



Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"

QUÊNIA VALENTIM MARTINS

**EFEITOS DO ALCOOLISMO CRÔNICO EXPERIMENTAL NA
MUCOSA ESOFÁGICA DE RATOS**

ASSIS/SP

2013



Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"

QUÊNIA VALENTIM MARTINS

**EFEITOS DO ALCOOLISMO CRÔNICO EXPERIMENTAL NA MUCOSA
ESOFÁGICA DE RATOS**

Relatório final entregue ao Programa de Iniciação Científica (PIC) do Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA e a Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA como exigência de relatório final para término da bolsa.

Bolsista: Quênia Valentim Martins

Orientadora: Dra Luciana Pereira Silva

Linha de Pesquisa: Ciências da Saúde

ASSIS/SP

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CPI)

Martins, Quênia Valentim

Efeitos do alcoolismo crônico experimental na mucosa esofágica de ratos.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Luciana Pereira Silva
Assis, SP: [s.n], 2013. f.

Relatório Final de Conclusão do Programa de Iniciação Científica (PIC) do Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA e a Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA

1) alcoolismo 2) esôfago 3) histologia 4) profissional de saúde

Bibliotecária responsável:

Sumário

RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1 Doenças relacionadas ao alcoolismo e a saúde	7
1.2 Epidemiologia	7
1.3 Alcoolismo e câncer.....	8
1.4 Doença do refluxo gastresofágico (DRGE).....	12
1.5 Mecanismos deletérios do alcoolismo	14
2. OBJETIVO GERAL	18
3. METODOLOGIA.....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

EFEITOS DO ALCOOLISMO CRÔNICO EXPERIMENTAL NA MUCOSA ESOFÁGICA DE RATOS

RESUMO

O consumo excessivo de álcool figura-se como um dos mais graves problemas de saúde pública mundial, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares. Nos tecidos do sistema digestório, o alcoolismo provoca graves alterações morfológicas, predispondo o indivíduo à maior incidência de câncer. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos deletérios do alcoolismo na mucosa esofágica do trato digestório em animais de experimentação. O experimento processou os dados do consumo de ração, líquido e controle do peso dos animais ainda em processo de coleta, com o intuito de avaliar as condições nutricionais dos animais. O grupo de animais alcoolizados foram adaptados progressiva a ingestão de álcool (“cachaça”) conforme protocolo de manipulação animal. Após 4 meses, os ratos foram sacrificados e as amostras da mucosa do esôfago foram retiradas e submetidas aos métodos histológicos de rotina para avaliação anatomia-patológica do tecido.

Palavras-chave: alcoolismo, esôfago, morfologia, nutrição

EFFECTS OF CHRONIC ALCOHOLISM MUCOSAL Esophageal EXPERIMENTAL RATS

ABSTRACT

Excessive alcohol consumption figure as one of the most serious public health worldwide, surpassed only by cardiovascular diseases. In the tissues of the digestive system, alcohol causes severe morphological changes, predisposing the individual to a greater incidence of cancer. Thus, this study aimed to evaluate the deleterious effects of alcohol on esophageal mucosa of the digestive tract in experimental animals. The experiment processed the data feed intake, liquid and weight control animals still in the process of collection, with the aim of assessing the nutritional status of the animals. The group of intoxicated animals were adapted progressive alcohol intake (cachaça) according to the protocol of animal handling. After 4 months , the mice were sacrificed and samples of the lining of the esophagus were removed and subjected to routine histological methods for anatomy - pathological evaluation of tissue.

Keywords : alcoholism , esophagus, , morphology , nutrition

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças relacionadas ao alcoolismo e a saúde

O alcoolismo é o conjunto de problemas relacionados ao consumo excessivo e prolongados do álcool; é entendido como o vício de ingestão excessiva e regular de bebidas alcoólicas, e todas as conseqüências decorrentes. Dentro do alcoolismo existe a dependência, a abstinência, o abuso (uso excessivo, porém não continuado), intoxicação por álcool (embriaguez). Síndromes amnésica (perdas restritas de memória), demencial, alucinatória, delirante, de humor. Distúrbios de ansiedade, sexuais, do sono e distúrbios inespecíficos. Por fim o delirium tremens, que pode ser fatal (GIGLIOTTI, 2008).

O consumo excessivo de álcool figura-se como um dos mais graves problemas de saúde pública mundial, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares. Nos tecidos do sistema digestório, o alcoolismo provoca graves alterações morfológicas, predispondo o indivíduo à maior incidência de câncer.

A relação entre o dano produzido pelo álcool e o estresse tem sido estudada. A instilação de álcool a 40% no estômago de ratos submetidos a estresse por condicionamento físico foi fator condicionador importante do aparecimento de lesões hemorrágicas gástricas(Arq Gastroenterol 1996).

1.2 Epidemiologia

Estima-se que entre 1 milhão de adultos do hemisfério ocidental, 20.000 tenham anomalias nos músculos esqueléticos como conseqüência da ingestão de álcool (OMS, 2013).

O alcoolismo atinge cerca de 10% da população brasileira e como conseqüência do uso exagerado deste, várias pessoas enfrentam graves

problemas, tais como: a perda de emprego, violência familiar e acidentes de trânsito (LARANJEIRA; PINSKY, 1998).

O aumento significativo no consumo de álcool, deve-se aos seguintes fatores: crescimento industrial, turismo e desemprego; além disso, o perfil do consumidor também se modificou, com o grupo masculino adulto recebendo adesões cada vez maiores do grupo feminino e adolescentes (ALMEIDA; COUTINHO, 1990).

O número de dependentes do álcool e bebedores freqüentes tem aumentado assustadoramente. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, 2,7% da população mundial é dependente de álcool(Chichester, John Wiley & Sons on Behalf of WHO. 1995). No Brasil, sabe-se que a prevalência de alcoolismo na população está entre 3% e 10%. No Rio de Janeiro, 4,1% da população têm dependência ao álcool, enquanto no Estado de São Paulo, 7,7% da população têm história de alcoolismo crônico, sendo que a prevalência nos homens é de 12,6% e nas mulheres de 3,3%(Rev saúde pública 1990).

1.3 Alcoolismo e câncer

Acreditava-se que o álcool poderia ser fator de risco para o câncer gástrico. A maioria dos trabalhos mais recentes, contudo, tem revelado que o álcool efetivamente não é fator de risco isolado(Int J Cancer 1999-Int J Cancer 2000).

O álcool aumenta o risco de câncer de esôfago, pois prolonga o tempo de contato com carcinógenos, em virtude de promover alterações da motilidade esofágica, além de levar a alterações epiteliais do esôfago que podem predispor ao desenvolvimento de lesões precoces(Alcohol Clin Exp Res 1991). O incremento do risco de câncer está diretamente relacionado à quantidade de álcool ingerido e ao tipo de bebida consumida.

Na literatura há vastas informações quanto aos efeitos do etanol na boca e faringe, esôfago e duodeno, intestino delgado, colo e reto.

Vários estudos possibilitaram demonstrar que há maior incidência de câncer de boca e de orofaringe em alcoólatras, relacionada à ação do etanol e, provavelmente, também de outras substâncias contidas em bebidas alcoólicas.

O consumo de álcool é um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de boca. O dano provocado pelo consumo de álcool na mucosa oral pode ser resultado de sua ação direta, pela sua presença na corrente sanguínea ou de sua atuação sobre outros sistemas. Diversos mecanismos podem influenciar a mucosa oral, não estando claro na literatura qual desses seria o mais importante no que diz respeito à carcinogênese em boca. A partir de uma revisão de literatura, este trabalho tem como objetivo estabelecer uma relação entre os diferentes mecanismos da ação do álcool e a carcinogênese na cavidade oral.

É interessante considerar que apesar da abundância de evidências epidemiológicas associando a ingestão de álcool e câncer, nenhum experimento mostrou ser o etanol isoladamente carcinogênico. Existem provavelmente outros carcinógenos ambientais associados ao surgimento do câncer, como o tabagismo e fatores nutricionais.

Nesse âmbito, demonstrou-se que o etanol pode induzir ao câncer ao permitir proliferações mais extensas e desenvolvimento maligno de lesões esofágicas induzidas por produtos químicos e carcinógenos, como a N-nitrosometilbenzilamina (NMBzA), um carcinógeno específico do esôfago(Alcohol Clin Exp Res 1991). Além disso, sabe-se que a promoção de lesões por outros carcinógenos, induzida pelo álcool, está associada ao aumento dos produtos da peroxidação lipídica, que podem se ligar ao DNA e levar à iniciação do desenvolvimento tumoral(Gastroenterology 1990).

O etilismo crônico sabidamente pode levar à má nutrição, favorecendo a transformação de pró-carcinógenos em Carcinógenos, além de interferir nos mecanismos de defesa da mucosa, por deficiência de substâncias protetoras da mucosa, como a riboflavina, vitamina A e ferro(Cancer 1970-Cancer Res 1975).

Por outro lado, existem evidências de que uma dieta pobre em vegetais e frutas, bastante freqüente em etilistas crônicos, é fator de risco para

desenvolvimento de carcinoma epidermóide de esôfago, bem como a deficiência de folato, levando a alterações na metilação do DNA, com conseqüente comprometimento de sua integridade e de sua reparação(J Nutr 2000).

A deficiência nutricional de ácido fólico e o consumo crônico de álcool têm sido associados a aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal, embora os mecanismos pelos quais ocorre esse fato não estejam claramente estabelecidos(Nutr rev 1994).

Algumas observações epidemiológicas indicam que a depleção moderada de ácido fólico, qual seja, com manutenção de nível sérico dentro da faixa da normalidade, é suficiente para aumentar o risco de câncer colorretal(J Cancer Res Clin Biol, in press.). Assim, indivíduos com baixos níveis séricos de ácido fólico e de metionina e consumo alcoólico maior do que 20g/dia têm risco sete vezes maior de desenvolvimento de câncer de cólon distal(J Natl Cancer Inst 1995).

Um estudo experimental em ratos(Cancer Res 1992), entretanto, demonstrou que a deficiência moderada de ácido fólico aumenta a incidência de displasia colônica e carcinoma apenas quando associada ao carcinógeno dimetilidrazina.

É interessante observar que estudos epidemiológicos sugeriram associação positiva entre ingestão de álcool e câncer de reto(Dig Dis Sci 1990- Br J Cancer 1987). Pesquisas envolvendo modelos animais de consumo crônico de álcool produziram resultados conflitantes, conforme o desenho de estudo(Nutr rev 1994, Dis Colon Rectum 1985- Cancer Res 1987).

No âmbito molecular, temos que o acetaldeído, metabólito tóxico do etanol, também é produzido pelos microrganismos fecais. Como se sabe, esses organismos encontram-se em maior número no cólon distal, quando comparado ao cólon proximal. Nesse caso, a maior produção de acetaldeído no cólon distal e reto poderia explicar o papel do álcool, particularmente no desenvolvimento do câncer retal(Gastroenterology

1990). A elevada concentração colônica de acetaldeído pode, por outro lado, contribuir na patogênese da diarreia induzida pelo etanol(Ann Med 1996).

Estudos clínicos (Clin Exp Res 2001) demonstraram probabilidade três vezes maior para neoplasias malignas de estômago e cólon entre dependentes de álcool com acetaldeído desidrogenase-2 inativa. Dessa maneira, esses indivíduos teriam maior dificuldade para metabolizar o acetaldeído. O acetaldeído, em concentrações observadas na luz colônica, pode destruir o ácido fólico(Biochem J 1989) e contribuir para a carcinogênese coloretal. Esses achados sugerem que alguns tipos dessas neoplasias estão também associados a aumento acentuado dos níveis de acetaldeído. Outros mecanismos foram aventados no processo de carcinogênese associado ao álcool.

Assim, o efeito tóxico local, acarretando hiperproliferação e transformação maligna, tem também sido demonstrado em experimentação in vitro(Effect of Ethanol on Human Colon Carcinoma CaCo-2 and), com influência sobre a diferenciação de células intestinais humanas, notadamente da linhagem enterocítica. A indução do citocromo P450E1 e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, bem como alterações do metabolismo do retinol e do ácido retinóico são também considerados importantes fatores que afetam os processos celulares de diferenciação e regeneração(Gut 2000, Gut 2000).

Alguns trabalhos já sugeriram que a deficiência de folato predisporia ao desenvolvimento de neoplasia colorretal pela depleção de grupos metil instáveis e conseqüente hipometilação do DNA(Cancer Res 1992). Sabe-se que a S-adenosilmetionina (SAM), doadora proximal do grupo metil para a metilação do DNA, é formada a partir da metionina. A metionina, por sua vez, é sintetizada por reação de transmetilação entre homocisteína e metiltetraidrofolato(Nutrition Reviews 1994). Em vista disso, foi proposto que a deficiência de folato e/ou metionina podem ser causas potenciais de diminuição dos níveis de SAM, acarretando hipometilação do DNA(J Natl Cancer Inst 1993).

Um estudo de coorte(Cancer Res 2003), os resultados obtidos sugerem que a ingestão de folato e de álcool pode estar associada a mudanças na promoção de hipermetilação em casos de câncer colorretal esporádico.

Embora exista forte correlação inversa entre a metilação do DNA e a expressão de diversos genes (Science 1980, FEBS Lett 1990, Microbiol Rev 1991) além de aumento da transcrição de proto-oncogenes⁹⁶, o papel desse fenômeno na carcinogênese permanece incerto.

Desse modo, mesmo com funções a serem elucidadas, a metilação do DNA parece constituir importante mecanismo de modulação da expressão gênica e provável ligação patogênica entre fatores dietéticos e carcinogênese.

A ação promotora da carcinogênese imputada ao álcool poderia decorrer de hiperproliferação celular induzida por alterações metabólicas de lipídios e eicosanóides, o que acarretaria a multiplicação seletiva de células previamente iniciadas(Cancer Detection and Prevention 1998).

1.4 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

Rotman (1986) ressalta que a dependência do álcool chega ao ponto de afetar as relações individuais, o comportamento social, bem como manifestações físicas desses indivíduos. Aspecto importante salientado por Laranjeira (1996), é que 50% das internações psiquiátricas estão relacionadas com o uso abusivo do álcool.

Quanto ao aspecto bioquímico do álcool, podemos inferir que

esta substância se difunde facilmente nas membranas biológicas sendo absorvida pelo trato gastrointestinal, pulmões, sistema urinário e cavidades peritoneal e pleural. Após a absorção desse elemento, o mesmo se difunde pelos capilares e, distribui-se uniformemente pelos líquidos corporais intra e extramusculares, enquanto a sua excreção é realizada pelos rins, respiração, saliva e suor (KALANT, 1983) e a metabolização hepática se constitui na principal via de eliminação do álcool (FORTES, 1975).

O consumo intenso de bebidas alcoólicas está associado à esofagite de refluxo(3) por diversas razões. O etanol prejudica a função do esfíncter inferior do esôfago (EIE), reduzindo seu tono, além de levar a um aumento dos relaxamentos espontâneos do EIE(Gut 1996-Neurogastroenterol Motil 1994).

Sabe-se que os relaxamentos transitórios e espontâneos do EIE constituem um dos fatores mais importantes na fisiopatologia da DRGE, por permitirem maior contato entre o ácido gástrico e a mucosa esofágica(Gut 1988).

Alguns estudos sugerem que as alterações esofágicas se relacionam ao tipo de bebida alcoólica ingerida, em detrimento da ação isolada do etanol puro, denotando a ação de outras substâncias no processo fisiopatológico(Scand J Gastroenterol 1998, Neurogastroenterol Motil 1994). O etanol pode ser considerado um agente causador ou potencializador na formação de úlceras pépticas, embora existam controvérsias quanto aos mecanismos patogênicos nesse caso.

Outro mecanismo de associação entre álcool e DRGE decorre do fato de algumas formas de bebidas de menor teor alcoólico, como cerveja e vinho, aumentarem a produção do HCl gástrico, contribuindo para que o refluxo seja potencialmente mais agressivo ao epitélio esofágico. Além disso, o etanol tem efeito lesivo direto sobre o epitélio, destarte prejudicando a resistência mucosa à agressão representada pelo ácido.

Apesar da passagem do álcool pelo esôfago ser rápida durante o consumo, as alterações no epitélio esofágico causadas pelo etanol são

permanentes. O modo pelo qual o etanol altera o epitélio esofágico e predispõe à lesão ácida é complexo. Estudos mostram que o álcool aumenta a permeabilidade tanto da membrana celular quanto de junções intercelulares para a entrada de H⁺, fato que poderia explicar maior risco à lesão pelo ácido após o consumo alcoólico(Dig Dis Sci 1999). Nesses casos, observa-se hipomotilidade esofagiana por redução na amplitude das contrações distais, levando à redução da depuração esofágica.

Além das alterações acima descritas, foi relatado também aumento de amplitude das contrações do terço médio do esôfago, bem como alta frequência de ondas não-peristálticas. Essas alterações podem ser atribuídas aos efeitos agudos e subagudos do etanol sobre as células musculares lisas do esôfago(Gut 1996).

O álcool induz diversas alterações gástricas morfológicas e funcionais. Com efeito, o etanol prejudica os mecanismos de defesa da mucosa gástrica, por alterar a composição e liberação de muco e bicarbonato, além de interferir na renovação do epitélio gástrico(J Physiol Pharmacol 2000).

1.5 Mecanismos deletérios do alcoolismo

Os mecanismos defensivos da mucosa gastrointestinal são alterados pela ingestão de bebidas alcoólicas. Um desses mecanismos, a camada de muco e bicarbonato que protege a mucosa gástrica de traumas mecânicos por alimentos e agentes irritantes, é fortemente agredida pelo álcool, levando à inibição na secreção de bicarbonato(Rev Bras Med 2000).

Ocorre interferência na formação e composição do muco, com inibição da síntese, do transporte e do processamento das glicoproteínas do muco gástrico(Alcohol Clin Exp Res 1997). A aderência de mucina ao epitélio gástrico é controlada pela interação específica do carboidrato entre a mucina e o proteína ligadora de mucina epitelial (MBP)(Biochem Mol Biol Int

1993, Biochem Mol Biol Int 1993). A ligação entre a mucina e a MBP depende da presença de oligossacarídeos da mucina. O consumo de álcool, tanto agudo como crônico, afeta o alongamento das cadeias de carboidrato da mucina, contribuindo desse modo para sua depleção na superfície epitelial, o que inevitavelmente leva à lesão da mucosa gástrica(J Physiol Pharmacol 2000).

O álcool atua também em outro mecanismo de defesa gástrica, qual seja, a renovação epitelial. O epitélio gástrico se renova completamente a cada três dias, mas sob a ação do etanol esse processo torna-se muito comprometido. Com efeito, a descamação que ali ocorre sob ação do álcool está acima da capacidade regenerativa do estômago, predispondo ainda mais às lesões do epitélio.

Demonstrou-se que o consumo de álcool aumenta os efeitos deletérios dos antiinflamatórios não hormonais (AINEs), como aspirina e ibuprofeno, agindo assim como um potencializador do sangramento de úlceras pépticas por uso de AINEs(Am J Gastroenterol 1999).

O álcool foi apontado como fator de risco para hemorragia gastrointestinal nos indivíduos com consumo excessivo, qual seja, de quatro ou mais doses por dia(Am J Gastroenterol 1995). Ainda assim, essa observação deve ser tomada com reservas, já que em alcoólatras a hemorragia do trato gastrointestinal alto, na maioria das vezes, é resultado de úlcera péptica ou de outros problemas relacionados à hipertensão portal.

Lesão gástrica pelo etanol foi considerada causa de sangramento em apenas 0,01% dos pacientes com sangramentos leves e auto-limitados. Existem evidências de que a endotelina-1 pode estar envolvida no processo hemorrágico(Dig Dis Sci 2003). A endotelina-1 é um potente peptídeo vasoconstritor derivado das células endoteliais gástricas. É sabido que sua concentração aumenta significativamente após ingestão de álcool com concentração de 40%, tendo sido observada correlação significativa entre sua concentração e hemorragia gástrica avaliada através do exame endoscópico. Foi também observado que sua concentração estava mais elevada no corpo

gástrico do que no antro.

O etanol possui efeito variável sobre a motilidade gástrica, a depender da concentração. Em baixas concentrações, como na cerveja e no vinho, o etanol diminui a amplitude e a frequência das contrações fásicas das células de músculo liso gástrico em cães (Am J Physiol 1982, J Pharmacol Exp Ther 1985). Em altas concentrações, como no uísque e no rum, o etanol causa contração tônica do músculo liso gástrico em animais, por mecanismos que envolvem a proteína quinase-C e tirosina-quinase (Alcohol 1997, J Pharmacol Exp Ther 1997), além da fosfolipase A2 e as vias da cicloxigenase (Eur J Pharmacol 2001).

Mostrou-se que o consumo de bebidas com baixo teor alcoólico aumenta de maneira significativa o esvaziamento gástrico em humanos (Clin Invest 1992), enquanto alto teor alcoólico o diminui (Br J Anaesth 1993).

Em relação à absorção gástrica, é interessante notar que quanto maior a atividade da ADH (álcool desidrogenase), menor a absorção de etanol (World Congresses of Gastroenterology 1994). A erradicação da *Helicobacter pylori* aumenta a atividade da ADH antral, provavelmente por restauração da integridade da mucosa (World Congresses of Gastroenterology 1994).

Bebidas com baixo teor de álcool estimulam a secreção gástrica, enquanto as de alto teor têm ação inibitória (Gastroenterology 1991, Alcohol alcohol 1997). Acreditava-se que as bebidas de baixo teor alcoólico estimulavam a secreção ácida do estômago por elevar os níveis séricos de gastrina (Gastroenterology 1991). Estudos recentes mostram que esse aumento independe da intervenção da gastrina, pois ocorre pela elevação da concentração intracelular de cálcio nas células parietais, via acetilcolina, e pela liberação de histamina pelas células enterocromafins-símile (Aliment Pharmacol Ther 2002- Aliment Pharmacol Ther 2000).

As bebidas alcoólicas produzidas por fermentação, tais como cerveja, vinho e champanhe, são mais potentes estimulantes da secreção

ácida do estômago, enquanto aquelas que são produzidas por fermentação e destilação, tais como uísque, conhaque e rum, não possuem ação tão intensa. A explicação desse achado reside no fato de que as substâncias não alcoólicas estimulantes da secreção ácida presentes nessas bebidas são produzidas principalmente durante o processo de fermentação, sendo removidas durante a destilação(Alcohol alcohol 1997).

A permeabilidade gástrica aumenta se houver ingestão aguda de etanol(Pharm Res 1995-Dig Dis Sci 1999). Estudos realizados com marcadores de permeabilidade gastrointestinal em ratos, como sucrose e ⁵¹Cr-EDTA, demonstraram aumento significativo após a ingestão de álcool. A interpretação desses achados, entretanto, não é conclusiva.

Não se sabe se o etanol é efetivamente fator de risco para úlcera duodenal, já que existem estudos que vão ao encontro dessa hipótese(J Psychosom Res 1957-Trop Gastroenterol 1999), enquanto outros não a confirmam(Epidemiology 1997).

O consumo crônico e abusivo do álcool, que se manifesta comumente por diarreia e emagrecimento, leva ao desenvolvimento de má absorção no intestino delgado(Hepatogastroenterology 1997). De fato, a má absorção intestinal foi comprovada em aproximadamente 60% dos dependentes de álcool pela diminuição de absorção de d-xilose, vitamina B12 e presença de esteatorréia(Johns Hopkins Med J 1961). A administração de álcool em macacos com dieta adequada, durante 24 meses, demonstrou ocorrência significativa de deficiência de ácido fólico⁶⁵, elemento essencial para a manutenção da integridade morfofuncional da mucosa. Nesses casos, o principal sintoma consiste na ocorrência de fezes amolecidas. As fissuras anais e o prurido anal, que se encontram presentes em indivíduos com consumo prolongado de álcool, provavelmente acham-se relacionados à diarreia crônica.

A diarreia em etilistas crônicos é decorrente de alterações estruturais e funcionais do intestino delgado(Panminerva Med. 1998). A mucosa apresenta achatamento das vilosidades, e os níveis das enzimas digestivas estão freqüentemente diminuídos.

É importante lembrar que tais alterações costumam ser reversíveis após um período de abstinência etílica. Em nível microscópico, o consumo de etanol por dois meses ocasionou deformações em mitocôndrias, dilatação do retículo endoplasmático e alteração do aparelho de Golgi(Arq Gastroenterol 1995, Gastroenterology 1972). Também foi observado que a ingestão de alimentos com cerveja ou vinho branco ocasionou tempo de trânsito intestinal mais lento do que aquele resultante da observação com álcool puro em jejum(Arq Gastroenterol 1995, Clin Invest 1992). Os responsáveis por essa alteração permanecem desconhecidos, mas é lícito considerar que a ingestão alcoólica juntamente com alimentos é menos geradora de aceleração do trânsito intestinal do que quando o álcool é ingerido isoladamente.

Em resumo, os mecanismos responsáveis pelo efeito do álcool no intestino delgado não são totalmente conhecidos, provavelmente ocorrendo o envolvimento de vários fatores(Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 1982). A ocorrência de miopatia intestinal também é relacionada ao consumo de álcool, embora a fisiopatologia do processo não esteja plenamente esclarecida. Admite-se que esteja relacionada com a inibição da síntese protéica, conseqüente à ação do aldeído acético e do etanol, considerados potentes inibidores de síntese protéica(Alcohol & Alcoholism 1990, Drug-alcohol Depend 1993).

2. OBJETIVO GERAL

O estudo tem por objetivo avaliar as possíveis alterações nutricionais e também morfológicas da mucosa esofágica de ratos submetidos a uma dieta alcoólica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as reações adversas que o álcool apresentou nas

células submetidas em experimentação com álcool.

- Contribuir para a realização das medidas necessárias para uma maior divulgação e conscientização quanto à importância dessa droga, que estão presentes em todos os meios sócio econômicos.

3. METODOLOGIA

Foram utilizados oito ratos albinos (*Rattus norvegicus*) Wistar, adultos, machos com doze semanas de idade, foram comprados do Biotério de Botucatu divididos em dois grupos. O grupo controle (GC) recebeu ração e água *ad libitum*, enquanto o grupo alcoólatra (GA) recebeu a mesma dieta sólida e uma solução de água e cachaça diluída a 25%. Após 100 dias, os animais foram sacrificados e o esôfago retirado e submetidos aos métodos histológicos de rotina. Foi analisado e observado durante a experimentação o comportamento motor, físico e intelectual do (GA), como também nutricional.

A mucosa esofágica foi cuidadosamente dissecada a olho nu, sendo um fragmento dela fixada em formol tamponado a 10% durante 48 horas, desidratada em álcool etílico, diafanizada em xilol e incluída em parafina.

Posteriormente, serão realizados cortes frontais com 6 μ de espessura e corados com Hematoxilina e Eosina.

O material foi submetido a análise morfohistológica com o auxílio de um Microscópio de Luz CARL ZEISS e fotografados os melhores campos com a utilização de um Fotomicroscópio JENALUMAR SH 250. Foi realizado em parceria com o Laboratório de Microscopia Eletrônica do Instituto de Biologia da UNICAMP.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As ações deletérias do álcool sobre o fígado e pâncreas têm sido extensamente estudadas e relatadas, não ocorrendo o mesmo em relação ao tubo digestório. Vários trabalhos experimentais já demonstraram o efeito do álcool nos sistemas reprodutor masculino (CAGNON, 1996) e feminino (MARTINEZ, 1997), muscular, respiratório e endócrino (MARKS e WRIGHT, 1978), esquelético (BIKLE, 1993) e na mucosa oral (SCOTT, 1990; NATALI et al., 1991; BOFFETTA, et al., 1992., SLOMIANY et al. ,1998).

O abuso crônico de álcool pode ainda influenciar consideravelmente o sistema imune associado ao trato gastrointestinal, aumentando a permeabilidade da mucosa gastrointestinal às macromoléculas que agem como antígenos. Estudos revelam aumento do número de linfócitos B, provavelmente por essa razão(54).

Estudos revelam que ocorre uma fraqueza progressiva após o consumo crônico do álcool afetando predominantemente os músculos da coxa, ombro e quadris, e uma atrofia das fibras do tipo II ou de contração rápida.

Na literatura consultada não foi observado relato do que acontece com os músculos da mastigação, por isso este estudo foi desenvolvido com o intuito de observar se as fibras de contração rápida do músculo esofágico apresentam alterações semelhantes às que ocorrem nos músculos do tronco e membros.

Antecedendo a descrição sobre o efeito do álcool na mucosa oral, cabe, primeiramente, abordarmos a configuração morfohistológica normal deste tecido para que, então, possamos estabelecer uma melhor compreensão entre o alcoolismo e as eventuais alterações da cavidade oral.

O álcool pode desencadear a doença do refluxo gastroesofágico, pois diminui a pressão do esfíncter inferior do esôfago, a amplitude da peristalse primária e a pressão do esfíncter superior do esôfago. Assim, o presente trabalho teve por objetivo investigar os efeitos do alcoolismo

crônico experimental na morfologia da mucosa oral e palatina de ratos.

A Figura 1 demonstra o baixo ganho de massa corpórea dos animais do grupo tratado, entretanto, os mesmos não apresentaram características sólidas de um quadro característico de desnutrição.

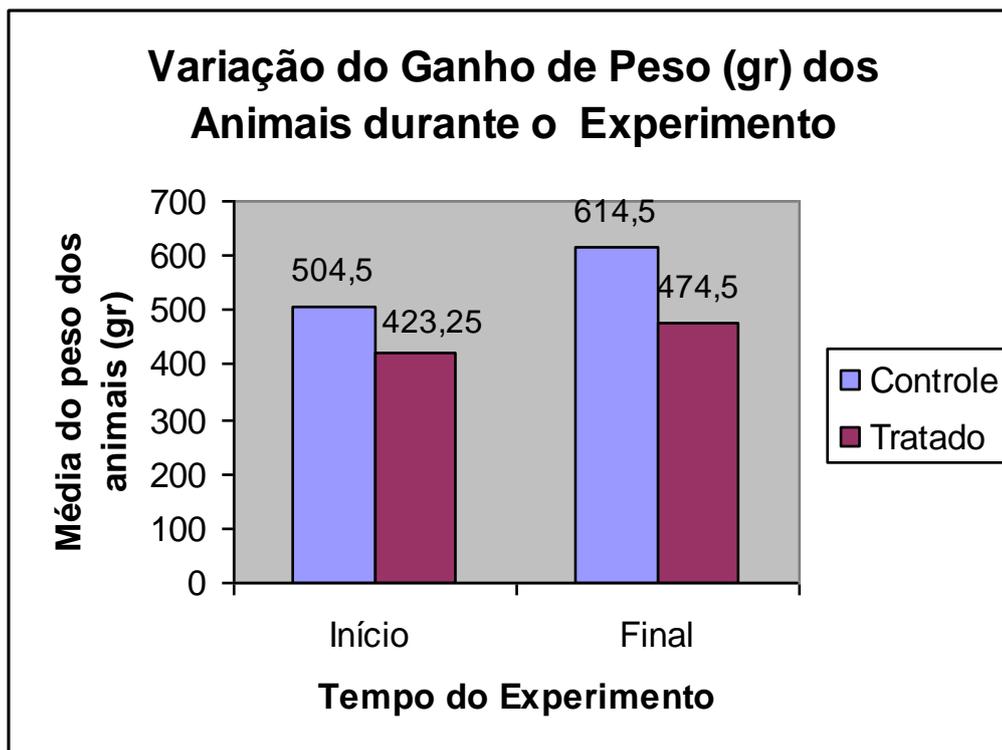
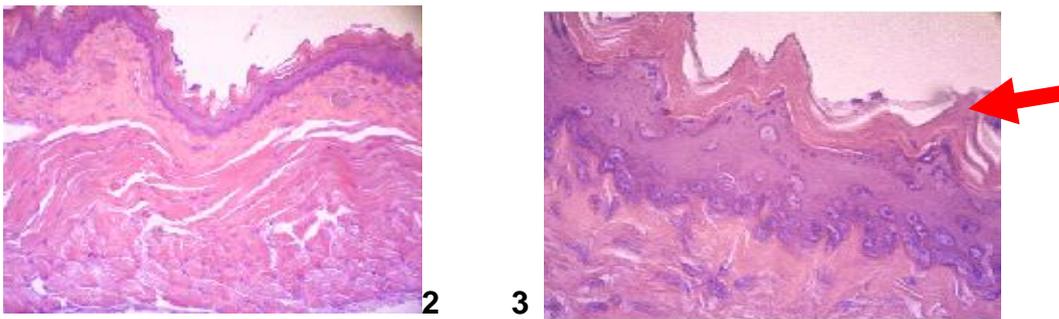


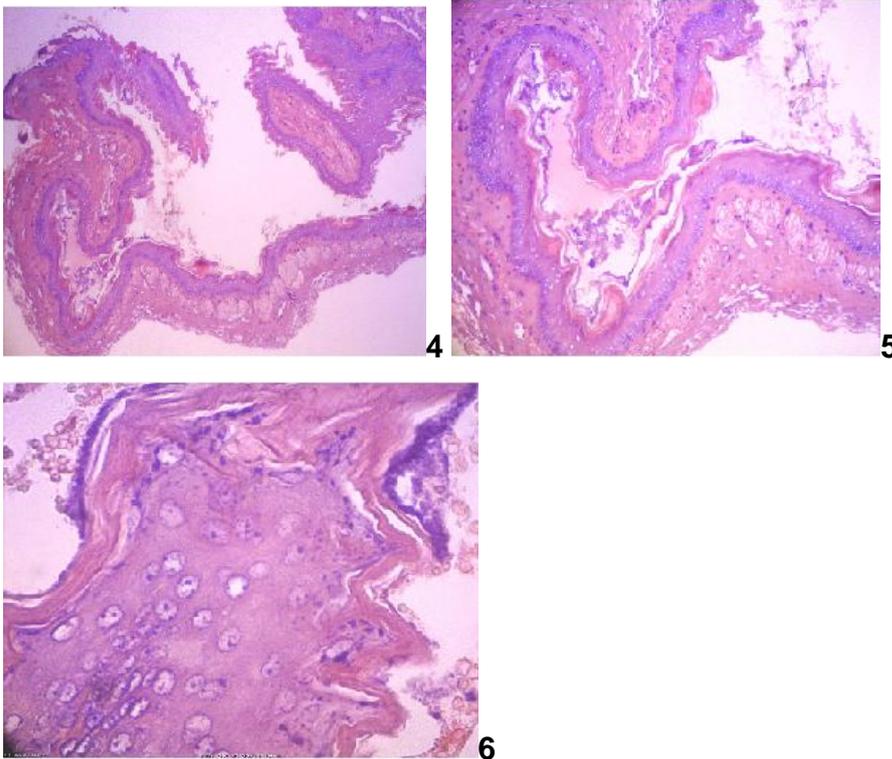
Figura 1. Variação do ganho de massa corpórea dos animais do grupo controle (não alcoolizado) e grupo tratado (submetido ao alcoolismo crônico experimental). Nota-se o baixo ganho de massa corpórea dos animais do grupo tratado, entretanto, os mesmos não apresentaram características sólidas de um quadro característico de desnutrição.

A Figura 2 e 3 evidencia o epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, lâmina própria com tecido conjuntivo colágeno, a camada muscular lisa e submucosa com glândulas esofágicas.

Existem controvérsias quanto aos efeitos da ingestão crônica do álcool na mucosa duodenal em homens. Alguns estudos não apontam mudanças morfológicas na mucosa, enquanto outros demonstram alterações ultra-estruturais e histológicas(54). Interessante estudo endoscópico em etilistas crônicos não mostrou alterações significantes do epitélio duodenal, embora tenha encontrado diminuição da renovação de enterócitos por inibição da atividade das mitocôndrias(Arch Toxicol 1987-Virchows Arch 1985).



Figuras 2 e 3. Foto microscopia da mucosa esofágica dos animais do Grupo Controle. Evidencia-se epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, lâmina própria com tecido conjuntivo colágeno, a camada muscular lisa e submucosa com glândulas esofágicas.



Figuras 4, 5 e 6. Fotomicroscopia da mucosa esofágica dos animais do grupo tratado. Observa-se a irregularidade epitelial, afastamento entre as glândulas esofágicas e desconfiguração da submucosa, observa-se o desvio e perda de citio celular.

Além disso, foi demonstrado que o abuso crônico de álcool pode induzir fibrose dos vilos duodenais, associada à transformação das células justa parenquimatosas do vilos em células subepiteliais ativadas mio fibroblasto. Estas células são capazes de produzir componentes diferentes da matriz extracelular, aumentando especialmente o depósito de colágeno do tipo III. Esse achado pode explicar o afinamento da membrana basal do vilos duodenal encontrado em etilistas crônicos por morfometria(58) (Figura 4, 5 e 6).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os animais do grupo tratado (alcoholizado experimentalmente) apresentaram menor ganho de massa corpórea, entretanto sem características marcantes de um quadro de desnutrição. A ingestão crônica de cachaça provoca graves alterações na morfologia da mucosa esofágica.

Os mesmos apresentaram comportamento agressivo e obicessivo ao longo do experimento,tendo tendencias de dependencia química total trocando a mamadeira de água pela de água com cachaça,.alguns dos cobaias não se alimentavam mais da dieta solida preferindo também a líquida com cachaça.

Observou-se também problemas de relacionamento,comportamental,pois houve agreividade de um animal para com o outro.Já no comportamento Mental na elaboração de algumas funções como;percorrer laberintos, que antes conseguiam fazer com mais agilidade e chegar ao fim,já não conseguiam concluir otrajeto por conta do efeito da droga.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LECLERC A, BRUGERE J, LUCE D, POINT D, GUENEL P. TYPE OF ALCOHOLIC
1957;10(6):1300-323.

1981;31(3):146-55.

1984;13(5):459-71.

1998;34(2):99-104.

2004;38(1):45-54.

2004;38(1):45-54.

A CASE-CONTROL STUDY IN URUGUAY. ORAL ONCOL.

ADDOLORATO G, MONTALTO M, CAPRISTO E, CERTO M, FEDELI G,
GENTILONI N., STEFANNI GF, GASBARRINI G. INFLUENCE OF ALCOHOL ON
GASTROINTESTINAL MOTILITY: LACTULOSE BREATH HYDROGEN TESTING IN
OROCCEAL TRANSIT TIME IN CHRONIC ALCOHOLICS, SOCIAL DRINKERS,
AND TEETOTALER SUBJECTS. HEPATOGASTROENTEROLOGY 1997; 44: 1076-
1081.

ALDOORI WH, GIOVANNUCCI EL, STAMPFER MJ, RIMM EB, WING AL,
WILLETT WC. - A PROSPECTIVE STUDY OF ALCOHOL, SMOKING, CAFFEINE,
AND THE RISK OF DUODENAL ULCER IN MEN. EPIDEMIOLOGY 1997; 8(4):420-
4.

ALMEIDA, L. M., COUTINHO, E.S.F. O ALCOOLISMO E O HOSPITAL GERAL.
JORNAL BRASILEIRO DE PSIQUIATRIA, V.39, N.1, P.27-31, 1990.

ALMEIDA-FILHO N, LESSA I, MAGALHAES L, ARAÚJO MJ, AQUINO

BANAN A, SMITH GS, DESHPANDE YMS, RIECKENBERG CLBS, KOKOSKA ER,
MILLER TA. - PROSTAGLANDINS PROTECT HUMAN INTESTINAL CELLS
AGAINST ETHANOL INJURY BY STABILIZING MICROTUBULES: ROLE OF
PROTEIN KINASE C AND ENHANCED CALCIUM EFFLUX. DIG DIS SCI 1999;
44(4): 697-707.

BANAN A, SMITH GS, RIECKENBERG CL, KOKOSKA ER, MILLER TA. -
PROTECTION AGAINST ETHANOL INJURY BY PROSTAGLANDIN IN HUMAN
INTESTINAL CELL LINE: ROLE OF MICROTUBULES. AMERICAN
PHYSIOLOGICAL SOCIETY 1998; 274: 111-21.

BARROS HM. DRUG USE PREVALENCE AT FEBEM, PORTO ALEGRE.

BEVERAGE AND CANCER OF THE UPPER RESPIRATORY AND DIGESTIVE
TRACT.

BIKLE, D.D. ALCOHOL INDUCED BONE DISEASE . WORLD REV. NUTR. DIET.
BASEL, KARGER, VOL. 73, P. 57-79, 1993.

BOFFETTA, P., MASHBERG, A., WINKELMANN, R., GARFINKEL, L.

CARCINOGENIC EFFECT OF TOBACCO SMOKING AND ALCOHOL DRINKING ON ANATOMIC SITES OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX. INT. J. CANCER, V.52, N. 4, P. 530-533,1992.

BOR S, BOR-CAYMAZ C, TOBEY NA, ABDULNOUR-NAKHOUL S, ORLANDO RC. - ESOPHAGEAL EXPOSURE TO ETHANOL INCREASES RISK OF ACID DAMAGE IN RABBIT ESOPHAGUS. DIG DIS SCI 1999; 44(2):290-300.

BRIEF CRITICAL REVIEWS. FOLATE, ALCOHOL, METHIONINE, AND COLON CANCER RISK: IS THERE A UNIFYING THEME? NUTR REV 1994, 52(1): 18-28.

BRIEF CRITICAL REVIEWS. NUTRITION REVIEWS 1994, 52(1): 18-28.

BRUGERE J, GUENEL P, LECLERC A, RODRIGUEZ J. DIFFERENTIAL CAGNON, V.H.A. ESTUDO MORFOLÓGICO DO LOBO LATERAL DA PRÓSTATA DE RATOS (RATTUS NORVEGICUS) SUBMETIDOS AO ALCOOLISMO CRÔNICO EXPERIMENTAL. BOTUCATU, 1996. 113P. TESE (DOUTORADO) – INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA.

CANCER OF THE ORAL CAVITY AND PHARYNX THAN WINE DRINKING. CASE-CONTROL STUDY. INT J CANCER. 1989;43(6):992-1000.

CASINI A, GALLI A, CALABRO A, ET AL. - ETHANOL-INDUCED ALTERATIONS OF MATRIX NETWORK IN THE DUODENAL MUCOSA OF CHRONIC ALCOHOL ABUSERS. VIRCHOWS ARCH 1999; 434:127-135.

CHACIN J, CARDENAS P, LOBO P, HERNANDEZ I. SECRETORY AND METABOLIC EFFECTS OF ETHANOL IN THE ISOLATED AMPHIBIAN GASTRIC MUCOSA. GASTROENTEROLOGY 1991; 100:1295.

CHAO YC, WANG LS, HSIEH TY, CHU CW, CHANG FY, CHU HC. - CHINESE ALCOHOLIC PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER ARE GENETICALLY DIFFERENT FROM ALCOHOLICS WITH ACUTE PANCREATITIS AND LIVER CIRRHOSIS. AM J GASTROENTEROL 2000; 95:2958-2964.

CHARACTERIZATION OF GASTRIC MUCOSAL MUCIN RECEPTOR. BIOCHEM MOL BIOL INT 1993; 31:745-753.

CHOI SW, MASON JB. - FOLATE AND CARCINOGENESIS: AN INTEGRATED SCHEME. J NUTR 2000; 130:129-132.

CHOW W, SWANSON, LISSOWSKA J, ET AL. RISK OF STOMACH CANCER IN RELATION TO CONSUMPTION OF CIGARETTES, ALCOHOL, TEA, COFFEE IN WARSAW, POLAND. INT J CANCER 1999; 81:871.

COELHO LGV, CASTRO LP. GASTRITES. REV BRAS MED 2000; 57(11):1281-1292.

COMMUNITY HEALTH. 1986;40(3):257-61.

CONSUMPTION IN RELATION TO THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE

CRAVO ML, MASON JB, DAYAL Y ET AL. - FOLATE DEFICIENCY ENHANCES THE DEVELOPMENT OF COLONIC NEOPLASIA IN DIMETHYLHYDRAZINE-TREATED RATS. *CANCER RES* 1992; 52: 5002-5006.

STEMMERMANN GN, NOMURA AM, CHYOU PH ET AL. - PROSPECTIVE STUDY OF ALCOHOL INTAKE AND LARGE BOWEL CANCER. *DIG DIS SCI* 1990;35:1414-20.

DAVIES NM, CORRIGAN BW, JAMALI F. SUCROSE URINARY EXCRETION IN THE RAT MEASURED USING A SIMPLE ASSAY: A MODEL OF

GASTRODUODENAL PERMEABILITY. *PHARM RES* 1995; 12(11):1733-6.

GOTTELAND M, CRUCHET S, FRAU V, WEGNER ME, LOPEZ R, HERRERA T, SANCHEZ A, URRUTIA C, BRUNSER O. EFFECT OF ACUTE CIGARETTE SMOKING, ALONE OR WITH ALCOHOL, ON GASTRIC BARRIER FUNCTION IN HEALTHY VOLUNTEERS. *DIG LIVER DIS* 2002; 34(10):702-6.

DE STEFANI E, BOFFETTA P, OREGGIA F, FIERRO L, MENDILAHARSU DENT J, HOLLOWAY TJ, DODDS WJ. MECHANISMS OF LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER INCOMPETENCE IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX. *GUT* 1988; 29:1020-1028.

DIZIK M, CHRISTMAN JK, WAINFAN E. - ALTERATIONS IN EXPRESSION AND METHYLATION OF SPECIFIC GENES IN LIVERS OF RATS FED A CANCER PROMOTING METHYL-DEFICIENT DIET. *CARCINOGENESIS* 1991; 12:1307-1312.

DOERFLER W, TOTTH M, KOCHENEK S ET AL. EUKARIOTIC DNA METHYLATION: FACTS AND PROBLEMS. *FEBS LEFT* 1990; 268: 329-333.

E, ET AL. SMOKING AND DRINKING IN RELATION TO CANCERS OF THE E, JAMES SA, ET AL. ALCOHOL DRINKING PATTERNS BY GENDER, E, JAMES SA, ET AL. ALCOHOL DRINKING PATTERNS BY GENDER, EFFECTS OF TOBACCO AND ALCOHOL IN CANCER OF THE LARYNX, ENGLAND. *J ORAL PATHOL MED.* 2004;33(9):525-32.

ETHNICITY, AND SOCIAL CLASS IN BAHIA, BRAZIL. *REV SAÚDE PÚBLICA.* ETHNICITY, AND SOCIAL CLASS IN BAHIA, BRAZIL. *REV SAÚDE PÚBLICA.* ETIOLOGICAL FACTORS IN CANCER OF THE MOUTH. *CANCER.*

EUR J CANCER CLIN ONCOL. 1987;23(5):529-34.

FACTORS FOR ORAL CANCER IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS AGED 45 FERIGOLO M, BARBOSA FS, ARBO E, MALYSZ AS, STEIN AT, FIORETTI F, BOSETTI C, TAVANI A, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C. FORTES, A.J.R. *ALCOOLISMO.* SÃO PAULO:SAVIER, 1975, P.5-25.

FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S, BARON AE, NEGRI E, BIDOLI

FRANCO EL, KOWALSKI LP, OLIVEIRA BV, CURADO MP, PEREIRA

GARRO AJ, LIEBER CS. - ALCOHOL AND CANCER. ANNU REV PHARMACOL TOXICOL 1990; 30:219.

GIGLIOTTI, ANALICE; BESSA, MARCO ANTONIO. SÍNDROME DE DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS. REV. BRAS. PSIQUIATRIA. , SÃO PAULO 2008.

GIOVANNUCCI E, RIMM EB, ASCHERIO A, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC. - ALCOHOL, LOW METHIONINE-LOW FOLATE DIETS, AND RISK OF COLON CANCER IN MEN. J NATL CANCER INST 1995; 87: 265-273.

GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA ET AL. - FOLATE, METHIONINE, AND ALCOHOL INTAKE AND RISK OF COLORECTAL ADENOMA. J NATL CANCER INST 1993; 85: 875-883.

GOLDBERG DP, LECRUBIER Y. - FORM AND FREQUENCY OF MENTAL DISORDERS ACROSS CENTRES. IN: ÜSTÜN TB, SARTORIUS N, EDS. MENTAL ILLNESS IN GENERAL HEALTH CARE: AN INTERNATIONAL STUDY.

CHICHESTER, JOHN WILEY & SONS ON BEHALF OF WHO. 1995; 323-334.

GRANDE L, MONFORTE R, ROS E ET AL. HIGH AMPLITUDE CONTRACTIONS IN THE MIDDLE THIRD OF THE ESOPHAGUS: A MONOMETRIC MARKER OF CHRONIC ALCOHOLISM? GUT 1996; 38:655-662.

GRAY MR, DONNELLY RJ, KINGSNORTH AN. THE ROLE OF SMOKING AND ALCOHOL IN METAPLASIA AND CANCER RISK IN BARRETT'S COLUMNAR LINED ESOPHAGUS. GUT 1993; 34(6):727-31.

GUPTA MA, KORSTEIN RT, GENTRY SA, LIEBER CS. ERRADICATION OF HELICOBACTER PYLORI INCREASES ANTRAL GASTRIC ALCOHOL DESIDROGENASE. IN: WORLD CONGRESSES OF GASTROENTEROLOGY 1994;10: 234.

HAGNEL O, WRETMARK G. PEPTIC ULCER AND ALCOHOLISM. J PSYCHOSOM RES 1957; 2:35.

HAMILTON SR, HYLAND J, MCAVINCHHEY D ET AL. - EFFECTS OF CHRONIC DIETARY BEER AND ETHANOL CONSUMPTION ON EXPERIMENTAL COLONIC CARCINOGENESIS BY AZOXYMETHANE IN RATS. CANCER RES 1987;47:1551-9.

HAMILTON SR, SOHN OS, FIALA ES. - EFFECTS OF TIMING AND QUALITY OF CHRONIC DIETARY ETHANOL CONSUMPTION ON AZOXYMETHANE-INDUCED COLONIC CARCINOGENESIS AND AZOXYMETHANE METABOLISM IN FISCHER 344 RATS. CANCER RES 1987; 47:4305-11.

IANQUINTO G, GIARDULLO N, TACCONE W, ET AL. ROLE OF ENDOGENOUS

ENDOTHELIN-1 IN ETHANOL-INDUCED GASTRIC MUCOSAL DAMAGE IN HUMANS. DIG DIS SCI 2003; 48(4):663-669.

IMAMURA K, CHAMONE DA, MORAES-FILHO JPP, PONTES JF. THE ROLE OF STRESS RELATED PHYSICAL CONFINEMENT IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE GASTRIC HEMORRAGE AFTER ALCOHOL INSTILATION IN RATS. ARQ GASTROENTEROL 1996; 33:187-193.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER ALLYL COMPOUNDS, ALDEHYDES, EPOXIDES E PEROXIDES. IARC MONOGRAPHS ON THE EVOLUATION ON THE CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO HUMANS. IARC SCIENTIFIC PUBLICATIONS 1985; 36:101-132.

ITALY. CANCER RES. 1990;50(20):6502-507.

JAIN A, BUDDHIRAJA S, KHURANA B, ET AL. - RISK FACTORS FOR DUODENAL ULCER IN NORTH INDIA. TROP GASTROENTEROL 1999; 20(1):36-9.

KABAT GC, WYNDER EL. TYPE OF ALCOHOLIC BEVERAGE AND KALANT, H. ABSORPTION, DIFFUSION, DISTRIBUTION AND ELIMINATION OF ETHANOL: EFFECTS ON BIOLOGICAL MEMBRANES. BIOL. ALCOHOL BIOCHEM., V.1, P.1-62, 1983.

KAUFMAN DW, KELLY JP, WIHOLM BE, ET AL. THE RISK OF ACUTE MAJOR UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AMONG USERS OF ASPIRIN AND IBUPROFEN AT VARIUS LEVELS OF ALCOHOL CONSUMPTION. AM J GASTROENTEROL 1999; 94: 3189.

KELLY JP, KAUFMAN DW, KOFF RS, ET AL. ALCOHOL CONSUMPTION AND THE RISK OF MAJOR UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING. AM J GASTROENTEROL 1995; 90:1058.

KESHAVARZIAN A, FIELDS JZ, VAETH J, HOLMES EW. THE DIFFERING EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC ALCOHOL ON GASTRIC AND INTESTINAL PERMEABILITY. AM J GASTROENTEROL 1994; 89(12):2205-11.

KISSIN B, KALEY MM. ALCOHOL AND CANCER. IN: KISSIN B, BEGLEITER H, ED. THE BIOLOGY OF ALCOHOLISM. NEW YORK, PLENUM 1994; 481-511.

KLATSKY AL, ARMSTRONG MA, FRIEDMAN GD ET AL. - THE RELATIONS OF ALCOHOLIC BEVERAGE USE TO COLON AND RECTAL CANCER. AM J EPIDEMIOLOG 1988;128:1007-15.

78. POLLACK ES, NOMURA AM, HEILBRUN LK ET AL. - PROSPECTIVE STUDY OF ALCOHOL CONSUMPTION AND CANCER. N ENGL J MED 1984; 310:617-21.

KNAUER CM. MALLORY-WEISS SYNDROME. GASTROENTEROLOGY 1976; 71:5.

LA VECCHIA C, DE CARLI A, MEZZANOTTE G, CISLAGHI C.

LAGERGREN J, BERGSTROM R, LINDGREN A, ET AL. THE ROLE OF TOBACCO, SNUFF AND ALCOHOL USE IN THE ACTIOLOGY OF CANCER OF THE OESOPHAGUS AND GASTRIC CARDIA. INT J CANCER 2000; 85:340.

LANDSDOWN ABG, DAYAN AD. ALTERATIONS IN CRYPT CELL POPULATION IN THE SMALL INTESTINE AS AN EARLY TOXIC RESPONSE TO SUB-ACUTE ETHANOL ADMINISTRATION. ARCH TOXICOL 1987; 559:448-452.

LARANJEIRA, R. BASES PARA UMA POLÍTICA DO TRATAMENTO DOS PROBLEMAS RELACIONADOS AO ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS NO ESTADO DE SÃO PAULO. J. BRAS. PSIQUIATRIA, V.45, N.4, P.191-199, 1996.

LARANJEIRA, R.. PINSKY, I. O ALCOOLISMO. SÃO PAULO :CONTEXTO, 1998

LARSSON L, SANDSTROM A, WESTHING P. - RELATIONSHIP OF PLUMMER-VINSON DISEASE TO CANCER OF THE UPPER ALIMENTARY TRACT IN SWEDEN. CANCER RES 1975; 35: 3308.

LARYNGOSCOPE. 1978;88(3):435-38.

LASHNER BR. RED BLOOD CELL FOLATE IS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF DYSPLASIA AND CANCER IN ULCERATIVE COLITES. J CANCER RES CLIN BIOL, IN PRESS.

LLEWELLYN CD, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KA. RISK M. HARD LIQUOR DRINKING IS ASSOCIATED WITH HIGHER RISK OF

MAIER A, BODE C, FRITZ P, BODE JC. EFFECTS OF CHRONIC ALCOHOL ABUSE ON DUODENAL MONONUCLEAR CELLS IN MAN. DIG DIS SCI 1999; 44(4):691-696.

MALAGOLINI N, DALL'OLIO F, TURRINI I, CESSI C, SERAFINI-CESSI F. - EFFECT OF ETHANOL ON HUMAN COLON CARCINOMA CACO-2 AND HT-29 CELL LINES DURING THE MATURATION PROCESS. ALCOHOL CLIN EXP RES, 1994; 18(6): 1386-1391.

MARKS, V., WRIGHT, J. METABOLIC EFFECTS OF ALCOHOL. CLIN. ENDOCRINOL. METAB., V.7, P.245-266, 1978.

MARTINEZ, M. ESTUDO HISTOLÓGICO E ULTRA-ESTRUTURAL DA CAMADA EPITELIAL DO ENDOMÉTRIO DE RATOS (RATTUS NOVERGICUS) SUBMETIDOS AO ALCOOLISMO CRÔNICO EXPERIMENTAL. BOTUCATU, 1997.

90P. TESE (DOUTORADO)- INSTITUTO DE BIOCIEÊNCIAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA.

MASHBERG A, GARFINKEL L, HARRIS S. ALCOHOL AS A PRIMARY

MATSUNO K, SASAKI N, OKABE S. GASTRIC ACID SECRETION IN DOGS IN

RESPONSE TO COMBINATIONS OF BEER, ETHANOL AND PEPTONE MEAL - THE ROLE OF ENDOGENOUS GASTRIN. ALIMENT PHARMACOL THER 2000; 14 SUPPL 1:109-15.

MATSUNO K, TOMITA K, OKABE S. WINE STIMULATES GASTRIC ACID SECRETION IN ISOLATED RABBIT GASTRIC GLANDS VIA TWO DIFFERENT PATHWAYS. ALIMENT PHARMACOL THER 2002; 16 SUPPL 2:107-14.

MINCIS M, PEREIRA AA, FERRARI M.L. AÇÃO DO ÁLCOOL SOBRE O APARELHO DIGESTIVO. REV HOSP CLIN FAC MED S PAULO 1982; 37: 30.

MORTALITY FROM ALCOHOL RELATED DISEASE IN ITALY. J EPIDEMIOL

MUFTI SI. - ALCOHOL-STIMULATED PROMOTION OF TUMORS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT. CANCER DETECTION AND PREVENTION 1998; 22(3): 195-203.

MUFTI SI. - EFFECT OF LONG-TERM ETHANOL CONSUMPTION ON MALIGNANT DEVELOPMENT OF METHYLBENZYL NITROSAMINE-INDUCED ESOPHAGEAL LESIONS. ALCOHOL CLIN EXP RES 1991; 15:349.

MUSHAMBI MC, BAILEY SM, TROTTER TN, CHADD GD, ROWBOTHAM DJ. EFFECT OF ALCOHOL ON GASTRIC EMPTYING IN VOLUNTEERS. BR J ANAESTH 1993; 7:674.

NATALI, C., CURTIS, J.L., SUAREZ, L., MILLMAN, E.J. ORAL MUCOSA PIGMENTE CHANGES IN HEAVY DRINKERS AND SMOKERS. J. NATL. MED. ASSOC., V. 83, N. 5, P. 434-438, 1991.

NELSON RL, SAMELSON, SL. - NEITHER DIETARY ETHANOL NOR BEER AUGMENTS EXPERIMENTAL COLON CARCINOGENESIS IN RATS. DIS COLON RECTUM 1985;28:460-2.

ORAL CANCER. INT J CANCER. 1989;43(2):190-94. 1. ALMEIDA-FILHO N, LESSA I, MAGALHAES L, ARAÚJO MJ, AQUINO
ORAL CAVITY, PHARYNX, LARYNX, AND ESOPHAGUS IN NORTHERN ORAL MUCOSA: A REVIEW OF 244 CASES IN AUSTRALIA. J ORAL PATHOL. ORAL ONCOL. 1999;35(4):375-78.

PARLESACK A, MENZL I, FEUCHTER A, BODE JC, BODE C. - INHIBITION OF RETINAL OXIDATION BY ETHANOL IN THE RAT LIVER AND COLON. GUT 2000; 47: 825-831.

PEHL C, PFEIFFER A, WENDL B, KAESS H. DIFFERENT EFFECTS OF WHITE AND RED WINE ON LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER PRESSURE AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX. SCAND J GASTROENTEROL 1998; 33(2):118-122.

PEHL C, PFEIFFER A, WENDL B, SCHMIDT T, KAESS H. EFFECTS OF WINE ON

LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER PRESSURE AND ESOPHAGEAL PH.
NEUROGASTROENTEROL MOTIL 1994; 6(1):43-47.

PFEIFFER A, HOGL B, KAESS H. EFFECT OF ETHANOL AND COMMONLY
INGESTED ALCOHOLIC BEVERAGE ON GASTRIC EMPYTING AND
GASTROINTESTINAL TRANSIT. CLIN INVEST 1992; 70:487.

PFEIFFER A, HOGL B; KAESS H. EFFECT OF ETHANOL AND COMMONLY
INGESTED ALCOHOLIC BEVERAGE ON GASTRIC EMPTYING AND
GASTROINTESTINAL TRANSIT. CLIN INVEST 1992; 70: 487.

PHARYNX AND MOUTH. CANCER. 1986;57(2):391-95.

PIOTROWSKI J, SLOMIANY A, SLOMIANY BL. INHIBITION OF GASTRIC
MUCOSAL MUCIN RECEPTOR BY H. PYLORI LIPOPOLYSSACHARIDE.
BIOCHEM MOL BIOL INT 1993; 31: 1051-1059.

PIPPER DW, NASIRY R, MCINTOSH J, SHY CM, PIERCE J, BIRTH K. - SOMKING,
ALCOHOL, ANALGESICS, AND CHRONIC DUODENAL ULCER. A CONTROLLED
STUDY OF HABITS FIRST SYMPTONS AND BEFORE DIAGNOSIS. SCAND J
GASTROENTEROL 1984; 19:1015.

PREEDY VR, MARWAY JS, SIDDIQ T, ANSARI FA, HASHIM IA, PETERS TJ.
GASTROINTESTINAL PROTEIN TURNOVER AND ALCOHOL MISUSE. DRUG-
ALCOHOL DEPEND 1993; 34: 1.

PREEDY VR, PETERS TJ. ETHANOL AND THE HEART, SMALL INTESTINE AND
SKELETAL MUSCLE. ALCOHOL & ALCOHOLISM 1990; 5: 489-498.

PRIMARY CANCERS. CANCER. 1977;40(4 SUPPL):1872-878.

RAZIN A, CEDAR H. DNA METHYLATION AND GENE EXPRESSION. MICROBIOL
REV 1991; 55:451-458.

RAZIN A, RIGGS AD. - DNA METHYLATION AND GENE FUNCTION. SCIENCE
1980, 210: 604-610.

READY JB, HOSSACK KF, RECTOR WG JR. THE EFFECTS OF ETHANOL
ADMINISTRATION ON PORTAL PRESSURE AND GASTROESOPHAGEAL
COLLATERAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS.
HEPATOLOGY 1990; 11(4):674-677.

REGO RA, BERARDO FAN, RODRIGUES SSR, OLIVEIRA ZMA, OLIVEIRA MB,
VASCONCELLOS C, AVENTURATO LVO, MONCAU JEC, RAMOS LR. - FATORES
DE RISCO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: INQUÉRITO
DOMICILIAR NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, SP (BRASIL). METODOLOGIA E
RESULTADOS PRELIMINARES. REV SAÚDE PÚBLICA 1990; 24(4): 277-85.

REV BRAS PSIQUIATR. 2004;26(1):10-16.

RICH AM, RADDEN BG. SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE RISK FACTOR FOR ORAL PHARYNGEAL CANCER IN NEVER SMOKERS. RISK FACTOR IN ORAL SQUAMOUS CARCINOMA. CA CANCER J CLIN. RN, SILVA ME, ET AL. RISK FACTORS FOR ORAL CANCER IN BRAZIL: A

ROGGH GM, IBER FL, KATER RMH. MALABSORPTION IN CHRONIC ALCOHOLIC. JOHNS HOPKINS MED J 1961; 125: 321.

ROMERO JJ, TAMURA, T, HALSTED, CH. INTESTINAL ABSORPTION OF 3H FOLIC ACID IN THE CHRONIC ALCOHOLIC MONKEY. GASTROENTEROLOGY 1981; 80: 102.

PAPA A, TURSI A, CAMMAROTA G, CERTO M, CUOCO L, MONTALTO M, CIANCI R, PAPA V, FEDELI P, FEDELI G, GASBARRINI G. EFFECT OF MODERATE AND HEAVY ALCOHOL CONSUMPTION ON INTESTINAL TRANSIT TIME. PANMINERVA MED. 1998; 40: 183-185.

ROTHMAN KJ. EPIDEMIOLOGY OF HEAD AND NECK CANCER. ROTMAN, F. SALVAR ALCOÓLOTRA. ED. RECORD, RIO DE JANEIRO, 1986.

RUBIN E, RIBAK, BJ, LINDENBAUM, J. ULTRAELECTRICAL CHANGES IN THE SMALL INTESTINE INDUCED BY ETHANOL. GASTROENTEROLOGY 1972; 63: 801.

SALASPURO, M. - BACTERIOCOLONIC PATHWAY FOR ETHANOL OXIDATION: CHARACTERISTICS AND IMPLICATIONS. ANN MED 1996; 28(3): 195-200.

SANDERS KM, BAUER AJ. ETHYL ALCOHOL INTERFERES WITH EXCITATION-CONTRACTION MECHANISMS OF CANINE ANTRAL MUSCLE. AM J PHYSIOL 1982; 242:G222-230.

SANDERS KM, BERRY RG. EFFECTS OF ETHYL ALCOHOL ON PHASIC AND TONIC CONTRACTIONS OF THE PROXIMAL STOMACH. J PHARMACOL EXP THER 1985; 235:858-863.

SAYLOR JL, TEDESCO FJ. MALLORY-WEISS SYNDROME IN PERSPECTIVE. AM J DIG DIS 1991; 20:1131.

SCOTT, J. ORAL EFFECTS OF CHRONIC ALCOHOLISM. BR. J. ADDICT, V. 85, N. 12, P. 1664-1665, 1990.

SEITZ HK, MATSUZAKI S, YOKOYAMA A, HOMANN N, VÄKEVÄINEN S, WANG XD. - ALCOHOL AND CANCER. ALCOHOL. CLIN EXP RES 2001; 25(5) SUPPLEMENT.

SEITZ HK, SIMANOWSKI UA, GARZON FT ET AL. - POSSIBLE ROLE OF ACETALDEHYDE IN ETANOL-RELATED RECTAL CARCINOGENESIS IN THE RAT. GASTROENTEROLOGY 1990; 98: 406-413.

SEITZ HK. - ETHANOL AND RETINOID METABOLISM. GUT 2000; 47:748-750.

SEITZ MD, SIMANOWSKI UA, GARZON FT ET AL. - POSSIBLE ROLE OF ACETALDEHYDE IN ETHANOL-RELATED RECTAL COCARCINOGENESIS IN THE RAT. GASTROENTEROLOGY 1990; 98:406-413.

SHAW S, JAYATILLEKE E, HERBERT V, COLMAN N. - CLEAVAGE OF FOLATES DURING ETHANOL METABOLISM. BIOCHEM J 1989; 257: 277-280.

SIM SS, CHOI JC, MIN DS, ET AL. THE INVOLVEMENT OF PHOSPHOLIPASE A2 IN ETHANOL-INDUCED GASTRIC MUSCLE CONTRACTION. EUR J PHARMACOL 2001; 413:281-285.

SINGER MV, TEYSSEN S, EYSSELEIN VE. - ACTION OF BEER AND ITS INGREDIENTS ON GASTRIC ACID SECRETION AND RELEASE OF GASTRIN IN HUMANS. GASTROENTEROLOGY 1991; 101:935.

SLOMIANY A, MORITA M, SANO S, PIOTROWSKI J, SKRODZKA D, SLOMIANY BL. EFFECT OF ETHANOL ON GASTRIC MUCUS GLYCOPROTEIN SYNTHESIS, TRANSLOCATION, TRANSPORT, GLYCOSYLATION, AND SECRETION. ALCOHOL CLIN EXP RES 1997; 21(3):417-23.

SLOMIANY A, PIOTROWSKI J, PIOTROWSKI B, SLOMIANY L. IMPACT OF ETHANOL ON INNATE PROTECTION OF GASTRIC MUCOSAL EPITHELIAL SURFACES AND THE RISK OF INJURY. J PHYSIOL PHARMACOL 2000; 51(3):433-447.

SLOMIANY BL, PIOTROWSKI J, CZAJKOWSKI A, MURTY VLN, SLOMIANY A. SLOMIANY, B.L., PIOTROWSKI, J., PIOTROWSKI, E., SLOMIANY, A. INDUCTION OF BUCAL MUCOSAL APOPTOSIS WITH CHRONIC ALCOHOL INGESTION. BIOCHEM. MOL. BIOL. INT., V. 44, N. 2, P. 381-389, 1998.

TEYSSEN S, GONZÁLEZ-CALERO G, KORN A, SINGER MV. ACTION OF ETHANOL AND SOME ALCOHOLIC BEVERAGES ON GASTRIC ACID SECRETION IN ANAESTHETIZED RATS. ALCOHOL ALCOHOL 1997; 32(1):23-31.

TSUKIMI Y, OGAWA T, OKABE S. PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF WINE-STIMULATED GASTRIC ACID SECRETION IN DOGS. J PHYSIOL PARIS 2001; 95(1-6):221-8.

TÜRK EE, ANDERS S, TSOKOS M. MALLORY-WEISS SYNDROME AS THE CAUSE OF SUDDEN, UNEXPECTED DEATH. ARCH KRIMINOL 2002; 209(1-2):36-44.

MINCIS M, CHEBLI JMF, KHOURI ST E MINCIS R. ETANOL E O TRATO GASTROINTESTINAL. ARQ GASTROENTEROL 1995; 32(3):131-139.

VAN ENGELAND M, WEIJENBERG MP, ROEMEN GMJ, BRINK M, DE BRÜINE AP, GOLDBOHN, RA, VAN DEN BRANDT PA, BAYLIN SB, DE GOEIJ AFPM, HERMAN JG. - EFFECTS OF DIETARY FOLATE AND ALCOHOL INTAKE ON PROMOTER METHYLATION IN SPORADIC COLORECTAL CANCER: THE

NETHERLANDS COHORT STUDY ON DIET AND CANCER. CANCER RES 2003; 63: 3133-3137.

WERBER AH, MORGAN RA, ZHOU P, YANG C. INTRACELLULAR MECHANISM OF CONSTRICTION OF RAT AORTA BY ETHANOL. ALCOHOL 1997; 14:351-360.

WINDER EL, CHAN PC. - THE POSSIBLE ROLE OF RIBOFLAVIN DEFECIENCY IN EPITHELIAL NEOPLASIA. CANCER 1970; 26:1221.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). GLOBAL STATUS REPORT ON ALCOHOL. GENEVA: WHO, 1999.

WU AH, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE. - ALCOHOL, PHYSICAL ACTIVITY AND OTHER RISK FACTORS FOR COLORECTAL CANCER: A PROSPECTIVE STUDY. BR J CANCER 1987;55:687-94.

WYNDER EL, BROSS IJ, FELDMAN RM. A STUDY OF THE WYNDER EL, MUSHINSKI MH, SPIVAK JC. TOBACCO AND ALCOHOL

YE W, EKSTROM A, HANSSON L, ET AL. TOBACCO, ALCOHOL AND THE RISK OF GASTRIC CANCER BY SUB-SITE AND HISTOLOGIC TYPE. INT J CANCER 2000; 83:223.

YEARS AND YOUNGER: A CASE-CONTROL STUDY IN SOUTHERN

YOKOYAMA A, MURAMATSU T, OMORI T ET AL. - ALCOHOL AND ALDEHYDE DEHYDROGENASE GENE POLYMORPHISMS INFLUENCE SUSCEPTIBILITY TO ESOPHAGEAL CANCER IN JAPANESE ALCOHOLICS. ALCOHOL CLIN. EXP. RES. 1999; 23:1705-1710.

YOKOYAMA A, OMORI T. - GENETIC POLYMORPHISMS OF ALCOHOL AND ALDEHYDE DEHYDROGENASES AND RISK FOR ESOPHAGEAL AND HEAD AND NECK CANCERS. JPN J CLIN ONCOL 2003; 33:111-121.

ZHENG XL, MOKASHI S, HOLLENBERG MD. CONTRACTILE ACTION OF ETHANOL IN GUINEA PIG GASTRIC SMOOTH MUSCLE. J PHARMACOL EXP THER 1997; 282:485-495.

ZUCOLOTO S, MUCCILO G, WRIGHT NA, ALISON MR. CHRONIC EFFECTS OF ALCOHOL ON THE EPITHELIUM OF THE SMALL INTESTINE USING TWO EXPERIMENTAL MODELS. VIRCHOWS ARCH 1985; 49:365-373.

ZUCOLOTO S, ROSSI MA. EFFECT OF CHRONIC ETHANOL CONSUMPTION ON MUCOSAL MORPHOLOGY AND MITOTIC INDEX IN THE RAT SMALL INTESTINE. DIGESTION 1979; 19:277-283.