Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Doença hepática alcoólica: manifestações e diagnóstico laboratorial através do coagulograma e transaminases

alcoholic liver disease: demonstrations and laboratory diagnosis through coagulation and transaminases

Raiza Suênia Dutra dos Santos[1]
Amanda Kérvia Pereira Clementino[2]
Norma Hellen Rodrigues Lustosa[3]
Wagner da Silva Rodrigues[4]
Maria Margareth Câmara de Almeida[5]

RESUMO – A Doença Hepática Alcoólica (DHA) é um problema muito frequente para a saúde e pode ser prevenida. Ela surge a partir do consumo excessivo de álcool, e de forma geral a quantidade de álcool consumido e a frequência de consumo são determinantes para a probabilidade e importância da lesão hepática. As mulheres são mais vulneráveis a desenvolver alterações no fígado que os homens. O consumo de bebidas alcoólicas com doses acima de 60 a 80 g etanol/dia em homens e 20g etanol/dia em mulheres por períodos de 5 ou 10 anos podem causar diversas lesões hepáticas como esteatose, hepatite alcoólica, cirrose, fibrose perivenular e hepatocarcinoma. O álcool é um depressor do Sistema Nervoso Central e age diretamente em diversos órgãos, tais como o fígado, o coração, vasos e na parede do estômago. Além dos efeitos citados, o álcool pode causar alterações hematológicas como anemia, leucocitose e trombocitopenia. Os resultados apontaram que 60 % dos entrevistados

[1] Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Patos - FIP. E-mail: raizasuenia@bol.com.br
[2] Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Patos - FIP.
[3] Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Patos - FIP.
[4] Graduando em Biomedicina, Faculdades Integradas de Patos - FIP.
[5] Professora Mestre das Faculdades Integradas de Patos - FIP.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

consomem de 3 a 4 doses de bebidas alcoólicas em um dia típico quando estão bebendo, 80% preferem bebidas destiladas e 75% destes apresentaram alterações nas dosagens hepáticas e hemostáticas. Compreende-se assim a necessidade de estabelecer um controle sobre o uso dessa substância e assim reduzir danos subsequentes ao seu consumo excessivo. Embora existam medidas diagnósticas diante das complicações da DHA, é importante que se façam estudos sobre novos métodos mais eficazes.
Palavras-chave: Alcoolismo. Doença Hepática. Uso abusivo.

ABSTRACT – Alcoholic liver disease is a very common health problem and can be prevented. It arises from the excessive consumption of alcohol, and in general the amount of alcohol consumed and the frequency of use are crucial for the probability and extent of liver damage. Women are more vulnerable to develop changes in the liver than men. The consumption of alcoholic drinks with doses above 60 to 80 g ethanol/day in men and 20 g ethanol day in women for periods of 5 or 10 years can cause various injuries as fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis, fibrosis perivenular and hepatocellular carcinoma. Alcohol is a Central nervous system depressant and acts directly in various organs such as the liver, heart, blood vessels and on the wall of the stomach. In addition to the mentioned effects, alcohol can cause hematological changes such as anemia, leukocytosis and thrombocytopenia. The results showed that 60% of respondents
consume of 3 to 4 shots of alcohol in a typical day when they're drinking, 80% prefer distilled beverages and 75% of these showed changes in hepatic dosing and hemostatic. Understands the need to establish a control on the use of this substance and thus reduce damage following the excessive consumption. Although there are diagnostic measures given the complications of ALD, it is important to do research on new methods more effective.
Keywords: Alcoholism. Liver disease. Abusive use.

INTRODUÇÃO

Desde longa data são conhecidos os efeitos danosos que o consumo abusivo de bebidas que contêm álcool (etílico ou etanol) podem causar (MINCIS; MINCIS, 2006).

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

O álcool é uma droga depressora do sistema nervoso central e uma das substâncias mais consumidas em todo mundo. Por ser uma molécula pequena, altamente solúvel e de absorção rápida, pode causar desde intoxicação até dependência (REIS, 2014).

No Brasil, existe uma vasta diversidade de bebidas alcoólicas, cada tipo com diferentes quantidades de álcool em sua composição. O álcool presente nas bebidas alcoólicas é o etanol, que pode ser produzido pela fermentação ou destilação (CEBRID, 2006).

Após ingerido, ele é absorvido rapidamente pela mucosa do trato gastrintestinal (da boca ao intestino) (CONEN,2005).

No Brasil, segundo dados da Secretaria Nacional Antidrogas, há número alarmante de indivíduos que apresentam dependência alcoólica com elevada incidência de DHA (MINCIS; MINCIS, 2006).

Aproximadamente 3,3 milhões de pessoas morreram em 2012 em todo o mundo como consequência do uso abusivo de bebidas alcoólicas. **Os números representam 5,9% de todas as mortes,** sendo maiores que à mortalidade ligada ao HIV (2,8%), à violência (0,99%) e à tuberculose (1,7%) (OMS, 2014).

Segundo dados da OMS, o Brasil está acima da média mundial em consumo de bebidas alcoólicas, onde cada indivíduo consumiu 8,7 litros de álcool por ano, entre 2008 e 2010, sendo média mundial de 6,2 litros (OMS, 2014).

O consumo de etanol pode causar os diversos tipos de lesões hepáticas, sendo as mais relevantes: esteatose, hepatite alcoólica, cirrose e hepatocarcinoma (MINCIS; MINCIS, 2002).

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

A esteatose é a forma mais comum da doença hepática alcoólica e a mais facilmente reversível. Os indivíduos que apresentam a doença geralmente não apresentam sintomas ou apresentam sintomas muito inespecíficos. Em 33% dos casos, o fígado está aumentado, sensível, liso e de superfície amarelada (BRASILEIRO FILHO, 2007).

Uma vez instalada, a esteatose alcoólica com a continuação da ingestão etílica pode evoluir para hepatite alcoólica e posteriormente cirrose, sendo um estágio irreversível de lesão hepática (MINCIS; MINCIS, 2006).

A hepatite alcoólica geralmente se desenvolve em pacientes que consomem pelo menos entre 40 a 80 g de álcool etílico por dia, durante pelo menos cinco anos (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). A hepatite pode variar desde completamente assintomática até hepatite com falência hepática e posterior morte. É um estado precursor de cirrose hepática (LOPES, 2006; MATOS, 2006).

A maior parte dos pacientes que evoluem para cirrose ficam assintomáticos por anos, outros apresentam sintomas de fraqueza generalizada, distensão abdominal, anorexia, icterícia, dores no quadrante superior direito, perda de peso, ascite. A insuficiência pancreática aparece simultaneamente à cirrose hepática alcoólica (KUMAR, 2005; LOPES, 2006).

O carcinoma hepatocelular pode existir associado a outras hepatopatias ou como lesão única. A associação hepática mais frequente é com a cirrose, que é lesão precursora mais comum de CHC (MCKILLOP; SCHRUM, 2006).

Os principais mecanismos de dano hepático associados ao consumo excessivo do álcool são: alteração de membranas, formação do acetaldeido, estresse oxidativo, formação de fibrose, desnutrição e apoptose do fígado (REUBEN, 2007).

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Após absorção pelo trato gastrointestinal, o álcool é metabolizado pela álcool desidrogenase, enzima que transforma álcool em acetaldeido, um metabólito tóxico e reativo. Através da enzima acetaldeido desidrogenase, sofre oxidação, produzindo acetato. O aumento da atividade metabólica pelas enzimas do citocromo P450 aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, potencializando ainda mais os efeitos danosos do álcool (SCOTT, 2000).

A potencialização do citocromo P-4502E1 origina desequilíbrios metabólicos importantes, produzindo espécies reativas de oxigênio, como o peróxido e superóxido de hidrogênio, causando lesão no fígado. As espécies reativas de oxigênio são responsáveis pela ativação de fatores de transcrição, promovendo um perfil inflamatório (LIEBER 1997; GRAMENZ, 2006).

Estudos indicaram que o surgimento da Doença Hepática Alcoólica (DHA) está ligada não somente com o metabolismo do etanol mas também ao stress oxidativo, liberação de endotoxinas induzidas pelo etanol, ativação das célula de Kupffer e das células estreladas e redução de glutationa (GAO; BATALLER, 2011).

No diagnóstico da DHA estão incluídos a anamnese, exame físico, exames laboratoriais, dados morfológicos e avaliação da resposta do paciente após abstenção das bebidas alcoólicas. Estes dados são muito importantes, mas o diagnóstico só pode ser estabelecido, com a inclusão de dados fornecidos por exames de imagem e biópsia. O tratamento da DHA pode ser dividido, do ponto de vista didático, em clínico (não especifico e especifico) e cirúrgico (MINCIS; MINCIS, 2006).

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

METODOLOGIA

O presente trabalho tratou-se de um estudo experimental, do tipo exploratório, no qual foram avaliadas as alterações hepáticas e na cascata de coagulação de indivíduos alcoolistas.

A pesquisa foi realizada nas cidades de São Bento- PB e Patos- PB. A população da referida pesquisa foi constituída por indivíduos que consumissem regularmente bebidas alcoólicas, que tivessem entre 20 e 70 anos de idade e de ambos os sexos.

Para a delimitação da participação do estudo utilizou-se como critérios de inclusão que as amostras fossem de indivíduos que tivessem entre 20 e 70 anos de idade, que consumissem bebidas alcoólicas regularmente e que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A). O critério de exclusão estava para indivíduos que tivessem hepatopatias já diagnosticadas ou que estivessem fazendo uso de algum medicamento ou anticoagulantes orais que pudessem interferir nos resultados finais dos exames.

O estudo teve como benefício proporcionar a população um melhor esclarecimento e conscientização sobre os malefícios à saúde acarretados pelo consumo abusivo de bebidas alcoólicas e demonstrar a importância do coagulograma e da dosagem de enzimas hepáticas como exames indispensáveis para o auxílio no diagnóstico precoce de hepatopatias.

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Potiguar- UNP, o referido estudo utilizou como instrumento para coleta de dados um questionário anônimo e auto preenchível (APÊNDICE E) constituído de perguntas objetivas que

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

buscou identificar o perfil dos participantes (idade, sexo, religião), discorrer sobre os hábitos etílicos (frequência, tipo de bebida mais consumida, quantidade de doses ingeridas) de cada sujeito.

A pesquisa seguiu as normas éticas recomendadas propostas pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Desta forma, foram assegurados aos participantes o direito de anonimato, e os princípios de beneficência e não maleficência. O material biológico e dados foram coletados no mês de Abril de 2016.

Para a obtenção da amostra biológica foi realizada punção venosa em fossa cubital, evitando-se hemólise e garroteamento prolongado, onde foram retirados 10 ml de sangue de cada paciente. As amostras foram distribuídas em dois tubos, um sem anticoagulante para as dosagens de Transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e Transaminase glutâmico pirúvica (TGP), e outro tubo com anticoagulante Citrato de sódio para determinação do Tempo de protrombina (TP)e Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).

O processo de gerenciamentos dos materiais perfurocortantes, fluidos biológicos, luvas e máscaras seguiu as diretrizes de biossegurança adotadas pelo laboratório. Como análise, as amostras examinadas tiveram seus resultados avaliados, tabulados e graficados utilizando o Microsoft Excel®.

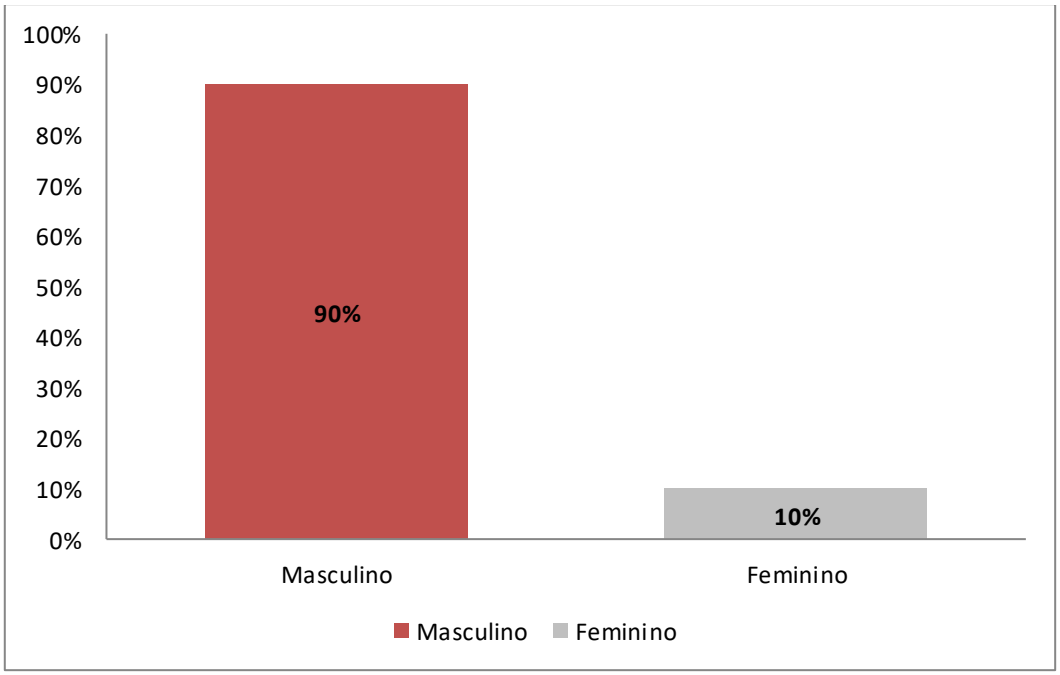
Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram da pesquisa indivíduos com idades entre 20 e 70 anos. Os resultados apontaram que 90% dos participantes pertenciam ao sexo masculino.

Gráfico 1: Perfil dos entrevistados quanto ao gênero.



Fonte: Dados da própria pesquisa

Resultados corroborando com os estudos de Formiga et al.(2013), mostraram a elevada incidência de ingestão de bebidas alcoólicas associadas ao sexo masculino. Isso

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

deve-se ao fato de que homens se sentem mais independentes e livres para consumir álcool. Essa é uma prática realizada a muitas gerações pelos homens.

O consumo de bebidas alcoólicas entre o sexo feminino vem crescendo nos últimos anos. Esse habito é prejudicial a saúde da mulher por particularidades fisiológicas, pois estas possuem níveis reduzidos da enzima álcool desidrogenase e modificações na metabolização do álcool durante o ciclo menstrual. Estas condições podem causar desde intoxicação até dependência alcoólica, mesmo consumindo quantidades menores que os homens (SOIBELMAN, 2002).

Tabela 1: Idade inicial do consumo e média de anos de ingestão de bebidas alcoólicas.

PARTICIPANTES	IDADE DE INICIO DE CONSUMO DE ALCOOL	MÉDIA DE TEMPO DE CONSUMO DE ÁLCOOL (EM ANOS)
15 %	15	27
30 %	16	13
35 %	17	30
5 %	19	39
10 %	20	42
5 %	22	33

Fonte: Dados da própria pesquisa.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Como evidenciado na pesquisa, e concordando com estudos de Laranjeira e Hinkly (2002), o uso do álcool tem inicio bastante precoce onde 30% dos participantes iniciaram o consumo de bebidas aos 16 anos de idade. A prematuridade quanto ao consumo de álcool é preocupante, uma vez iniciado o consumo na adolescência, há uma maior probabilidade de tornar-se um adulto alcoolista.

Na adolescência os jovens encontram-se mais suscetíveis a terem contato com o álcool pela grande facilidade de obtenção, baixo custo, disponibilidade e influência dos amigos (MORENO; VENTURA; BRÊTAS, 2010).

A predominância de idade de inicio de consumo de bebidas alcoólicas foi de 17 anos de idade (35 %), onde os participantes tem em média 30 anos de consumo de álcool.

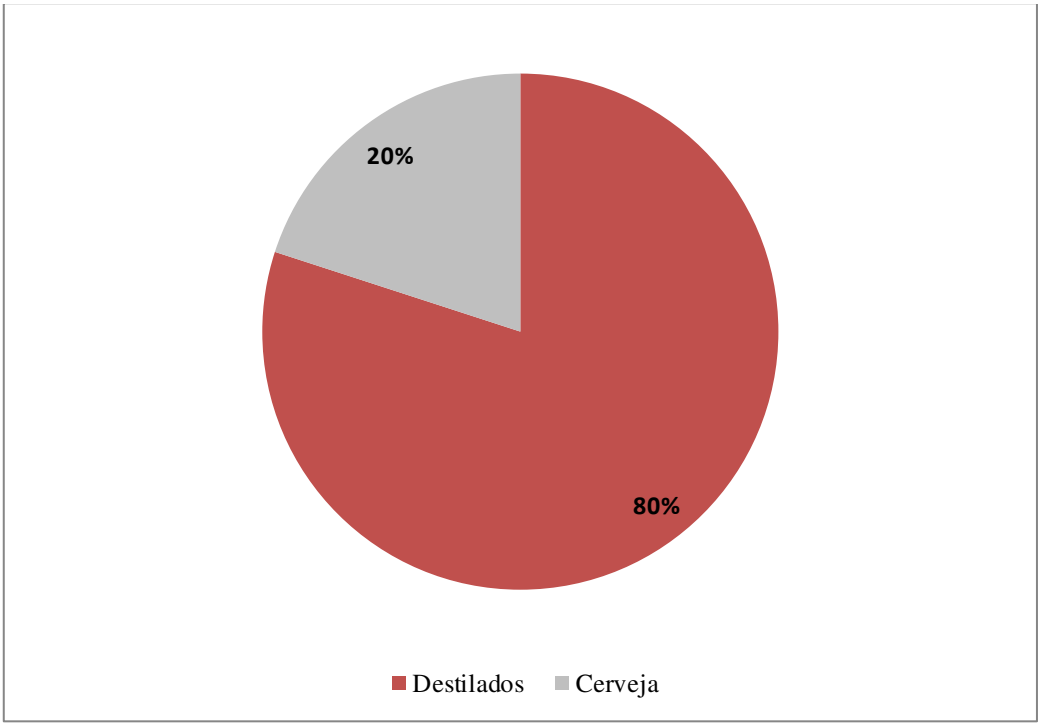
Uma ingestão de 150g a 200g de álcool por 10 a 12 dias produz esteatose hepática. Já no caso da hepatite alcoólica, deve-se consumir 80g de álcool diariamente por mais de 5 anos, enquanto que o consumo médio para desenvolvimento de cirrose é 160g diariamente, por 8 a 10 anos(LOPES, 2006; BELLENTANI et al, 2001).

Todos os participantes fazem uso frequente de bebidas alcoólicas a mais de 10 anos, limiar médio para o desenvolvimento de doença hepática mais grave.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Gráfico 2: Quanto ao tipo de bebida mais consumida.



Fonte: Dados da própria pesquisa.

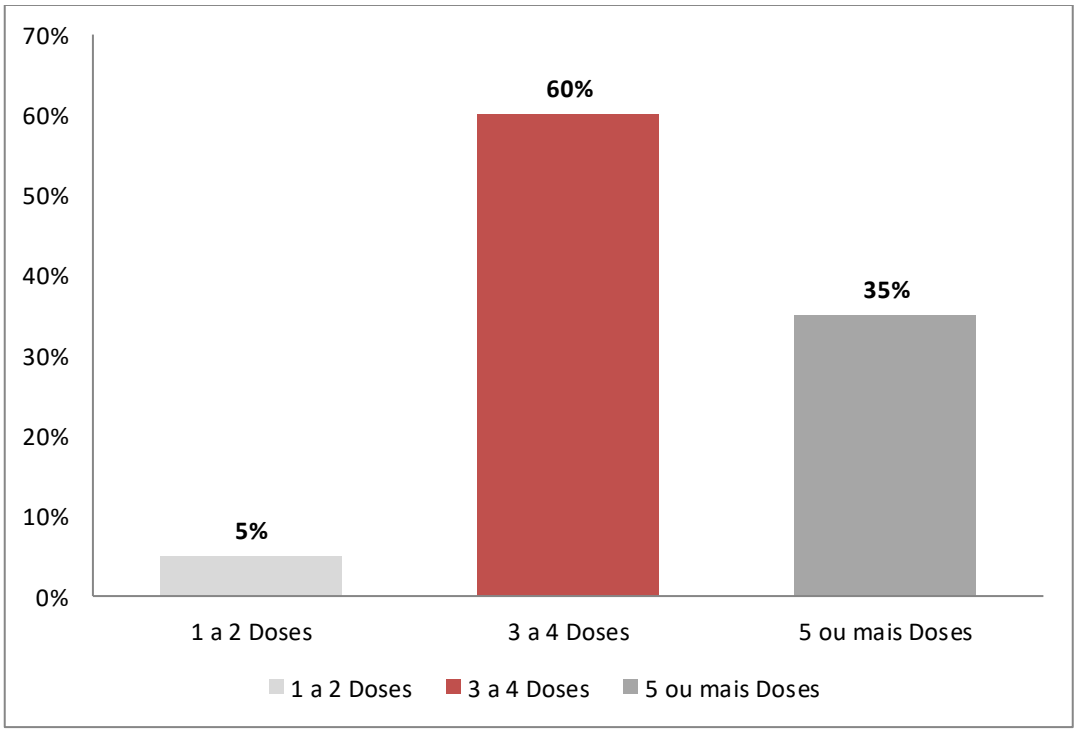
Discordando em parte com os estudos de Oliveira (2010), onde ele afirma que os destilados são a segunda bebida alcoólica mais consumida pela população, quando perguntado aos entrevistados sobre o tipo de bebida de sua preferência, 80 % responderam que preferem bebidas destiladas. Entre as bebidas destiladas, a mais consumida foi a cachaça e em seguida o whisky.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

O brasileiro consome em média 12 litros de cachaça por ano, com maior presença de homens e adultos, cujo chefe de família é homem e tem menos escolaridade (YAMAMOTO, 2011).

Gráfico 3: Quantidade de doses consumidas em um dia típico.



Fonte: Dados da própria pesquisa.

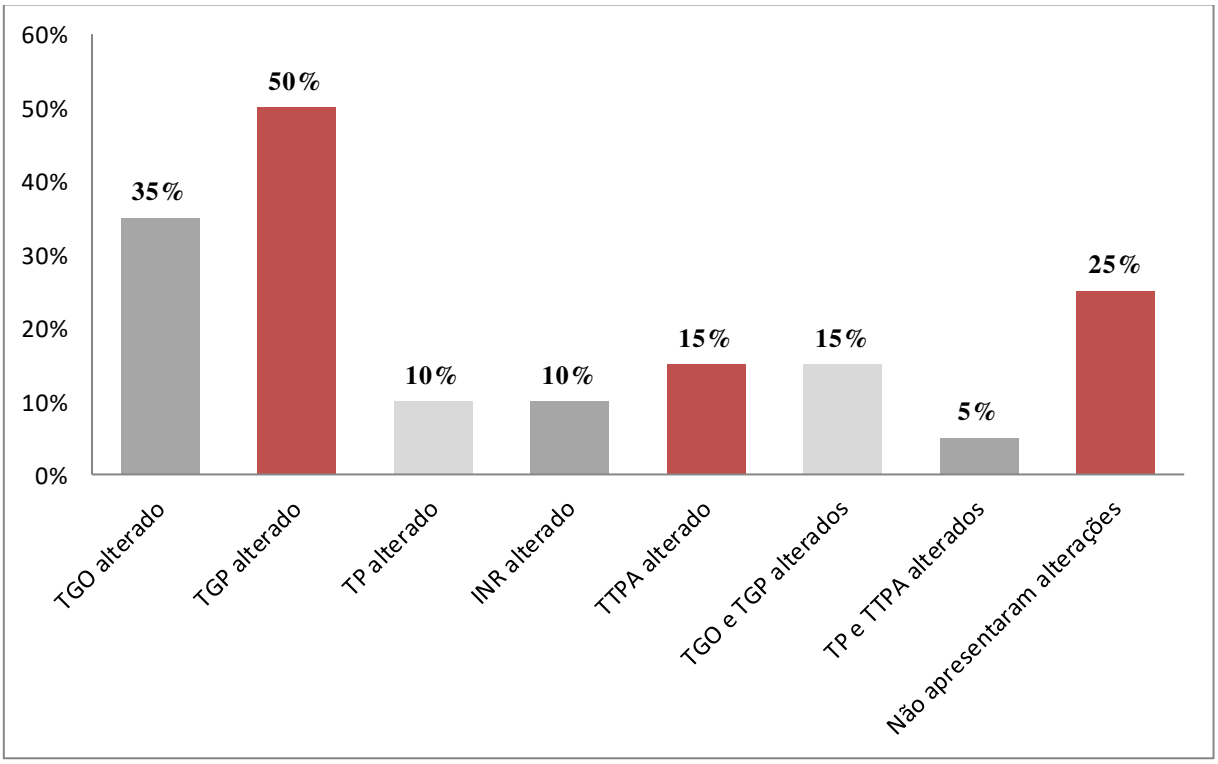
Dos participantes da pesquisa, 60% responderam que bebem de 3 a 4 doses em um dia típico.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Os limites de consumo de baixo risco preconizados pela Organização mundial de saúde (2010), para mulheres é de até 2 doses e para homens até 3. Se a pessoa bebe mais de 2 doses por dia há risco de se desenvolver problemas de saúde e acidentes. Foi evidenciado na pesquisa, que um número expressivo bebe usualmente quantidades potencialmente prejudiciais a saúde de acordo com a OMS.

Gráfico 4: Visão geral sobre o percentual de alterações hepáticas e hemostáticas observadas na pesquisa.



Fonte: Dados da própria pesquisa.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

Foram realizadas provas hepáticas e de coagulação em todos os participantes e pode-se observar que 35 % apresentaram alterações no valor de TGO, 50 % apresentaram TGP alterados, 15 % apresentaram alterações tanto em TGP quanto em TGO. As mesmas são indicadores sensíveis de dano hepático em diferentes tipos de doenças, sendo que a causa mais comum de moderadas elevações dessas enzimas é o fígado gorduroso (esteatose) e a causa mais frequente disso é o abuso do álcool (MINCIS, 2002; PORTO et al.,2011).

Os dados obtidos pela pesquisa concordam com os de Alien (2003) e Breda e Almeida (2010), quando dizem que o consumo excessivo de álcool pode aumentá-las, sendo que a sua elevação é devido a lise dos hepatócitos.

Apenas 10 % apresentaram TP alterado ,15 % apresentaram alteração em TTPA e 5% apresentaram alteração em ambos, e apenas 25 % dos entrevistados não apresentaram alteração hepáticas ou hemostáticas. Segundo Tripodi e Mannucci (2007), o TP e o TTPA são bastante sensíveis para a maioria dos fatores de coagulação produzidos pelo fígado, e o alargamento desses testes ou diminuição desses fatores caracterizam as doenças hepáticas alcoólicas.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

CONCLUSÕES

Apesar de o álcool ser uma substância psicoativa, licita e de consumo aceitável e até estimulado pela sociedade, seu consumo abusivo acarreta diversas consequências no organismo.

Os resultados do presente estudo demonstraram alterações hematológicas como alargamento do Tempo de protrombina e no Tempo de tromboplastina parcial ativada e elevações nas enzimas hepáticas Transaminase glutâmico pirúvica e Transaminase glutâmico oxalacética, ambos diretamente proporcionais ao tempo e quantidade de ingestão de bebidas alcoólicas.

Com relação aos entrevistados o estudo permitiu conhecer o perfil dos alcoolistas, os quais a maioria eram do sexo masculino, tinham entre 20 e 70 anos de idade, em sua maioria bebem ao menos 3 ou 4 vezes por semana e de preferência bebidas destiladas.

Tendo tantas consequências associadas ao seu consumo, conforme apresentado no trabalho, compreende-se assim, a necessidade de novas pesquisas que aprofundem em novos métodos diagnósticos e também intervenção de políticas públicas para articular funções de prevenção, tratamento e reabilitação desses usuários.

REFERENCIAS

ALIEN, J. Use of biomarkers of heavy drinking in health care practice. **Mil Med**. n 5, p. 364-367, 2003.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

BABOR, T.; CAETANO, R.; CASSWELL, S.; EDWARD, G.; GRAHAM, K. Alcohol: no ordinary commodity: **The global burden of alcohol consumptiom**. Oxford: Oxford University Press, 2006, p. 57-92.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo patologia**. 7ª ed.: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p 642-694.

BREDA, J; ALMEIDA, M.D.V. Validação de um instrumento de avaliação da ingestão de bebidas alcoólicas e de etanol por consumidores excessivos**. Acta Med Port**. N 1, p. 955-964, 2010.

CEBRID - CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. **Bebidas alcoólicas.** Departamento de Psicobiologia. Unifesp/ EPM, de 9 de fevereiro de 2003.

CONEN/SP: Guia prático sobre uso, abuso e dependência de substâncias psicotrópicas para educadores e profissionais da saúde. **Paginas & letras editora e gráfica Ltda**, SP, maio, 2005.

FORMIGA,N.S.; PICANCO,E.L.; SOUZA,R.C.M.; SANTOS, J.D. O consumo de álcool em universitários: fidedignidade e sensibilidade de uma escala de medida. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, Londrina: v.4, n.2, p.130-147, dez.2013.

GAO,B.; BATALLER, R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. **Gastroenterology** 2011; 141(5): 1572-85.

GRAMENZI, A. Review article: alcoholic liver disease pathophysiological aspects and risk factos. **Aliment Pharmacol Ther** ,24,p. 1151-1161.

KUMAR, V. **Patologia – bases patológicas da doença**. 7 ed.. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LARANJEIRA,R. Evaluation of alcohol outlet density and its relation with violence**.** **Rev. Saúde Pública**, v.36, n.4, p.455-461, 2002.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

LIEBER, C. S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism,Clinica. **Chimica Acta**, 1997, 257, p. 59-84.

LOPES, A.C. **Tratado de clinica médica**. São Paulo: Roca, 2006. P 337-383, vol. 2.

MCKILLOP, I.H.; SCHRUM, L.W. Etanol and Liver Cancer**.** In: Cho CH, Purohit V. Editors. Alcohol, Tobacco and Câncer. Basel (Switzerland), Karger 2006. p. 76-101.

MINCIS, M. Doença Hepática Alcoólica. In: Mincis M, Editor. **Gastroenterologia & Hepatologia** 3ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2002 p. 695-716.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença hepática alcoólica: diagnóstico e tratamento. **Prática Hospitalar**. 2006; 8(48).

MORENO, R.S.; VENTURA, R.N.; BRÊTAS, J.R.S. O uso de álcool e tabaco por adolescentes do município de Embu, São Paulo, Brasil. **Rev. Esc. Enferm**. USP, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 969-77, 2010.

OLIVEIRA, P. M. DE O**. Prevalência de traumatismos dentários e associação com o uso de álcool, maconha e cocaína em estudantes de 14 a 19 anos da cidade de Diamantina-MG: um estudo epidemiológico**. 2010. 2v. 125p. (Tese de Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal De Minas Gerais, Belo Horizonte.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Self-help strategies for cutting down or stopping substance use: a guide**. Genebra, Suiça, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Relatório Global sobre Álcool e Saúde – 2014.** Genebra, Suiça, 2014.

PORTO, A.N; SEMENOFF, T.D.V; PEDRO ,F.L.M; BORGES, A.H; LIMA, C; SEGUNDO, A.S. Avaliação da função hepática de ratas da linhagem Lewis frente a ingestão de álcool associada a periodontite induzida por ligadura. **Braz Periodontol**. n 1, p.76-79, 2011.

Temas em Saúde
Volume 16, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2016

Artigo

PREZZOTTO, K.; LAVAL, V. L. AMBEV: Análise da fusão e os efeitos sobre o mercado. 2011.

REIS, G. A. Alcoolismo e seu tratamento. **Revista Cientifica do ITPAC**. Araguaina, v.7, n.2,pub.4, abr.2014.

REUBEN, A. Alcohol and the liver. **Curr Opin Gastroenterol** 2007 23(3):283-291.

SCOTT,R.B. Dose response of ethanol on antioxidant defense system of liver ,lung, and kidney in rat**. Pathophysiology**, v.7, n 1, p. 25-32, Apr 2000.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Alcohol and the Liver. In: Sherlock S, Dooley J. **Diseases of the Liver and Billiary System**. 11ª ed. Oxford Blackwell Science. 2002;381-98.

SOIBELMAN, M.; LUZ .J.E.; DIEMEN, L. Problemas relacionados ao consumo de álcool .In: Duncan, BD. Medicina ambulatorial. Porto Alegre: **Artmed**, p. 539-50, 2002.

TRIPODI, A.; MANNUCCI, P. M. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance. **Journal of Hepatology** 2007, 46; 727-733.

YAMAMOTO, C.H A. **Demanda por bebidas alcoólicas no Brasil**. 2011. 88p. (Dissertação de Mestrado Profissional) - Escola de Economia de São Paulo, São Paulo.