

Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde

Alcoolismo e Cirrose Hepática

Dissertação para obtenção do grau de Mestre pela
Universidade da Beira Interior

Lisa Isabel Baptista Gonçalves

Orientadora: Dr.^a Telma Mendes

Mestrado Integrado em Medicina

Covilhã 2009



“... Qualquer leitura cuidadosa ou precipitada da literatura leva-nos a uma conclusão :
estamos com necessidade desesperada de novos pensamentos e novos acessos para
este velho problema do homem...”

E. Faber, Toronto, 1975

➔ AGRADECIMENTOS

Gostaria de apresentar os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho, nomeadamente:

À minha orientadora desta tese, Dra. Telma Mendes, por toda a disponibilidade, apoio incansável, compreensão, orientação, disponibilidade e paciência demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde, na pessoa do Professor Doutor Miguel Castelo Branco e Professor Doutor João Queirós.

Ao Dr. Rui Ramos, Dra. Patrícia Duarte e Dr. Mário Alexandrino pela ajuda fornecida na pesquisa bibliográfica e orientação desta tese.

Agradeço à Dra. Marciomira Silva (Unidade de Alcoologia do Fundão) pelo fornecimento dos dados estatísticos.

Agradeço às minhas amigas Inês, Mariana, Joana, Mafalda e Filipa pelo apoio, preocupação, compreensão e amizade demonstradas ao longo deste longo ano.

Por fim, agradeço aos meus pais, Teresa e João, ao meu irmão João Pedro e à minha tia Eugénia, por todo o amor, apoio, carinho e compreensão que sempre me dispensaram.

Obrigada por tudo!

A todos o meu muito Obrigada!

Introdução: Apesar do desenvolvimento científico e tecnológico, ocorrido nas últimas décadas e o facto de todo o conhecimento fisiopatológico da cirrose hepática ter uma marcada influência global e empírica, o avanço na terapêutica tem sido lento, mantendo-se inúmeras áreas “cinzentas”.

Concomitantemente, às elevadas taxas de mortalidade numa população demasiado jovem e activa e às taxas de morbilidade que levam a custos económico-sociais crescentes, faz com que seja fundamental não só empenhar todo o esforço na uniformização do diagnóstico e tratamento precoces, mas sobretudo nas situações causais potencialmente preveníveis.

Material e Métodos: Foi efectuada uma recolha de dados retrospectivos dos casos clínicos de Doença Hepática Alcoólica (número de doentes, idade, sexo, destino e diagnóstico) do ano de 2008 e um estudo comparativo com os mesmos dados de anos anteriores, 2004 - 2008, fornecidos pela Unidade de Alcoologia do Fundão, e posterior tratamento desses mesmos dados, de forma descritiva. Posteriormente, foi efectuada uma busca activa de revisões sistemáticas, meta-análises, estudos controlados e aleatorizados e estudos de Coorte sobre o tema.

Resultados: De acordo com a análise descritiva dos dados estatísticos retrospectivos da Unidade de Alcoologia do Fundão, a maioria dos seus doentes no ano de 2008, foi do sexo masculino. O padrão etário prevalente foi entre os [41- 50] anos, seguindo-se a faixa etária dos [51-60] anos. O sexo masculino foi sempre o mais representativo, tendo havido um decréscimo gradual no número de óbitos ao longo dos 5 anos e no número de mulheres que recorreu à Unidade. O diagnóstico predominante foi o Síndrome de Dependência Alcoólica, seguido da Esteatose Hepática e por fim de Cirrose. No sexo feminino apenas foi diagnosticado o Síndrome de Dependência Alcoólica.

Discussão: De acordo com os conhecimentos actuais vigentes na comunidade científica, considero em termos gerais, que no estudo efectuado através dos dados estatísticos teoricamente representativos deste concelho, houve concordância na prevalência do alcoolismo em idades socialmente activas [41-60] anos e no facto de apenas um pequeno número de doentes evoluírem de Esteatose Hepática para Cirrose. Contrariamente, foi discordante, no panorama actual de feminização do álcool e na prevalência em idades jovens (adolescência).

Conclusão: Um bom conhecimento da doença, dos factores de risco e do tratamento irá resultar numa melhor prevenção e tratamento da doença. Consensos e Guidelines para a prevenção, diagnóstico, tratamento e complicações da Cirrose hepática alcoólica, sujeitos a actualizações regulares, devem servir de referência a estratégias de actuação, a promover em cada unidade hospitalar.



Palavras Chave: Cirrose Hepática Alcoólica, Cirrose Hepática, Alcoolismo, Doença Hepática Alcoólica, Hepatite alcoólica


 **ABSTRACT**

Introduction: Despite the scientific and technological development, which occurred in recent decades and the fact that all the pathophysiological knowledge of liver cirrhosis has a marked global and empirical influence, the progress in therapy has been slow, maintaining many dark areas.

Concomitantly, the high mortality rates in a population too young and active and the rates of morbidity leading to rising economic and social costs, it is essential not only to commit all efforts in standardization of early diagnosis and treatment, but especially in the potentially preventable causal situations .

Material and Methods: A collection of retrospective data was taken from clinical cases of Alcoholic Liver Disease (number of patients, age, sex, destination and diagnosis) in the year 2008 and a comparative study with the same data from previous years, 2004 - 2008, supplied by the Alcohol Unit of Fundão, and subsequent treatment of these data in a descriptive way. Subsequently, an active search was made of systematic reviews, meta-analysis, and randomized controlled studies and cohort studies on the subject.

Results: Accordingly to the descriptive analysis of statistical data back of the Alcohol Unit of Fundão, the majority of their patients in the year 2008, was male. The pattern was prevalent among ages [41 to 50] years, followed by the age of [51-60] years. The

male gender was always the most representative, and there was a gradual decrease in the number of deaths over 5 years and the number of women who used the unit. The predominant diagnosis was Alcohol Dependence Syndrome, followed by fatty liver and finally cirrhosis. The females were only diagnosed with Alcohol Dependence Syndrome.

Discussion: According to current knowledge in the scientific community, I consider in general terms, that in the study made through the statistical data theoretically representative of this county, there was agreement on the prevalence of alcoholism in socially active ages [41-60] years and the fact that only a small number of patients evolve from Hepatic Steatosis to Cirrhosis. Contrarily, the data were inconsistent in the current picture of feminization of alcohol and the prevalence in young ages (adolescence).

Conclusion: A good knowledge of the disease, risk factors and treatment will result in a better prevention and treatment of the disease. Consensus and guidelines for the prevention, diagnosis, treatment and complications of Alcoholic Liver Cirrhosis, subject to regular updates, should be references to performance strategies, to promote in each hospital.

Keywords: Alcoholic Liver Cirrhosis, Liver Cirrhosis, Alcoholism, Alcoholic Liver Disease, Alcoholic Hepatitis

➔ ÍNDICE GERAL

I-Introdução	17
II-Objectivos	20
III-Material e métodos	22
IV-Fundamentação teórica	24
IV 1- Definição	24
IV 2-Epidemiologia	26
IV 2.1- Incidência	26
IV 2.2- Idade	28
IV 2.3- Sexo	28
IV 2.4- Raça	31
IV 3- Factores de risco	32
IV 3.1- Quantidade e duração de álcool ingerido	33
IV 3.2- Infecção co-existente por Vírus Hepatite B e C	35
IV 3.3.- Factores genéticos	36
IV 3.4.- Obesidade	38
IV 3.5.- Desnutrição	40
IV 3.6.- Exposição concomitante a endotoxinas	41
IV 3.7.- Sobrecarga de Ferro	42
IV 4- Mortalidade e Morbilidade	43
IV 5-Fisiopatologia	44
IV 5.1-Acetaldeído	44
IV 5.2.- Alterações do potencial redox intracelular	45
IV 5.3.- Mecanismos auto-imunes	45
IV 5.4.- Endotoxinas e Citocinas	46
IV 6- Clínica	48
IV 6.1.- Sintomas	48
IV 6.2- Sinais	48
IV 6.2.1- Telangiectasias	51
IV 6.2.2 – Eritema Palmar	52
IV 6.2.3- Alterações ungueais	53
IV 6.2.4- Contractura de Dupuytren	54
IV 6.2.5.- Ginecomastia	54
IV 6.2.6.- Hipogonadismo	55
IV 6.2.7.-Hepatomegália	56
IV 6.2.8- Ascite	57

IV 6.2.9.- Sopro de Cruveilhier- Baumgarten	58
IV 6.2.10.-Icterícia	58
IV 6.2.11- Asterixis/Flapping	59
IV 6.2.12.- Hipertrofia das glândulas parótidas	59
IV 7- Diagnóstico	61
IV 7.1- Anamnese	62
IV 7.2.- Exames Complementares de Diagnóstico	62
IV 7.2.1- Exames Laboratoriais	62
IV 7.2.1.1- Transaminases	62
IV 7.2.2.2- Fosfatase Alcalina	64
IV 7.2.2.3.- Gama-Glutamil Transpeptidase	64
IV 7.2.2.4.- Bilirrubina sérica	65
IV 7.2.2.5.- Albumina sérica	65
IV 7.2.2.6.- Imunoglobulinas	65
IV 7.2.2.7.- Níveis Sódio sérico	66
IV 7.2.2.8.- Anomalias Hematológicas	66
IV 7.2.2.- Outros testes de diagnóstico	69
IV 7.2.2.1- Carbohydrat Deficient Transferrin (CDT)	69
IV 7.2.2.2- Ethyl Glucoronide (EtG)	69
IV 7.2.2.3- Fibroscan	70
IV 7.2.3- Imagiologia	71
IV 7.2.3.1- Ecografia abdominal	71
IV 7.2.3.2- Tomografia Computorizada	73
IV 7.2.3.3.- Ressonância Magnética	74
IV 7.2.3.4.- Estudos Nucleares	75
IV 7.2.3.5- Biópsia Hepática	76
IV 8- Diagnóstico diferencial	79
IV 8.1- Esteato Hepatite não alcoólica (NAFLD)	79
IV 8.2.- Hemocromatose Hereditária	80
IV 8.3.- Hepatotoxicidade por Amiodarona	81
IV 8.4. Síndrome de Budd- Chiari	82
IV 9- Complicações	83
IV 9.1.- Icterícia	83
IV 9.2.- Ascite	84
IV 9.3- Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE)	89
IV 9.4.- Síndrome Hepato- Renal (SHR)	92
IV 9.5.- Hidrotórax Hepático	94
IV 9.6.- Sensibilidade a infecções	95
IV 9.7.- Síndrome Hepato- Pulmonar (SHP)	97
IV 9.8.- Hemorragia por varizes gastro-esofágicas	99
IV 9.9.- Encefalopatia Porto-Sistémica (EPS)	104
IV 9.10- Carcinoma hepatocelular (CHC)	109
IV 9.11- Trombose da veia porta	110

IV 9.12.- Hérnias umbilicais	110
IV 10- Tratamento	113
IV 10.1- Abstinência e Modificação do estilo de vida	113
IV 10.2- Terapêutica Nutricional	114
IV 10.3- Terapêutica Farmacológica	118
IV 10.3.1.- Fármacos anti- inflamatórios e anti- citocínicos	118
IV 10.3.1.1.- Glucocorticóides	118
IV 10.3.1.2- Pentoxifilina	120
IV 10.3.1.3- Terapêutica específica com factores de necrose anti-tumoral	121
IV 10.3.2.- Antioxidantes	123
IV 10.3.2.1 - S- adenosilmetionina (SAM)	123
IV 10.3.2.2.- Silimarina	124
IV 10.3.2.3.- Vitamina E	125
IV 10.3.2.4- Glutathione	125
IV 10.3.2.5- Metadoxina	126
IV 10.3.3- Outros antioxidantes	127
IV 10.3.4- Fármacos com benefício improvável	127
IV 10.3.4.1- Colchicina	127
IV 10.3.4.2.- Propiltiouracilo (PTU)	128
IV 10.3.4.3- Esteróides anabolizantes	129
IV 10.3.4.4- Polyenylphosphatidylcholine (lecitina)	130
IV 10.4- Transplante hepático	130
IV 11- Prognóstico	134
IV 11.1- Índices de Prognóstico	135
IV 11.1.1- Função Discriminante de Maddrey (FD)	136
IV 11.1.2- Classificação de Child- Turcotte- Pugh (CTP)	136
IV 11.1.3- Lille Model	137
IV 11.1.4- Pontuação de MELD	138
IV 11.1.5- Pontuação de Glasgow	139
IV 11.1.6- Modelo de Beclere	141
V- Resultados Estatísticos (Unidade de Alcoologia do Fundão)	142
VI- Discussão	149
VII- Conclusão	152
VIII- Referências Bibliográficas	155

➔ ÍNDICE DE FIGURAS

figura 1 - Estádios da lesão hepática	25
figura 2 - Progressão na doença hepática alcoólica	33
figura 3 - Fisiopatologia da doença hepática alcoólica	47
figura 4- Manifestações clínicas sistémicas da cirrose hepática	50
figura 5- Telangiectasias	52
figura 6- Eritema Palmar	52
figura 7- Unhas de Muehrcke	53
figura 8- Unhas de Terry	53
figura 9- Contractura de Dupuytren	54
figura 10- Exame da ginecomastia	55
figura 11- Hipogonadismo	56
figura 12- Fígado cirrótico	57
figura 13- Ascite	57
figura 14- Icterícia	58
figura 15- Asterixis/ Flapping	59
figura 16- Hipertrofia das glândulas parótidas	60
figura 17- Ecografia abdominal	73
figura 18- Tomografia Computorizada abdominal	73
figura 19- Patogénese da ascite na cirrose	85
figura 20- Algoritmo do tratamento de doentes com ascite por cirrose	88
figura 21- Patogénese do Síndrome Hepato- Renal	93
figura 22- Algoritmo do tratamento por hemorragia por varizes esofágicas	103

➔ ÍNDICE DE TABELAS

tabela 1- Recomendações para o diagnóstico da doença hepática alcoólica	61
tabela 2- Indicações para a realização de biópsia hepática	76
tabela 3- Graus Clínicos da encefalopatia hepática	104
tabela 4- Tratamento da encefalopatia hepática	108
tabela 5- Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP)	138

➔ ABREVIATURAS

AFP- Alfafetoproteína

ALDH- Desidrogenase do acetaldeído

CDP – CARBOHYDRAT Deficient Transferrin

CDT- Carbohydrate Deficient Transferrin

CHC- Carcinoma hepatocelular compotuzada

CPT- Child Pugh Turcotte

DHA- Doença hepática alcoólica

EPS- Encefalopatia Porto-Sistémica

Etg- Ethyl Glucoronide

FD- Função Discriminante

FSH- Follicle Stimulating Hormone

GABA- Ácido gama aminobutínico

GOT/AST- Aspartato Aminotransferase

GPT/ALT- Alanina Aminotransferase



HTP- Hipertensão Portal

IL- Interleucina

LH- Luteinic Hormone

MEOS- Sistema de oxigenação enzimático mitocondrial

NAFLD/NASH- Esteato hepatite não alcoólica

PBE- Peritonite bacteriana espontânea

PTU- Propiltiuracilo

RM- Ressonância magnética

SAM- S-adenosilmetionina

SAM- Sistema de Apoio Médico

SHP- Síndrome Hepato-Pulmonar

SHR- Síndrome Hepato- Renal

SNG- Sonda Nasogástrica

TC- Tomografia ADH- Desidrogenase alcoólica

TE- Elastography Transient

TIPS- Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.



TNF- Factor de Necrose Tumoral

TSA- Teste de Sensibilidade a antibióticos

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

VCM- Volume Corpuscular Médio

VHB- Vírus hepatite B

VHC- Vírus hepatite C

➔ I - INTRODUÇÃO

Desde o século XVI com André Vesalius atribui-se importância à associação álcool/cirrose hepática, existindo uma marcada evidência nesta associação quer no sentido concordante positivo, maior consumo, maior mortalidade, quer no sentido negativo, períodos de abstinência ou maior mortalidade por esta doença. (1)

Também Baillie em 1793 descreve a associação entre o consumo de álcool e a doença hepática, mas o reconhecimento do alcoolismo como doença crónica aparece apenas no século XIX, culminando com a publicação de um tratado sobre alcoolismo crónico, pelo sueco Magnus Huss em 1851. (2)

A doença hepática alcoólica continua um enigma desafiador para cientistas e clínicos.

Apesar de mais de 5 décadas de pesquisa e da elevada frequência em largas regiões do mundo, muitas facetas importantes desta doença continuam por ser resolvidas, nomeadamente: o motivo da cirrose se desenvolver apenas numa pequena fracção de alcoólicos que bebem muito, a patogénese da doença hepática alcoólica grave e quais os tratamentos mais eficientes para pacientes com doença avançada.

Concomitantemente, o facto de todo o conhecimento fisiopatológico desta doença ter uma marcada evidência global empírica, o avanço na terapêutica tem sido lento, mantendo-se inúmeras áreas "cinzentas", nomeadamente a susceptibilidade.



Individual no desenvolvimento da cirrose, principalmente aumentada no sexo feminino, a influência dos factores genéticos, a regressão ou não da fibrose com o uso de colchicina ou outros fármacos, que vão constituir algumas das bases de controvérsia desta tese.

Desde há muito se reconhece a importância de vários factores etiológicos com acção determinante, adjuvante, ou condicionante no desenvolvimento da doença tais como vírus, drogas, toxinas, causas genéticas, nutricionais ou ambientais, sendo o álcool certamente o agente etiológico determinante, indispensável mas talvez não suficiente....

Mais importante que as elevadas taxas de mortalidade numa população demasiado jovem e activa, são as taxas de morbilidade que levam a custos económico-sociais crescentes.

No presente trabalho para a obtenção do título de grau de Mestre, associa-se à monografia um estudo estatístico de casos clínicos de doentes com doença hepática alcoólica existentes na Unidade de Alcoologia do Fundão procedendo-se a posterior tratamento desses mesmos dados nomeadamente número de doentes, idade, sexo, destino e diagnóstico, do ano de 2008 e um estudo comparativo com os mesmos dados de anos anteriores, 2004- 2008.



A escolha deste tema, para dissertação para obtenção do grau de Mestre pela Universidade da Beira Interior, para além de todos os aspectos expostos anteriormente, deve-se ao facto de existirem ainda questões não resolvidas que esta doença encerra, assim como pela sua importância clínica entre nós e pelo facto de existir uma elevada prevalência de cirrose hepática alcoólica nas regiões rurais do país, nomeadamente zonas produtoras vinícolas, como o caso da Beira Interior.

Também fundamental é o facto de se tratar de uma patologia multidisciplinar, que envolve várias especialidades médicas nomeadamente Medicina Interna, Gastrenterologia, Psiquiatria, entre outras, que por vezes actuam sem uniformidade de critérios de diagnóstico e tratamento.

➔ II - OBJECTIVOS

- Análise de casos clínicos de doença hepática alcoólica existentes na Unidade de Alcoologia do Fundão no ano de 2008 e comparação com anos anteriores (2004-2008)
- Reconhecer a importância da Cirrose Hepática Alcoólica, a sua elevada prevalência, incidência e mortalidade.
- Reconhecer a história natural da doença e potenciais complicações crónicas.
- Conhecer os processos fisiopatológicos que estão na génese da Cirrose Hepática Alcoólica.
- Reconhecer a Cirrose Hepática Alcoólica como um problema multifactorial
- Identificar os principais factores de risco e a sua contribuição.
- Identificar os principais sintomas e sinais da Cirrose Hepática Alcoólica.
- Reconhecer os principais métodos de diagnóstico da Cirrose Hepática Alcoólica, suas características, indicações, vantagens e desvantagens.
- Identificar os principais achados diagnósticos de Cirrose Hepática Alcoólica nos diferentes meios complementares.



- Propôr um protocolo seguro, eficaz e económicamente rentável para a abordagem diagnóstica do doente com suspeita de Cirrose Hepática Alcoólica.
- Reconhecer as principais modalidades terapêuticas.
- Reconhecer as principais características de cada fármaco utilizado no tratamento da Cirrose Hepática Alcoólica e suas complicações em termos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, suas indicações, contra-indicações, controvérsias e precauções.
- Estabelecer o melhor esquema terapêutico de acordo com o quadro clínico do doente.
- Identificar as principais perspectivas futuras no âmbito da abordagem do doente com Cirrose Hepática Alcoólica documentada ou suspeita.

III – MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente foi efectuada uma recolha de dados retrospectivos dos casos clínicos de Doença Hepática Alcoólica (número de doentes, idade, sexo, destino e diagnóstico) do ano de 2008 e um estudo comparativo com os mesmos dados de anos anteriores, 2004- 2008, fornecidos pela Unidade de Alcoologia do Fundão, e posteriormente tratamento destes mesmos dados, após terem sido requeridas as respectivas autorizações e consentimentos. O diagnóstico foi baseado nas listagens do programa Gdh: 303.91 (Abuso ou Dependência de Álcool), 571.2 (Cirrose Hepática, 571.8 (Esteatose Alcoólica), pesquisados pelo SAM.

Posteriormente foi efectuada uma busca activa da literatura, pesquisando revisões sistemáticas, meta-análises, estudos controlados e aleatorizados e estudos de coorte sobre o tema nas bases de dados Pubmed, Cochrane e Up to date. As palavras-chave utilizadas foram: Alcoholic liver cirrhosis, liver cirrhosis, alcoholism, alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis. O limite temporal estabelecido para delimitar a busca foi entre 1990-2008.

Em algumas circunstâncias, aquando da leitura dos artigos inicialmente pesquisados, a pesquisa foi alargada a alguns artigos nele citados por ter sido considerado relevante a sua leitura para a execução desta dissertação, ainda que implicassem a aquisição de



dados bibliográficos publicados em datas fora da margem temporal estabelecida inicialmente.

Foi também realizada pesquisa exaustiva em tratados e manuais de referência tais como: Harrison, Medicina interna, 17ª edição; Sleisenger & Fordtrans's, Gastrointestinal and Liver Disease, Feldman, 2006; Mário Quina e Colaboradores, Gastroenterologia Clínica, 2000; Diniz de Freitas, Doenças do Aparelho Digestivo, 2ª edição, Coimbra 2002.

IV – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

IV 1 - DEFINIÇÃO

A Cirrose Hepática é uma alteração difusa do fígado, histologicamente bem definida, em que a arquitectura normal é substituída por nódulos regenerativos, separados por faixas de tecido fibroso (Anthony, 1977), que determina a diminuição das funções de síntese e excreção hepáticas, hipertensão portal (HTP) com anastomoses porto-sistémicas e risco de carcinoma hepato-celular. (4)

Pode ser consequência de vários factores etiológicos, nomeadamente álcool, infecções víricas, doenças metabólicas, processos auto-imunes ou patologia da via biliar. (4)

A presença de ambos, nódulos e fibrose, é essencial para o diagnóstico histológico de cirrose, permitindo diferenciá-la das lesões como a hiperplasia nodular regenerativa, caracterizada pela presença de nódulos sem desenvolvimento de fibrose de grau apreciável ou de doenças em que há intensa fibrose, sem formação de nódulos como a fibrose hepática congénita. (4)

Normalmente precedem-na surtos repetidos e relativamente assintomáticos de hepatite alcoólica, com necrose hialina e infiltração de polimorfonucleares, com aumento progressivo da deposição de colagénio. Em última análise, dá-se uma distorção completa da arquitectura hepática, com esclerose perivenular e diminuição

do número de veias hepáticas. Um padrão micronodular dá lugar a um macronodular e a hepatomegália inicial dá lugar a um fígado pequeno e atrófico com consistência firme. (4)

Didacticamente é usual a divisão de DHA nos três grupos histológicos clássicos: Esteatose, Hepatite alcoólica e Cirrose. (5) No entanto, normalmente coexistem dois ou mais destes grupos, traduzindo o espectro de resposta hepática à agressão pelo álcool.

Esta divisão é útil para encararmos a DHA como um contínuo evolutivo, com um espectro de gravidade menor na esteatose, e acima de tudo o conceito de reversibilidade que é total na esteatose pura e controverso na cirrose hepática instalada. (5)

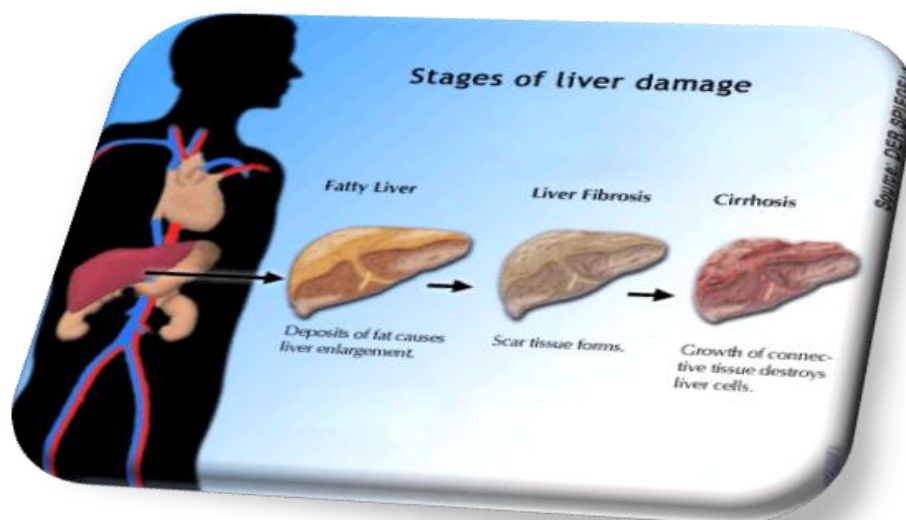


Figura nº 1 – Estados de lesão Hepática

IV 2 - EPIDEMIOLOGIA

IV 2.1 - INCIDÊNCIA ↗

O álcool foi cronologicamente o primeiro factor a ser associado ao desenvolvimento da doença e a sua responsabilidade na causalidade da cirrose hepática, a mais exaustivamente estudada. Como tal, nos E.U.A estima-se que há pelo menos 10 milhões de alcoólicos, representando cerca de 6 a 7% da população adulta. (6), (7)

Neste país, E.U.A., a hepatopatia crónica é a 10ª causa mais comum de morte em adultos, sendo a cirrose alcoólica responsável por cerca de 40% das mortes por cirrose. (8)

A ingestão de bebidas alcoólicas é um hábito enraizado na nossa cultura, sendo o álcool a droga de abuso mais frequente em Portugal (9).

Em 2002, cada português ingeriu em média 9,8 litros de álcool puro. (10) Podemos, contudo, verificar que a tendência tem sido para a redução do consumo, pois esta era em média de 11,3 litros em 1997 (11) e de 10,8 litros em 2000. (12)

Numa análise retrospectiva efectuada num serviço de Medicina Interna

Durante 12 anos, verificou-se que, em 7,8% dos internamentos, os diagnósticos principais e/ou secundários são relacionados com o álcool. (13)

Apesar da relação entre a ingestão de álcool e a doença hepática ser conhecida há mais de 200 anos, o facto é que apenas 10 a 15% dos alcoólicos desenvolvem cirrose hepática. (14)

A relação entre consumos elevados (160 gramas/dia) e prolongados (8 anos) de álcool e cirrose hepática foi já bem documentada (15), mas a verdade é que existem dados que mostram um aumento do risco relativo de cirrose hepática desde valores tão baixos como 10 gramas/dia nas mulheres e 20 gramas/dia nos homens. (16)

Dados disponíveis de 2001 referem um risco aumentado de cirrose hepática a partir de 30 gramas de álcool/dia ou um consumo total durante a vida de 100 Kg de álcool. (17)

O padrão de ingestão alcoólica é relevante, a ingestão diária e continuada parece ser mais deletéria do que consumo intermitente. (14)

O consumo é maior nos países produtores, como é o caso de Portugal. (9) O consumo em Portugal é problemático mas com novas nuances: início do consumo em idades muito precoces (média em Portugal por volta dos 13 anos, com risco próximo de dependência futura de 50%), feminização do alcoolismo (no Reino Unido nos últimos 30 anos a mortalidade por cirrose alcoólica na mulher jovem aumentou 1000%. (18) Estima-se que a percentagem de raparigas que bebem bebidas destiladas é idêntica a dos rapazes. (18)

IV 2.2 - IDADE

A maior prevalência de consumos agudos de álcool nos E.U.A. é observado em adultos jovens com idades entre 18 e 25. (19) (20). O alcoolismo também é comum nos idosos, (21) mas as pessoas com idade média (30 a 64 anos) estão em maior risco de desenvolver doença hepática alcoólica (22). Entre os indivíduos com 45 a 65 anos de idade, a cirrose é a terceira causa mais comum de morte, após as cardiopatias e as neoplasias, nos EUA (22).

Os idosos estão particularmente em risco aumentado de interações fármaco-álcool, em parte relacionada com o número de medicamentos que muitas vezes tomam (19). O consumo de álcool entre os jovens é um problema particular, uma vez que a experimentação com álcool começa muitas vezes no meio escolar. As pessoas que começam a beber na infância, têm quatro vezes mais probabilidades de desenvolver alcoolismo do que aqueles que começam aos 21 anos. (23)

IV 2.3 - SEXO

As mulheres são mais susceptíveis a lesão hepática alcoólica quando comparadas aos homens. (24) (25) (27) Elas desenvolvem uma hepatopatia em fase avançada com ingestão alcoólica substancialmente menor (26) (6) aproximadamente 40gr.

Os indivíduos do sexo masculino que desenvolvem quadros avançados de lesão hepática, exibem um padrão de consumo alcoólico caracterizado tipicamente pela ingestão diária de 80g ou mais de etanol, durante 10 ou mais anos. (6)

As mulheres são mais susceptíveis de negar que têm um problema e minimizam os problemas associados ao alcoolismo, o que as leva concomitantemente a elevadas taxas de transtornos alimentares, pânico, stress pós-traumático e síndrome depressivo. (28) (29) As diferenças que dependem do sexo resultam de efeitos pouco compreendidos do estrogénio e do metabolismo do álcool (26)

Segundo Day CP, a mulher desenvolve formas mais severas e mais precoces de DHA, relativamente ao homem com consumos diários menores, devido, em parte, ao seu menor volume de distribuição do álcool, mas também potencialmente a um aumento da permeabilidade do intestino para endotoxinas. (30)

Na realidade ainda é controversa a razão desta maior susceptibilidade do sexo feminino: diferenças na composição do organismo? (31) (32) Menor peso corporal? (31), (32) Maior propensão para mecanismos de auto-imunidade na mulher? Diferenças no sexo relativamente ao metabolismo do álcool? (30) Influência dos factores hormonais pouco conhecidos, relacionados com a menopausa e o ciclo menstrual? Menor produção de desidrogenase alcoólica na mucosa gástrica da mulher? (25), (33)

Sauders JB et al e Loft S et al, concluíram através do seu estudo, que as diferenças no tamanho corporal e na sua composição, são em parte responsáveis pela maior

susceptibilidade do sexo feminino a desenvolver doença hepática alcoólica. (31), (32)

De acordo com Moreno A et al, Baraona E et al Freeza et al, a maior susceptibilidade do sexo feminino deve-se principalmente à reduzida actividade da ADH gástrica, o que leva a uma diminuição do metabolismo gástrico do etanol. (25) (33) (35)

Podem ser também factores genéticos os responsáveis pela maior susceptibilidade das mulheres aos efeitos agressivos do álcool no fígado. (34)

Segundo Gavalier et al, o motivo porque isso ocorre é incerto, mas pode em parte estar relacionado a maiores níveis circulantes de etanol por quilograma de peso corporal, após a ingestão. (24)

Segundo Thuluvath et al, outros factores, como a infecção por *Helicobacter Pylori* e gastrite, também podem reduzir a actividade da ADH gástrica, mas como promovem o desenvolvimento da doença hepática alcoólica não é conhecido. (74)

De acordo com Baraona et al, Sptizer JA et al Thurman RG e tal, outros factores de risco para o desenvolvimento da doença hepática em mulheres parecem incluir ainda o aumento da endotoxémia que leva a activação das células de Kupffer, peroxidação lipídica, activação do factor de transcrição critica NF- kappaB, e níveis de RNAm quimocina (monocyte chemotactic protein-1). (25), (36), (37)

IV 2.4 - RAÇA ↵

Os homens hispânicos demonstram uma taxa de morte ajustada à idade muito mais alta nos EUA devido a cirrose alcoólica que os brancos não hispânicos e negros. (26)

Segundo Enomoto e al, os asiáticos podem ser protegidos da doença hepática alcoólica, devido à sua relativa deficiência da isoenzima ALDH2 que resulta na acumulação de acetaldeído o que cria uma reacção de rubor em 75% dos asiáticos que leva a aversão de ingestão alcoólica. (38) Esta reacção é semelhante a resposta à ingestão de álcool em doentes que tomam disulfiram (Antabuse).

De acordo com Thomasson et al, a taxa de alcoolismo entre os indivíduos Chineses com este genótipo é muito inferior comparado com outros indivíduos Chineses; no entanto, uma significativa redução no risco genético de alcoolismo nessas subpopulações não pode ser excluída (39).

IV 3 – FACTORES DE RISCO

É conhecida desde há séculos a associação entre o consumo excessivo de álcool e o desenvolvimento de doença hepática alcoólica. (6)

Factores genéticos, sociais e psicológicos é provável que desempenhem um papel potencial e cumulativo. (6)

Também é ainda desconhecido o motivo porque só 10- 15% dos alcoólicos crónicos desenvolvem quadros de cirrose hepática, e porque não se evidencia lesão hepática clinicamente aparente em cerca de 1/3 dos alcoólicos. (6), (14), (30)

A explicação é obscura, mas envolve a interacção de factores facilitadores e co-mórbidos tipo sexo, hereditariedade, imunidade e factores sociais (6), (26)

Uma impressionante variabilidade individual foi observada na quantidade de etanol necessária para induzir doença hepática alcoólica entre aqueles que consomem muito álcool.

Segundo Wilfred de et al e Zakhari et al, embora essa variável de risco não esteja completamente explicada, vários factores de risco têm sido identificados, incluindo a quantidade e duração de álcool ingerido, a coexistência de hepatites virais e os factores genéticos (40), (41)

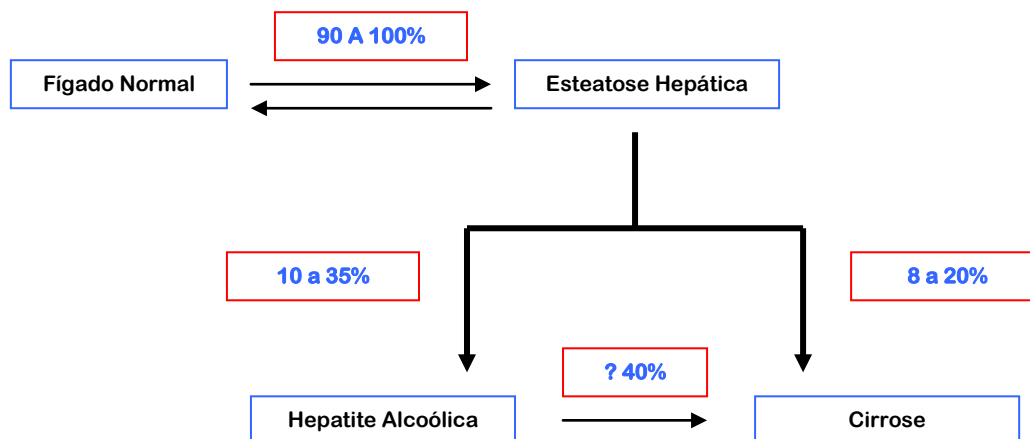


Figura nº 2 – Progressão na doença Hepática Alcoólica - Fonte: McCullough, AJ, et al, Am J Gastroenterol 1998; 93:2023.

IV 3.1 QUANTIDADE E DURAÇÃO DE ÁLCOOL INGERIDO

A ingestão de álcool é claramente o principal determinante da doença hepática alcoólica. (6) Existe uma correlação significativa entre o consumo per capita e a prevalência da cirrose hepática. (6)

Praticamente todos os estudos epidemiológicos têm definido uma dose limiar de álcool necessária. Os dados mais amplamente citados para o desenvolvimento de cirrose referem a exigência de consumo de 80g de etanol por dia durante 10 a 20 anos, o que corresponde aproximadamente a 1 litro de vinho, 8 cervejas de tamanho padrão ou meio litro de licor forte por dia (15).

O risco é baseado na quantidade de etanol absoluto, assim os alcoólicos que preferem um tipo de bebida alcoólica (como vinho) não estão protegidos. Por outro lado,

aqueles que bebem vinho preferencialmente podem consumir uma menor quantidade de álcool absoluto e, assim, serem menos susceptíveis a desenvolver cirrose hepática (15)

Estes dados também sugerem que, em pacientes que consomem até 230g de etanol por dia, durante pelo menos 20 anos, pelo menos 80% terão moderada ou severa esteatose hepática e 50% terão cirrose ou lesões “pré-cirrose” (15).

Por outro lado, metade dos pacientes ingerindo uma notável quantidade de álcool não irá desenvolver doença hepática grave. Assim outros factores vão acelerar ou reduzir o risco em consumidores de grandes quantidades de álcool. (15)

Dados epidemiológicos evidenciaram uma marcada diminuição da prevalência da DHA nos períodos de racionamento (guerra) , de proibição no consumo de alcóol e de aumento do seu custo (6).

O limiar para desenvolver hepatopatia alcoólica nos homens é representado por uma ingestão de > 60 a 80g/dia de álcool durante 10 anos, enquanto as mulheres correm maior risco de vir a desenvolver graus semelhantes de lesão hepática ao consumirem 20 a 40 g/dia.(26) A ingestão de 160g/dia está associada a um risco 25 vezes maior de vir a desenvolver cirrose alcoólica. (26)

Apenas 15% dos alcoólicos desenvolvem hepatopatia alcoólica. (6) (14) (30).

IV 3.2 – INFECÇÃO COEXISTENTE DE INFECÇÃO POR VÍRUS HEPATITE B E C

Existe uma forte associação entre a doença hepática alcoólica e a hepatite por vírus C . Ao contrário da infecção por vírus B, a infecção por VHC parece estar envolvida no desenvolvimento de DHA avançada. (42)

A prevalência de VHC em doentes com DHA é de 25-65% pelo método ELISA , de 14-79% pelos ensaios imunoblot, e de 10-40% utilizando a detecção do ARN-VHC. (42) Comparando os doentes com DHA sem infecção por VHC, com os doentes DHA infectados, verifica-se que esta associação surge em idades mais jovens, os doentes apresentam quadros histológicos mais severos, desenvolvem a doença em fase mais precoce, apresentam uma sobrevida mais reduzida e esta associação é o factor de maior risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma. (26), (42)

A infecção crónica pela hepatite C (HCV) é uma importante co-morbidade na progressão da hepatopatia alcoólica para a cirrose nos alcoólicos crónicos e excessivos. Mesmo uma ingestão moderada de álcool de 25-50g/dia eleva o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular nos indivíduos HCV- infectados (26). Uma ingestão de álcool > 50g/dia pelos pacientes infectados com HCV reduz a eficácia da terapêutica anti-retroviral baseada no interferão. (26)

A prevalência de inaparente ou não suspeita infecção pelo VHB activa na doença hepática alcoólica, é muito inferior a VHC.

Zignego et al, realizaram um estudo com 110 alcoólicos activos, no qual encontraram VHB-DNA em só 3 doentes (3%) contra quase 30% de prevalência do VHC-RNA (43). No entanto, quase 30% tinham evidência de infecção passada pelo VHB. Por conseguinte, parece provável que a maior importância do VHC na doença hepática alcoólica é a sua elevada taxa de cronicidade.

Contudo, a ingestão crónica de etanol pode alterar a resposta imune celular à infecção pelo VHB e predispõe pacientes infectados a infecção persistente. (44)

Semelhante ao caso da infecção pelo VHC, pode haver mais do que efeito aditivo da infecção pelo VHB e ingestão de álcool sobre o risco de carcinoma hepatocelular (45),(46)

De acordo com o estudo caso-controle de Ikeda et al, o risco relativo de HBsAg positivo em pacientes com carcinoma hepatocelular foi de 11,4 %, em comparação com controles, enquanto que o risco relativo de HBsAg concomitante a ingestão de álcool foi 64,7 %. (46)

IV 3.3 – FACTORES GENÉTICOS

Vários factores genéticos que podem aumentar o risco de doença hepática alcoólica foram identificados. Estes incluem o sexo feminino, polimorfismos no metabolismo do álcool baseados na etnia, fenótipo antigénio de histocompatibilidade e susceptibilidade herdada ao alcoolismo. (47), (48)

Polimorfismos genéticos nos sistemas metabolizadores do álcool como CYP2E1 e ADHs têm sido postulados como tendo um papel no desenvolvimento da doença hepática alcoólica. (25) (33) (42) (49)

De acordo com o estudo de Cichoż- Lach H et al, o genótipo CYP2E1 e os alelos c1 e c2 ocorreram mais frequentemente em doentes com cirrose alcoólica do que no grupo controlo, o que concluíram que podem constituir um factor de risco da cirrose hepática alcoólica. (49)

Nenhum destes polimorfismos, contudo, explicam adequadamente as respostas patológicas diversas observadas entre doentes com doença hepática alcoólica

De acordo com Marcos M et al, o alelo 330 T da IL2, está associado a um maior risco de desenvolver cirrose hepática alcoólica e esse facto pode favorecer a produção da doença hepática alcoólica. (50)

A maioria dos estudos neste campo têm sido focados nos principais sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo do álcool: desidrogenase alcoólica (ADH), desidrogenase do acetaldeído (ALDH) e citocromo P450. (42) Alguns estudos suportam o incremento na frequência do gene ADH 321 que codifica a isoenzima gama-1ADH em doentes com cirrose alcoólica, anomalia que, combinada com alterações do alelo ALDH 2-2, induziria a diminuição da capacidade de metabolização do acetaldeído (33). Outros trabalhos oriundos do Japão, evidenciam uma maior incidência da ADH 2-1, e maior frequência de ALDH 2-1 em doentes alcoólicos, em comparação com um grupo de controlo.

De acordo com Morgan et al e Doffoel et al, certos fenótipos HLA parecem aumentar o risco de doença hepática alcoólica (51) (52). No entanto, esta informação é rara ou pouco útil na clínica.

De acordo com Pastor IJ et al, o alelo 238 TNFA-A, está associado a um risco maior de desenvolver cirrose hepática alcoólica. Este polimorfismo pode ser considerado como um dos factores genéticos que conferem predisposição a sofrer de cirrose hepática alcoólica na população de Castela e León (48).

Segundo Grove et al, um polimorfismo no promotor do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) na posição 238 foi encontrado como sendo mais comum em pacientes com esteatohepatite alcoólica do que nos controlos (53). De acordo com Wilhelmsen et al, esta associação necessita de nova revisão para excluir potenciais falsas associações que podem surgir num estudo caso- controle (54).

De acordo com o estudo de Nahon et al, a sobrecarga de ferro no fígado e a mutação C282Y do gene HFE estão associadas a maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose hepática alcoólica (55).

IV 3.4 - OBESIDADE

A idade, obesidade e a Diabetes Mellitus, estão associadas ao desenvolvimento de fibrose em doentes com esteatose hepática não alcoólica (NASH), um transtorno que tem semelhanças histológicas com a doença hepática alcoólica. Para avaliar se estes

factores também contribuem para a doença hepática alcoólica, foi realizado um estudo por Raynard et al, envolvendo 268 pacientes alcoólicos que foram negativos para marcadores da hepatite viral e submetidos a uma biopsia hepática (56).

A associação entre fibrose e possíveis preditores foi explorada numa análise multivariada, que incluiu 7 variáveis (idade, sexo, índice de massa corporal, a quantidade de álcool ingerido, a duração de álcool ingerido, o nível de glicemia e coloração de Perls para os depósitos de ferro (56). Preditores independentes de fibrose incluíram o índice de massa corporal, níveis séricos de glicose, e coloração de Perls. Estes dados apoiam a ideia que a doença hepática alcoólica partilha uma patogénese semelhante à NASH e podem ter implicações no tratamento da doença hepática alcoólica.

Num outro estudo realizado por Ruhl et al, observou-se que a elevação das aminotransferases associadas à ingestão de álcool foram mais evidentes nos doentes com excesso de peso ou obesidade (57).

Segundo Anania et al e You et al, o equilíbrio alterado nas adipocinas, com níveis reduzidos de moléculas “protectoras” incluindo a adiponectina, e níveis aumentados de leptina, aumentam a esteatose e a inflamação em doenças hepáticas graves, incluindo a doença hepática alcoólica (58),(59).

Naveau et al, numa análise de regressão logística de 1604 alcoólicos identificou um índice de massa corporal superior a 25 Kg/m² por pelo menos 10 anos como um factor de risco independente de esteatose, hepatite alcoólica e cirrose (60). Esta

conclusão é particularmente intrigante, pois um estudo experimental de Yang et al, demonstrou que ratos geneticamente obesos têm maior risco de lesão hepática endotóxica (61). Desde que foi sugerido que endotoxinas derivadas da flora intestinal podem contribuir para o aumento da inflamação na doença hepática alcoólica, esta última informação pode fornecer um mecanismo potencial para o risco associado à obesidade.

Dois estudos têm relevado particular interesse a respeito ao fígado esteatótico associado a obesidade e doença hepática alcoólica.

Primeiro, de acordo com Pritchard et al, elementos do sistema do complemento podem contribuir para a esteatose hepática (62). Segundo, de acordo com Jeong et al o “sistema caninóide” pode ser um contributo essencial, uma vez que os ratos deficientes nesta via não desenvolvem esteatose hepática em resposta à alimentação por etanol (63). Esta via requer interações parácrinas entre células hepáticas estreladas e hepatócitos.

IV 3.5 - DESNUTRIÇÃO

A lesão decorrente do álcool não depende da desnutrição, porém a obesidade e esteatose hepática devida aos efeitos dos hidratos de carbono sobre o controle transcripcional da síntese e transporte de lipídios podem ser factores proeminentes (64).

A deficiência de vitamina A também tem sido implicada na patofisiologia da doença hepática alcoólica (64), parecendo alterar a morfologia hepática (65).

De acordo com Tatiana Pereira et al, níveis baixos de retinol hepáticos têm sido encontrados em todos os estágios de doença hepática alcoólica (65). A deficiência de vitamina A na doença hepática alcoólica pode resultar da diminuição da sua ingestão ou absorção, na redução da síntese de ácido retinóico ou na diminuição da sua degradação (65). Nos alcoólicos crónicos, o estado nutricional da vitamina A deve ser monitorado, para evitar a sua deficiência e os seus sintomas clínicos, embora a suplementação deva ser feita com cuidado, pois doses comumente usadas podem ser tóxicas para aqueles que consomem etanol (65).

Estudos anteriores sugeriram que a doença hepática alcoólica foi devida, principalmente, a desnutrição, no entanto de acordo com Feinmam et al, é agora evidente a partir de observações tanto de origem animal como humana, que a doença ocorre frequentemente em alcoólicos bem nutridos (66). No entanto, a desnutrição pode piorar a gravidade da doença. Esta observação fornece a justificação para a vigorosa suplementação nutricional como uma terapia para a doença hepática alcoólica (64)

IV 3.6 – EXPOSIÇÃO CONCOMITANTE E HEPATOTOXINAS

Em geral, quaisquer dois agentes hepatotóxicos vão agir sinérgicamente conferindo

maior risco para o desenvolvimento da doença hepática do que apenas um isoladamente.

Exemplos proeminentes em alcoólicos incluem a vitamina A e o acetaminofeno.

Segundo Lee et al, com a administração de acetaminofeno, o grande risco é que a ingestão crónica de etanol pode predispor a uma hepatotoxicidade mesmo em doses terapêuticas de acetaminofeno (67), (68).

IV 3.7 – SOBRECARGA DE FERRO ↵

Irving et al e Hultcrantz et al, demonstraram que a sobrecarga de ferro potencializa o desenvolvimento de doença hepática alcoólica (69), (70). Este efeito pode estar relacionado com a capacidade que o ferro tem de agir como um electrão doador, o que acelera a produção de intermediários reactivos de oxigénio instáveis, levando a um aumento da lesão da membrana.

Segundo Hultcrantz et al, o aumento da formação de radicais livres também pode acelerar a formação de neutrófilos quimioattractivos, que aumentam ainda mais a resposta inflamatória (70). Assim, a suplementação de rotina de muitos alimentos como cereais ao pequeno-almoço com ferro pode inadvertidamente aumentar a prevalência da lesão hepática em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool ou que têm hemocromatose genética.

IV 4 – MORTALIDADE E MORBILIDADE

O consumo excessivo de álcool é a terceira principal causa evitável de morte nos Estados Unidos e foi considerada responsável por cerca de 76.000 mortes e 2,3 milhões de anos de vida produtiva perdidos em 2001 (71).

A doença hepática alcoólica nos E.U.A. é um grande problema de saúde. Constitui a 10ª causa de morte em adultos, sendo responsável por 8% de todas as mortes nos E.U.A. Associada a cirrose, a mortalidade aproxima-se de 60% após 4 anos (26). Esta doença é responsável por mais de 30% dos casos de carcinoma hepatocelular (26), (71).

A sobrevida média é inferior a 2 anos em doentes com indícios de descompensação, em comparação com 10 anos, em pessoas com cirrose hepática compensada (72).

Pacientes que para além de cirrose têm hepatite alcoólica, estima-se uma sobrevida aos 5 anos de 30%, em comparação com 50% naqueles com cirrose inactiva. (72)

A cirrose hepática de etiologia alcoólica é uma das principais causas de morte em homens entre 25-64 anos de idade, nos grandes centros urbanos dos Estados Unidos, Canadá e México.

Em Portugal, em 2001, morreram 1964 pessoas devido a “Doença Crónica do Fígado e Cirrose”, mais do que 1863 vítimas de “Acidentes de Trânsito com Veículos a Motor” (73).

IV 5 - FISIOPATOLOGIA

O álcool é inteiramente absorvido no tubo digestivo, 30% no estômago, 65% no duodeno e apenas 5% no cólon. A ingestão em jejum condiciona uma absorção completa em 15 a 20 minutos, enquanto, se ingerido com alimentos, pode demorar até 3h. (75)

Uma vez absorvido, o álcool tem que ser obrigatoriamente metabolizado. Esta metabolização tem lugar no fígado, em sistemas enzimáticos saturáveis e induzíveis, envolvendo reacções de oxidação. O indivíduo normal tem a capacidade de metabolizar entre 160 a 180 gramas/dia de álcool. Em termos gerais, o álcool é convertido em acetaldeído pela enzima álcool-desidrogenase, e em menor percentagem (10-15%) por um sistema citocromo P450- sistema microssómico de oxidação do etanol (MEOS). O acetaldeído, composto muito tóxico e reactivo, é transformado em acetato pela acetaldéido desidrogenase. (76)

Alguns mecanismos que condicionam a agressão hepática por parte do álcool, são :

IV 5.1 - ACETALDEÍDO ↴

É um composto altamente reactivo e tóxico. Quer na mitocôndria, quer no citoplasma, pode causar desnaturação das proteínas, peroxidação lípidica e alterações da excitose por ligação à tubulina. Reduz o nível de glutatião e aumenta o efeito tóxico de radicais livres, especialmente de radicais 1-hidroxietilo. Interfere com a cadeia de

transporte de electrões, causando alterações estruturais na mitocôndria, e inibe os mecanismos de reparação do ADN. Estimula ainda a síntese de procolagénio I e fibronectina. (77), (78)

IV 5.2 – ALTERAÇÕES NO POTENCIAL REDOX INTRACELULAR ↵

A oxidação de álcool a acetaldeído envolve a redução de NAD a NADH. A metabolização de grandes quantidades de álcool altera a relação NADH/NAD, inibindo a metabolização de ácidos gordos, a síntese de proteínas e aumentando a peroxidação lipídica e formação de radicais livres. (79)

IV 5.3 – MECANISMOS AUTO-IMUNES ↵

Existem evidências de agressão hepática por auto-imunidade na DHA. Identificaram-se anticorpos anti-citocromo P450-2E1, (sistema enzimático microsomal correspondente ao MEOS), em resposta a uma modificação das proteínas deste sistema enzimático por reacção com os radicais livres 1-hidroxietilo, resultantes do metabolismo do acetaldeído. No contexto de um polimorfismo genético envolvido na proliferação dos linfócitos T (CTLA-4), a apresentação do antigénio “self” modificado vai resultar na produção de auto-anticorpos que podem desencadear uma resposta auto-imune contra o tecido hepático. (80)

IV 5.4 – ENDOTOXINAS E CITOCINAS

As endotoxinas bacterianas parecem desempenhar um papel em várias doenças hepáticas, nomeadamente na DHA. O etanol e o seu metabolito acetaldeído parecem causar disfunção das *tight junctions* do epitélio das vilosidades intestinais, permitindo a passagem de macromoléculas como lipopolissacarídeos de bactérias gram negativas que colonizam o intestino. Estas atingem o fígado pela circulação portal e activam uma série de mecanismos imunes. As células de Kupffer são estimuladas por ligação directa ao CD14 e é desencadeada uma resposta imune local com produção de factor de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1, protoglandinas E2 e D, leucotrienos, com recrutamento de polimorfonucleares, aumento de expressão de moléculas de adesão, com aumento do stress oxidativo e consumo de O₂, aumento da expressão de HLA, estimulação de fibroblastos e células de Ito e aumento da deposição de colagénio. (81), (82), (83)

Apesar destes mecanismos estarem relativamente bem esclarecidos, o facto de apenas uma relativamente pequena percentagem de alcoólicos desenvolver doença hepática parece cada vez mais relacionado com factores de susceptibilidade individual, como o sexo e factores genéticos.

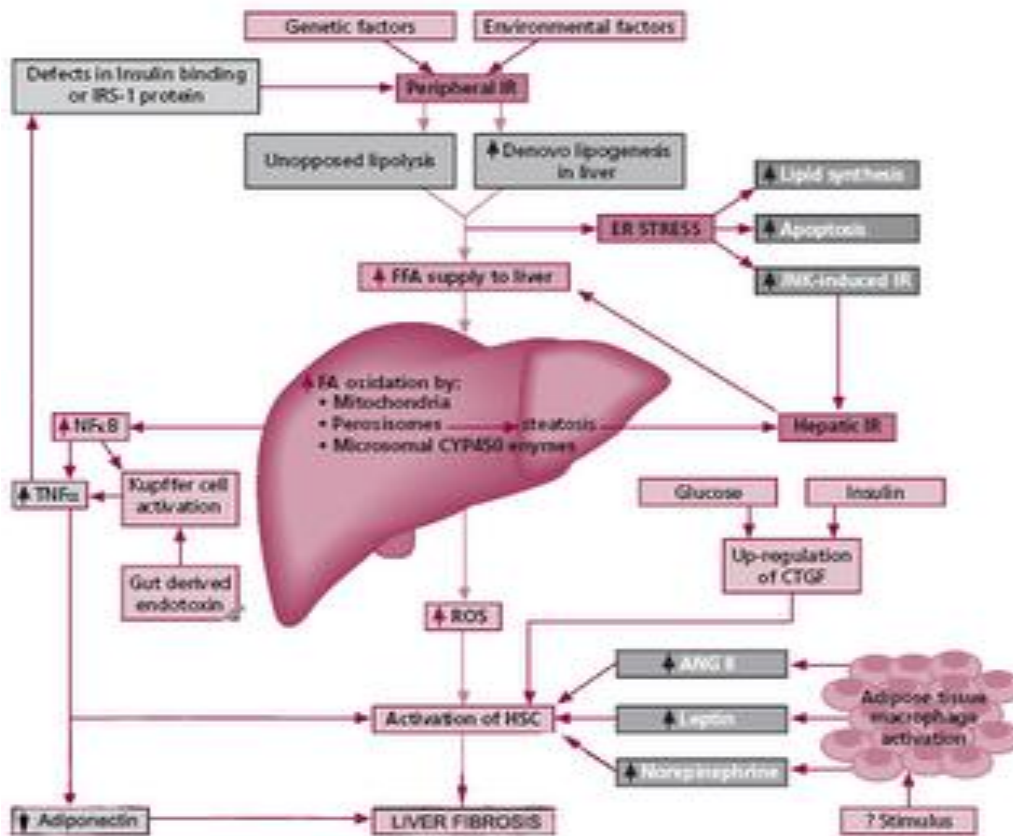


Figura nº 3 - Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica - Fonte: ciencia-atual.blogspot.com

IV 6.1 - SINTOMAS ↩

Os doentes com hepatopatia alcoólica podem apresentar-se com sintomas inespecíficos, constitucionais, tais como: dor imprecisa no quadrante superior direito, febre, náuseas e vômitos, anorexia, astenia, perda de peso, sintomas sugestivos de desnutrição e mal estar geral (84).

Apresentam ainda fragilidade capilar, edema de membros inferiores, diarreia, prurido, aumento do perímetro abdominal, e confusão ou perturbação do sono (possivelmente indicando encefalopatia) (84).

IV 6.2 - SINAIS ↩

Os achados físicos em pacientes com doença hepática alcoólica podem variar de normal a evidências de cirrose hepática ou descompensação. Assim, o exame físico por si só não é suficientemente sensível para a detecção da doença hepática alcoólica, embora os resultados positivos possam ser sugestivos.

O início súbito de qualquer uma dessas complicações pode ser o primeiro evento que leva o paciente a procurar assistência médica. Outros pacientes podem ser identificados numa avaliação de exames laboratoriais de rotina que se revelam anormais (84).

Pacientes com doença hepática alcoólica apresentam muitas vezes disfunções coexistentes em outros órgãos. Como resultado, a história clínica e os exames físicos devem incluir a avaliação para cardiomiopatia, atrofia muscular, neuropatias e disfunção pancreática (103).

Ao **exame objectivo**, o fígado e o baço podem estar aumentados de volume, com a borda do fígado resistente e nodular. A presença de um bordo fino, duro e cortante, sugere a presença de fibrose, importante particularmente quando existe cirrose. Nestas situações o bordo como a superfície são nodulares. Outras alterações frequentes (estigmas de DHC) incluem: icterícia das escleróticas, eritema palmar, telangiectasias, hipertrofia das glândulas parótidas e glândulas lacrimais, baqueteamento digital, unhas brancas ou Muercke's e quebradiças, atrofia muscular ou surgimento de edema e ascite, vasos colaterais periumbilicais provocados pela permeabilização da veia umbilical por hipertensão portal (caput medusa) (84), (85), (86).

Os **homens** podem evidenciar distribuição pilosa do tipo feminino e ginecomastia assim como atrofia testicular, que pode ser consequência de anormalidades hormonais ou de um efeito tóxico directo do álcool sobre os testículos (84).

Nas **mulheres** com cirrose alcoólica em fase avançada, ocorrem habitualmente irregularidades menstruais e algumas delas podem ter amenorreia (84). Com frequência, essas mudanças são reversíveis após o abandono do álcool.

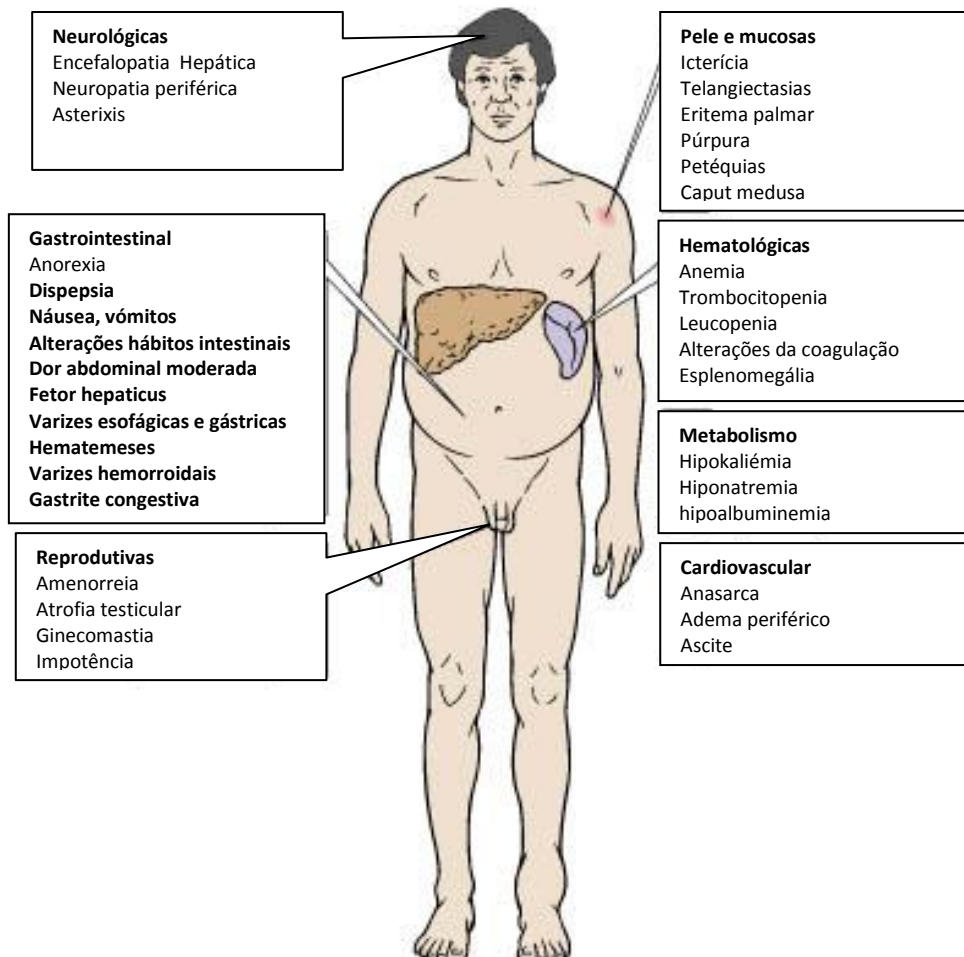


Figura nº 4 - Manifestações clínicas sistémicas da cirrose hepática – fonte: faculty.plattsburgh.edu/.../Chyrrosis.jpg

Especificando alguns deles:

IV 6.2.1 - TELANGIECTASIAS

Telangiectasias são lesões vasculares cutâneas que consistem numa arteríola central rodeada por muitos pequenos vasos. São mais frequentemente encontradas na região superior do tronco, face e membros superiores, ocorrendo exclusivamente no território da veia cava superior (o que permite o diagnóstico diferencial do Síndrome de Rendu Osler) (86).

Embora sua patogénese não esteja entendida completamente, acredita-se que elas são resultado de alterações no metabolismo da hormona sexual (estrogénios).

Um estudo de Pivorino et al, sugeriu que a presença de telangiectasias em homens foi associada a um aumento da razão estradiol / testosterona livre (87).

Telangiectasias adquiridas não são específicas para cirrose, uma vez que também podem ser observadas durante a gravidez e em pacientes com desnutrição grave (86).

Também podem ser observadas em pessoas saudáveis, que normalmente têm menos de três pequenas lesões.

Segundo Zamanan et al, como regra geral, o número e o tamanho das telangiectasias correlacionam-se com a gravidade da doença hepática e os doentes podem estar em risco aumentado de hemorragia por varizes esofágicas. (88)



Figura nº 5 – Talangiectasias - Fonte: www.merk.com

IV 6.2.2 – ERITEMA PALMAR

Consiste na hiperémia das eminências tenar e hipotenar e da polpa dos dedos, contrastando com palidez na região central da palma da mão. Pode ser constitucional ou acompanhar outras patologias, como artrite reumatóide ou tirotoxicose. (86)



Figura nº 6 - Eritema palmar - Fonte: members.xoom.it

IV 6.2.3 – ALTERAÇÕES UNGUEAIS ↴

As **unhas de Muehrcke** são faixas horizontais brancas emparelhadas separadas por cores normais. A patogénese exacta é desconhecida, mas acredita-se que seja causada por hipoalbuminemia. Não são específicos para cirrose, uma vez que também podem ser observadas noutras condições associadas com uma baixa de albumina sérica, como a síndrome nefrótica (89).



Figura nº 7 - Unhas de Muehrcke - Fonte: Baran R, e tal, Differential Diagnosis and Treatment, 1991

As **unhas de Terry** também podem ser observadas em pacientes com cirrose. Os dois terços proximais da unha aparecem de cor brancas contrastando com o terço distal vermelho. Este achado também se pensa ser secundário a hipoalbuminémia (90).



Figura nº 8 - Unhas de Terry - Fonte: Baran R, e tal, Differential Diagnosis and Treatment, 1991

IV 6.2.4 – CONTRACTURA DE DUPUYTREN ↵

Contratura de Dupuytren resulta do espessamento e encurtamento da fáscia palmar, o que provoca deformidades na flexão dos dedos. Patologicamente, é caracterizada por proliferação fibroblástica e deposição de colágeno desordenada com espessamento fascial. A patogênese é desconhecida, mas pode estar relacionado com a formação de radicais livres produzidos pelo metabolismo oxidativo da hipoxantina. (91)



Figura nº 9 – Dupuytren's - Fonte: Sheon, RP, Moskowitz, RW, Goldberg, VM. Soft Tissue Rheumatic Pain: Recognition, Management, Prevention, 3rd ed, Williams & Wilkins, Baltimore 1996.

IV 6.2.5 - GINECOMASTIA ↵

A Ginecomastia é definida como uma proliferação histologicamente benigna do tecido glandular da mama masculina e clinicamente pela presença de uma massa firme estendida concentricamente a partir do mamilo (s).

Até dois terços dos pacientes com cirrose têm ginecomastia. Segundo Van Thiel, et al é possivelmente causada pelo aumento da produção de androstenediona das glândulas supra-renais, reforçada metabolização da androstenediona a estrona, e aumento da conversão de estrona em estradiol. (86)

Os homens também podem desenvolver outras características reflectindo feminização como a perda de pêlos axilares e tórax ou inversão do padrão normal dos pêlos pubianos (86).

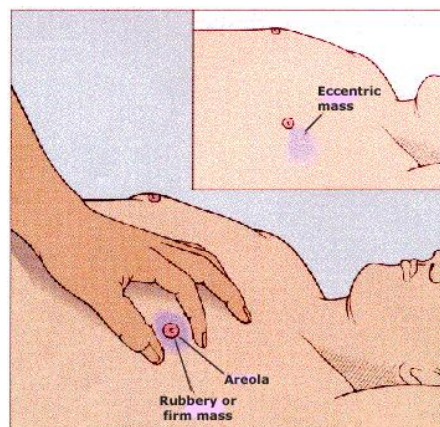


Figura nº 10 – Exame da Ginecomastia - Fonte: Braunstein, GD, Hosp Pract 1993; 28:37.

IV 6.2.6 - HIPOGONADISMO ↴

O Hipogonadismo é manifestado por impotência, infertilidade, perda do impulso sexual e atrofia testicular. É uma característica predominantemente observada em doentes com cirrose alcoólica e hemocromatose. Mais do que um mecanismo parece estar envolvido. Segundo Van Thiel et al, em alguns casos, a lesão gonadal primária

parece ser mais proeminente, como sugerido pelo aumento das concentrações séricas FSH e LH, enquanto que noutros a supressão da função hipófise ou hipotálamo parece ter um papel primordial, tal como sugerido pelas concentrações séricas de LH que não estão elevadas. Os efeitos tóxicos do álcool ou de ferro pode também contribuir para o seu desenvolvimento (92).

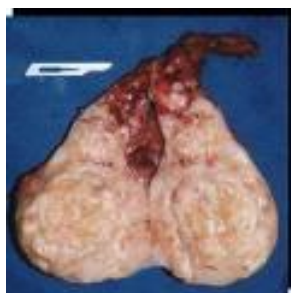


Figura nº 11 - Hipogonadismo - Fonte: www.uftm.edu.br

IV 6.2.7 - HEPATOMEGALIA

Um fígado cirrótico pode estar aumentado, tamanho normal, ou pequeno. Embora a presença de um fígado palpável possa indicar doença hepática, um fígado não-palpável não pode excluí-la. Quando palpável, o fígado cirrótico tem uma consistência firme e nodular.(86)

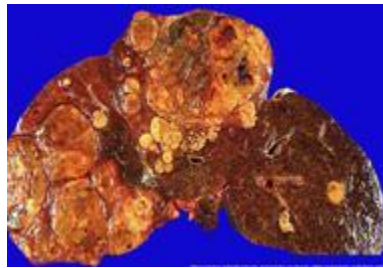


Figura nº 12 - Fígado cirrótico - Fonte: www.alcoologia.net

IV 6.2.8 - ASCITE ↵

Ascite é o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal. A precisão dos achados físicos é variável dependendo em parte da quantidade de fluido presente, da técnica utilizada para examinar o paciente, bem como do cenário clínico (por exemplo, a detecção pode ser mais difícil em pacientes que são obesos). (86)



Figura nº 13 - Ascite - Fonte: www.hepcentro.com.br

IV 6.2.9 – SOPRO DE CRUVEILHIER-BRAUMGARTEN ↵

O sopro de Cruveilhier-Baumgarten é um sopro venoso que pode ser auscultado em pacientes com hipertensão portal. É o resultado de conexões bilaterais entre o sistema porta e a veia umbilical remanescente. É melhor auscultado quando o estetoscópio é colocado sobre o epigástro. O sopro é agravado por manobras que aumentem a pressão intrabdominal, como a manobra de Valsalva e diminuído através da aplicação de pressão na pele acima do umbigo (93).

IV 6.2.10 - ICTERÍCIA ↵

A icterícia é uma coloração amarela da pele e mucosas, que resulta de um aumento da bilirrubina sérica. É geralmente não detectável até a bilirrubina ser maior do que 2 a 3 mg / dL. A hiperbilirrubinemia pode também causar o aparecimento de urina escura ou cor de “vinho do Porto”. (Fezes acólicas ou em massa de vidraceiro).(94)



Figura nº 14 – Icterícia - Fonte: www.hepcentro.com.br

IV 6.2.11 – ASTERIXIS/FLAPPING

É um tremor bilateral mas assincrónico com braços estendidos e dorsiflexão das mãos, observado em pacientes com encefalopatia hepática, que descreve o espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversíveis observadas em pacientes com disfunção hepática. Os Asterixis também podem ser observado em pacientes com insuficiência cardíaca grave e urémia. (94)

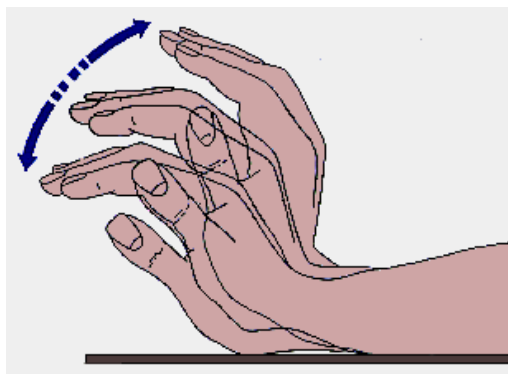


Figura nº 15 - Asterixis/Flapping - Fonte: escuela.med.puc.cl

IV 6.2.12 – HIPERTROFIA DAS GLÂNDULAS PARÓTIDAS

A hipertrofia da Glândula parótida (provavelmente secundária ao alcoolismo, não à cirrose propriamente dita) é geralmente secundária à infiltração de gordura, fibrose e edema, em vez de uma glândula hiperfuncionante.(94)



Fonte: <http://www.scielo.br>

Figura nº 16 - Hipertrofia das glândulas parótidas - Fonte: www.scielo.br

IV 7 - DIAGNÓSTICO

Há recomendações para o diagnóstico da doença hepática alcoólica que foram estabelecidas numa directriz do Colégio Americano de Gastroenterologia e aprovadas pela Associação Americana de Gastroenterologia e pela Associação Americana para o estudo das doenças do fígado. Critérios formais de diagnóstico para doenças relacionadas ao consumo de álcool também foram avançados por outras organizações.

Todos os pacientes devem ser rastreados para a doença hepática alcoólica. Uma história minuciosa do uso de álcool deve ser obtida. O CAGE é um bom método de triagem para o álcool abuso ou dependência.

Um exame físico detalhado deve ser feito, em busca de sinais de doença hepática crónica e estadiamento da sua gravidade

Um perfil bioquímico hepático (incluindo albumina, bilirrubina e transaminases [AST / ALT]. Um hemograma completo e tempo protrombina ou INR deve ser obtido para apoiar uma suspeita clínica de doença hepática alcoólica e avaliar a sua gravidade. No entanto, ambas as anormalidades laboratoriais e achados físicos podem ser mínimos ou ausentes, mesmo em pacientes com a doença hepática alcoólica.

Ao avaliar um paciente de doença hepática alcoólica, o médico deve-se lembrar que o limiar tóxico dose diária de 80 g de álcool não é absoluta. Elevações de ALT sérica podem-se desenvolver em doses muito mais baixas, especialmente em mulheres e doentes com hepatite.

Pode ser necessário realizar uma biópsia hepática em pacientes com suspeita de doença hepática alcoólica quando o diagnóstico é incerto devido a características atípicas ou possível doença concomitante.

Tabela nº 1 - Recomendações para o diagnóstico da doença hepática alcoólica. - Fonte: Am J Gastroenterol 1998; 93:2022

IV 7.1 - ANAMNESE ↵

A história deve incluir questões sobre os factores de risco para doença hepática crónica, incluindo uma história de hepatite, o consumo de álcool, Diabetes Mellitus, uso de drogas ilícitas (por injeção ou por inalação), transfusões, história familiar de doença hepática, viagens, bem como a presença de doenças auto-imunes (incluindo doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide e doença da tiróide) (94).

IV 7.2 – EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO ↵

IV 7.2.1 – EXAMES LABORATORIAIS ↵

Os exames laboratoriais podem estar completamente normais nos pacientes com cirrose inicial compensada. Como alternativa, na hepatopatia avançada existem habitualmente muitas anormalidades. (84)

IV 7.2.1.1 - TRANSAMINASES ↵

A aspartato aminotransferase (AST), a alanino aminotransferase (ALT) e a gama-glutamil transferase (GGT), são frequentemente anormais na doença hepática alcoólica, apesar da persistência de níveis anormais de aminotransferases no soro não indica necessariamente que o doente continua a ingerir álcool (95). O padrão mais comum nos testes de anormalidades bioquímicas do fígado é uma desproporcionada elevação dos níveis séricos de AST (SGOT), comparativamente com a ALT (SGPT). Esta

razão é geralmente superior a 2, um valor que é raramente observado em outras formas de doença hepática. Num estudo mais antigo, mas ainda relevante, de Cohen et al, por exemplo, a média da razão AST/ALT foi 2,85 em doentes com doença hepática alcoólica versus 1,74 naqueles com cirrose pós necrótica (96)

Outro estudo de Williams et al, encontrou uma razão média de 2,6 em pacientes com doença hepática alcoólica versus 0,9 naqueles com esteatose hepática não alcoólica. Um terceiro estudo de Williams et al, registou uma razão inferior a 1,0 em pacientes com hepatite viral crónica (97).

O valor absoluto dos níveis séricos de AST e ALT é geralmente inferior a 500 UI /L (e, normalmente inferior a 300 UI/L). Concentrações mais elevadas devem levantar a suspeita de lesão hepática concomitante devido a hepatite viral ou isquémica ou utilização de acetaminofeno, mesmo em doses terapêuticas (103). De acordo com Uchida et al, a variante incomum, degeneração alcoólica espumosa, que se caracteriza por icterícia e hiperlipidémia, pode elevar a AST tão alta como 730 UI/L com a AST>ALT (98).

De acordo com Diehl et al, a relativamente menor elevação da ALT tem sido atribuída a deficiência de 6-fosfato-piridoxal em alcoólicos, que é um co- factor para a actividade enzimática da ALT (99). Segundo esta hipótese, a alteração na razão reflecte a falta de capacidade de aumentar a ALT, em vez de uma elevação da AST desproporcionada. No entanto, associada uma hepatite isquémica ou hepatotoxicidade por acetaminofeno pode causar uma marcada e desproporcionada elevação da AST e ALT com AST

restante > ALT; esta observação sugere que outros factores além da 6- fosfato-piridoxal também são importantes.

No entanto, as provas hepáticas convencionais podem apresentar-se normais. Se a relação AST/ALT reverte com a abstinência, é mais provável que exista um quadro de esteatose hepática. Se a relação AST/ ALT é inferior a 2, devem-se suspeitar de outras etiologias na hepatite do alcoólico (85).

IV 7.2.2.2 – FOSFATASE ALCALINA ↵

A fosfatase alcalina está normalmente elevada, mas menos de duas a três vezes o limite superior normal. Níveis mais altos podem ser observados em pacientes com colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária (94).

IV 7.2.2.3 – GAMA-GLUTAMINAL TRANSPEPTIDASE ↵

A Gama-glutamil transpeptidase (GGT) correlaciona-se razoavelmente bem com os níveis de fosfatase alcalina na doença hepática. Os níveis de GGT são normalmente muito mais elevados na doença hepática crónica de etiologia alcoólica do que noutras causas. Segundo Goldberg, este pode ser o resultado da estimulação da produção de GGT nos microssomas hepáticos, pelo álcool, ou eliminação de GGT pelos hepatócitos (100).

IV 7.2.2.4 – BILIRRUBINA SÉRICA

Os níveis de bilirrubina podem ser normais na cirrose compensada. No entanto, esses níveis aumentam quando a cirrose progride (94).

IV 7.2.2.5 – ALBUMINA SÉRICA

A albumina é sintetizada exclusivamente no fígado. A diminuição dos níveis de albumina assim como a sua produção hepática, intensiva-se com o agravamento da cirrose. Assim, os níveis séricos de albumina podem ser utilizados para o estadiamento cirrose. A hipoalbuminémia não é específica para a doença hepática, uma vez que pode ser observada em muitas outras condições médicas, tais como insuficiência cardíaca congestiva, a síndrome nefrótica, ou desnutrição (94).

IV 7.2.2.6 - IMUNOBLOBINAS

As imunoglobulinas tendem a elevar-se em pacientes com cirrose. Isto pode ser secundário à saída de antígenos bacterianos do sangue venoso portal para longe do tecido linfóide hepático, que induz à produção imunoglobulinas (94).

A hipergamaglobulinémia é comum nos estágios avançados da DHA, com elevação na IgG e na IgA (85).

IV 7.2.2.8 – NÍVEIS SÉRICOS DE SÓDIO ↵

A hiponatremia é comum em pacientes cirróticos com ascite, e está relacionada a uma incapacidade de excretar água livre. Isso resulta principalmente da secreção de elevados níveis de hormona anti-diurética (84), (101).

A hiponatremia torna-se muitas vezes grave quando a cirrose avança para fase final da doença hepática.

IV 7.2.2.8 – ANOMALIAS HEMATOLÓGICAS ↵

Os doentes com cirrose geralmente têm uma variedade de anormalidades hematológicas, incluindo distúrbios de coagulação e diversos graus de citopenia.

Anemia - A anemia é geralmente de origem multifatorial. Pode ser consequência da deficiência em ferro por hemorragia gastrointestinal aguda e crónica, por deficiência de folato, por efeito directo da toxicidade devido ao álcool, por hiperesplenismo, devido a supressão da medula óssea (como na hepatite associada à anemia aplástica), por doença crónica (inflamação), e por hemólise (85), (94).

De acordo com Veyrac et al, uma forma ímpar de anemia hemolítica (com hemácias espiculadas e ancatócitos) denominada *Síndrome de Zieve*, pode preceder episódios de hepatite alcoólica aguda num fígado normal, fibrótico ou cirrótico. Caracteriza-se por

icterícia, hiperlipidemia e normalmente desenvolve-se em jovens e alcoólicos crónicos com fígado gordo aumentado (84) (102).

Segundo Jenny Sauk et al, a **macrocitose** indica doença de longa duração e pode reflectir um mau estado nutricional, deficiência de cobalamina e folato, e toxicidade do álcool e/ou aumento da deposição lipídica na membrana celular vermelha (103)

Trombocitopenia – Pode ser consequência directa do etanol como reflexo da hipertensão portal com hiperesplenismo, que também pode induzir leucopenia. (84)

A esplenomegália pode resultar em sequestro temporário de até 90 por cento da massa de plaquetas circulantes. No entanto, isto raramente resulta em contagem de plaquetas inferior a 50.000 / mL, e, excepto complicada por coagulopatia coexistente, raramente é um problema clínico. A diminuição nos níveis de trombopoietina pode também contribuir para a trombocitopenia (94).

A trombocitopenia primária pode resultar de hipoplasia da medula óssea, que pode ser devida ao uso de álcool e é geralmente breve (103).

Leucopenia e neutropenia - Leucopenia e neutropenia são devido ao hiperesplenismo com marginação (94).

Em 50% dos doentes podemos encontrar **leucocitose**, com valores de 12 000 a 14 000/mm³ , e raramente quadros leucemóides (85). É uma anormalidade frequente e



importante na hepatite alcoólica. Depois que outras causas sejam excluídas, a magnitude da elevação das células brancas sanguíneas correlaciona-se estreitamente com a gravidade da lesão hepática. A infiltração neutrofílica é habitualmente observada na biopsia hepática e estas células podem desempenhar um papel patogénico importante na lesão hepática (103).

Defeitos da coagulação - A maioria das proteínas envolvidas no processo de coagulação é produzida no fígado. Assim, o agravamento da coagulopatia correlaciona-se com a gravidade da disfunção hepática. Para além da deficiência de proteínas coagulantes, os doentes podem desenvolver diferentes graus de DIC, fibrinólise, deficiência de vitamina K, disfibrinogenemia, e trombocitopenia, que podem contribuir para a hemorragia (94).

Tempo de Protrombina - O fígado está envolvido na síntese de muitas proteínas da coagulação necessários para o normal. Assim, o tempo de protrombina reflete o grau de disfunção hepática sintética. O tempo de protrombina aumenta à medida que a capacidade da cirrose hepática sintetizar fatores de coagulação diminui. A hipoprotrombinémia, se presente, é resultante de doença hepática grave ou de deficiência de vitamina K (85).

IV 7.2.2 – OUTROS TESTES DE DIAGNÓSTICO

A capacidade do fígado para o transporte de aniões orgânicos e metabolizar drogas levou ao desenvolvimento de uma variedade de testes para avaliar a sua função. Nada é utilizado rotineiramente na prática clínica (94).

IV 7.2.2.1 – MEDIÇÃO DA “CARBOHYDRATE DEFICIENT TRANSFERRIN (CDT)”

Tem sido proposta para o diagnóstico da doença hepática alcoólica. De acordo com Yersin et al e Anton et al, a sensibilidade e especificidade para ingestão significativa de álcool estão na faixa 60 a 70% e 80 a 90%, respectivamente (95), (104).

Elevações da CDT podem ocorrer na sepsis, anorexia nervosa e doenças das vias aéreas. Menores valores de sensibilidade também têm sido relatados com sobrecarga de ferro. Segundo Schmitt et al, a utilidade do teste da CDT depende do quadro clínico e outros exames bioquímicos (105).

IV 7.2.2.2 – ETHYL GLUCURONIDE (ETG)

Um metabolito directo do etanol, formado pela conjugação do etanol com o ácido glucocurónico, pode ser detectado em vários fluidos corporais, tecidos, cabelos e até 80h após eliminação completa do álcool do organismo. Como resultado, a EtG está

emergindo como um potencial marcador estável do consumo alcoólico. De acordo com a investigação de Zimmer et al, um teste ELISA EtG produziu uma taxa de sensibilidade e especificidade de 92% e 91%, respectivamente (106).

Este teste não é muito utilizada na prática clínica, mas poderia ser útil em circunstâncias especiais (por exemplo, em pacientes que negam o consumo de etanol como parte de avaliação para o transplante do fígado, ou nos casos legais) (103).

Dunn et al, propuseram um modelo preditivo, que pode distinguir esteatohepatite alcoólica de não alcoólica (107). O modelo incorpora o volume corpuscular médio (VCM) e a razão ALT/AST, o índice de massa corporal e o sexo. Estudos adicionais de validação são necessários, para entender melhor as características do teste.

IV 7.2.2.3 – FIBROSCAN: ↵

Durante anos, biópsia hepática tem sido o padrão-ouro para quantificar a fibrose hepática. Actualmente, alternativas não invasivas estão disponíveis para quantificar a fibrose. Elastography Transiente (TE) ou Fibroscan ((R)) quantificam a rigidez do fígado, que é proporcional ao grau de fibrose hepática.

Segundo Carrión JA, a TE é confiável para o diagnóstico de cirrose hepática e fibrose significativa, mas os seus valores podem variar de acordo com as características do paciente e da etiologia da doença. A TE pode evitar a biópsia hepática em 90% dos

pacientes com cirrose e em até 70% das pessoas com fibrose significativa quando combinado com outros métodos não-invasivos. (108)

IV 7.2.3 - IMAGIOLOGIA ↵

Embora os achados radiológicos possam ocasionalmente sugerir a presença de cirrose, não são suficientemente sensíveis ou específicos para utilização como uma modalidade primária de diagnóstico (94). A maior utilidade da radiologia na avaliação do paciente cirrótico está na sua capacidade para detectar as complicações da cirrose hepática, tais como ascite, carcinoma hepatocelular e, hepática ou trombose da veia porta. Em casos raros, achados radiológicos sugerem a etiologia da cirrose (94).

A hipertrofia do caudado descoberto na TC, por exemplo, sugere síndrome de Budd-Chiari. A diminuição da intensidade do sinal na RM, pode indicar sobrecarga de ferro a partir de hemocromatose hereditária (109).

IV 7.2.3.1 – ECOGRAFIA ABDOMINAL ↵

Entre as técnicas de imagem destaca-se, pela acessibilidade e baixo custo, a ecografia abdominal. A sua maior limitação reside na grande dependência da qualidade e experiência do executante e nas dificuldades que podem surgir na avaliação do fígado quando existe ascite. (110)



A ecografia abdominal é o exame inicial de eleição, sendo rotineiramente utilizada durante a avaliação do paciente cirrótico. É não invasiva, bem tolerada, amplamente disponível, e fornece informações valiosas. (94)

Na cirrose avançada, o fígado pode aparecer pequeno e nodular. De acordo com Di Lellio et al, o aumento da nodularidade da superfície e da ecogenicidade traduz-se por áreas irregulares compatíveis com o diagnóstico de cirrose, mas também pode ser observado na esteatose hepática. (111).

Revela normalmente atrofia do lobo direito e hipertrofia dos lobos caudado e esquerdo. Alguns pesquisadores, como Giorgio et al, têm tentado utilizar a razão entre a largura do lobo caudado para a largura do lobo direito como um critério ecográfico para o diagnóstico de cirrose. No entanto, a sensibilidade é pobre (94).

A ecografia, pode ser utilizada como um teste de rastreio de carcinoma hepatocelular e hipertensão portal. O achado de nódulos na ecografia garante uma avaliação mais aprofundada desde nódulos benignos e malignos que podem ter aparência semelhante ecograficamente (94). Segundo Zwiebel et al, os achados de hipertensão portal incluem um aumento do diâmetro da veia porta e presença de veias colaterais (112). Pode também ser útil para detectar esplenomegalia, ascite, e trombose da veia porta. (94) A ecografia também é útil para eliminar a hipótese de obstrução biliar e associada ao Doppler possibilita o estudo da permeabilidade das veias porta e hepáticas e direcção do fluxo portal (85).



Figura nº 17 – Ecografia Abdominal - Fonte: www.hepcentro.com.br

IV 7.2.3.2 – TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA (TC)

A tomografia computadorizada não é utilizada rotineiramente no diagnóstico e avaliação de cirrose. (94) Fornece informação similar à ecografia, mas à custa da exposição a radiação e contraste. Os resultados da TC podem sugerir a presença de cirrose, mas não são diagnósticos. (94)



Figura nº 18 - Tomografia computadorizada abdominal - Fonte: www.hepcentro.com.br

IV 7.2.3.3 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) ↵

O papel da ressonância magnética (RM) no diagnóstico de cirrose é claro. Apesar de muito entusiasmo sobre o potencial de ressonância magnética na avaliação do paciente cirrótico, hoje seu uso é limitado pelo custo, intolerabilidade do paciente, bem como a capacidade de obter informações fornecidas pela RM por outros meios (94)

Ito et al, constataram que a RM pode diagnosticar com precisão a cirrose e classificá-la segundo a gravidade (113). Ito et al concluiu, no seu estudo, que a ressonância magnética, tem uma sensibilidade e especificidade na distinção entre cirrose classe A segundo a classificação de Child-Pugh das outras classes de classificação, de 93 e 82 por cento, respectivamente (114). A ressonância magnética pode também revelar sobrecarga de ferro e fornecer uma estimativa da concentração de ferro hepático, segundo Bonkovsky et al. (115)

De acordo com Finn et al, a **angioressonância** é mais sensível que a ecografia no diagnóstico de complicações da cirrose, tal como a trombose da veia porta (116).

A **venografia hepática** utiliza-se na vigência da síndrome de Budd- Chiari e no estudo da pressão venosa supra-hepática (85).

A fibrose avançada pode ser determinada usando **elastrografia transitória** (94).

Na ressonância magnética, de acordo com Ocazaki et al, características clínicas que são sugestivas de cirrose alcoólica versus cirrose por hepatite viral incluem um maior

índice de volume do lobo caudado, menor tamanho dos nódulos de regeneração do fígado, e mais frequente a visualização da incisura hepática posterior direita. (117)

IV 7.2.3.4 – ESTUDOS NUCLEARES ↩

Testes com Radionuclido podem ser úteis em sugerir o diagnóstico de cirrose hepática, segundo Mc Laren et al (118). O enxofre coloidal ^{99m}Tc é normalmente absorvido por células do sistema reticuloendotelial. Nos pacientes com cirrose, pode haver heterogeneidade na captação do enxofre coloidal ^{99m}Tc no fígado e aumento da absorção pelo baço e medula óssea. A exacta sensibilidade e especificidade destes achados para diagnosticar a cirrose é desconhecida. Dada a ampla utilização das outras modalidades de imagens discutidas anteriormente, este teste é pouco realizado na prática clínica. (94)

Uma ferramenta experimental para o diagnóstico da doença hepática alcoólica é o “hepatic phosphorus ^{31}P magnetic resonance spectroscopy”, que pode calcular o metabolismo hepático energético e o metabolismo da membrana fosfolipídica. Menon et al concluíram com o seu estudo que pacientes com cirrose alcoólica têm razões fosfodiesterase /ATP mais baixos do que pacientes com cirrose por outras causas (119).

IV 7.2.3.5 – BIÓPSIA HEPÁTICA

É difícil prever a presença de cirrose com base em características clínicas e laboratoriais. A documentação da cirrose pode ter implicações prognósticas e terapêuticas. Além disso, alguns achados histológicos, tais como fibrose perivenular, mitocôndria gigante, bem como a presença de gordura macro e microvesicular, podem estar associados a um pior prognóstico em pacientes com esteatose mas que ainda não desenvolveram cirrose (120).

A decisão de realizar uma biópsia, deve ponderar a confiança do diagnóstico clínico, e o papel de que os achados na biópsia são importantes na orientação das decisões terapêuticas. Como regra geral uma biópsia pode ser indicada em: (103)

Qualquer paciente com elevações das aminotransferases no soro que persistem por mais de 6 meses, mesmo quando o paciente está assintomático

Pacientes que têm evidência de insuficiência hepática (por exemplo, tempo de protrombina anormal, hipoalbuminemia), para além de níveis elevados de aminotransferases. Se uma coagulopatia está presente, a biópsia transjugular é geralmente mais segura do que a biópsia percutânea.

Pacientes nos quais o diagnóstico de hepatite alcoólica é incerto baseado em achados clínicos e laboratoriais.

Pacientes que podem ter mais que um tipo de doença hepática (como álcool e hepatite C), em que a biópsia hepática pode ajudar a determinar a contribuição relativa desses factores.

Pacientes nos quais é desejada uma compreensão mais detalhada do prognóstico.

Tabela nº 2 - Indicações da biópsia para hepática - FONTE: Jenny Sauk, MD et al, Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic liver disease, 2009



É o único método de avaliar as lesões histológicas presentes. Tem sobretudo interesse, na prática clínica, como indicador de prognóstico, na medida em que faculta informação sobre a reversibilidade ou irreversibilidade do quadro lesional, como é a esteatose, ou se já existem lesões cuja progressão não é possível evitar, como a fibrose perivenular, a hepatite alcoólica ou a cirrose hepática, mesmo que os doentes façam uma abstenção absoluta e definitiva do álcool (121). Apesar de algumas limitações, quer quanto a execução, pela presença de ascite, anemia, ou alterações da coagulação, é um exame complementar de grande valor, designadamente em doentes em abstinência e em que subsistem alterações laboratoriais ou ecográficas (121). Lesões, como a esteatose, a hepatite alcoólica ou o carcinoma, podem ser focais e não estar presentes no fragmento obtido. Por outro lado, há limitações inerentes ao tamanho do fragmento quando se aplicam critérios estritos para afirmar a presença de pseudolóbulos (121). Enquanto para o diagnóstico das lesões focais o recurso à biopsia dirigida pode constituir a solução, o diagnóstico da cirrose pode não ser possível. Uma outra possibilidade de biopsia hepática é a demonstração de lesões não provocadas pelo álcool e devidas a outras causas que são responsáveis, em alguns estudos, por até 20% da doença hepática observada em consumidores excessivos. (121)

Atendendo a que nenhuma das alterações histológicas permite afirmar a etiologia, na prática clínica a biópsia hepática pode ter pouca importância no diagnóstico e os achados não influenciam a decisão terapêutica fundamental que consiste na abstinência alcoólica. A informação obtida tem sobretudo significado prognóstico

(121). Para isso, reservamos a biópsia hepática para os doentes em que conseguimos uma abstenção duradoura e em que persistem alterações laboratoriais ou na ecografia (121). Pretendemos assim, obter dados mais precisos quanto ao prognóstico individual e excluir a eventual presença de outras etiologias (121).

O padrão de ouro para o diagnóstico de cirrose hepática é um exame de exposição do fígado na autópsia ou após transplante de fígado durante o qual a arquitetura de todo o fígado pode ser apreciada. A sensibilidade de uma biópsia hepática por cirrose está na faixa de 80 a 100 por cento, dependendo do método utilizado, bem como o tamanho eo número de espécimes obtidos (122), (123).

No entanto, a biópsia hepática não é necessária se os dados clínicos, laboratoriais, radiológicos sugerirem fortemente a presença de cirrose. Um exemplo seria um paciente com ascite e coagulopatia grave (94).

Além de demonstrar que a cirrose está presente, uma biópsia hepática, por vezes pode sugerir a causa. Isto é especialmente verdade para causas metabólicas da cirrose, como a hemocromatose hereditária, NASH, a doença de Wilson, e deficiência de alfa-1 antitripsina (94).

IV 8 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Apesar do diagnóstico clínico da doença hepática alcoólica ser normalmente muito simples, a semelhança dos achados clínicos e histológicos com outras doenças, às vezes causa confusão no diagnóstico. Além disso, ocasionalmente, determinar a razão de um doente estável com DHC bem compensada, ter repentina e inexplicavelmente uma deterioração do seu estado, pode ser difícil.

As condições que têm achados clínicos e histológicos em comum com a doença hepática alcoólica são: a doença do fígado gordo não alcoólica (NAFLD), hemocromatose hereditária, hepatotoxicidade por amiodarona e o Síndrome de Budd-Chiari.

IV 8.1 – ESTEATO HEPATITE NÃO ALCOÓLICA (NAFLD)

A condição que é mais desafiadora para diferenciar da doença hepática alcoólica é NAFDL. As duas condições são histologicamente indistinguíveis. Como consequência, a diferenciação entre doença hepática alcoólica e NAFDL deve ser feita por razões clínicas. A evidência mais forte no suporte do diagnóstico de NAFDL em vez de doença hepática alcoólica é a história de ingestão de álcool diária inferior a 20g. Quando a ingestão de álcool pelo paciente é questionável, diferenciar as duas condições pode ser difícil, se não impossível. De acordo com Marchesini et al e Falck-Ytter et al,

doentes com NAFDL são mais susceptíveis que os pacientes com doença hepática alcoólica, a serem mulheres assintomáticas que têm resistência a insulina periférica, obesidade, hipertensão e dislipidémias.(124), (125) Também são mais susceptíveis a terem resultados normais nos testes bioquímicos do fígado e razão AST/ALT no soro inferior a 1, comparada com uma razão AST/ALT no soro superior a 2 na maioria dos doentes com doença hepática alcoólica. Doentes com NAFDL e cirrose, contudo, frequentemente têm uma razão AST/ALT no soro superior a 1. O nível de CDT no soro pode ser útil para distinguir bebedores pesados de doentes abstinentes com NAFDL, contudo, a eficácia do teste para detectar moderadas mas níveis clinicamente significativos de ingestão de álcool é menos clara. (125) (126)

IV 8.2 – HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA ↵

Na ocasião, pode ser difícil distinguir doentes com doença hepática alcoólica e sobrecarga de ferro secundária, de pacientes com doença hepática causada por hemocromatose hereditária, particularmente os com cirrose descompensada. De acordo com Cotler SG et al, doentes com doença do fígado em estágio terminal por cirrose alcoólica podem ter ferro e ferritina elevados no soro e aumentados os níveis de ferro hepáticos sugestivos de Hemocromatose Hereditária (127). De facto, mais de 20% dos doentes com cirrose alcoólica em estágio final tem siderose hepática clinicamente importante, segundo Deugnier et al. (128)

Para complicar ainda mais, segundo Fletcher LM et al, 15-40% dos doentes com hemocromatose hereditária consomem mais de 80g de álcool por dia. (129)

Os achados clínicos em comum entre a hemocromatose hereditária e doença hepática alcoólica incluem: hepatomegália, atrofia testicular, cardiomiopatia e intolerância a glicose. Os testes para mutações no gene da hemocromatose hereditária, HFE, são o melhor método para diferenciar as duas condições entre os Caucasianos. Poucos pacientes com cirrose alcoólica e sobrecarga de ferro são homozigóticos para C282Y ou heterozigóticos para C282Y e genes H63D HFE, considerando que alguns têm índices de ferro hepáticos maiores que 1,9, sugestivo de hemocromatose hereditária (127), (130).

IV 8.3 – HEPATOTOXIDADE POR AMIODARONA

Muito menos comum e menos difícil que a NAFDL de distinguir de doença hepática alcoólica é a hepatotoxicidade da amiodarona. De acordo com Ishak KG et al e Simon JB et al, embora os achados hepáticos histológicos dessa condição possam ser indistinguíveis dos de hepatite alcoólica com ou sem cirrose, a clínica normalmente distingue hepatotoxicidade por amiodarona de doença hepática alcoólica. (131) (132).

IV 8.4 – SÍNDROME DE BUDD-CHIARI ↵

Segundo Jansen HL. et al, doentes ocasionais com doença hepática alcoólica grave podem ser diagnosticados como tendo síndrome de Budd-Chiari agudo na base de uma deteriorização clínica rápida, hepatomegália marcada, hipertrofia do lobo caudado e falha a visualizar as veias hepáticas pela ecografia Doppler. (133)

A avaliação cuidada desses pacientes normalmente revela achados bioquímicos e clínicos típicos de hepatite alcoólica grave. Veias hepáticas patentes normalmente podem ser demonstradas por venografia. A biópsia hepática é particularmente útil na distinção dos achados típicos histológicos da doença hepática alcoólica dos achados do Síndrome de Budd-Chiari. A falha no reconhecimento da hepatite alcoólica como causa subjacente da doença hepática antes da anticoagulação ou cirúrgica shunt portacaval, pode resultar em taxas altas de mortalidade (133)

IV 9 - COMPLICAÇÕES

Os doentes com cirrose são sensíveis a uma variedade de complicações e a sua expectativa de vida é significativamente reduzida. Quando um doente desenvolve complicações é porque a cirrose está descompensada. A alta morbilidade e mortalidade da cirrose é secundária a essas complicações. A qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes pode ser melhorada através da prevenção e do tratamento dessas complicações (134).

A evolução clínica dos pacientes com cirrose avançada costuma ser complicada por inúmeras sequelas importantes que podem ocorrer independentemente da causa subjacente da doença hepática. Elas incluem a hipertensão portal e suas consequências de hemorragia por varizes gastro esofágicas, esplenomegália, ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea (PBE), síndrome hepato renal e carcinoma hepatocelular (135).

IV 9.1 - ICTERÍCIA

A icterícia devida a cirrose hepática é sempre sinal de grave insuficiência hepática. A hiperbilirrubinémia é habitualmente mista (conjugada e não conjugada), e deve-se, essencialmente, a uma dificuldade de excreção (136)

IV 9.2 - ASCITE

É o acúmulo de fluidos no interior da cavidade peritoneal. É a complicação mais comum da cirrose. O primeiro passo que leva a retenção de líquidos e posteriormente ascite em pacientes com cirrose hepática é o desenvolvimento de hipertensão portal. Os pacientes sem hipertensão portal não desenvolvem ascite ou edema. Aqueles com ascite têm anormalidades circulatórias, vasculares, funcionais e bioquímicas graves que contribuem para a patogénese da retenção de líquidos.

Segundo Gines et al, quase 60% de todos os pacientes com cirrose compensada desenvolverá ascite em 10 anos (137). De acordo com D'Amico e tal, os 2 anos de sobrevivência dos pacientes com ascite é de aproximadamente 50%. (138)

A vasodilatação sistémica existente no cirrótico, com a conseqüente diminuição do volume plasmático eficaz, determina activação dos sistemas endógenos que levam à retenção de sódio e água. Esta situação, associada à hipoalbuminémia (que provoca diminuição da pressão oncótica) e à hipertensão portal (HTP), levam ao estabelecimento da ascite. A ascite da HTP caracteriza-se por um gradiente (diferença) sero-ascítico de albumina $\geq 1,1$ g/dL. (136)



Figura nº 19 - Patogénese da ascite na cirrose. HTP (hipertensão portal) - Fonte: Sleisenger & Fordtrans's, 2006.

A terapêutica da ascite no cirrótico começa pela tentativa de melhorar a doença hepática, sendo obrigatória a suspensão total e definitiva do álcool e a melhoria do estado nutricional. O uso de AINEs deve ser limitado, pois agravam a retenção de água e sódio, através da inibição da síntese das prostaglandinas renais.

A terapêutica baseia-se na dieta com restrição salina e nos diuréticos, estabelecendo um balanço negativo de sódio e, conseqüentemente, de água (136). A dieta deve merecer atenção cuidada, de modo a restringir o aporte de sódio, mas mantendo o

aporte nutritivo, reservando a restrição proteica para os doentes com EPS (136). Uma dieta com 1 grama de sódio diário (2g de cloreto de sódio) equivale a 44 mEq de sódio. Para negativar o balanço diário de sódio, as perdas globais terão que ser superiores a esse valor. Considerando que as perdas extra-renais são de, aproximadamente, 10 mEq, a natriúria teria que ser superior a 34 mEq, o que normalmente não se verifica no doente cirrótico, justificando então a terapêutica diurética (136). A espiranolactona deverá ser a primeira escolha, pelo hiperaldesteronismo secundário existente nestes doentes. Deve ser iniciada com 100 mg/dia, podendo ser associada a 40 mg/dia de furosemida na fase inicial, devido ao seu início tardio de ação. A eficácia da terapêutica será controlada pela perda de peso, que não deverá ultrapassar os 500g/dia nos doentes sem edemas periféricos (valor correspondente à máxima capacidade de reabsorção do líquido ascítico). Sendo a concentração de sódio no líquido ascítico igual à do soro, uma eliminação de 500 mL de ascite (correspondendo à redução de 500 g no peso), elimina cerca 70 mEq de sódio (136). Se a resposta não for a adequada, vai-se aumentando progressivamente a dose da espiranolactona para 200, 300 ou 400 mg/dia, e a da furosemida para 80, 120 ou 160 mg/dia. Esta “escala diurética” deve ser lenta, lembrando que a semi-vida da espiranolactona na cirrose hepática pode atingir os 7 a 10 dias. (136) A real necessidade do aumento da dose diurética deve ser confirmada, garantindo a aderência do doente à dieta hipossalina. A dose total de diuréticos é administrada por via oral e em dose única matinal. A administração endovenosa está contra- indicada no cirrótico, pelo risco de diminuição do filtrado glomerular. A vigilância de possíveis efeitos secundários ou complicações



desta terapêutica é obrigatória. A ginecomastia (por vezes dolorosa) da espirolactona e as câibras, são ocorrências benignas, enquanto que a hiponatremia, a azotemia e a EPS podem obrigar à suspensão da terapêutica. A hiponatremia inferior a 120 mg/dl obriga também à restrição hídrica (para diminuir a diluição). (136)

Com dieta e diuréticos consegue-se o controlo da ascite em 90% dos doentes. Os factores que se consideram preditivos de uma boa resposta aos diuréticos, são a ausência de insuficiência renal e a natriúria 10 mEq/dia. Cerca de 10% das situações são refratárias à terapêutica, sendo assim designados os doentes que, ao fim de 6 meses de dose diurética máxima (400 mg de espirolactona e 160 mg de furosemida), não controlam eficazmente a sua ascite (136). Nestes doentes é obrigatória a verificação da correcta da adesão à dieta hipossalina, garantida através de um valor de natriúria baixo. Um valor elevado alerta para a fuga à dieta, justificando assim o insucesso da terapêutica diurética. (136)

Nas verdadeiras situações de ascite refractária aos diuréticos, e nos doentes que não toleram esta terapêutica (natremia <120 mg/dL, creatinina 2 mg/dL, EPS) será necessário recorrer às paracenteses terapêuticas. (136) Mantendo a dieta e os diuréticos na dose que o doente tolera, fazem-se paracenteses de abdominais de 5 a 7 litros, com frequência variável, de modo a visitar a acumulação de ascite de grandes dimensões. As drenagens de maior volume obrigam a prevenir a diminuição do volume plasmática eficaz e a consequente azotemia, através da administração endovenosa de

8 a 10 g de albumina por litro de ascite removida. A paracentese deverá ser a primeira opção terapêutica nas situações de ascite que se apresentem sob tensão. (136)

Em doentes que não toleram paracenteses de grandes volumes, o *shunt* transjugular latero-lateral porto-cava intra-hepático- TIPS, colocado sob anestesia local, é uma alternativa. Permite melhor resposta a terapêutica diurética, embora com inconvenientes do aparecimento de EPS em cerca de 25% dos doentes e da possível oclusão do *shunt*. (136)

O transplante hepático melhora francamente a sobrevida que, na ascite refractária, é de apenas 50% aos 6 meses. Na cirrose alcoólica é uma terapêutica a considerar antes que o estado geral e nutrição do doente se deteriore. Nas doenças metabólicas deve ser proposto logo que surja a ascite. (136)

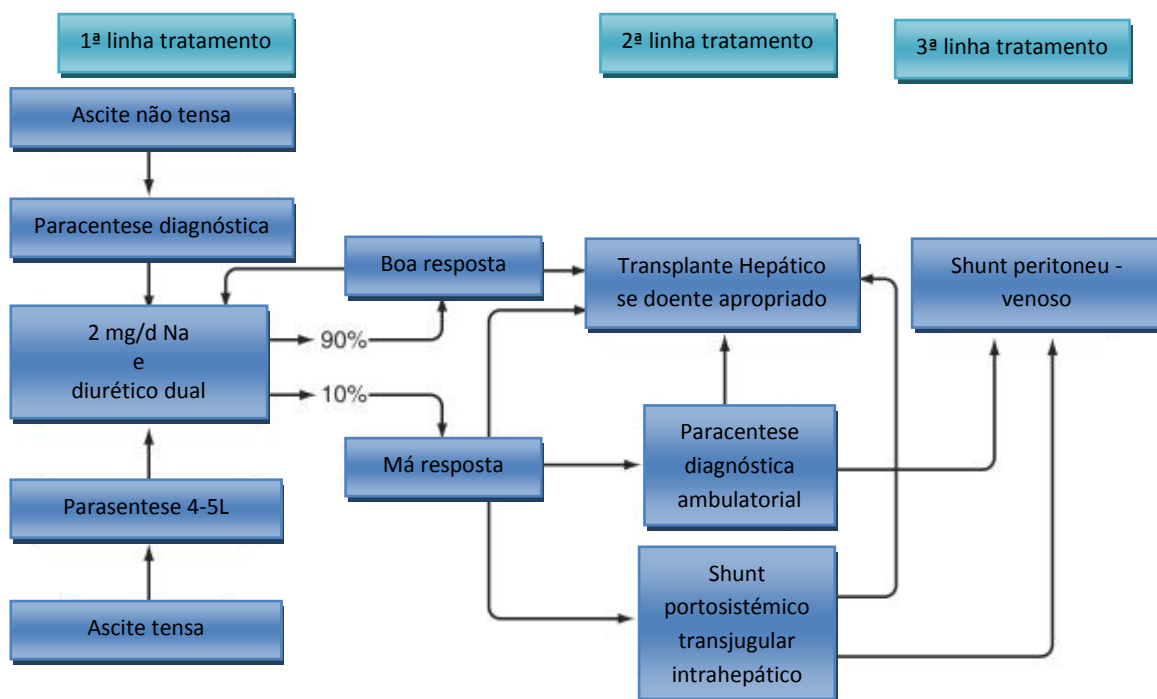


Figura 20 - Algoritmo do tratamento de doentes com ascite por cirrose – Fonte: Sleisenger & Fordtrans's, 2006.

IV 9.3 – PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA (PBE)

Segundo Such e tal, a PBE, é uma infecção do fluido ascítico pré- existente, sem evidência de uma fonte intrabdominal secundária, como uma víscera perfurada (139).

A PBE é quase sempre observada na fase final da doença hepática. Manifestações da PBE incluem febre, dor e hipersensibilidade abdominal e alteração do estado mental (139). Alguns pacientes são assintomáticos e apresentam apenas ligeiras alterações laboratoriais. Os critérios para o diagnóstico de PBE exigem que seja realizada paracentese abdominal e análise do fluido ascítico. Um diagnóstico clínico de PBE sem realizar paracentese não é adequado. O diagnóstico é estabelecido por uma cultura bacteriana positiva no fluido ascítico e/ou elevação da contagem de polimorfonucleares (≥ 250 cel/ mm³). Sem tratamento precoce a mortalidade é alta. Os esforços para prevenir PBE devem ser feitos em pacientes de alto risco. (134)

Apesar de não ser a infecção mais frequente no doente cirrótico, é considerado o seu quadro infeccioso mais característico. Surge em 7 a 30% dos cirróticos internados com ascite, sendo mais frequente nas classes B e C de Child-Pugh. Tem uma taxa de recidiva de 70% ao fim de um ano e uma mortalidade de 30 a 50%. (136)

A infecção do líquido ascítico é proporcionada pela fácil troca de fluidos entre o componente vascular e o peritoneu livre, permitindo a sua colonização durante um episódio de bacteriemia. A inibição do sistema reticulo-endotelial explica a maior incidência de bacteriémias nestes doentes, que podem surgir na sequência de

manobras invasivas (nomeadamente endoscopias), infecções ou, mais frequentemente, resultar da translocação de bactérias do lúmen intestinal. (136)

As alterações da microcirculação verificadas na cirrose traduzem-se, na mucosa intestinal, por alteração da permeabilidade da mesma. Concomitantemente, verificam-se alterações na flora intestinal do cirrótico, que se torna substancialmente mais rica em bacilos Gram negativos. Estão assim criadas as condições para uma fácil translocação bacteriana desde o lúmen intestinal até ao líquido ascítico. Se os mecanismos de defesa da ascite não forem suficientes, resultará uma infecção da mesma. (136)

Esta capacidade de defesa está dependente da concentração de imunoglobulinas, complemento, fibronectina e demais substâncias opsonizadoras, avaliadas pela concentração proteica do líquido ascítico. A probabilidade de infecção numa ascite com < 1g/dl de proteínas é de 15%, sendo apenas 2% quando a concentração proteica é > 1g/dl. (136)

Os agentes microbianos mais implicados neste quadro infeccioso são os Gram negativos, nomeadamente a *Escherichia Coli*. É, normalmente, uma infecção monomicrobiana com poucas colónias. O isolamento de múltiplos microorganismos deve alertar para a possibilidade de uma peritonite secundária. (136)

Num cirrótico com ascite, um quadro de dor abdominal e febre pode sugerir uma PBE. No entanto, é frequente a PBE ocorrer na ausência de sinais e sintomas abdominais

(para além da ascite), traduzindo-se apenas no agravamento clínico da doença hepática pré-existente, nomeadamente com EPS. O diagnóstico definitivo baseia-se numa contagem de polimorfonucleados no líquido ascítico $> 250/\text{mm}^3$. (136)

A terapêutica antibiótica deve ser iniciada precocemente, deve cobrir eficazmente os agentes etiológicos, ter boa difusão no líquido ascítico e não possuir hepato ou nefrotoxicidade. As cefalosporinas de 3ª geração são a escolha mais indicada, nomeadamente a cefotaxima ou o cefotriaxone. (136) Doses, respectivamente, de 2g de 8/8h, ou 2 g/dia, endovenosa, durante 10 dias são a posologia mais usual, mas doses menores e períodos mais curtos (5dias) parecem ser igualmente eficazes. (136)

Se a situação clínica permitir terapêutica por via oral, a escolha deve recair nas novas quinolonas, nomeadamente com 400mg de ofloxacina bdiários. Às 48h de terapêutica deve ser repetida a contagem celular para controlar a evolução da situação. Se esta reavaliação não demonstrar uma queda na contagem dos polimorfonucleares para 25 a 50% do valor inicial, deverá considerar-se falência da terapêutica antibiótica e proceder à sua alteração (segundo TSA ou mudando para um carbopenem).(136)

A alta mortalidade e as frequentes recidivas da PBE justificam uma terapêutica profilática após o primeiro episódio. A antibioterapia recomendada neste caso é com norfloxacin 400 mg diários ou trimetropim-sulfametoxazol 1 comprimido/d, 5 vezes por semana, embora alguns estudos considerem igualmente eficaz uma administração semanal de ciprofloxacina. Será discutível a terapêutica profilática sem episódio anterior de PBE nos doentes com baixos doseamentos de proteínas nos líquidos

ascíticos (1 a 1,5 /dl), nos cirróticos na classe B e C de Child- Pugh em hemorragia digestiva e nos candidatos a transplante hepático. (136)

IV 9.4 – SÍNDROME HEPATO-RENAL (SHR) ↵

Segundo Gines et al e Cardenas et al, refere-se ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda num paciente com doença hepática avançada, devido a cirrose ou menos frequentemente a um tumor metastático ou grave hepatite alcoólica. (140), (141) Em vez de ser uma nova doença, este síndrome geralmente representa o final de uma etapa como consequência de reduções na reperfusão renal induzidas por lesões hepáticas cada vez mais graves. As primeiras reduções nas taxas de filtração glomerular estão mascaradas clinicamente pela diminuição na massa muscular (devido a desnutrição) e elevações minimizadas na produção de ureia sérica e concentração de creatinina sérica. (134)

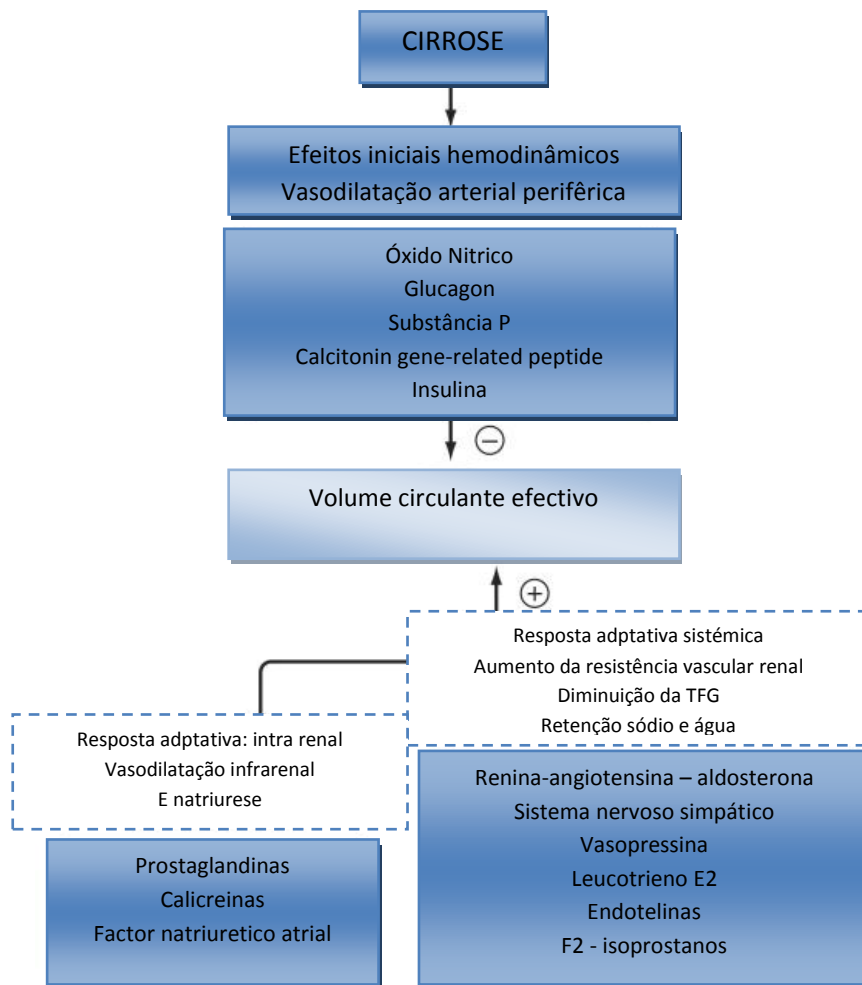


Figura nº 21 – Patogenese do síndrome hepato-renal - Fonte: Sleisenger & Fordtrans's, 2006.

Traduz-se por um quadro clínico de insuficiência renal progressiva com oligúria e um progressivo aumento na concentração plasmática de creatinina, natriúria muito baixa (<10 mEq/dia), rins normais, débito cardíaco aumentado, volume plasmático aumentado, diminuição das resistências vasculares periféricas (resistentes às aminas vasoactivas), e vasoconstrição renal com diminuição do filtrado glomerular.(136) É uma situação extremamente grave, com mortalidade que atinge os 80 a 90% (136). Pode surgir como complicação da terapêutica diurética num cirrótico com ascite. Neste caso

(após exclusão de outras causas de insuficiência renal, nomeadamente a uropatia obstrutiva e a doença parenquimatosa renal), há que fazer o diagnóstico diferencial entre azotémia pré-renal induzida pela depleção de volume e o SHR, já que, no primeiro caso, obteremos uma rápida resposta à reposição da volémia (suspensão dos diuréticos e administração de soro salino). (136)

A terapêutica consiste na suspensão dos diuréticos, no reequilíbrio hidroelectrolítico e na tentativa de melhorar a função hepática. Em doentes com insuficiência hepática aguda ou nos que aguardam transplante, está indicada a hemodiafiltração ou a hemodiálise. (136)

O diagnóstico é de exclusão, e é feito quando outras causas de disfunção renal foram excluídas. Em particular o volume de depleção (como diurese demasiado rápida) pode mimetizar todos os achados do síndrome hepatorenal. O prognóstico é grave a não ser que haja uma melhoria da função hepática. (134)

IV 9.5 – HIDROTÓRAX HEPÁTICO

Designa-se por hidrotórax hepático, o derrame pleural que ocorre num doente cirrótico, sem outra etiologia conhecida (136). Ocorre em cerca de 5% dos cirróticos, geralmente à direita, e é devido à passagem de líquido ascítico do abdómen para o espaço pleural através do diafragma. A ascite pode não ser demonstrável, se a

passagem de líquido através dos defeitos de continuidade do diafragma se faz rapidamente para a cavidade pleural devido à pressão negativa intratorácica. (136)

A terapêutica, visando um balanço negativo de sódio, resolve a maioria das situações. Noutras, os sintomas de dispneia tornam-se incapacitantes, havendo necessidade de efectuar toracocenteses evacuadoras, que devem ser precedidas de drenagem da ascite se esta for volumosa. O TIPS parece ser a melhor abordagem nestes doentes. (136)

IV 9.6 – SENSIBILIDADE A INFEÇÕES ↵

O doente cirrótico tem uma alta incidência de infecções, registadas maioritariamente durante períodos de hospitalização. Em 30 a 50% dos seus internamentos verifica-se uma complicação infecciosa. Por ordem decrescente de frequência surgem infecções urinárias, as peritonites bacterianas espontâneas (PBE), as infecções respiratórias e as bacteriémias. (136)

O sistema reticulo-endotelial localiza-se, preferencialmente no fígado, pelo que a capacidade de controlar as eventuais bacteriémias fica muito reduzida no doente cirrótico. A fragilidade das mucosas existentes nestes doentes e a fuga sanguínea à circulação hepática (através dos shunts porto-sistémicos), são factores que facilitam a translocação e o desenvolvimento bacteriano. (136)

Qualquer manobra invasiva (diagnóstica ou terapêutica), comporta algum risco infeccioso. No cirrótico, pelas razões expostas, este perigo torna-se muito mais real. A agravá-lo surge o elevado número de exames invasivos a que estes doentes são normalmente submetidos, nomeadamente cateterismos venosos ou uretrais, paracenteses, endoscopias, escleroses e eventuais cirurgias. (136)

O quadro infeccioso típico surge apenas em 2/3 dos cirróticos infectados, exigindo uma apurada suspeita clínica nos restantes. A presença de encefalopatia, temperaturas subfebris, hipotensão ou acidose, pode ser a única tradução do quadro infeccioso. (136) As culturas dos líquidos orgânicos tornam-se, então, fundamentais, ate porque 30% dos doentes com cirrose descompensada têm febre (normalmente < 38°C), apenas em relação com a agudização da doença hepática. (136)

A **infecção urinária** é a mais frequente no doente cirrótico. É, obviamente, facilitada pelo cateterismo uretral e mais frequente na mulher. É frequentemente assintomática. Os agentes mais frequentes são os Gram negativos, pelo que a abordagem antibiótica empírica deve ser com uma quinolona. (136)

A **pneumonia** é outra infecção frequente, quer adquirida na comunidade, quer complicando um internamento. No primeiro caso, os organismos implicados poderão ser vários, nomeadamente, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp., ou anaeróbios. A antibioterapia empírica de primeira linha deve associar uma cefalosporina de 3ª geração a um macrólido. (136) Nas infecções intra-hospitalares encontramos os Gram

e o *staphylococci* como mais frequentes, obrigando a uma cefalosporina de 3ª geração (ou outra cobertura semelhante) associada à clindamicina se houver suspeita de aspiração. (136)

As **infecções dos tecidos moles** (linfangite, fleimão), endocardites, empiemas, são outros exemplos infecciosos, que devem ser debridados de forma semelhante à utilizada para a população não-cirrótica. (136)

A **tuberculose** é outro grave problema infeccioso dos cirróticos. Tem uma alta incidência nos alcoólicos, com pior resposta aos antibióticos e mais recidivas. As más condições socioeconómicas, habitacionais e de higiene, não são factores alheios ao processo. Além da tuberculose pulmonar, discute-se a maior incidência da tuberculose peritoneal. (136)

IV 9.7 – SÍNDROME HEPATO-PULMONAR ↪

A SHP é uma complicação vascular da doença hepática, que surge em cerca de 15-30% dos cirróticos. Caracteriza-se por dilatações das arteríolas pulmonares e hipoxémia num doente cirrótico, sem patologia cardíaco-pulmonar que justifique a situação clínica. (136)

Suspeita-se que a alteração do metabolismo hepático de substâncias vasoactivas seja a base etiológica da vasodilatação arteriolar, mecanismo principal desta síndrome. Surge, assim, um shunt fisiológico que altera o quociente ventilação/perfusão ,

principalmente nas bases pulmonares onde a vasodilatação é mais pronunciada. (136)
Numa fase mais tardia, podem surgir verdadeiros shunts arterio-venosos, bem visíveis na angiografia, que acarretam um prognóstico mais sombrio. (136)

Traduz-se, habitualmente, por hipoxémia e alcalose respiratórias, agravadas pelo esforço e pelas posições em que as bases pulmonares são mais perfundidas (de pé ou sentado). Tornam-se, assim, muito sugestivas do SHP as queixas de platipneia (dispneia quando o doente se levanta) e a ortodeóxia (queda de 10% na Pa O₂ na mesma situação). Os achados clínicos de dedos em baqueta de tambor, cianose periférica e angiomas cutâneos são frequentes mas não são exclusivos desta síndrome. (136)

Para o diagnóstico é obrigatória a exclusão de outras causas de hipoxémia, nomeadamente através da realização de exame radiológico ao tórax e testes de função respiratória. (136)

O diagnóstico preciso exige a realização de ecocardiograma com contraste ou cintigrafia com macroagregados de albumina: as macromoléculas injectadas ficam retidas no pulmão em circunstâncias normais, conseguindo atingir a circulação sistémica na presença de vasodilatação arteriolar pulmonar. Em casos graves, com shunts arterio-venosos evidentes, a arteriografia pulmonar é patognomónica. (136)

A avaliação da resposta à inalação de O₂ a 100% permite distinguir os casos ligeiros (apenas um shunt fisiológico), dos que traduzem a existência de shunts arterio-venosos anatómicos, estes exigindo a realização de arteriografia. No primeiro caso, sob

O₂ a 100% verificamos uma absoluta correcção da hipoxémia, enquanto que, na presença de shunts anatómicos se mantem uma Pa O₂ <150 mmHg. (136)

As alternativas terapêuticas são limitadas. A oxigenoterapia oferece melhoria sintomática. O transplante hepático permite reverter o quadro pulmonar nas situações de shunt fisiológico. Na presença de alterações evidentes na arteriografia, a reversibilidade é menos provável, sendo razoável tentar a terapêutica de embolização previamente ao transplante. (136)

A melhoria da hipertensão portal pode, por si só, melhorar o quadro pulmonar. (136)

IV 9.8 – HEMORRAGIA POR VARIZES GASTRO ESOFÁGICAS

Segundo Grace et al, a hemorragia por varizes é a complicação mais temível e devastadora da cirrose hepática, que ocorre em 25 a 40% dos pacientes com cirrose (142). Exige ao doente cirrótico uma capacidade de resposta que ele não possui: a fisiopatologia da hipertensão portal favorece as hemorragias graves, a deficiente hemostase primária e secundária dificulta o rápido domínio da situação, a circulação hiperdinâmica não permite a ideal resposta simpática, e as complicações neurológicas e infecciosas agravam frequentemente a situação. (136)

Segundo Smith et al, antes da utilização generalizada das actuais terapias para a hemorragia aguda por varizes, a taxa de mortalidade de uma única hemorragia por varizes era de 30% e apenas 1/3 dos pacientes sobreviviam por 1 ano. (143)

De acordo com Neves et al e Cales et al, embora tenha melhorado a sobrevivência da hemorragia por varizes com modernas técnicas de controlo (octreotido em perfusão contínua/ sonda de Sengstaken -Blackmore), as taxas de mortalidade continuam elevadas (144), (145).

Com 12 a 25% de hipóteses anuais de ter o primeiro episódio de hemorragia, o cirrótico enfrentará uma taxa de mortalidade de 30 a 50% se tal ocorrer. Após um primeiro episódio, as recidivas tornam-se mais frequentes e a mortalidade aumenta exponencialmente com o previsível agravamento da função hepática. (136)

As causas da hemorragia digestiva nos doentes cirróticos são várias. As lesões pépticas podem existir, a Síndrome de Mallory Weiss é frequente, mas as etiologias mais frequentes são as relacionadas com a hipertensão portal. (136)

Este aumento da pressão no território portal surge como resultado de dois mecanismos principais: o aumento do fluxo portal e uma maior resistência ao mesmo. A marcada resistência ao fluxo portal é, essencialmente, devida a alterações anatómicas no lóbulo hepático e na sua microcirculação, condicionadas pela fibrose e regeneração nodular. (136) O alto fluxo portal é o resultado da circulação hiperdinâmica existente nestes doentes, com vasodilatação e expansão do volume

intravascular. Parece ser condicionado pela acção vasoactiva de vários péptidos, nomeadamente o óxido nítrico. (136)

Quando o fluxo portal suplanta os 12 mm/Hg, surgem os colaterais porto-sistémicos para a descompressão sanguínea desse território. As varizes esofágicas, as varizes gástricas, a gastropatia hipertensiva e as varizes rectais, traduzem alguns destes territórios de escape sanguíneo. (136)

Os cirróticos considerados de alto risco para o primeiro episódio de hemorragia digestiva são os que têm varizes grandes, manchas vermelhas sobre as varizes, ou os que estão nas classes B ou C de *Child-Pugh*. Nestes, é obrigatória a prevenção primária da hemorragia digestiva. (136)

Os exames endoscópicos são os meios complementares a preferir na abordagem da hemorragia digestiva. Possibilitam o diagnóstico etiológico, proporcionam a terapêutica hemostática e esclerosante, e permitem iniciar a prevenção secundária se for esse o caso. (136)

A arteriografia deverá ser considerada nos casos de hemorragia digestiva baixa, não esclarecida por métodos endoscópicos.

A terapêutica inclui medidas de prevenção do primeiro episódio hemorrágico, atitudes perante a hemorragia activa e a prevenção das recidivas. (136)

A prevenção do primeiro episódio hemorrágico deverá ser feita nos doentes com varizes esofágicas, considerados de alto risco. Os β -bloqueantes não selectivos

(propranolol, nadolol), ou o mononitrato de isossorbido (em associação aos primeiros, ou isoladamente se houver contra-indicação para a sua utilização), são as drogas de eleição. (136) Não há indicação para a prevenção primária nos casos de varizes gástricas isoladas ou de gastropatia hipertensiva. (136)

No decurso da hemorragia activa, as medidas iniciais deverão visar a estabilidade hemodinâmica do doente, nomeadamente através da reposição da volémia. Deve ser iniciada precocemente perfusão de somatostatina ou octeótrido, e mantida durante 5 dias. A terapêutica endoscópica deve ser tão precoce quanto a estabilidade hemodinâmica do doente o permita. (136) Pode haver necessidade de entubação endotraqueal para a protecção da via aérea. A terapêutica endoscópica tem várias alternativas, dependendo do tipo de lesão encontrada e da experiência do endoscopista. A esclerose endoscópica, a laqueação das varizes com elásticos e o bicap, são as técnicas mais usadas.(136) No caso de impossibilidade de terapêutica endoscópica, falha desta, ou hemorragia cataclísmica, deverá ser uma sonda de *Sengstaken-Blakemore*. (136).

Os fármacos com capacidades cicatrizantes da mucosa auxiliam a reepitelização, pelo que é aconselhado o uso de inibidores da bomba de protões.(136)

As cirurgias de desvascularização, as técnicas de derivação porto-sistémicas e o transplante hepático, são métodos de segunda linha, com indicações mais precisas. (136)

A prevenção de novos episódios hemorrágicos deve ser feita nos casos de rotura de varizes esofágicas, com programas electivos de esclerose ou laquação das varizes. Deve ser mantida a terapêutica com β -bloqueantes ou nitratos, com intenção de reduzir as recidivas hemorrágicas até à erradicação completa das varizes. (136)

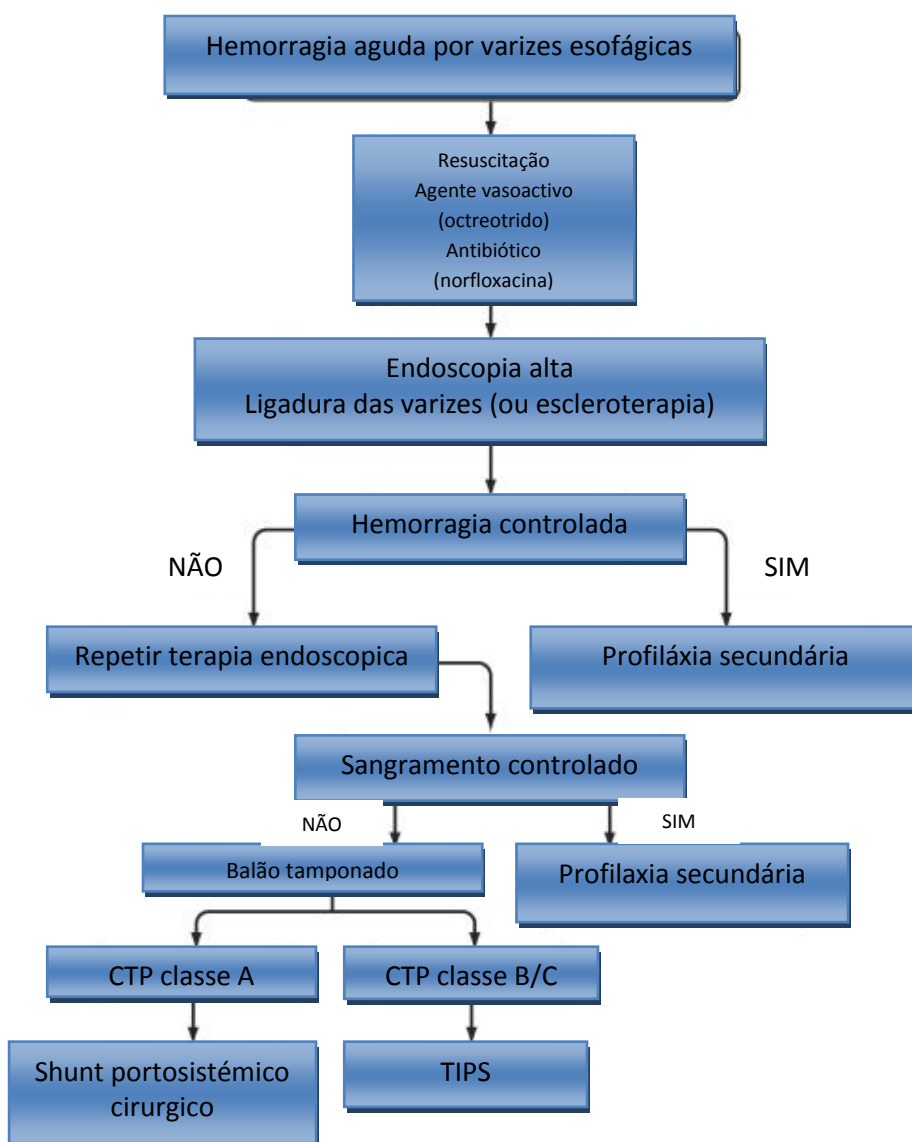


Figura nº 22 - Algoritmo do tratamento para hemorragia por varizes esofágicas. CTP, Child-Turcotte-Pugh; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt. - Fonte: Sleisenger & Fordtrans's, 2006.

IV 9.9 – ENCEFALOPATIA PORTO-SISTÉMICA (EPS)

Descreve o espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversíveis observadas em pacientes com disfunção hepática. Perturbações no padrão de sono diurno (insónia e hiperinsónia) é uma característica precoce que tipicamente precede os sinais neurológicos. As mais avançadas características neurológicas incluem a presença de asterixis, reflexos tendinosos profundos hiperactivos e menos comum postura transitória descerebrada. (134)

É usual uma classificação clínica com 4 graus, sendo por vezes necessário complementá-la com a realização de EEG. (136)

Grau Clínico	Função Intelectual	Função Neuromuscular
Sub-clínica	Exame físico normal, mas alterações no trabalho e direcção	Alt. subtis nos testes psicométricos
Grau I	Déficit de atenção, depressão, irritabilidade ou alt. de personalidade	Tremor, incoordenação
Grau II	Confusão mental, alt. de comportamento, défice de memória e alt. de sono	Flapping, fala arrastada e ataxia
Grau III	Confusão, desorientação, sonolência, amnésia	Reflexos hipoativos, nistagmo, clonia e rigidez muscular
Grau IV	Estupor e coma	Pupilas dilatadas, postura de decerebração, ausência de resposta a estímulos

Tabela nº 3 – Graus clínicos da Encefalopatia Hepática - Fonte: Mário Gentil Quina et al, Gastreenterologia clínica, 2002



Apesar de inspirar inúmeros investigadores, a fisiopatologia da EPS continua por esclarecer. Parece ser multifactorial, baseada em alterações metabólicas complexas: a actuação das bactérias do cólon sobre as proteínas da dieta, resulta na produção de toxinas que são absorvidas pela mucosa. (136) Na presença de insuficiência hepática ou de hipertensão portal (com *shunt* porto-sistémico), a metabolização hepática fica muito reduzida, permitindo a entrada em circulação das referidas toxinas. (136) De todas as hipotéticas substâncias tóxicas, a **amónia** parece deter uma considerável importância como agente etiológico da EPS. (136) Deriva das bactérias intestinais produtoras de urease, sendo convertida em ureia e glutamina no fígado. Nas situações de hipometabolização hepática, a produção de glutamina vai aumentar noutros locais, nomeadamente SNC, onde vai funcionar como um potente, mas falso, neurotransmissor, substituindo os verdadeiros (dopamina e noradrenalina). Permite, ainda, facilitar a passagem da barreira hematoencefálica a várias outras substâncias neuroexcitadoras, como o glutamato, aspartato e os aminoácidos aromáticos (tirosina, triptofano e fenilalanina). (136) O **ácido gama aminobutírico (GABA)** é o mais potente neuroinibidor conhecido. É também produzido pelas bactérias intestinais e ultrapassa facilmente a barreira hematoencefálica, particularmente no doente hepático. Tem ainda a particularidade de ultrapassar o seu receptor cerebral com os barbitúricos e benzodiazepinas, justificando as tentativas terapêuticas para o inibir, usando o flumazenil. As alterações no SNC poderão traduzir uma acção sinérgica desta ou de outras toxinas (mercaptanos, ácidos gordos de cadeia curta, serotonina, manganésio), mais do que a acção isolada de algumas delas. (136)



A EPS, é geralmente, precedida por um fenómeno desencadeante: os diuréticos, os vómitos e as paracenteses intempestivas alteram o equilíbrio hidro-electrolítico e facilitam a translocação mucosa da amónia; a hemorragia gastrointestinal, os excessos alimentares e a obstipação, aumentam o metabolismo dos composto proteicos e nitrogenados no cólon; as infecções também aumentam a produção de amónia através do catabolismo celular; a hipoxia, hipercápnia, barbitúricos, benzodiazepinas, morfina e álcool são depressores das funções cerebrais, podendo também precipitar a EPS.

(136)

Sem uma etiologia e uma fisiopatologia perfeitamente esclarecidas não é possível uma terapêutica eficazmente dirigida. Mas corrigem-se os factores precipitantes, tenta-se melhorar a função hepática e reduzir a actuação das bactérias entéricas sobre as substâncias nitrogenadas. Assim sendo, aconselha-se: suspensão da terapêutica diurética; vigilância e recuperação do equilíbrio hidroelectrolítico; restrição proteica, inicialmente a 20g/dia, aumentando 10g em dias alternados até ao máximo tolerado (cerca de 1g/Kg/dia), mantendo um aporte calórico, idealmente, de 2000Kcalorias; substituição das proteínas de origem animal pelas vegetais (menor teor de amónia, metionina e aminoácidos aromáticos, e maior capacidade pró-cinética); laxantes dissacarídeos , (lactulose ou lactitol), 30 a 90 ml diários, divididos em 3 tomas, ou o suficiente para 2 a 3 dejectões moles diárias (aceleram o trânsito e reduzem a absorção de amónia: o lactitol tem as vantagens do melhor paladar e menor meteorismo); enemas de limpeza como adjuvantes da terapêutica anterior,



particularmente nos casos de hemorragia digestiva; se a situação se mantiver apesar das medidas anteriores, neomicina 4 a 6 g/dia, ou metronidazol 750 a 1500 mg/dia, oral (a neomicina tem cerca de 20% de absorção pelo tubo digestivo, pelo que exige a adaptação a função renal); o uso de antagonistas dopaminérgicos (bromocriptina), de antagonistas das benzodiazepinas (flumazenil) , e de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) não são aconselhados por rotina. (136).

Os doentes com EPS crónica não toleram, geralmente, mais de 40 a 50 g de proteínas/dia, que devem ser sempre preferencialmente de origem vegetal. A terapêutica adjuvante com laxantes deve ser aconselhada para permitir a maior ingestão proteica possível. (136)

1.	<p>Identificar a causa (s) precipitantes:</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="312 412 387 490">a.</td> <td data-bbox="387 412 1329 490">Avaliar o nível de volume, sinais vitais</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 490 387 568">b.</td> <td data-bbox="387 490 1329 568">Avaliar a hemorragia gastrointestinal</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 568 387 647">c.</td> <td data-bbox="387 568 1329 647">Eliminar sedativos, tranquilizantes e fármacos semelhantes.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 647 387 808">d.</td> <td data-bbox="387 647 1329 808">Realizar testes de rastreio por hipóxia, hipoglicémia, anemia, hipocalémia, e outros factores endócrinos ou metabólicos potenciais, e corrigir tal como indicado.</td> </tr> </table>	a.	Avaliar o nível de volume, sinais vitais	b.	Avaliar a hemorragia gastrointestinal	c.	Eliminar sedativos, tranquilizantes e fármacos semelhantes.	d.	Realizar testes de rastreio por hipóxia, hipoglicémia, anemia, hipocalémia, e outros factores endócrinos ou metabólicos potenciais, e corrigir tal como indicado.		
a.	Avaliar o nível de volume, sinais vitais										
b.	Avaliar a hemorragia gastrointestinal										
c.	Eliminar sedativos, tranquilizantes e fármacos semelhantes.										
d.	Realizar testes de rastreio por hipóxia, hipoglicémia, anemia, hipocalémia, e outros factores endócrinos ou metabólicos potenciais, e corrigir tal como indicado.										
2.	<p>Iniciar terapia para reduzir a amónia:</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="312 900 387 1023">a.</td> <td data-bbox="387 900 1329 1023">Lavagem nasogástrica, catárticos, ou enemas podem ser usados para remover a fonte de amónia do cólon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 1023 387 1102">b.</td> <td data-bbox="387 1023 1329 1102">Minimizar ou eliminar as proteínas da dieta.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 1102 387 1225">c.</td> <td data-bbox="387 1102 1329 1225">Iniciar tratamento com lactulose ou lactitol para produzir 2 a 4 evacuações por dia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 1225 387 1348">d.</td> <td data-bbox="387 1225 1329 1348">Considerar dar antibióticos não absorvíveis para reduzir a contagem de bactérias intestinais</td> </tr> <tr> <td data-bbox="312 1348 387 1471">e.</td> <td data-bbox="387 1348 1329 1471">Considerar dar flumazenil e outros receptores antagonistas benzodiazepínicos .</td> </tr> </table>	a.	Lavagem nasogástrica, catárticos, ou enemas podem ser usados para remover a fonte de amónia do cólon	b.	Minimizar ou eliminar as proteínas da dieta.	c.	Iniciar tratamento com lactulose ou lactitol para produzir 2 a 4 evacuações por dia	d.	Considerar dar antibióticos não absorvíveis para reduzir a contagem de bactérias intestinais	e.	Considerar dar flumazenil e outros receptores antagonistas benzodiazepínicos .
a.	Lavagem nasogástrica, catárticos, ou enemas podem ser usados para remover a fonte de amónia do cólon										
b.	Minimizar ou eliminar as proteínas da dieta.										
c.	Iniciar tratamento com lactulose ou lactitol para produzir 2 a 4 evacuações por dia										
d.	Considerar dar antibióticos não absorvíveis para reduzir a contagem de bactérias intestinais										
e.	Considerar dar flumazenil e outros receptores antagonistas benzodiazepínicos .										
3.	<p>Minimizar as potenciais complicações da cirrose e consciência deprimida para promover suporte, com atenção para a via aérea, hemodinâmica e estado metabólico.</p>										

Tabela nº 4 - Tratamento da encefalopatia hepática - Fonte: Sleisenger & Fordtrans's, 2006.

IV 9.10 – CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Os doentes com cirrose têm um acentuado risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC). Segundo Colombo et al, a incidência de cirrose hepática bem compensada é de aproximadamente 3% por ano (146). Doentes com mais formas de hepatite crónica não estão em risco aumentado de CHC até que a cirrose se desenvolva. De acordo com Beasley et al, as excepções a esta regra são os pacientes com infecção por VBH crónica, que podem desenvolver CHC na ausência de cirrose (147). Algumas causas de cirrose parecem ter um risco aumentado de desenvolver CHC. Pacientes com cirrose por hepatite B, hepatite C ou hemocromatose estão em maior risco, enquanto aqueles com cirrose por hepatite auto imune, esteatose hepática não alcoólica e doença de Wilson parecem ter um risco menor. (134)

Devido à grande reserva funcional do fígado, os pacientes com CHC são frequentemente assintomáticos. Assim o diagnóstico é frequentemente atrasado. (134) A descompensação num paciente com cirrose compensada deve levantar a suspeita de desenvolvimento de CHC. Outros sinais e sintomas de desenvolvimento de CHC são normalmente relacionados com efeitos de massa do tumor e incluem: dor, saciedade precoce, icterícia obstrutiva e uma massa palpável. (134) Os hepatocarcinomas podem romper causando hemoperitoneu. Manifestações paraneoplásicas incluem eritrocitose, hipercalcémia, hipoglicémia e diarreia (134).

O diagnóstico de CHC pode ser sugerido pela marcada elevação dos níveis de alfa-fetoproteína (AFP) ou por achados imagiológicos característicos. O nível elevado de AFP não é específico para o CHC, uma vez que também pode estar elevado em pacientes com hepatite aguda ou crónica, tumores gonadais e gravidez. No entanto o aumento dos níveis séricos de AFP em pacientes com cirrose deve levantar a suspeita de CHC. Segundo Wu et al: Níveis de AFP séricos > 500 microgramas/L , num paciente com cirrose é praticamente diagnóstico. (148)

Uma proporção significativa de pacientes com CHC tem níveis de AFP normais, principalmente quando o tumor é pequeno. Portanto uma AFP normal não exclui o diagnóstico. (134)

IV 9.11 – TROMBOSE DA VEIA PORTA ↵

Pode desenvolver-se em pacientes com cirrose e contribuir para hipertensão portal (134).

IV 9.12 – HÉRNIAS UMBILICAIS ↵

As hérnias umbilicais representam um dilema em pacientes com cirrose, uma vez que muitas vezes se desenvolvem em pacientes com doença hepática grave e ascite que

estão em maior risco de complicações do procedimento cirúrgico. O estudo de Carbonell et al, que comparou os resultados da correcção cirúrgica em hérnias da parede abdominal em 1197 doentes com cirrose a 20.831 pacientes sem cirrose, os pacientes com cirrose tiveram um número significativamente maior incidência de internamentos na UCI (15,9 versus 6 por cento), tempo de permanência (5,4 dias versus 3,7 dias), morbidade (16,5 versus 13,8 por cento) e mortalidade (2,5 versus 2 por cento) (149).

Ao mesmo tempo, uma gestão atenta tem sido associada a complicações graves, incluindo reclusão, ruptura espontânea e evisceração, o que leva à recomendação de algum reparo cirúrgico electivo. Um estudo de Marsman et al, por exemplo, comparou os resultados em 17 pacientes submetidos a reparo eletivo da hérnia e 13 doentes que foram tratados conservadoramente (150)

Complicações e recidivas ocorrem em 3 de 17 e 4 dos 17 pacientes, respectivamente, que foram submetidos a reparo electivo. Nos 13 pacientes que foram tratados conservadoramente, 10 pacientes necessitaram de cirurgia por incarceration e 2 pacientes morreram. (150)

Pacientes com ruptura ou hérnias encarceradas são encaminhados para reparo imediato. No entanto, se o encarceramento for detectado precocemente, pode por vezes ser reduzido. (134)

Os doentes com hérnias sintomáticos ou com marcados sinais de desbaste da pele sobrejacente à hérnia saco (um sinal de iminente ruptura), especialmente se houver



fuga de um fluido ou escara no ápice da hérnia, são encaminhados para reparo electivo. (134)

IV - TRATAMENTO

Não existe terapêutica específica para a cirrose hepática, à exceção do transplante hepático, mas somente para as suas complicações e vãs tentativas para a sua prevenção através de fármacos para a abstinência alcoólica (acamprosato, dissulfiram, metadoxil ou naltrexona).

IV 10.1 – ABSTINÊNCIA E MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA ↩

Praticamente todos os estudos de abstinência na doença hepática alcoólica, como os de Kalaitzakis E et al e Barve A et al, mostram efeitos benéficos na sobrevivência do doente, mesmo em doentes com cirrose descompensada. (152), (153)

A abstinência causa resolução da esteatose hepática; um objectivo adicional da abstinência é prevenir a lesão contínua, a fibrose, e o possível desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, mas poucos estudos abordaram os efeitos da abstinência na progressão da doença, visto manter-se a via da carcinogénese, apesar da diminuição da fibrose. Drogas mais recentes para promoverem a abstinência, como a naltrexona e o acamprosato (recentemente aprovado pela U.S. Food e Drug Administration), têm reduzido ou eliminado a ingestão de álcool em alguns alcoólicos crónicos; apesar disso, essas drogas não foram testadas extensivamente em doentes com doença hepática alcoólica subjacente.

Doentes que bebem frequentemente fumam cigarros, e o tabagismo é um factor de risco para maior gravidade da doença hepática alcoólica. Assim e segundo Barve et al, as modificações do estilo de vida incluindo a redução ou cessação do consumo de álcool, a redução nos hábitos tabágicos, e controlo do peso são abordagens iniciais importantes para o tratamento da doença hepática alcoólica. (153)

IV 10.2 – TERAPÊUTICA NUTRICIONAL ↵

A má nutrição é um achado regular do estágio final da doença hepática alcoólica, segundo Mendenhall CL et al. (154). Contrariamente e de acordo com Naveau et al e Raynard B et al, obesidade também é associada ao desenvolvimento de esteatose, esteatohepatite e cirrose (155), (156). Contudo, pode ser o maior factor de risco para a progressão da doença hepática alcoólica.

A alta frequência da má nutrição foi documentada conclusivamente em pacientes hospitalizados com hepatite alcoólica que participaram em 2 grandes estudos “Veterans Administration (now Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies” (157), (158). O primeiro desses estudos, de Mendenhall CL et al, que incluiu mais de 280 doentes que sofreram completas avaliações nutricionais, demonstrou que todos os doentes com hepatite alcoólica têm algum grau de má nutrição e que os doentes utilizam quase 50% da energia total ingerida do consumo de álcool (157). A avaliação da má nutrição em doentes com doença hepática pode ser difícil, porque os testes mais

frequentemente utilizados para avaliar o estado nutricional (concentração de albumina no soro, antropometria e estado imune) muitas vezes estão afectados pela doença hepática. Nesse estudo de Mendenhall CL et al e num estudo de follow-up de Mendenhall C et al, o índice altura-creatinina foi descoberto como ser um indicador importante de perda de massa muscular e foi usado para demonstrar que doentes com doença hepática mais grave geralmente têm uma má nutrição mais acentuada (o índice é menor que 70% do normal em doentes com moderada a grave hepatite alcoólica). (157), (158) Em ambos esses estudos, os doentes foram incentivados a consumir 2500 – kcal dieta, mas apesar da monitorização cuidada por um dietista, aproximadamente 2/3 dos doentes não alcançaram este objectivo. Importante foi, uma relação inversa observada entre a energia consumida e as taxas de mortalidade. (157)

Interesse adicional no papel do suporte nutricional como terapia para a doença hepática alcoólica baseado em estudos anteriores por Patek et al demonstraram que a dieta nutricional promoveu resultado 5 anos em doentes com cirrose alcoólica, comparada com controlos históricos (159). Estudos subsequentes têm apoiado o papel do suporte nutricional em doentes hospitalizados com doença hepática alcoólica. Num estudo de Kearns PJ et al, a função hepática, avaliada pelos níveis de bilirrubina no soro e a clearance da antipirina, melhorou significativamente em doentes que receberam suplementação nutricional enteral através de uma sonda naso-gástrica, comparado com doentes que ingeriram dieta hospitalar. (160) Doentes que receberam

suplementação nutricional também tiveram uma maior ingestão calórica e proteica. Num estudo multicêntrico principal por Cabre et al, os doentes foram randomizados para receber prednisona, 40 mg/dia ou uma fórmula específica para o fígado contendo 2000 calorias por dia, através de SNG (161). As taxas de mortalidade durante 1 mês foram semelhantes em ambos os grupos, mas a taxa de mortalidade em 1 ano foi significativamente mais baixa em doentes que receberam nutrição enteral, em grande parte por causa da redução das complicações infecciosas, em comparação com doentes que receberam glicocorticóides. Este estudo demonstra claramente o papel importante da nutrição enteral em doentes hospitalizados com doença hepática alcoólica grave.

A SNG em doentes com doença hepática alcoólica provavelmente é subutilizada na maioria dos hospitais por causa das preocupações sobre a precipitação da encefalopatia hepática ou simultaneamente sangramento por varizes esofágicas, nenhum destes ainda foi documentado. A maioria dos doentes provavelmente podem tolerar produtos enterais standard, e só doentes seleccionados com evidente encefalopatia hepática necessitam de produtos próprios para o fígado ricos em aminoácidos de cadeia ramificada.

Estudos de suporte nutricional em doentes em ambulatório são limitados, mas Hirsch et al, demonstraram que os doentes de clínica hepática ambulatorial que estão a fazer produto de suporte nutricional enteral contendo 1000 kcal e 34g de proteína têm uma melhoria significativa da ingestão proteica e menos hospitalizações em comparação

com os que não recebem suporte nutricional (162). Esse grupo de investigadores mostrou subsequentemente que o suplemento enteral melhora o estado nutricional e a função imune em pacientes em ambulatório com cirrose alcoólica. (163)

Assim, o suporte nutricional pode melhorar o estado nutricional e, em alguns doentes, pode melhorar a função hepática e diminuir o risco de morte. A avaliação do estado nutricional e a suplementação nutricional deve ser prosseguido agressivamente em doentes internados e doentes em ambulatório com doença hepática alcoólica, especialmente os que tem hepatite alcoólica mais grave e cirrose.

A terapêutica deve incluir a correcção da má nutrição calórica e das carências de vitaminas, como a das vitaminas B1, B6, B12 e ácido fólico. (121)

Na terapêutica da hepatite alcoólica, a administração de soluções contendo aminoácidos e as soluções contendo glicose e insulina foram preconizadas, mas a sua utilização não entrou em prática corrente. A necessidade de instituir uma dieta com 1g a 2g de proteínas deve ser realçada (121). A restrição proteica só é justificada se existirem ou surgirem, depois da instituição da dieta, manifestações de encefalopatia hepática. A restrição de sódio, que contribui para dificultar uma ingestão adequada, só se justifica quando existe ascite (121).

IV 10.3 – TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ↵

IV 10.3.1 – FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTI-CITOCÍNICOS ↵

IV 10.3.1.1 - GLUCOCORTICÓIDES ↵

A terapia com glucocorticóides tem sido a mais amplamente estudada e o tratamento mais controverso para os doentes com hepatite alcoólica. Um total de 10 pequenos, ensaios randomizados controlados por placebo vs terapia com glucocorticoides foram publicados de 1971 a 1984, e só 2 mostraram haver benefício (164). Fallon et al demonstraram melhoria na sobrevivência só em doentes com encefalopatia hepática nos primeiros 10 dias de hospitalização (165). Maddrey et al confirmaram a importância para o prognóstico da encefalopatia e demonstraram que uma Função Discriminante (FD) superior a 32, foi tão eficaz como a encefalopatia na selecção de doentes em alto risco de mortalidade precoce, que parecem beneficiar da terapia com glucocorticóides. (166) Estas duas ferramentas de prognóstico, encefalopatia hepática e FD elevada, foram utilizadas para seleccionar doentes para entrarem num estudo multicêntrico subsequente que demonstrou o drástico impacto da terapia com glucocorticoides na sobrevivência a curto prazo (164). A taxa de mortalidade acumulada de 28 dias para esse grupo gravemente doente de pacientes foi de 35% nos receptores de placebo comparado com apenas 6% em doentes que receberam

metilprednisolona. Usando os mesmos critérios de selecção para a entrada no estudo, Ramon et al confirmaram a melhoria na sobrevivência a curto prazo e também demonstraram um contínuo benefício na sobrevivência que continuou até 6 meses depois do tratamento com glucocorticóides (167). Um follow-up adicional desses doentes revelou que o benefício na sobrevivência da terapia com glucocorticoides persistiu por 1 mas não 2 anos de tratamento (168). Outras complicações major não estão relacionadas ao tratamento com glucocorticoides nesses estudos (166), (167). Esses 2 ensaios clínicos incluíram só doentes com doença hepática grave; doentes com hemorragia gastrointestinal que necessitaram de transfusões e infecção activa foram excluídos. Além disso, nenhum dos doentes teve evidência de síndrome hepatorenal antes de entrarem nos estudos.

Desde a publicação desses 2 estudos principais, diversas meta-análises dos ensaios da terapia com glucocorticóides na hepatite alcoólica, foram publicados, como as de Mathurin P et al e de Imperiale TF et al (169), (170). Com um excepção notável, o estudo de Christensen E et al (171), o consenso geral entre essas análises dos dados publicados, foi que os glucocorticoides melhoram a sobrevivência em doentes com hepatite alcoólica grave, particularmente em doentes com encefalopatia hepática, tal como concluíram Jmelnitzky AC et al. (172)

As evidências disponíveis sugerem que: os glucocorticoides não devem ser usados em doentes com hepatite alcoólica leve; eles também não devem ser usados em doentes com hemorragia gastrointestinal que requerem transfusões ou com evidência de

infecção activa; um curto uso de glucocorticoides (prednisolona, 40 mg/dia durante 28 dias, seguido por 20mg/dia por 7 dias e 10 mg/dia por 7 dias) pode ser benéfico em doentes com encefalopatia hepática espontânea ou uma $FD > 32$; os glucocorticoides provavelmente não são efectivos em doentes com síndrome hepatorenal. (173)

IV 10.3.1.2 - PENTOXIFILINA

Segundo Strieter RM, et al, a pentoxifilina é um inibidor não selectivo da fosfodiesterase que aumenta a concentração intracelular de adenosina 3', 5' ciclic monofosfato (cAMP) e guanosina 3', 5' cíclica monofosfato (cGMP) e pode portanto inibir a produção de TNF. (174) A pentoxifilina também mostrou diminuir a transcrição de genes e afectar múltiplos passos na via inflamatória citocina/quimiocina, cada um directa ou indirectamente pela inibição do TNF. Efeitos seleccionados da pentoxifilina incluem inibição da síntese de citocina/quimiocina (MCP-1, IL-8, macrofagos, proteínas inflamatórias MIP-1 α e MIP-1 β), diminuição da expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais, diminuição da activação dos neutrófilos, diminuição da proliferação dos linfócitos e monócitos, diminuição da ligação e transmigração dos leucócitos. A pentoxifilina também reduz a proliferação de fibroblastos e a secreção de colagénio e de outras proteínas da matriz intersticial. (174)

Akriviadis et al realizaram um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo cego da pentoxifilina em doentes com hepatite alcoólica grave ($FD > 32$). (175)

Nesse estudo 49 doentes receberam pentoxifilina, 400 mg via oral três vezes por dia e 52 receberam placebo (vitamina B12) por 4 semanas. Apenas 12 doentes (24,5%) que receberam pentoxifilina morreram, comparado com 24 (46%) que receberam placebo. A terapia com pentoxifilina foi associada a uma diminuição significativa na frequência do Síndrome Hepato-renal como causa de morte e foi bem tolerado sem maiores efeitos secundários (175). Com base nessa prova singular, a pentoxifilina parece ser uma alternativa viável para os glucocorticoides, particularmente em doentes com disfunção renal clínica importante.

IV 10.3.1.3 – TERAPÊUTICA ESPECÍFICA COM FACTORES DE NECROSE ANTI-TUMURAL ↴

O metabolismo desregulado das citocinas foi descrito na hepatite alcoólica muito antes de ter sido reconhecido na doença inflamatória intestinal e na artrite reumatóide. Um interesse inicial na doença hepática alcoólica surgiu a partir de observações precoces que baixas (basais) quantidades de TNF foram importantes para a regeneração do fígado, como a caso do estudo de Tilg H et al (177). Assim, muitos investigadores sugeriram que a “down-regulation”, sem bloqueio total, a actividade do TNF seria a intervenção terapêutica preferida. Certamente, muitas terapias usadas na doença hepática alcoólica (glucocorticoides, pentoxifilina, S-adenosilmetionia) diminuem mas não anulam a actividade do TNF.

Uma vez que foi mostrado que o anticorpo anti-TNF bloqueia o desenvolvimento da lesão hepática induzida pelo álcool em ratos, este foi estudado em ensaios clínicos



pequenos em pacientes com hepatite alcoólica. Num estudo de Tilg et al, a partir da Europa, a 12 doentes com moderada e grave hepatite alcoólica foi dado infliximab (anticorpo anti-TNF) na dose de 5 mg/Kg como uma única infusão de 2 horas; 10 dos 12 doentes estavam vivos após uma média de 15 meses (177). Dados piloto de um pequeno estudo aberto nos E.U.A, relativamente ao etanercept, um receptor antagonista do TNF, também mostrou segurança em doentes com hepatite alcoólica menos grave. Um estudo multicêntrico desse agente está a ser financiado pelo National Institutes of Health (178). Por outro lado, o estudo controlado, largo, duplo cego e randomizado em França de Naveau S., et al no qual os doentes com hepatite alcoólica aguda receberam cada um, tratamento com prednisolona ou prednisolona (40 mg/dia durante 28 dias) associado a uma alta dose de infliximab (10 mg/Kg) foi encerrado por causa de um alta taxa de complicações infecciosas na terapia combinada de grupo (179). O etanercept pode ser mais atractivo do que o infliximab na doença hepática alcoólica por causa da sua curta duração de acção. Preocupações teóricas continuam, contudo, com atenção para o bloqueio completo da actividade do TNF por um longo período de tempo e um aumento consequente no risco de infecções e enfraquecimento da regeneração do fígado. Até que mais dados estejam disponíveis, a terapia específica com anti-TNF deve ser usada no contexto do ensaio clínico. Assim de acordo com Menon KV, são necessários mais estudos controlados para continuar a avaliar a segurança e eficácia (178).

IV 10.3.2 - ANTIOXIDANTES ↵

IV 10.3.2.1 – S-ADENOSILMETIONINA (SAM) ↵

O metabolismo anormal da metionina é bem documentado na doença hepática alcoólica, que é caracterizado pelas concentrações de metionina elevadas no plasma e diminuição da clearance da diminuição de metionina oral ou intravenosa. Segundo Lee T et al, a actividade de MAT (metionina) está diminuída na doença hepática alcoólica e os níveis de SAM no plasma também estão diminuídos (180). A SAM tem sido relatada como protectora contra a lesão hepática experimental causada pelo álcool, acetaminofeno, tetraclorido de carbono, e galactosamina, de acordo com o estudo de McClain CJ et al (181)

Benefícios teóricos do SAM na doença hepática alcoólica inclui funções como um antioxidante e um doador metil crítico, tem um papel na manutenção da função mitocondrial, diminui os níveis de TNF e produz glutathione. Um estudo clínico multicêntrico de Mato JM et al, relatou que o SAM na dose de 1200 mg reduz significativamente a taxa de mortalidade e diminui a necessidade de transplante do fígado em doentes com doença hepática alcoólica (182). O SAM tem sido usado na Europa para o tratamento de outras doenças hepáticas e parece ter um bom perfil de segurança.

IV 10.3.2.2 - SILIMARINA ↵

O Sillmarina, o ingrediente activo extraído do *Silybum marianum* (também conhecido como “milk thistle”), demonstrou em experiências com animais, proteger contra várias hepatotoxinas, incluindo o carbono tetracloreto, acetaminofeno, ferro (na sobrecarga de ferro) e cogumelos venenosos (183). Este fármaco tem propriedades antioxidantes, protege contra a peroxidação lipídica, e exerce efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos. Vários ensaios clínicos controlados de silymarin foram realizados na Europa, com uma variedade de resultados. Farency et al, avaliaram o silymarin, 140 mg três vezes por dia, em 170 doentes com cirrose para uma duração média de 41 meses; eles observaram um efeito benéfico, especialmente em doentes com cirrose alcoólica (184). Por outro lado, Pares et al, não encontraram efeitos benéficos do silimarina, 150 mg 3 vezes por dia, em 200 doentes com cirrose alcoólica, alguns deles também tinham VHC (185). De acordo com Fehér et al, a longa administração do silimarina aumentou significativamente o tempo de sobrevivência dos pacientes com cirrose hepática induzida por álcool. (186) Segundo os resultados do seu estudo, Saller R et al, concluíram que o silimarina pode desempenhar um papel no tratamento da cirrose hepática alcoólica e que tem um bom registo de segurança e apenas raros relatos de casos de distúrbios gastrointestinais e erupções cutâneas alérgicas têm sido publicados. (187) Apesar destes resultados inconsistentes, o silimarina tem-se tornado a forma mais popular de terapia médica alternativa e

complementar para doentes com doença hepática por causa do seu bom perfil de segurança.

IV 10.3.2.3 – VITAMINA E ↵

A deficiência de vitamina E tem sido bem documentada na doença hepática alcoólica.

A vitamina E tem efeitos hepatoprotectores na lesão hepática experimental induzida pelo carbono tetracloreto ou isquémia. De acordo com Mc Clain et al, Hill DB et al e Lee KS et al, o seu efeito benéfico potencial inclui a estabilização da membrana, a redução da activação de NFκB e produção de TNF, a inibição da activação das células hepáticas estreladas e a produção de colagénio. (188), (189), (190). Infelizmente, o maior estudo randomizado da suplementação com vitamina E em doentes com doença hepática alcoólica, realizado por De la Maza MP et al, não mostrou um benefício significativo, possivelmente por causa da baixa dose que foi usada (191).

IV 10.3.2.4 - GLUTATIONA ↵

A glutathione é um tripeptídeo que é sintetizado através do glutamato, cisteína e glicina. Produziu efeitos benéficos em praticamente todos os modelos experimentais conhecidos de hepatotoxicidade (192). A glutathione N-acetylcysteine (dado como Mucomyst) é o agente standard para tratar a toxicidade por acetaminofeno em humanos. A manutenção adequada dos níveis de glutathione hepatocitários tem sido

documentado como preventivo da lesão hepática por acetaminofeno e a manutenção dos níveis de glutathione mitocondriais é importante na prevenção experimental da doença hepática alcoólica. Segundo Pena LR et al, a glutathione também pode inibir TNF e IL-8 na cirrose alcoólica. (193) Contudo, grandes estudos randomizados de Glutathione tendo a morte como resultado não foram realizados em doentes com doença hepática alcoólica.

IV 10.3.2.5 - METADOXINA

Uma combinação de 2 antioxidantes, piridoxina e pirrolidona (metadoxina) foi aprovada para o tratamento da doença hepática alcoólica em alguns países. Estudos em humanos e animais, realizados por Caballeria et al e Calabrese et al, demonstraram que lhe foi associada uma melhoria dos parâmetros bioquímicos e histológicos. (194), (195)

O ensaio clínico controlado de Caballeria et al, incluiu 136 alcoólicos com diagnóstico de fígado gordo, que foram divididos aleatoriamente em metadoxina (1500mg/dia) ou placebo por 3 meses. (194) No final do estudo, houve uma melhoria significativa na função hepática em ambos os grupos, apesar da melhoria ter sido observada mais rapidamente nos pacientes randomizados para a metadoxina. A percentagem de pacientes com esteatose hepática persistente, avaliada por ecografia foi significativamente menor no grupo tratado com metadoxina (28 versus 70%). Este

benefício foi observado naqueles que se abstiveram do álcool bem como naqueles que continuaram a beber, apesar da melhoria ter sido menor no segundo grupo. São necessários mais estudos para melhor esclarecer o significado destas observações sobre outros parâmetros clínicos.

IV 10.3.3 – OUTROS ANTIOXIDANTES ↵

A variedade de outros antioxidantes tem sido usada com sucesso em modelos experimentais de animais com doença hepática alcoólica. De acordo com Arteel G et al, a gama de agentes vai desde o zinco ao ebselen para a terapia genética com superóxido dismutase (196), (197). Ensaio clínico em humanos, contudo, ainda têm que ser realizados.

IV 10.3.4 – FÁRMACOS COM BENEFÍCIO IMPROVÁVEL ↵

IV 10.3.4.1 - COLCHICINA ↵

A colchicina tem muitos mecanismos de acção terapêuticos potenciais na doença hepática alcoólica, incluindo a inibição da produção de colagénio, ser acessória da actividade da colagenase, ter actividade anti-inflamatória e efeitos favoráveis sobre a produção de citocinas associadas com proliferação fibroblástica. Estudos iniciais positivos de Kershenobich D et al, (198), levaram um grande “VA Cooperative Study” da terapia

com colchicina em doentes com cirrose alcoólica, que segundo Morgan TR et al, a mortalidade atribuída a doença do fígado foi de 32% com o uso de colchicina e 28% com o uso de placebo. Concluíram assim que em doentes com cirrose alcoólica avançada, a colchicina não reduz a mortalidade, não sendo assim recomendada nesta doença. (199).

Os estudos de Cortez- Pinto H et al e Rambaldi A et al, também revelaram não haver efeitos benéficos na terapia com colchicina em doentes com doença hepática alcoólica (200), (201), tal como o estudo de Stephen F et al. (202)

IV 10.3.4.2 – PROPILTIOURACILO (PTU) ↩

A justificação para testar a eficácia do propiltiouracilo (PTU) foi fornecida pela observação de que a doença hepática alcoólica é associada a hipóxia pericentral, uma mudança que é semelhante à que é induzida por hormonas da tiróide. A PTU é dada numa tentativa de inverter a resposta hipermetabólica, funcionando como antioxidante, promovendo o fluxo sanguíneo portal, reduzindo assim a hipóxia pericentral e lesão celular.

Num ensaio clínico randomizado de Orrego et al, com 310 doentes, foi observada uma melhoria significativa na sobrevivência em doentes tratados com PTU (300g/dia) por um período máximo de 2 anos, em comparação com aqueles que receberam placebo: 13 contra 25% em termos globais e 25 versus 55% num subgrupo de pacientes

gravemente doentes (203). A compliance e a ingestão de etanol foram cuidadosamente monitorizadas e nenhuma vantagem do PTU foi vista nos 30% que continuam a consumir álcool (24 versus 20%). Associada uma alta taxa de abandono (um achado esperado numa população de alcoólicos activos), esta falta de benefício em alcoólicos activos diminui o entusiasmo para o uso de PTU fora de ensaios clínicos.

Uma revisão da Cochrane de 6 ensaios randomizados envolvendo mais de 700 doentes, realizada por Rambaldi et al, não encontraram efeito benéfico da terapia com propylthiouracil a nível da mortalidade, complicações e histologia, em doentes com doença hepática alcoólica (204).

IV 10.3.4.3 – ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

Os esteróides anabolizantes têm mostrado diminuir a infiltração de gordura no fígado e são hepatoprotectivos. Como já foi anteriormente observado, doentes em estágio final de doença hepática estão frequentemente desnutridos e muitas vezes têm níveis circulatórios baixos de hormona anabolizante factor de crescimento 1 insulina tipo. Essas observações, segundo Mendenhall C et al, forneceram a base lógica para o uso de esteróides anabolizantes no tratamento da doença hepática alcoólica. (158)

No entanto, uma revisão da Cochrane de Rambaldi A et al, não foi capaz de demonstrar eficácia dos esteróides anabólicos (especialmente a oxandrolona) em doentes com doença hepática alcoólica, apesar dessa terapia parecer ser segura (205).

IV 10.3.4.4 – POLYENYLPHOSPHATIDYLCHOLINE (LECITINA) ↵

Polyenylphosphatidylcholine, ou lecitina, um extracto lipídico obtido da soja, demonstrou prevenir a fibrose septal e a cirrose em ratos alimentados com álcool e estimular a libertação da actividade da collagenase, cultivadas pelas células estreladas hepáticas. De acordo com Cao Q et al, também tem efeitos antioxidantes e diminui a produção de TNF. (206)

Múltiplos estudos positivos do Polyenylphosphatidylcholine em modelos animais com doença hepática, levou Lieber CS et al da "VA Cooperative Study" a avaliar os efeitos desse fármaco em humanos com doença hepática alcoólica precoce (207). Os resultados desse estudo foram negativos; contudo, os pacientes reduziram o seu consumo de álcool durante o ensaio, diminuindo assim a probabilidade de um efeito benéfico desta droga poder ser demonstrado.

IV 10.4 – TRANSPLANTE HEPÁTICO ↵

Apesar da controvérsia que tem envolvido a transplantação hepática nos doentes com DHA, em muitos centros, há uma utilização crescente desta terapêutica nos doentes com cirrose hepática alcoólica. (208) A transplantação hepática tem sido crescentemente utilizada em doentes com cirrose hepática alcoólica, salvaguardando algumas condições: abstinência alcoólica durante um período não inferior a 6 meses,



garantia de suporte familiar e social, inexistência de outras toxicodependências ou problemas psiquiátricos ou outras contra-indicações médicas gerais (208).

A sobrevivência dos doentes e dos enxertos é muito boa, comparada à observada nos doentes transplantados por outras causas se houver uma melhoria significativa na qualidade de vida. Estima-se que cerca de 10-15% dos transplantados têm uma recaída na ingestão de álcool ao fim do primeiro ano, percentagem essa que aumenta para 25% a 30% dois a três anos após a transplantação e depois há uma estabilização. (208)

É possível que no futuro a cirrose hepática alcoólica venha a constituir indicação frequente para a transplantação hepática. (208)

O resultado da taxa de sobrevivência dos doentes após transplantação do fígado por doença hepática alcoólica é comparado com o dos doentes que receberam transplantes para a maioria de outras condições médicas. Assim, segundo o estudo de Roberts MS et al, a taxa de sobrevivência foi de 60% aos 7 anos, para os doentes transplantados por doença hepática alcoólica (209). Segundo Farges O et al, a rejeição, falha de enxerto e a necessidade de retransplantação, todos são menos comuns em doentes com doença hepática alcoólica do que em doentes que vão sofrer transplantação por outras condições médicas (210).

Apesar das taxas de recidiva variarem consideravelmente de uns centros de transplante para outros, de acordo com Pageaux GP et al, a perda de enxerto como consequência do “beber destrutivo” depois do transplante, é incomum (211).

Um grave estado confusional no período pós- operatório precoce é mais provável de se desenvolver em doentes com cirrose alcoólica do que nos que foram transplantados por outra doença hepática, de acordo com Buis CL et al (212). O resultado pode ser a hospitalização prolongada e um aumento no custo da transplantação.

Além disso, segundo Bellamy CO et al, os doentes com doença hepática alcoólica têm um risco aumentado de carcinomas faríngeos, esofágicos e gástricos, depois do transplante. (213)

Doentes que têm uma pontuação de CPT de 11 ou mais apesar de, pelo menos, 6 meses de abstinência, tiveram melhoria na sobrevivência com o transplante do fígado, comparada com a sobrevivência prevista baseada no modelo de Beclere, de acordo com Polynard T et al. (214)

De acordo com Neuberg J et al, a duração óptima da abstinência antes do transplante continua controversa. (215)

Alguns experts têm argumentado que doentes com hepatite alcoólica grave deviam estar em abstinência durante 1 ano antes de serem propostos para transplantação, enquanto outros têm argumentado que os doentes deviam ser propostos para transplante se continuarem a ter pontuações de CTP de 11 ou mais depois de apenas 3 meses de abstinência. (216)

A evidência de benefício na sobrevivência depois da transplantação é pouco clara para doentes com doença hepática alcoólica leve, a não ser que tenham carcinoma



hepatocelular. De acordo com Polynard T et al, os doentes com pontuações de CPT de 5 a 7 não beneficiam do transplante do fígado (214). O benefício na sobrevivência da transplantação para doentes com pontuações de CPT de 8 a 10 depois de 6 meses de abstinência é mínima comparada com a sobrevivência esperada usando a escala de Beclere e os modelos de MELD (214) . Além disso, um estudo de Miguel JP et al, no qual doentes com um CPT de 8 a 10 foram randomizados para receber transplantação imediata ou para serem observados de forma expectante, mostraram uma reduzida taxa de sobrevivência aos 2 anos entre os doentes randomizados para serem submetidos a transplantação imediata (73% versus 80%), primariamente por causa do alto risco de malignidade pós operatória (217). Esforços para aperfeiçoarem as pontuações de risco em doentes com doença hepática alcoólica grave e incorporá-los numa selecção de transplantação standard estão em desenvolvimento.

IV 11 - PROGNÓSTICO

O prognóstico para doentes com doença hepática alcoólica depende de vários factores: abstinência total de ingestão de etanol, sexo do doente (maior gravidade na mulher), tipo e grau de lesão patológica e histológica existente, estado nutricional do doente, presença de complicações na lesão hepática avançada, presença de outras condições có-mórbidas como infecção por VHC e a capacidade do doente para descontinuar o consumo de padrões destrutivos de bebidas alcoólicas.

Em estudos, como o de Orrego H et al, que examinaram a história natural da doença hepática alcoólica tendo como base as características histológicas para o diagnóstico, doentes com esteatose hepática tiveram os melhores resultados (taxa de sobrevivência de 70-80% em 4 a 5 anos); os com hepatite alcoólica ou cirrose tiveram resultados intermédios (taxa de sobrevivência de 50-75% em 4 a 5 anos) e os com cirrose combinada com hepatite alcoólica tiveram o pior resultado (taxa de sobrevivência de 30-50% em 4 e 5 anos) (218). De acordo com Mendenhall CL, entre todos os doentes com doença hepática alcoólica, as taxas de sobrevivência média no 1º e no 5º anos foram de aproximadamente 80% a 50% respectivamente (219).

A cirrose alcoólica, além disso, parece ser um factor de risco independente (embora mais fraca que a hepatite viral) para o carcinoma hepatocelular. Entre os alcoólicos,

homens com idade superior a 50 anos parecem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, de acordo com Poynard T et al. (220)

Estimar o prognóstico dos doentes com doença hepática alcoólica é extremamente importante para: determinar a necessidade de terapia específica em doentes com hepatite alcoólica grave e determinar a necessidade de transplante hepático em doentes com cirrose alcoólica.

Vários factores prognósticos foram identificados em pacientes com diagnóstico de doença hepática alcoólica. De acordo com Jenny Sauk et al, as variáveis mais importantes associadas a a um mau prognóstico são: a continuação da ingestão alcoólica e achados histológicos, em particular, a presença de inflamação hepática (221).

IV 11.1 – ÍNDICES DE PROGNÓSTICO ↩

A presença de insuficiência hepática, manifestada por coagulopatia, icterícia e/ou encefalopatia é um indicador de mau prognóstico, normalmente indicando pouca reserva funcional hepática. Vários modelos preditivos foram descritos, dos quais a função discriminante de Meddrey, é o mais usado. (221)

IV 11.1.1 – FUNÇÃO DISCRIMINANTE DE MADDREY

A gravidade da doença e o risco de mortalidade em pacientes com hepatite alcoólica pode ser estimado usando uma fórmula função discriminante (pontuação de Maddrey) calculada da seguinte forma:

Função discriminante = (4,6 x [tempo protrombina - controle PT]) + (bilirrubina sérica)

PT refere-se ao tempo de protrombina e a concentração de bilirrubina é medida em unidades de mg/dL (pode ser convertido em concentrações de bilirrubina expressas em $\mu\text{mol/L}$ dividindo por 17). Um valor superior a 32 está associado a uma alta mortalidade a curto prazo, e tem sido utilizado para determinar a necessidade de corticoesteróides em pacientes com hepatite alcoólica severa. No estudo de Imperiale et al, a mortalidade em 1 mês em pacientes com valores superiores a 32 que não receberam corticóides foi de 35% , na ausência de encefalopatia e de e aproximadamente 45% se apresentarem encefalopatia. (222)

IV 11.1.2 – CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP)

O instrumento clínico mais amplamente utilizado para determinar o prognóstico em doentes com cirrose alcoólica é a classificação de **Child-Turcotte-Pugh (CTP)**. Este sistema simples de classificação, que foi designado especificamente para avaliar o risco da necessidade de um shunt cirúrgico portacaval em doente cirróticos com sangramento por varizes, ganhou importância como um método rápido para

determinar o prognóstico de doentes com varias doenças hepáticas crónicas. De acordo com Polynard T et al, a classificação de CPT é tão eficaz como quantitativa para os testes da função hepática e modelos prognósticos de doença especifica para determinar o prognóstico a curto prazo em grupos de doentes que aguardam por transplante do fígado (214). Apesar dessas limitações, a classificação de CPT tem sido amplamente adoptada para estratificar o risco de doentes com cirrose por causa da sua simplicidade e facilidade de uso. Taxas de sobrevivência por 5 anos para doentes com cirrose alcoólica diminuiu drasticamente como a classe de CPT se torna maior no momento da apresentação clínica (214).

IV 11.1. – LILLE MODEL) ↵

Um sistema de pontuação para o prognóstico (Lille model) foi proposto para a previsão da mortalidade em pacientes com hepatite alcoólica grave que foram tratados com corticoesteróides, de acordo com Louvet A et al (223).

O modelo combina 6 variáveis (idade, insuficiência renal ($CR > 1,3$ ou clearance de creatinina < 40), albumina, tempo de protrombina, bilirrubina, e a evolução da bilirrubina no dia 7), realizada melhor do que a **classificação de Child – Turcotte- Pugh (CTP)**, função discriminante ou pontuação de Glasgow ,na previsão da sobrevivência aos 6 meses. Para avaliar o prognóstico de cada situação clínica, utiliza-se a classificação de *Child- Pugh*, baseada em critérios clínicos e laboratoriais: Cirrose Child A: 5-6 pontos; Child B: 7-9 pontos; Child C: 10-15 pontos.

Parâmetro	Pontuação		
	1	2	3
Ascite	Ausente	Ligeira	Moderada/grave
Encefalopatia	Ausente	Ligeira/moderada	Moderada/grave
Bilirrubina (mg/dL)	<2.0	2-3	>3.0
Albumina (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tempo de Protrombina (segundos)	1-3	4-6	>6.0
Pontuação Total	Class Child-Turcotte-Pugh		
5-6	A		
7-9	B		
10-15	C		

Tabela nº 5 - Classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTG) fonte: Mário Gentil Quina et al, 2000

IV 11.1.4 – PONTUAÇÃO MELD (MODEL FOR END STAGE LIVER DISEASE) ↵

O modelo de pontuação do estágio terminal da doença do fígado (MELD), é um modelo estatístico para prever a sobrevivência em pacientes com cirrose. A pontuação é baseada na bilirrubina sérica, creatinina e INR. A pontuação de MELD é usada rotineiramente para a atribuição de órgãos nos EUA. Pelo menos 3 estudos, de Sheth et al, Dunn et al e Srikureja et al, sugeriram que a pontuação de MELD também

pode prever a mortalidade em pacientes hospitalizados por hepatite alcoólica. (224), (225),(226). De acordo com o estudo de Sheth et al, a pontuação de MELD superior a 11 bem como a função discriminante descrita a cima, predizem a mortalidade em 30 dias. (224) Num outro estudo, de Dunn et al, a pontuação de MELD teve um valor predictivo semelhante à função discriminante na previsão da mortalidade em 30 e 90 dias (225). Uma pontuação de MELD de 21 tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 75% para a previsão da mortalidade em 90 dias.

O modelo de MELD, foi originalmente desenvolvido para avaliar o prognóstico a curto prazo em doentes submetidos a shunt portosistémico transjugular Intrahepático, inclui o nível de creatinina no soro, INR e o nível de bilirrubina no soro. O modelo revelou-se útil na previsão da sobrevivência a curto prazo em grupos de doentes com várias doenças hepáticas. (232)

IV 11.1.5 – PONTUAÇÃO DE GLASGOW HEPATITE ALCOÓLICA

De acordo com Forrest et al, a pontuação de Glasgow para a hepatite alcoólica é um modelo multivariado para a previsão da mortalidade na hepatite alcoólica, que inclui a idade, a bilirrubina sérica (no dia 1 e dias 6-9), a ureia nitrogenada sanguínea, tempo de protrombina e a contagem de glóbulos brancos no sangue periférico (227) (228).

Um primeiro estudo de validação, de Forrest et al, encontrou uma melhor eficácia preditiva de mortalidade em 28 dias do que a função discriminante (228).

Um estudo posterior de validação, também de Forrest et al, envolvendo 225 pacientes com hepatite alcoólica grave (função discriminante > 32) encontrou uma diferença significativa na sobrevivência aos 28 dias sem corticosteróides naqueles com uma pontuação ≥ 9 (52 versus 78 por cento para aqueles com menor pontuação) (227). A sobrevivência foi de apenas 38 por cento naqueles com uma pontuação ≥ 9 a 84 dias de seguimento (em comparação com 59 por cento com a menor pontuação). Um benefício com os corticosteróides foi observado apenas em pacientes com uma pontuação ≥ 9 .

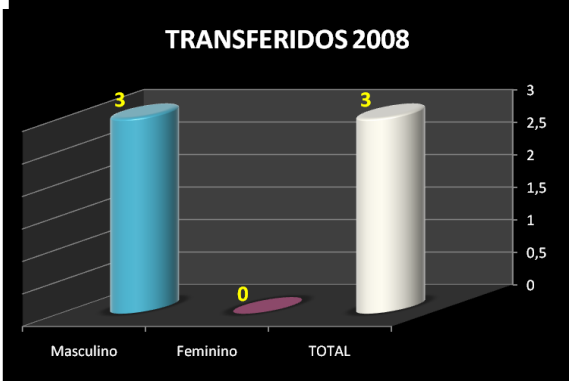
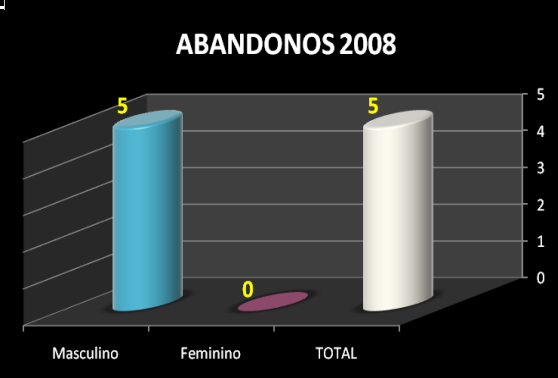
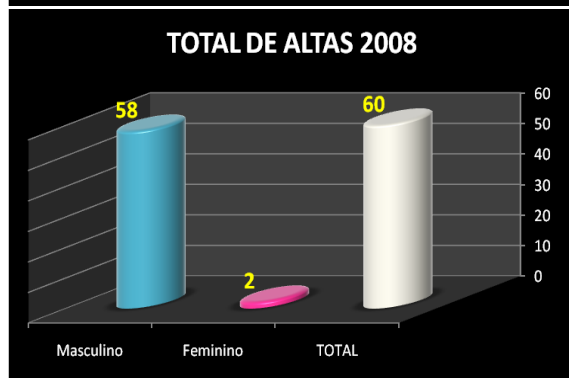
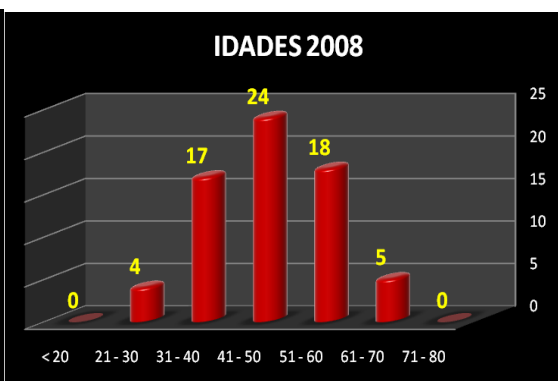
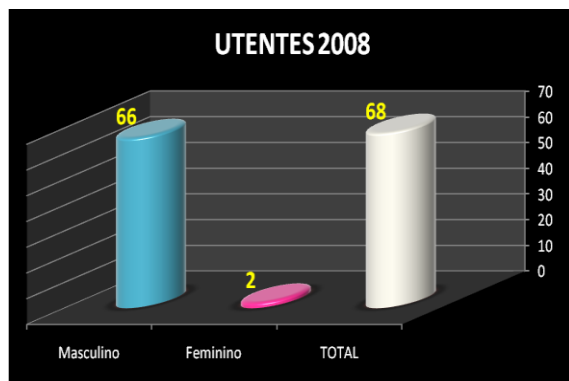
O desenvolvimento de ascite, sangramento por varizes, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea ou síndrome hepatorenal também tem um impacto significativo no prognóstico dos doentes com cirrose alcoólica. A taxa de sobrevivência de 5 anos para as pessoas em quem qualquer dessas complicações pode desenvolver-se é de apenas 20 a 50% do que em doentes com cirrose compensada (229). As complicações mais ameaçadoras são a peritonite bacteriana espontânea e o início rápido de síndrome hepatorenal. De acordo com Andreu M et al e Gines A et al, menos de metade dos doentes nos quais a peritonite bacteriana se desenvolve podem ter taxa esperada de sobrevivência de 1 ano; a sobrevivência média de doentes com síndrome hepatorenal é menos de 2 semanas (230) (231).

IV 11.1.6 – MODELO DE BECLERE

Foi desenvolvido através de uma base de dados de 818 doentes com cirrose alcoólica que foram seguidos prospectivamente por 4 anos, inclui o nível de bilirrubina sérica, o nível de albumina sérica, a idade do doente, e a presença ou ausência de encefalopatia hepática. (214)

De acordo com Veldt BJ et al, a abstinência da ingestão contínua e excessiva de álcool é o mais importante predictor de sobrevivência em doentes que sobreviveram a uma hospitalização inicial por cirrose alcoólica (216). A taxa de sobrevivência ao longo de 2 anos subsequentes é 70 a 80% entre os pacientes abstinentes ou que reduziram drasticamente o excesso de ingestão alcoólica, comparado com apenas 20 a 30% nos que continuam a ingerir grandes quantidades de álcool. (216)

➔ V – RESULTADOS ESTATÍSTICOS



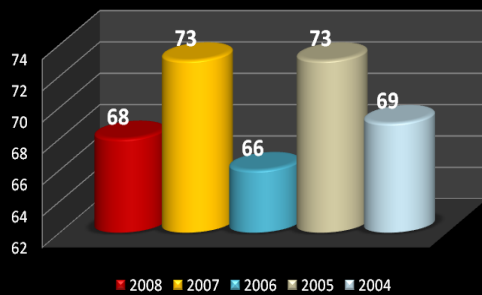
Gráficos de 1 a 5

-Graf 1: 97,6% dos utentes que recorreram à Unidade de Alcoologia do Fundão no ano de 2008, eram do sexo masculino e 2,94% eram do sexo feminino.

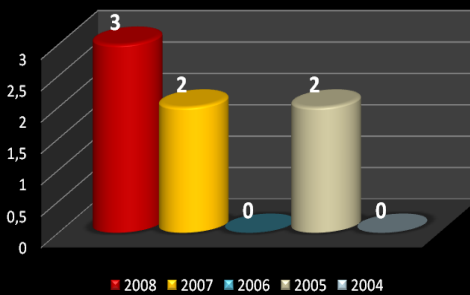
- Graf 2: O padrão etário prevalente foi entre [41-50] e [51-60] anos

-Graf 3, 4 e 5: Dos 68 utentes, 88,2% tiveram alta; 7,35% abandonaram a Unidade de Alcoologia e 4,41% foram transferidos por prováveis complicações, nomeadamente delírio alcoólico e varizes esofágicas. A taxa de abandono foi de (7,35%).

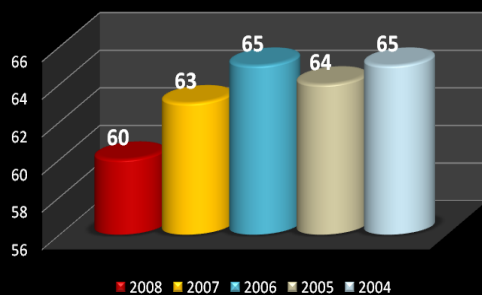
TOTAL UTENTES



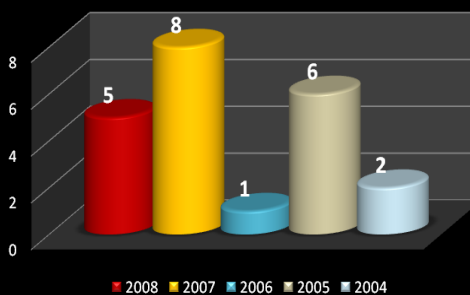
TOTAL TRANSFERIDOS



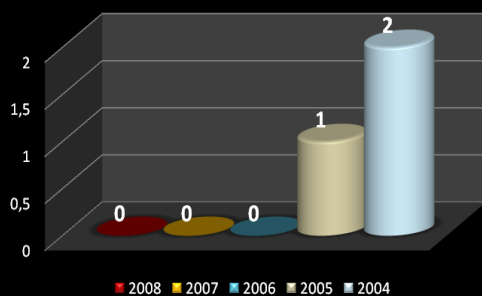
TOTAL ALTAS



TOTAL ABANDONOS



TOTAL ÓBITOS



Gráficos de 6 A 10:

- **Graf 6:** Comparando os anos 2004 a 2008, houve um padrão ondulante no total de utentes que recorreu à Unidade de Alcoologia do Fundão, observando-se 2 picos em 2005 e 2007
- **Graf 10:** Houve um decréscimo gradual no número de óbitos ao longo dos 5 anos.

variação idade	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
2004	0	6	10	27	13	8	4	1
2005	0	5	16	27	17	2	6	0
2006	0	2	12	28	17	4	3	0
2007	0	8	14	28	17	3	3	0
2008	0	4	17	24	18	5	0	0

Tabela nº 1 - Estudo comparativo da variação do número de utentes por padrão de idade entre 2004 e 2008.

- Ao longo dos 5 anos, a idade prevalente foi sempre [41-50] , logo seguida dos [51-60] anos.

	MASCULINO	FEMININO
2004	62	7
2005	68	5
2006	58	8
2007	71	2
2008	66	2

Tabela nº 2 – Estudo comparativo de variação de género entre 2004 e 2008

- O sexo masculino foi sempre o mais representativo, verificando-se inclusive um declínio no número de mulheres que recorreu a esta Unidade de Alcoologia.

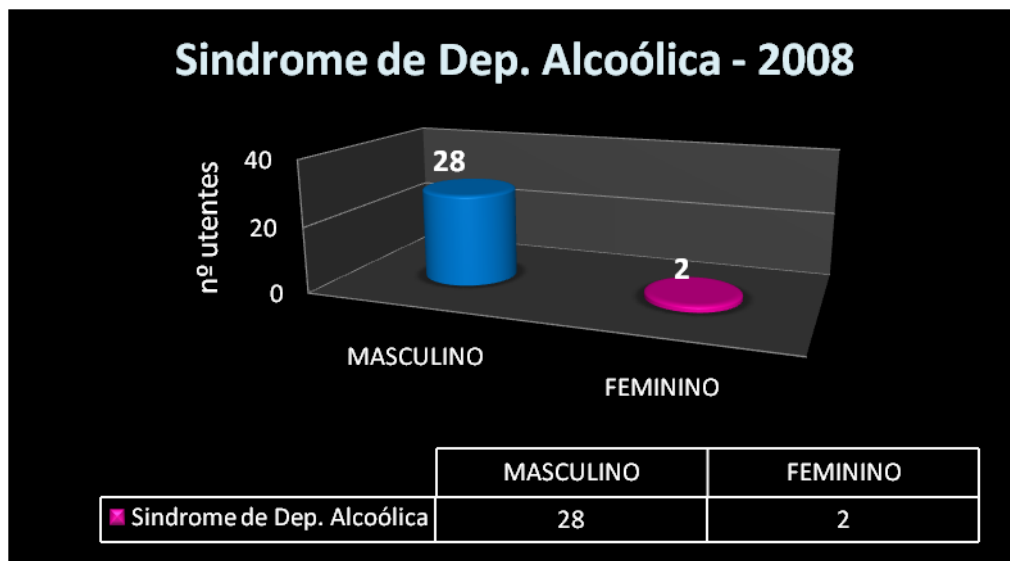


Gráfico nº 11 – Estudo comparativo de variação por diagnóstico (síndrome de Dep. Alcoólica).

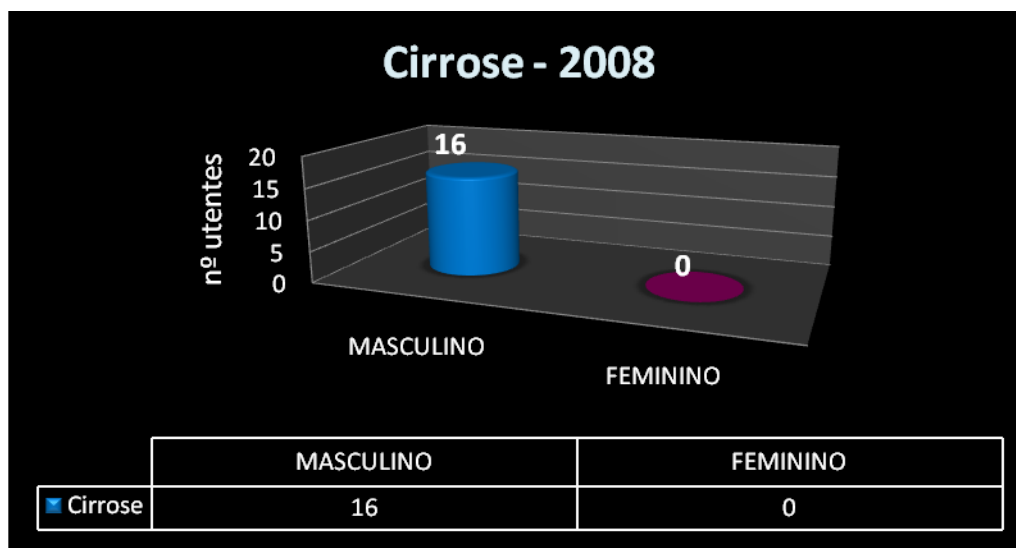


Gráfico nº 12 - Estudo comparativo de variação por diagnóstico (Cirrose)

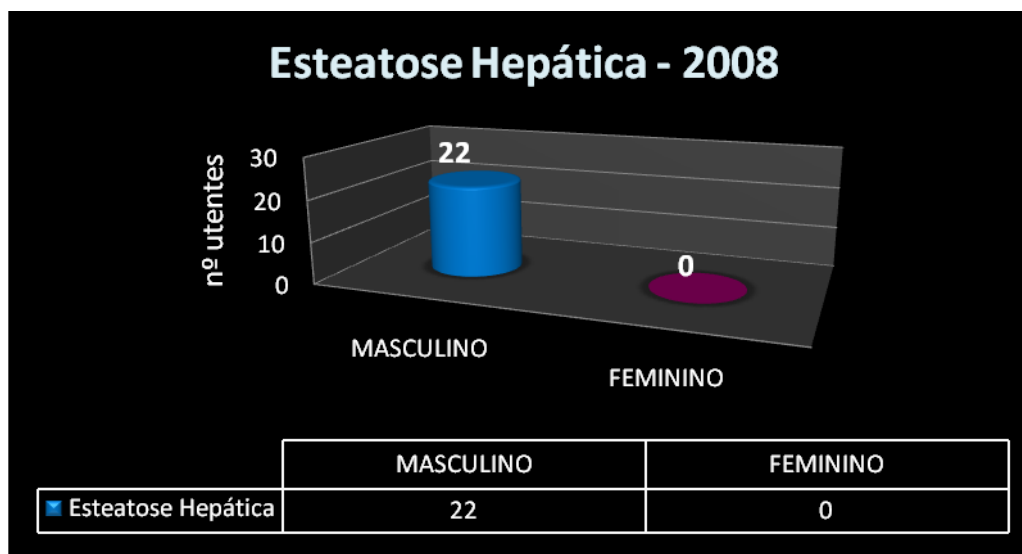


Gráfico nº 13 - Estudo comparativo de variação por diagnóstico (Esteatose Hepática).

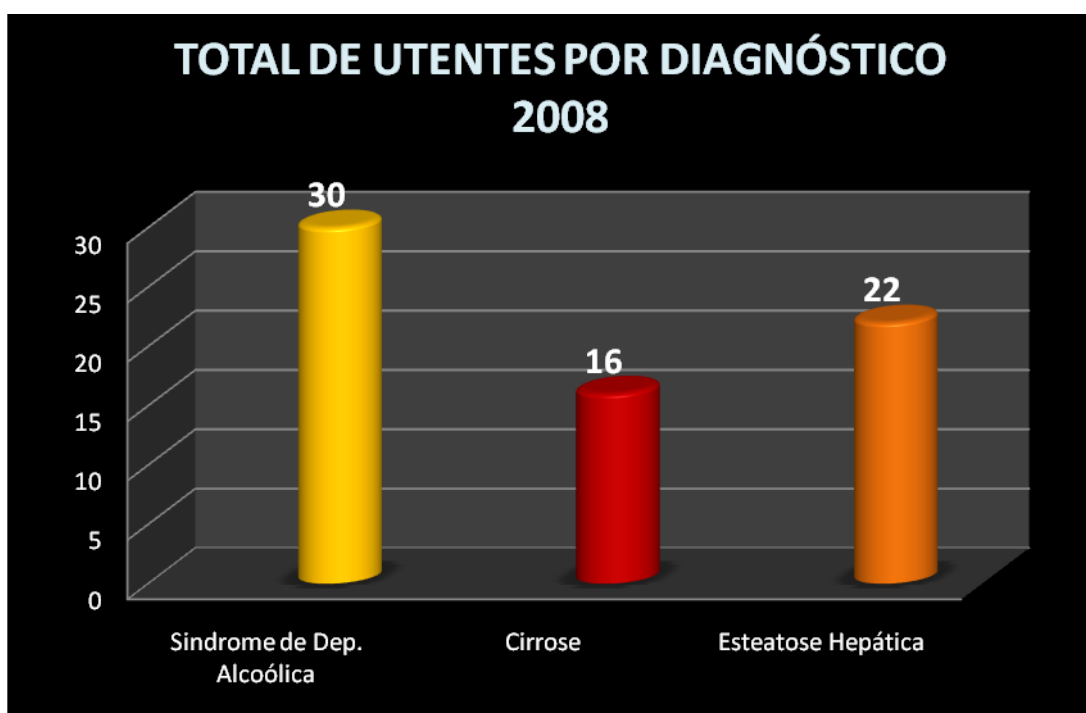


Gráfico nº 14 - Estudo comparativo de variação por diagnóstico.

Gráfico de 11 a 14 – Os diagnósticos predominantes foram:

1º - Síndrome de Dependência Alcoólica (44,1%)

2º - Esteatose Hepática (32,4%)

3º - Cirrose (23,5)

Verifica-se que no sexo feminino apenas foi diagnosticado o Síndrome de Dependência Alcoólica.

VI - DISCUSSÃO

Desde 1990, a OMS atribuiu a classificação de doença ao alcoolismo, desencadeando assim um aumento na procura de instituições de apoio ao alcoólico, nomeadamente à Unidade de Alcoologia do Fundão principalmente o sexo feminino que admitiu a sua doença, assumindo a necessidade de procurar ajuda.

Concomitantemente, a procura de ajuda numa fase inicial da doença, associada à precocidade do diagnóstico, evitou a evolução para um estadio terminal e irreversível de doença hepática alcoólica, como se consegue verificar, pela nossa análise descritiva, que evidencia um decréscimo de óbitos ao longo dos 5 anos e no facto do diagnóstico predominante ser a Dependência Alcoólica e não a Esteatose Hepática ou a Cirrose Hepática.

O decréscimo gradual no número de óbitos ao longos dos 5 anos não reflete a alta taxa de mortalidade causada por esta doença.

Confirma-se que apenas uma minoria dos doentes internados na Unidade de Alcoologia do Fundão evoluíram de Esteatose para Cirrose, continuando sem saber o porquê ...

Sendo assim, a nossa base de estudo confirma a procura voluntária de apoio em idades socialmente activas compreendidas entre os [40- 50] anos, seguido de [50-60] anos e

numa fase inicial da doença, desaparecendo o etilismo na terceira idade visto cada vez mais a procura à Unidade de Alcoologia ser precoce

Ao contrário da revisão sistemática efectuada:

- A prevalência de alcoolismo não é em idades demasiadamente jovens (adolescentes), por estes serem apenas bebedores ocasionais, não desenvolvendo assim qualquer tipo de DHA, confirmando a teoria que reforça a ideia de maior gravidade na ingestão continuada em relação à ingestão intermitente.
- O número de mulheres é mínimo, visto o alcoolismo ser “envergonhado” e não assumido, predominando o sexo masculino. Nesta análise descritiva, retrospectiva não existe feminização do álcool contrariamente à pesquisa sistemática efectuada.
- As mulheres não apresentaram maior susceptibilidade a desenvolver DHA mais grave, uma vez que nenhuma delas desenvolveu Esteatose ou Cirrose.

Desconhece-se o motivo real pelo qual houve dois picos em 2005 e 2007 na procura da Unidade de Alcoologia do Fundão. Provavelmente coincidiram com algum tipo de campanha/rastreio, promovido pelos Centros de Saúde e hospitais da região.

Uma das complicações mais temidas e devastadoras da Cirrose Hepática Alcoólica é a hemorragia por rotura de varizes esofágicas, exactamente um dos motivos de transferência dos nossos doentes.



A taxa de abandono é significativa (7,35%) reflectindo a dificuldade em ultrapassar o Síndrome de privação alcoólica.

Muitas outras variáveis poderão ser estudadas através da Unidade de Alcoologia do Fundão, nomeadamente a relação da obesidade (IMC), como factor de risco para a doença hepática alcoólica, a correlação da função hepática (AST, ALT e GGT), relação quantidade de álcool e lesão hepática, reinternamentos, ou ainda sobrevida média após o início de complicações,... mas eventualmente num estudo prospectivo.

↘ VII - CONCLUSÕES

- A cirrose hepática é uma doença com alta prevalência em Portugal, com uma elevada morbilidade e mortalidade entre a população.
- A importância do álcool como factor determinante na indução da cirrose hepática é indubitável, sendo a principal causa desta doença entre nós.
- Apesar dos mecanismos fisiopatológicos estarem relativamente bem esclarecidos, o facto de apenas uma pequena percentagem de alcoólicos desenvolverem DHA, parece cada vez mais relacionado com factores de susceptibilidade individual como o sexo e factores genéticos.
- Diversos estudos confirmam a multi factoriedade no facto da mulher desenvolver formas mais severas e mais precoces de DHA, relativamente ao homem com consumos diários menores.
- O diagnóstico precoce é fundamental, pelo perfil evolutivo da DHA e pela sua reversibilidade nas fases iniciais, contrastando com a gravidade das situações mais avançadas, para as quais existem poucas ou nenhuma terapêuticas eficazes.
- Para doentes com cirrose alcoólica, todas as drogas disponíveis e todas as outras em estudo, ou não têm benefício ou este é controverso, nomeadamente os esteróides anabolizantes, corticoides, silimarina, factores de necrose anti-tumoral, entre outros.



- O tratamento da cirrose hepática alcoólica visa eliminar o agente agressor (o álcool) e tratar as suas complicações, que mais cedo ou mais tarde se vão instalar na evolução natural da doença. Cada doente é um caso, e mais do que uma terapêutica standartizada para a cirrose, interessa tratar e equilibrar cada doente por si.
- Outro passo importante é eliminar outros factores, como o tabagismo e a obesidade, que podem contribuir para a progressão da doença.
- O tratamento da infecção pelo VHC concomitante pode ser um aspecto importante de gestão em alguns doentes
- Por causa do risco de descompensação com infecções sobrepostas, todos os doentes com cirrose alcoólica devem receber vacinação para a hepatite A e B e vacinação anual para Influenza.
- Além disso, eles devem fazer rastreios regulares para o carcinoma hepatocelular
- Assim, preconiza-se a abstinência alcoólica absoluta, embora se saiba à partida que só 30% dos cirróticos deixam de beber.
- Deve ser efectuada a referenciação ao Centro de Recuperação de Alcoólicos da área de residência.
- O transplante hepático é o único tratamento eficaz para a cirrose hepática terminal, devendo ser maximizado a nível nacional em altura oportuna e para os doentes com indicação para tal.



- Deveriam existir mais Unidades de Hepatologia, ou Serviços de Gastroenterologia e Hepatologia, principalmente em Hospitais de maior dimensão (Universitários, etc).
- Deveria existir canais de facilitação de cuidados para doentes com cirrose hepática, já que se trata de uma doença muito incapacitante (ascite com paracenteses frequentes, encefalopatia crónica, hemorragias recidivantes por ruptura de varizes que têm a mortalidade de 30%) com reinternamentos muito frequentes.
- Necessidade urgente de uniformizar com protocolos de actuação no diagnóstico e terapêutica, evitando assim inúmeras iatrogenias, nomeadamente na inexistência de critérios para paracenteses evacuadoras.
- Necessidade de apoio às famílias e de se pensar na sua integração em Hospitais de Dia e Redes ou Unidades de Cuidados Paliativos.
- Necessidade de atribuir um maior peso ao o alcoolismo e a cirrose alcoólica na comunidade científica hepatológica (congressos e revistas científicas), uma vez que há falta de inovações terapêuticas e tecnológicas nesta área.
- Há necessidade urgente de implementação de um Plano Nacional sobre o Álcool.

➔ VIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Franken, F.H.- History of hepatology. In: “Clinical hepatology. History Present state Outlook”, by G. Csomos; H.Thaler (ed.lit.) Berlin, Springer-Verlag, 1983
- 2 - M^ª Lucília Mercês de Mello et al. Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal: Direcção Geral de Saúde 2001.
- 3 - Sleisenger & Fordtrans’s, Gastrointestinal and Liver Disease, Feldman, 2006
- 4 - Mário Gentil Quina e Colaboradores, Gastreenterologia Clínica, pag 609, Lidel, Junho de 2000
- 5- Luís Costa Matos, Doença Hepática Alcoólica (DHA), Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, volume 13 /nº3/2006
- 6- Diniz de Freitas, Doenças do Aparelho Digestivo, 2^a edição, p 511, AstraZeneca-Produtos Farmaceuticos, Coimbra 2002
- 7- Mário Gentil Quina e Colaboradores, Gastreenterologia Clínica, pag 591,Lidel, Junho de 2000
- 8 – Kasper, Harrison- Medicina Interna; 17^a Edição- Mc Grawhill, p 1972, 2008
- 9 - Mário Gentil Quina e Colaboradores, Gastreenterologia Clínica, pag 587,Lidel, Junho de 2000
- 10 - World Drink Trends 2004, WARC Ltd, ISBN: 1-84116-152-7.
- 11 - World Drink Trends 1998, NTC publications, ISBN: 1-84116-016-4.
- 12 - World Drink Trends 2002, WARC Ltd, UK, ISBN: 1-84116-105-5.
- 13- Dias P et al. Patologia relacionada com o álcool no internamento de um Serviço de Medicina Interna. Med-interna. 2005; 9 (19): 32-36

- 14- Sheila Sherlock & James Dooley, Diseases of the Liver and Biliary System,^{11ª} edição, Blackwell Publishing. 2002: 381-398.
- 15- Lelbach WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. Ann N Y Acad Sci. 1975; 252:85-105
- 16- Mann R et al. The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease, disponível em <http://eeeniaa.nih.gov/publications/arh27-3/209-219.htm>.
- 17- Bellentani S et al. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. J Hepatol. 2001 ;35(4):531-537.
- 18- APEF- Associação Portuguesa de Estudo do Fígado
- 19- Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. Ann Intern Med 2004; 140:554.
- 20- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA); population estimates 2001. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA). 2001
- 21- O'Connell, H, Chin, AV, Cunningham, C, Lawlor, B. Alcohol use disorders in elderly people- redefining an age old problem in old age. BMJ 2003; 327:664.
- 22- Hasin, DS, Stinson, FS, Ogburn, E, Grant, BF. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States; Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:830
- 23- National Council on Alcoholism and Drug Dependence. Alcoholism and alcohol-related problems: a sobering look. NCADD Fact Sheet. Available online: ncadd.org/pubs/fsproblems.html.
- 24- Gavalier, JS, Arria, AM. Increased susceptibility of women to alcoholic liver disease: Artfactual or real? In: Alcoholic liver disease, Hall, P (Ed), Edward Arnold Press, London 1995.
- 25- Baraona E, Abbitan CS, et al, Gender differences in pharmacokinetics of alcohol, Alcohol Clin Exp Res; 25(4): 502-7, 2001
- 26- Kasper, Harrison- Medicina Interna; 17ª Edição- Mc Grawhill, p 1969, 2008

- 27- Frezza, M, Di Padova, C, Pozzato, G, et al. High blood alcohol levels in women: Role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322:95.
- 28- Becker, KL, Walton- Moss, B. Detecting and addressing alcohol abuse in women. *Nurse Pract* 2001; 26:13
- 29- Brienza, RS, Stein, MD. Alcohol use disorders in primary care: Do gender –specific differences exist? *J Gen Intern Med* 2002; 17:387
- 30- Day CP, Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *Acta Gastroenterol Belg.*,66(4):290-1: discussion 292-3, 2003
- 31- Sauders JB, Davis M, Williams R, Do women develop alcoholic liver disease more readily than men?, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282 (6270):1140-3, 1981
- 32- Loft S, Olesan KL, et al, Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women, *Scand J Gastroenterol*, 22(10): 1251-6, 1987
- 33- Moreno A, Parés A, Ortiz J et al, Alcohol dehydrogenase from human stomach: variability in normal mucosa and effect of age, gender, ADH3 phenotype and gastric region, *Alcohol Alcohol*, 29 (6):663-71, 1994
- 34-Diniz de Freitas, *Doenças do Aparelho Digestivo*, 2ª edição, p 590, AstraZeneca-Produtos Farmaceuticos, Coimbra 2002
- 35- Frezza, M, Di Padova, C, Pozzato, G, et al. High blood alcohol levels in women: Role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322:95.
- 36- Sptizer JA, Zheng M, e tal, Ethanol and LPS modulate NF- kappa B activation, inducible NO synthase and COX-2 gene expression in rat liver cells in vivo, *Front Biosci*, 1;7: a99-108, 2002
- 37- Thurman RG, Sex-related liver injury due to alcohol involves activation of Kupffer cells by endotoxin, *Can J Gastroenterol*, 14 Suppl D:129D-135D, 2000
- 38- Enomoto, N, Takse, S, Yasuhura, Takada, A. Acetaldehyde metabolism in different aldehyde 2 dehydrogenase 2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15:141.
- 39-Thomasson, HR, Edenberg, HJ, Crabb, DW, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991; 48:677.

- 40- Wilfred de, Alwis NM, Day, CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27:44.
- 41- Zakhari, S, Li, TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007; 46:2032.
- 42- Diniz de Freitas, *Doenças do Aparelho Digestivo*, 2ª edição, p. 512-513, AstraZeneca- Produtos Farmaceuticos, Coimbra 2002
- 43- Zignego, AL, Foschi, M, Laffi, G, et al. "Inapparent" hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with and without liver disease. *Hepatology* 1994; 19:577
- 44- Geissler, M, Gesien, A, Wands, JR. Chronic ethanol effects on cellular immune responses to hepatitis B virus envelope protein: An immunologic mechanism for induction of persistent viral infection in alcoholics. *Hepatology* 1997; 26:764.
- 45- Donato, F, Tagger, A, Chiesa, R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: A case-control study in Italy. *Hepatology* 1997; 26:579.
- 46- Ikeda, K, Saitoh, S, Koida, I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18:47.
- 47- Hall, P. Factors influencing individual susceptibility to alcoholic liver disease. In: *Alcoholic liver disease*, Hall, P (Ed), Edward Arnold Press, London 1995.
- 48- Pastor, IJ, Laso, FJ, Romero, A, Gonzalez-Sarmiento, R. -238 G>A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene (TNFA) is associated with alcoholic liver cirrhosis in alcoholic Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:1928.
- 49- Cichoz-Lach H, Partycka J et al, the influence of genetic polymorphism of CYP2E1 on the development of alcohol liver cirrhosis, , 59(11-12):757-61,2006
- 50- Marcos M, Pastor I et al, A new genetic variant involved in genetic susceptibility to alcoholic liver cirrhosis: 330>G polymorphism on the interleukin-2 gene, *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 20(12):1244-8, 2008
- 51- Morgan, MY, Ross, MG, Ng, CM, et al. HLA-B8 immunoglobulins and antibody responses in alcohol-related liver disease. *J Clin Pathol* 1980; 33:488.
- 52- Doffoel, M, Tongio, MM, Gut, JP, et al. Relationships between 34 HLA-A, HLA-B, and HLA-DR antigens and three serological markers of viral infection in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6:457.

- 53- Grove, J, Daly, AK, Bassendine, MF, Day, CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26:143.
- 54- Wilhelmsen, KC. Does tumor necrosis factor play a role in alcoholic steatohepatitis? The potential pitfalls of a case-controlled allelic association analysis. *Hepatology* 1997; 26:232.
- 55- Nahon, P, Sutton, A, Rufat, P, et al. Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134:102.
- 56- Raynard, B, Balian, A, Fallik, D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002; 35:635.
- 57- Ruhl, CE, Everhart, JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1260.
- 58- Anania, FA. Adiponectin and alcoholic fatty liver: Is it, after all, about what you eat?, *Hepatology* 2005; 42:530
- 59- You, M, Considine, RV, Leone, TC, et al. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005; 42:568.
- 60- Naveau, S, Giraud, V, Borotto, E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25:108.
- 61- Yang, SQ, Lin, HZ, Lane, MD, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:2557.
- 62- Pritchard, MT, McMullen, MR, Stavitsky, AB, et al. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. *Gastroenterology* 2007; 132:1117.
- 63-Jeong, W, et al. Paracrine Activation of Hepatic CB1 Receptors by Stellate Cell-Derived Endocannabinoids Mediates Alcoholic Fatty Liver. *Cell Metabolism* 2008; [in press].
- 64- Kasper, Harrison- *Medicina Interna*; 17ª Edição- Mc Grawhill, p 1970, 2008



- 65- Tatiana Pereira de Paula, Wilza Arantes Ferreira Pers, Rejane Andréa Ramalho, Henrique Sérgio Moraes Coelho, Vitamin A metabolic aspects and alcoholic liver disease, Ver. Nutr., Campinas, 19(5):601-610, Set/Out, 2006
- 66- Feinman, L, Lieber, CS. The role of nutritional factors in alcoholic liver disease. In: Alcoholic liver disease, Hall, P (Ed), Edward Arnold Press, London 1995
- 67- Lee, WM. Acute liver failure in the United States. Semin Liver Dis; 23:217, 2003.
- 68- Lee, WM. Drug-induced hepatotoxicity [see comments]. N Engl J Med ; 333:1118, 1995
- 69- Irving, MG, Halliday, JW, Powell, LW. Association between alcoholism and increased hepatic iron stores. Alcohol Clin Exp Res 1988; 12:7
- 70- Hultcrantz, R, Bissell, DM, Roll, FJ. Iron mediates production of a neutrophil chemoattractant by rat hepatocytes metabolizing ethanol. J Clin Invest 1991; 87:45.
- 71- Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost--United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53:866.
- 72- Chris P Day, "Alcohol and the liver"
- 73- Risco de morrer em Portugal 2001, disponível em www.dgsaude.pt
- 74- Thuluvath, P, Wojno, KJ, Yardley, JH, Mezey, E. Effects of Helicobacter pylori infection and gastritis on gastric alcohol dehydrogenase activity. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:795.
- 75- M^a Lucília Mercês de Mello et al. Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal: Direcção Geral de Saúde 2001.
- 76- Sheila Sherlock & James Dooley, Diseases of the Liver and Biliary System, 11^a edição, Blackwell Publishing. 2002: 381-398.
- 77- Lieber C: Medical Disorders of Alcoholism. N Engl J Med 1995; 333:1058-1065.
- 78- Cederbaum AI: Effects of alcohol on hepatic mitochondrial function and DNA. Gastroenterology. 1999;117 (1): 265-269.
- 79- Lieber C: Medical Disorders of Alcoholism. N Engl J Med 1995; 333:1058-1065.
- 80- Vidali M et al. Genetic and epigenetic factors in autoimmune reactions toward cytochrome P4502E1 in alcoholic liver disease. Hepatology 2003;37(2):410-419

- 81- Hoeck, JB. Endotoxin and alcoholic liver disease: tolerance and susceptibility. *Hepatology* 1999;29(5):1602-1604.
- 82- Han DW: Intestinal endotoxemia as a pathogenic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002;8(6):961-965.
- 83- Rao RK et al. Recent advances in Alcoholic Liver Disease: Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(6):G881-884
- 84- Kasper, Harrison- *Medicina Interna*; 17ª Edição- Mc Grawhill, p 1972, 2008
- 85- Diniz de Freitas, *Doenças do Aparelho Digestivo*, 2ª edição, p. 519-520, AstraZeneca- Produtos Farmaceuticos, Coimbra 2002
- 86- Mário Gentil Quina e Colaboradores, *Gastrenterologia Clínica*, pag 613, Lidel, Junho de 2000
- 87- Pirovino, M, Linder, R, Boss, C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: Capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66:298.
- 88- Zaman, A, Hapke, R, Flora, K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3292.
- 89- Fitzpatrick, T, Johnson, R, Polano, M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc. New York 1994.
- 90- Fitzpatrick, T, Johnson, R, Polano, M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc. New York 1994.
- 91- Murrell, GA, Francis, MJ, Bromley, L. Free radicals and Dupuytren's contracture. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1373
- 92- Van Thiel, DH, Gavaler, JS, Spero, JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39.



- 93- Groszmann, R, Franchis, R. Portal Hypertension. In: Schiff's Diseases of the Liver, Eighth Edition, Schiff, E, Sorrell, M, Maddrey, W (Eds), Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia 1999. p. 415.
- 94- Eric Goldberg, MD, Sanjiv Chopra, MD, Diagnostic approach to the patient with cirrhosis, 2008
- 95- Yersin, B, Nicolet, JF, Dercrey, H, et al. Screening for excessive alcohol drinking: Comparative value of carbohydrate deficient transferrin, gamma glutamyl transferase and mean corpuscular volume. Arch Intern Med 1995; 155:1907.
- 96- Cohen, JA, Kaplan, MA. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 1979; 24:835.
- 97- Williams, AL, Hoofnagle, JH. Ratio of serum aspartate aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95:734.
- 98- Uchida, T, Kao, H, Quispe-Sjogren, M, Peters, RL. Alcoholic foamy degeneration-a pattern of acute alcoholic injury of the liver. Gastroenterology 1983; 84:683.
- 99- Diehl, AM, Potter, J, Boitnott, J, et al. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1984; 86:632.
- 100- Goldberg, DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1980; 12:1.
- 101- Asbert, M, Gines, A, Gines, P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. Gastroenterology 1993; 104:1485.
- 102- Veyrac M, Montaron JC, et al: Zieve's syndrome and acute alcoholic hepatitis, Nouv Press Med, 1982, 11(26): 2003-5
- 103- Jenny Sauk, MD, Scott L Friedman, MD, Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic liver disease, 2009
- 104- Anton, RF, Lieber, C, Tabakoff, B. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:1215.
- 105- Schmitt, UM, Stieber, P, Jungst, D, et al. Carbohydrate-deficient transferrin is not a useful marker for the detection of chronic alcohol abuse. Eur J Clin Invest 1998; 28:615.

- 106- Zimmer, H, Schmitt, G, Aderjan, R. Preliminary immunochemical test for the determination of ethyl glucuronide in serum and urine: comparison of screening method results with gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2002; 26:11.
- 107- Dunn, W, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131:1057.
- 108- Carrión JA, Utility of fibroscan in the evaluation of liver fibrosis, *Gastroenterol Hepatol*, 2009
- 109- Ernst, O, Sergent, G, Bonvarlet, P, et al. Hepatic iron overload: Diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1205.
- 110- Mário Gentil Quina e Colaboradores, *Gastreenterologia Clínica*, pag 595, Lidel, Junho de 2000
- 111- Di Lelio, A, Cestari, C, Lomazzi, A, Beretta, L. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172:389
- 112- Zwiebel, WJ. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:34.
- 113- Ito, K, Mitchell, DG, Hann, HW, et al. Progressive viral-induced cirrhosis: Serial MR imaging findings and clinical correlation. *Radiology* 1998; 207:729.
- 114- Ito, K, Mitchell, DG, Hann, HW, et al. Viral-induced cirrhosis: Grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:591.
- 115- Bonkovsky, HL, Rubin, RB, Cable, EE, et al. Hepatic iron concentration: Noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212:227.
- 116- Finn, JP, Kane, RA, Edelman, RR, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:989.
- 117- Okazaki, H, Ito, K, Fujita, T, et al. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1677.
- 118- McLaren, MI, Fleming, JS, Walmsley, BH, et al. Dynamic liver scanning in cirrhosis. *Br J Surg* 1985; 72:394.



- 119- Menon, DK, Sargentoni, J, Taylor-Robinson, SD, et al. Effect of functional grade and etiology on in vivo hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in cirrhosis: biochemical basis of spectral appearances. *Hepatology* 1995; 21:417.
- 120- Teli, MR, Day, CP, Burt, AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995; 346:987.
- 121- Mário Gentil Quina e Colaboradores, *Gastrenterologia Clínica*, p. 595-596, Lidel, Junho de 2000
- 122- Bravo, A Sheth, S, Chopra, S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495.
- 123- Abdi, W, Millan, JC, Mezey, E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979; 139:667.
- 124- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome, *Hepatology* 37:917, 2003
- 125- Falck-Ytter Y, Younossi ZM et al: Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin liver Dis* 21:17, 2001
- 126- Fletcher LM, Kwok- Gain I, Powell EE, et al: Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: An aid to diagnosis. *Hepatology* 13:455, 1991
- 127- Cotler SJ, Bronner MP, Press RD, et al: End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index, *J Hepatol* 29:257, 1998
- 128- Deugnier Y, Turlin B, le Quilleuc D, et al: A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: Practical implications for the diagnosis of hemochromatosis, *Am J Surg Pathol* 21:669, 1997
- 129- Fletcher LM, Powell LW: Hemochromatosis and alcoholic liver disease. *Alcohol* 30:131, 2003
- 130- Press RD, Flora K, Gross C, et al: Hepatic iron overload: Direct HFE (HLA-H) mutation analysis vs quantitative iron assays for the diagnosis of hereditary hemochromatosis, *Am J Clin Pathol* 109:577, 1998
- 131- Ishak KG, Zimmerman H, Ray MB: Alcoholic liver disease: Pathologic, pathogenic and clinical aspects. *Alcohol Clin Exp Res* 15:45, 1991
- 132- Simon JB, Manley PN, et al: Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease, *N Engl J Med* 311:167, 1984

- 133- Janssen HL, Tan AC, Tilanus HW, et al: Pseudo- Budd- Chiari syndrome: Decompensated alcoholic liver disease mimicking hepatic venous outflow obstruction. *Hepatogastroenterology* 49:810, 2002
- 134- Eric Goldberg, MD, Sanjiv Chopra, MD, Overview of the complications, prognosis, and management of cirrhosis, 2009
- 135- Kasper, Harrison- Medicina Interna; 17ª Edição- Mc Grawhill, p 1976, 2008
- 136- Mário Gentil Quina e Colaboradores, *Gastroenterologia Clínica*, p. 614-621, Lidel, Junho de 2000.
- 137- Gines, P, Quintero, E, Arroyo, V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122.
- 138- D'Amico, G, Morabito, A, Pagliaro, L, Marubini, E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:468.
- 139- Such, J, Runyon, BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:669.
- 140- Gines, A, Escorsell, A, Gines, P, et al. Incidence, predictive factors, and treatment of the hepatorenal syndrome with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229.
- 141- Cardenas, A, Uriz, J, Gines, P, Arroyo, V. Hepatorenal syndrome. *Liver Transpl* 2000; 6:S63.
- 142- Grace, ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:149.
- 143- Smith, JL, Graham, DY. Variceal hemorrhage: A critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82:968.
- 144- Nevens, F, Broeckaert, L, Rutgeerts, P, et al. The long-term morbidity and mortality rate in a cohort of patients with liver cirrhosis and oesophageal varices. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:979.
- 145- Cales, P, Masliah, C, Bernard, B, et al. Early administration of vopreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001; 344:23.
- 146- Colombo, M, de Franchis, R, Del Ninno, E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675.

- 147- Beasley, RP, Hwang, LY, Lin, CC, Chien, CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2:1129.
- 148- Wu, JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: A review. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20:98.
- 149- Carbonell, AM, Wolfe, LG, DeMaria, EJ. Poor outcomes in cirrhosis-associated hernia repair: a nationwide cohort study of 32,033 patients. *Hernia* 2005; 9:353.
- 150- Marsman, HA, Heisterkamp, J, Halm, JA, et al. Management of patients with liver cirrhosis and an umbilical hernia. *Surgery* 2007; 142:372
- 151- Marsman, HA, Heisterkamp, J, Halm, JA, et al. Management of patients with liver cirrhosis and an umbilical hernia. *Surgery* 2007; 142:372.
- 152- Kalaitzakis E, Wallskog J, Björnsson E., Abstinence in patients with alcoholic liver cirrhosis: A follow-up study, *Hepatol Res* 2008, 38(9): 869-76
- 153- Barve A, Khan R, Marsano L, Ravindra KV, McClain C, Treatment of alcoholic liver disease, *Ann Hepatol* 2008, 7(1), 5-15
- 154- Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al: Protein- calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 76:211, 1984
- 155- Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al: Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 25:108, 1997
- 156- Raynard B, Balian A, Fallik D, et al: Risk factors of fibrosis in alcohol- induced liver disease. *Hepatology* 35:635, 2002
- 157- Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al: A study of oral nutrition support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: Results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 17:564, 1993
- 158- Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T: Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: A reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies, *Alcohol Clin Exp Res* 19: 635, 1995
- 159- Patek AJ, Post J, Ralnoff OD: Dietary treatment of cirrhosis of the liver. *JAMA* 139-543, 1948
- 160- Kearns PJ, Young H, Garcia G: Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 102:200, 1992

- 161- Cabre E, Rodriguez- Iglesias P, Caballeria J, et al: Short-and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology* 32:36, 2000.
- 162- Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, et al: Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17:119, 1993
- 163- Hirsch S, de la Maza MP, Gattas V, et al: Nutrition support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll Nutr* 18:434, 1999.
- 164- Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al: Methylprednisolone therapy in patients with sever alcoholic hepatitis: A randomizes multicenter trial. *Ann Intern Med* 110:685, 1989
- 165- Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ: Alcoholic hepatitis: Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 74:311, 1971
- 166- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al: Glucocorticoid theraoy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 75:193, 1978
- 167- Ramond M-J, Poynard T, Rueff B, et al: A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 326: 507, 1992
- 168- Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al: Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolona. *Gastroenterology* 110:1847, 1996
- 169- Mathurin P, Mendenhall CL, Carithera RL, et al: Glucocorticoids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH) : Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of glucocorticoids in severe AH. *J Hepatol* 36:480, 2002
- 170- Imperiale TF, McCullough AJ: Do glucocorticoids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 113:299, 1990
- 171- Christensen E, Gluud C: Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: A meta-analysis adjstinf for confounding variables. *Gut* 37:113, 1995
- 172- Jmelnitzky AC, New suggestions for the management of alcoholic liver diseases, *Acta Gastroenterol Latinoam*, 25(2): 73-84,1995

- 173- Depew W, Boyer T, Omata M, et al: Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 78:524, 1980
- 174- Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al: Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 155:1230, 1988
- 175- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119:1637, 2000
- 176- Akerman PA, Cote PM, Yang SQ, et al: Long-term ethanol consumption alters the hepatic response to the regenerative effects of tumor necrosis factor-alpha. *Hepatology* 17:1066, 1993.
- 177- Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al: Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 38:419, 2003
- 178- Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, et al: A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 99:255, 2004
- 179- Naveau S., Chollet- Martin S, Dhanrancy S, et al: A double- blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 39:1390, 2004
- 180- Lee TD, Satta MR, Mendler MH, et al: Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin EXP Res* 28:173, 2004
- 181- McClain CJ, Hill DB, Song Z, et al: S- adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 27:185, 2002
- 182- Mato JM, Camara J, Fernandez DP, et al: S- adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo- controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 30:1081, 1999
- 183- Luper S: A review of plants used in the treatment of liver disease: Part 1. *Altern Med Rev* 3:410, 1998
- 184- Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al: Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 9:105, 1989

- 185- Pares A, Planas R, Torres M, et al: Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: Results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 28:615, 1998
- 186- Fehér J, Lengyel G, Orv Hetil, Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: past and future, 149 (51):2413-8, 2008
- 187- Saller R, Meier R, Brignoli R, The use of silymarin in the treatment of liver diseases, *Drugs*, 61 (14): 2035-63, 2001
- 188- McClain, Hill D, Kugelmas M, Marsano L: Nutrition and liver disease. In Bowman BA, Russel RM, Russel R (eds): *Present Knowledge in Nutrition*, 8th ed. Washington, DC, International Life Sciences Institute, 2001, p 483
- 189- Hill DB, Devalaraja R, Joshi- Barve S, et al: Antioxidants attenuate nuclear factor-kappa B activation and tumor necrosis factor-alpha production in alcoholic hepatitis patient monocytes and rat Kupffer cells, *in vitro*. *Clin Biochem* 32:563, 1999
- 190- Lee KS, Buck M, Hougum K, Chojkier M: Activation of hepatic stellate cells by TGF alfa and collagen type I is mediated by oxidative stress through c- Myb expression. *J Clin Invest* 96:2461, 1995
- 191- De la Maza MP, Petermann M, Bunout D, Hirsch S: Effects of long-term vitamine E supplementation in alcoholic cirrhoics. *J Am Coll Nutr* 14:192, 1995
- 192- Meister A: Glutathione metabolism and its delective modification. *J Biol Chem* 263:17205, 1988
- 193- Pena LR, Hill BD, Mc Clain CJ. Treatment eith glutathione precursor decreases cytokine activity, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23:1, 1999
- 194- Caballeria, J, Pares, A, Bru, C, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: Results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the study of Alcoholic Fatty Liver, *J Hepatol* 1998; 28:54.
- 195- Calabrese, V, Calderone, A, Ragusa, N, Rizza, V. Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22:17.
- 196- Arteel G, Marsano L, Mendez C, et al: Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterl* 17:625, 2003
- 197-Arteel GE: Oxidants and Antioxidants in alcohol- induced liver disease. *Gastroenterol* 124:778, 2003

- 198- Kershenobich D, Vargas F, Garcia- Tsao G, et al: Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 318:1709, 1988
- 199- Morgan TR, Weiss DG, Nemchausky N, et al: Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: A randomized, placebo controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology* 128:882, 2005
- 200- Cortez- Pinto H, Alexandrino P, Camilo ME, et al: Final results of a double blind randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:377, 2002
- 201- Rambaldi A, Gluud C, Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis, *Cochrane Database Syst Rev.* (3): CD002148, 2001
- 202- Stephen F et al The Management of alcoholic liver disease, *Journal of Hepatology*, Vol. 38 (S1) (2003) pp. S2-S13.
- 203- Orrego, H, Blake, JE, Blendis, LM, et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987; 317:1421.
- 204- Rambaldi, A. Gluud, C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 200 : CD002800.
- 205- Rambaldi A, laquinto G, Gluud C: Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: A Cochrane review. *Am J Gastroenterol* 97:1674, 2002
- 206- Cao Q, Mak KM, Lieber CS: Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases acetaldehyde-induced TNF-alpha generation in Kupffer cells of ethanol- fed rats. *Biochem Biophys Res Commun* 299:459, 2002
- 207- Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al: II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1765, 2003
- 208- Mário Gentil Quina e Colaboradores, *Gastrenterologia Clínica*, p. 597-598, Lidel, Junho de 2000
- 209- Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, et al: Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 10:886, 2004
- 210- Farges O, Saliba F, Farhamant H, et al: Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: Possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulin. *Hepatology* 38:629, 2003

- 211- Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, et al: Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: Does it matter? J Hepatol 38: 629, 2003
- 212- Buis CI, Wiesner RH, Krom RA, et al: Acute confusional state following liver transplantation for alcoholic liver disease. Neurology 59:601, 2002
- 213- Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, et al: Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: Long term follow-up and impact of disease recurrence. Transplantation 72:619, 2001
- 214- Polynard T, Naveau S, Doffoel M, et al: Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. J Hepatol 30:1130, 1999
- 215- Neuberger J, Schulz KH, Day C, et al: Transplantation for alcoholic liver disease. J Hepatol 36:130, 2002
- 216- Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, et al: Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: Quantitative evaluation and optimal timing. J Hepatol 36:93, 2002
- 217- Miguel JP, Vanlemmens C, Milan C, et al: Impact of liver transplantation on survival in Pugh B alcoholic cirrhotic patients: A multicenter randomized trial 38 (suppl 1):90 A, 2003
- 218- Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline: Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 92:208, 1987
- 219- Mendenhall CL: Alcoholic hepatitis. Clin Gastroenterol 10:417, 1981
- 220- Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, et al: Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. Hepatology 13:896, 1991
- 221- Jenny Sauk, MD, Scott L Friedman, MD, Treatment of alcoholic liver disease, 2009
- 222- Imperiale, TF, McCullough, AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med 1990; 113:299.
- 223- Louvet, A, Naveau, S, Abdelnour, M, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology 2007; 45:1348.



- 224- Sheth, M, Riggs, M, Patel, T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2:2.
- 225- Dunn, W, Jamil, LH, Brown, LS, Wiesner, RH. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41:353.
- 226- Srikureja, W, Kyulo, NL, Runyon, BA, Hu, KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42:700.
- 227- Forrest, EH, Morris, AJ, Stewart, S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56:1743
- 228- Forrest, EH, Evans, CD, Stewart, S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54:1174.
- 229- Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al: Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7:122, 1987
- 230- Andreu M, Sola R, Stiges SA, et al: Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 104:1130, 1999
- 231- Gines A, Escorsell A, Gines P, et al: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105:229, 1993
- 232- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464, 2001

