An in vitro method of alcoholic liver injury using precision-cut liver slices from rats.
MCKILLOP; SCHRUM 2009 ¹⁴	MEDLINE	Role of Alcohol in Liver Carcinogenesis
SHEPARD; TUMA 2009 ¹⁵	MEDLINE	Alcohol-induced protein hyperacetylation: mechanisms and consequences.
MUELLER et al. 2010 ¹⁶	MEDLINE	Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis.
MERCER 2011 ¹⁷	MEDLINE	Animal models for studying hepatitis C and alcohol effects on liver
RONINS et al. 2011 ¹⁸	MEDLINE	Effects of long-term ethanol administration in a rat total Enteral nutrition model of alcoholic liver disease.
YANG et al. 2012 ¹⁹	MEDLINE	Effects of soy protein on alcoholic liver disease in rats undergoing ethanol withdrawal
GALLIGAN et al. 2012 ²⁰	MEDLINE	Protein carbonylation in a murine model for early alcoholic liver disease.
MENG et al. 2012 ²¹	MEDLINE	Epigenetic regulation of miR-34a expression in alcoholic liver injury.
KASZTELAN et al. 2013 ²²	MEDLINE	Association of Serum Adiponectin, Leptin, and Resistin Concentrations with the Severity of Liver Dysfunction and the Disease Complications in Alcoholic Liver Disease

SHUKLA; LIM 2013 ²³	MEDLINE	Epigenetic Effects of Ethanol on the Liver and Gastrointestinal System
HAYASHI <i>et al.</i> 2013 ²⁴	MEDLINE	Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease.

Fonte: A tabela foi construída pelos próprios autores com base nas obras dos autores estudados.

Os artigos são em sua totalidade provenientes de autores estrangeiros e escritos no idioma inglês. Todas as publicações, do tipo artigos científicos, foram encontradas no MEDLINE (base de dados mundialmente utilizada).

O gráfico abaixo correlaciona os principais achados dos artigos revisados neste estudo, sendo eles em ratos: mutação do DNA, espécies reativas de oxigênio e esteatose. Um dos artigos apresentou resultado inconclusivo.

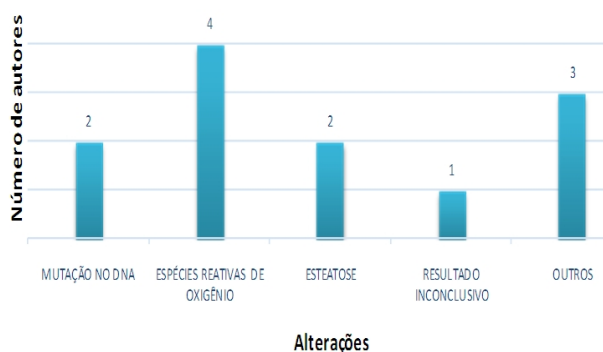


Figura 1. Resultado em ratos após administração de etanol. **Fonte:** O gráfico foi construído pelos próprios autores com base nas obras dos autores estudados.

4. DISCUSSÃO

Na hepatopatia alcoólica podem ocorrer modificações na extremidade terminal das proteínas histonas em que o DNA é embrulhado para formar a cromatina. Segundo Shukla *et al.* (2013)²³ em estudo realizado com ratos, as principais alterações incluem metilação do DNA, modificações em proteínas histonas e Micro-RNA (miRNAs). Pelo fato de gerar alterações no nucleossoma ou em diferentes locais da cromatina, o etanol pode influenciar em muitas mutações genéticas. A mudança do DNA também pode estar limitada aos subconjuntos de genes selecionados, dependendo do grau e do modo de administração do etanol. O miRNA-34A, responsável

pela metabolização lipídica no fígado, foi regulado positivamente com o uso crônico de etanol, ou seja, teve sua expressão aumentada quando comparado com os outros miRNAs envolvidos. Meng *et al.* (2012)²¹, também observou um aumento do miRNA-34A, sendo quatro vezes maior em relação aos demais estudados. Deve estar envolvido na regulação tumoral e reconstituição tecidual.

Outra alteração importante no fígado de ratos como consequência do uso de etanol, foi o aumento de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo. Segundo McKillop *et al.* (2009)¹⁴, a maior parte do oxigênio disponível é utilizado pelas mitocôndrias. Dessa forma elas representam uma das principais fontes de geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) endógeno. Na cadeia respiratória ocorre produção de superóxido e peróxido de hidrogênio, sendo eles os responsáveis pela formação de radicais livres. A elevação das espécies reativas de oxigênio podem resultar no aumento de lipídeos, proteínas, no comprometimento da integridade do DNA e alterações celulares. Também foi observado por Shukla *et al.* (2013)²³, a produção de ROS. Segundo o autor, sua produção é consequência do metabolismo de etanol no fígado e desempenha um papel na acetilação das histonas. No estudo realizado por Hayashi *et al.* (2013)²⁴ o consumo crônico e agudo de etanol também aumenta a produção de ROS através do metabolismo do álcool, aumentando assim o estresse oxidativo e diminuindo as funções realizadas pelo fígado. O estresse oxidativo induzido pelo etanol desempenha um papel significativo na hepatopatia alcoólica e na cirrose, podendo levar à hepatocarcinogênese. Ronis *et al.* (2011)¹⁸, também observou estresse oxidativo, devido ao aumento dos níveis de ácidos graxos provenientes de uma dieta rica em gordura associado ao consumo crônico de etanol e, demonstrou a importância da utilização de anti-oxidantes no tratamento da hepatopatia alcoólica.

Galligan *et al.* (2012)²⁰ demonstra que o consumo crônico de álcool por ratos leva a um aumento da concentração de lipídeos nos hepatócitos, causando perda de função celular. A pesquisa de Yang *et al.* (2012)¹⁹, mostra o álcool inibindo a secreção de VLDL (proteína de baixa densidade) e, suprimindo assim, o transporte de ácidos graxos e triglicerídeos. O etanol também promove uma maior absorção hepática de lipídeos e diminui a oxidação de ácidos graxos levando a um acúmulo destas substâncias no fígado. Foi mostrado que a proteína da soja tem papel redutor da peroxidação lipídica, sendo capaz de melhorar a esteatose.

No estudo de Klassen *et al.* (2008)¹³ buscou-se a correlação da ingestão de etanol, por ratos, com o aparecimento de necrose e fibrose, porém como foram usadas culturas de células isoladas, estas rapidamente perderam toda a função hepática normal e a expressão gênica específica do fígado, dificultando o estudo.

Entre os resultados, também foram avaliados quais as

ações do etanol no fígado em humanos. O principal achado nos artigos estudados foi o aparecimento de Esteatose. Segundo Kasztelan *et al.* (2013)²² em estudos realizados em humanos, pode-se observar a presença de esteatose devido ao aumento nas concentrações séricas de adipocinas, podendo impactar diretamente na homeostase hepática lipídica por transporte inverso de triglicérides. Em alcoolistas a redução na massa de gordura corporal está relacionada ao aumento de gordura no fígado. As concentrações de adipocinas apresentam correlação com a gravidade e complicações da Doença Hepática Alcoólica. A mesma disfunção hepática foi observada por Mueller *et al.* (2010)¹⁶ em estudos também realizados em humanos. Segundo o autor nos estudos realizados, foi observado esteatose acompanhada de fibrose. O acúmulo de gordura no fígado causa uma elevação reversível da rigidez hepática. O grau da rigidez hepática pode sugerir cirrose.

5. CONCLUSÃO

O etanol é hepatotóxico e, se consumido de forma aguda já começa a causar prejuízos ao fígado, podendo ou não serem reversíveis. Já o consumo crônico possibilita a ocorrência de sérios problemas no órgão, causando o aparecimento de patologias como mutação no DNA, fibrose, esteatose, entre outras citadas anteriormente neste estudo, que colocam em risco a saúde do indivíduo. Isto ocorre caso a hepatopatia alcoólica não seja diagnosticada o mais rápido possível para o início do tratamento. O uso de ratos em testes é de extrema importância para prever possíveis alterações no homem. Porém deve-se levar em consideração que o tempo de exposição ao etanol para levar ao aparecimento de lesões em ratos é diferente do que em humanos, sendo necessário um cuidado especial quando os estudos pretendem produzir correlação com a vida humana. Outros estudos devem ser realizados para confirmação dos resultados encontrados e aprofundamento de métodos de diagnóstico e tratamento utilizando essas alterações celulares.

REFERÊNCIAS

- [1] Figuinha FCR, Da Fonseca FL, Moraes-Filho JPP. Ações do álcool sobre o esôfago, estômago e intestinos. *RBM rev. Bras. Med.* 2005; 62(1/2):10-16.
- [2] Heckmann W, Silveira CM. Dependência do álcool: aspectos clínicos e diagnósticos. In: Andrade AG, Anthony JC, Silveira CM. *Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual.* Barueri (SP): Minha Editora. 2009; 67-87.
- [3] Gigliotti A, Bessa MA. Síndrome de Dependência do Álcool: Critérios Diagnósticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2004; 11-13.
- [4] Marques ACPR. Uso do Álcool e a Evolução do Conceito de Dependência de Álcool e Outras Drogas e Tratamento. *Revista IMESC.* 2001; 3:73-86.
- [5] Arceles ML, Kuhn SB, Pimentel AL, Bianchi FJ, Bianchi LO, Mello SA. Estudo Morfométrico do Plexo Mientérico do Duodeno de Ratos Submetidos ao Alcoolismo. *UNOPAR Cient. Ciênc. Biol Saúde.* 2012; 14(1):21-4.
- [6] Carrard VC, Pires AS, Paiva RL, Chaves ACM, Filho MS. Álcool e Câncer Bucal: Considerações sobre os Mecanismos Relacionados. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2008; 49-56.
- [7] Mincis R, Mincis M. Álcool e o fígado. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig.* 2005; 152-62.
- [8] Rosa A, Gonçalves SC, Stefani SO. Percepção e Registro de Abuso de Álcool e de Doenças Relacionadas num Hospital Geral Universitário. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 1998; 44.
- [9] Galvão CM, Silveira, RCCP, Mendes KDS. Revisão Integrativa: Método de Pesquisa para a incorporação de Evidências na Saúde e na Enfermagem. *Biblioteca Virtual em Saúde, Florianópolis.* 2008; 17(4):758-64.
- [10] Nanji AA, Fogt F, Griniuviene B. Alterations in glucose transporter proteins in alcoholic liver disease in the rat. *The American journal of pathology.* 1995; 146(2):329.
- [11] Halsted CH, *et al.* Interactions of ethanol and folate deficiency in development of alcoholic liver disease in the micropig. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 2002; 113:151.
- [12] Zhou Z, *et al.* Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress. *The American journal of pathology.* 2005; 166(6): 1681-90.
- [13] Klassen LW, *et al.* An in vitro method of alcoholic liver injury using precision-cut liver slices from rats. *Biochemical pharmacology.* 2008; 76(3):426-36.
- [14] Mckillop IH, Schrum LW. Role of alcohol in liver carcinogenesis. In: *Seminars in liver disease.* Thieme Medical Publishers. 2009; 222-32.
- [15] Shepard BD, Tuma PL. Alcohol-induced protein hyperacetylation: mechanisms and consequences. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2009; 15(10):1219.
- [16] Mueller S, *et al.* Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2010; 16(8):966.
- [17] Mercer DF. Animal models for studying hepatitis C and alcohol effects on liver. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2011; 17(20):2515.
- [18] Ronis MJJ, *et al.* Effects of long-term ethanol administration in a rat total enteral nutrition model of alcoholic liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2011; 300(1):G109-19.
- [19] Yang Hsin-Yi *et al.* Effects of soy protein on alcoholic liver disease in rats undergoing ethanol withdrawal. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2012; 23(6):679-84.
- [20] Galligan JJ, *et al.* Protein carbonylation in a murine model for early alcoholic liver disease. *Chemical research in toxicology.* 2012; 25(5):1012-21.
- [21] Meng F, *et al.* Epigenetic regulation of miR-34a expression in alcoholic liver injury. *The American journal of pathology.* 2012; 181(3):804-17.
- [22] Kasztelan-S B, *et al.* Association of serum adiponectin, leptin, and resistin concentrations with the severity of

liver dysfunction and the disease complications in alcoholic liver disease. *Mediators of inflammation*. 2013; 2.

- [23] Shukla SD, Lim RW. Epigenetic effects of ethanol on the liver and gastrointestinal system. *Alcohol research: current reviews*. 2013; 35(1):47.
- [24] Hayashi N, *et al.* Acetaldehyde-derived advanced glycation end-products promote alcoholic liver disease. *PloS one*. 2013; 8(7):e70034.

