



## **Biomarcador de alcoolismo crónico – transferrina deficiente em carboidratos (CDT): parâmetro bioquímico de diagnóstico e monitorização para utilização no sistema de saúde**

*Chronic alcoholism biomarker – carbohydrate-deficient transferrin (CDT): a biochemical parameter for the diagnosis and monitoring the patients for use in the health system*

Filomena Gomes<sup>1</sup>, Paulo Boto<sup>2,3</sup>, Pedro Aguiar<sup>2,3</sup>, Miguel Vasconcelos<sup>4</sup>, Ana Vieira da Silva<sup>5</sup>

filomena.gomes@insa.min-saude.pt

(1) Unidade Laboratorial de Diagnóstico e Referência. Departamento de Promoção da Saúde e Doenças não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Centro de Investigação em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(3) Comprehensive Health Research Center. Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Medical School, Lisboa, Portugal

(4) Divisão de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e Dependências, Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa, Portugal

(5) Unidade de Alcoologia de Lisboa, Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa, Portugal

### **\_Resumo**

No âmbito da saúde pública torna-se importante compreender a problemática do diagnóstico e monitorização dos doentes com síndrome de dependência do álcool, pelos problemas de saúde e sociais relacionados com o consumo excessivo, mas também pelos custos imputados ao sistema de saúde. Existem vários biomarcadores específicos do alcoolismo, mas na sua maioria ainda não estão devidamente estandardizados, têm limitações de acesso à amostra biológica, ou são tecnicamente dispendiosos para uso no referido sistema. Tendo em consideração os resultados de uma revisão sistemática da literatura sobre o biomarcador específico transferrina deficiente em carboidratos (CDT), realizado no âmbito do Curso de Mestrado em Gestão da Saúde na Escola Nacional de Saúde Pública em 2019, pode concluir-se que a utilização deste parâmetro bioquímico é efetivo no diagnóstico e monitorização dos doentes com síndrome de dependência do álcool.

### **\_Abstract**

*For Public Health it is important to understand how to improve the diagnosis and monitoring of patients with alcohol dependence syndrome, given the health problems related to excessive consumption, and also the costs imputed to the health system. There are several biomarkers specific to alcoholism but most either haven't been standardized yet, have limited access to biological sample, or are technically expensive to use in a healthcare system. Considering the results of a systematic literature review on the specific biomarker carbohydrate deficient transferrin, carried out within the framework of the Master's Course in Healthcare Management at National School of Public Health in 2019, we concluded that the use of this biochemical parameter is effective in diagnosis and monitoring of patients with alcohol dependence syndrome.*

### **\_Introdução**

As perturbações relacionadas com o consumo abusivo do álcool são significativas, devido aos impactos económicos devastadores nos sistemas de saúde, às comorbilidades associadas e aos efeitos diretos sobre diversos órgãos e sistemas (1).

A medicina laboratorial é parte integrante de muitas decisões clínicas sobre prevenção, diagnóstico, tratamento e controle da síndrome de dependência do álcool (SDA) (2).

Ao longo dos anos tem-se procurado analisar parâmetros indicadores da presença de consumos abusivos de álcool no sangue, urina, cabelo e unhas, mas muitos deles só são possíveis de estudar no âmbito da medicina forense, porque exigem acesso a uma diversidade de amostras biológicas em diferentes órgãos, são dispendiosos e têm ainda algumas limitações analíticas (3).

No âmbito da saúde pública, há que desenvolver estratégias de fácil acesso a biomarcadores indicativos do estado do doente, não só que suportem o diagnóstico, mas também que tenham o menor custo possível para o sistema e que possam ser incorporados em árvores de decisão clínica (4).

Tanto o questionário AUDIT – *Alcohol Use Disorders Identification Test* como o ASSIST – *The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* não reportam a realidade bioquímica do organismo, a adaptação metabólica e/ou a adaptação dos recetores membranares cerebrais ao consumo abusivo de álcool, por isso é necessário moni-



zar o doente com SDA de forma a obter informação sobre os consumos através de biomarcadores específicos (5).

A transferrina humana é uma glicoproteína que possui uma cadeia simples polipeptídica com duas cadeias de polissacáridos não ligantes (6). É sintetizada nos hepatócitos e pode surgir com diferentes formas isomorfos no plasma. Enquanto num indivíduo saudável são detetáveis no plasma as isoformas penta, tetra e trisialo, num indivíduo com consumo abusivo de álcool estão também presentes as formas asialo, monosialo e disialotransferrina, designadas por isoformas da transferrina deficiente em carboidratos (CDT) (7).

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) foi pioneiro em estudos sobre a CDT em Portugal, realizados em 1987 no Laboratório de Bioquímica. Em 1990, realizou outro estudo em colaboração com o serviço de Gastroenterologia do Hospital de Santo António dos Capuchos (8) e outro em 1996/97 em colaboração com o Centro Regional de Alcoologia (CRAS) (9). Entre 2003 e 2006, o Centro de Biopatologia do INSA (atual Departamento de Promoção da Saúde e Doenças não Transmissíveis, DPS) realizou um estudo longitudinal com 107 amostras de doentes com SDA, em colaboração com o CRAS, sendo direcionado para o estudo da CDT e de alguns parâmetros de *stress oxidativo* (antes e depois do internamento).

O DPS implementou uma nova metodologia analítica para determinação deste biomarcador, onde foi possível separar todas as frações de forma rigorosa. Contudo, não foi possível realizar uma abordagem com evidência estatística, devido à falta de consenso na bibliografia à época sobre o valor de *cut-off* para a CDT. Alguns autores utilizavam um *cut-off* de 2,2% (10), outros 2,6% (11) e outros 3% (12). No seu conjunto estes estudos sugeriram um possível papel da CDT como biomarcador para o consumo excessivo de álcool.

## \_Objetivos

Avaliar a evidência sobre a efetividade da transferrina deficiente em carboidratos (CDT) como biomarcador de monitorização dos doentes com síndrome de dependência do álcool (SDA) e qual a sua utilização noutros sistemas de saúde.

## \_Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática da bibliografia em 2018/19, no âmbito do mestrado em Gestão da Saúde na Escola Nacional de Saúde Pública, de forma a verificar se existia evidência estatística que apoiasse a utilização da CDT na monitorização de doentes com SDA e conhecer se outros países da Europa também a utilizam, sobretudo países com padrões de consumo semelhantes a Portugal.

A referida revisão sistemática da literatura foi elaborada segundo critérios adaptados do PRISMA *statement* (13), a partir de pesquisas realizadas nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, publicadas no período entre 2013 a 2018, em inglês e português e em estudos realizados em humanos.

Após eliminação dos duplicados comuns às três bases de dados (tabela 1), foram selecionadas 95 publicações focadas na pergunta de investigação inicial: “Se a CDT seria eficaz como biomarcador de monitorização dos doentes com SDA e qual o seu potencial de utilização nos sistemas de saúde?”

De acordo com a metodologia escolhida, foram definidos critérios de elegibilidade e exclusão e, após aplicação dos mesmos, foram selecionados três estudos com evidência estatística sobre o tema e que constituíram a amostra deste estudo (14-16).

Tabela 1: ↓ Artigos científicos identificados nas bases de dados consultadas: *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, entre 2013 e 2018.

Base de dados	N.º de artigos científicos identificados (2013-2018)	Repetidos	Publicações elegíveis
<i>PubMed</i>	45	1	44
<i>SCOPUS</i>	79	36	43
<i>Web of Science</i>	27	19	8
Total	151	56	95



A avaliação da qualidade desta amostra foi realizada através do sistema GRADE (17).

## **\_Resultados**

Das 95 publicações incluídas nesta análise, verificou-se que a maioria dos países da Europa já utilizam a CDT nos seus sistemas de saúde. Foram encontrados também outros biomarcadores específicos para o alcoolismo, mas na maioria estes têm limitações no acesso à amostra biológica, ainda não estão devidamente estandardizados para uso no diagnóstico clínico ou são demasiado dispendiosos e morosos para prestação de serviços à comunidade (18).

Na amostra estudada neste trabalho, constaram dois estudos realizados em Itália (13,15) e um na Bélgica (14), sendo o primeiro um estudo transversal onde a amostragem foi por *screening* prévio, e o segundo e terceiro estudos longitudinais, com amostragem randomizada.

Os autores eliminaram da amostragem os doentes que possuíam anomalia hereditária da transferrina, que variou entre 0,4% (15) e 2,7% (14). Salienta-se que os doentes portadores de anomalia hereditária da transferrina são identificadas no traçado cromatográfico (19) e representam apenas cerca de 1,1% da população caucasiana e 4,1% da população asiática (20).

Os grupos estudo de Bortolotti *et al.* (14) e de Reccia *et al.* (16) apresentaram uma média para a CDT de 2,56% e 2,02% respetivamente, utilizando o valor de 1,9% de *cut-off* para a CDT, enquanto Maenhout *et al.* (15) apresentaram uma média da CDT de 1,9%, utilizando um *cut-off* de 1,6%.

Os estudos de Bortolotti *et al.* (14) e Reccia *et al.* (16) analisaram apenas o biomarcador CDT, enquanto Maenhout *et al.* (15) contemplaram outros parâmetros bioquímicos, como a  $\delta$ -GT, o VGM, a AST e a ALT. Este estudo mostrou um baixo valor preditivo destes parâmetros isolados para o diagnóstico clínico da SDA.

Testando-se a hipótese nula de não existência de diferenças entre o grupo controlo e grupo estudo, *versus* hipótese alternativa, de existência de diferenças, rejeitando-se a hipótese

nula a favor da alternativa, conclui-se que nos três estudos referidos existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudo e controlo, apresentando nos artigos de Bortolotti *et al.* (2015) e Maenhout *et al.* (2013)  $p < 0,001$  e no estudo de Reccia *et al.* (2017)  $p < 0,01$ . Sendo nos três estudos o  $p < 0,05$ , o que corresponde ao usual nível de significância usado em estudos epidemiológicos, em conformidade com P. Aguiar (21).

Contudo, a ingestão de terapêutica destoxicante pelos doentes dos grupos estudos, pode ter enviesado os resultados e ter diminuído os valores da CDT, que poderiam ter sido ainda mais elevados e conseqüentemente os estudos apresentarem maior evidência estatística.

Face a estes resultados, conseguiu-se responder à pergunta de investigação inicial, nomeadamente reunindo evidência para a efetividade da CDT como biomarcador de alcoolismo crónico.

## **\_Discussão e conclusões**

Deste estudo conclui-se que a CDT pode ser utilizada como um biomarcador específico de alcoolismo crónico e/ou de consumo excessivo, de fácil acesso e baixo custo, indicando retrospectivamente o consumo abusivo de álcool até seis semanas. Pode ser utilizada no diagnóstico e na monitorização destes doentes, uma vez que já foi validada para o uso no diagnóstico, pela *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) em 2014 (22,23). Outros biomarcadores específicos para detetar o excesso de consumo de álcool, ainda não estão validados para uso nos laboratórios de Patologia Clínica.

Bortolotti *et al.* (2015) e Reccia *et al.* (2017) sugeriram nas conclusões dos seus estudos, a diminuição do *cut-off* da CDT de 1,9% para o 1,7%, de modo a evitar a perda de falsos negativos, o que está em conformidade com o *cut-off* recomendado pelo IFCC para os laboratórios de Patologia Clínica (20). Isto significa que valores da CDT acima de 1,7%, são considerados de risco e o doente deve ser monitorizado.

Os autores destes estudos revelam ainda a importância dos sistemas de saúde terem várias ferramentas para detetar e



diagnosticar os doentes com SDA, pois acarretam grandes custos para os sistemas com as suas comorbilidades.

A CDT permite ao médico obter informação sobre os consumos do doente de forma retrospectiva, podendo adequar melhor a terapêutica de acordo com a metabolização de cada doente e a sua suscetibilidade hereditária.

O DPS do INSA disponibiliza-se a realizar estudos em parceria com outras instituições sobre o biomarcador CDT, prestando serviços à comunidade e originando ganhos em saúde, tanto para o doente como para o sistema de saúde.

#### Referências bibliográficas:

- (1) Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 27;13(2):166. <https://doi.org/10.3390/ijerph130201661>
- (2) Hallworth MJ, Epner PL, Ebert C, et al; IFCC Task Force on the Impact of Laboratory Medicine on Clinical Management and Outcomes. Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. *Clin Chem*. 2015 Apr;61(4):589-99. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.232629>
- (3) Wurst FM, Thon N, Yegles M, et al. Ethanol metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Nov;39(11):2060-72. <https://doi.org/10.1111/acer.12851>
- (4) Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation*. 2011 Mar 15;123(10):1116-24. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.943860>
- (5) Nanau RM, Neuman MG. Biomolecules and Biomarkers Used in Diagnosis of Alcohol Drinking and in Monitoring Therapeutic Interventions. *Biomolecules*. 2015 Jun 29;5(3):1339-85. <https://doi.org/10.3390/biom5031339>
- (6) Kohler I, Augsburg M, Rudaz S, et al. New insights in carbohydrate-deficient transferrin analysis with capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Forensic Sci Int*. 2014 Oct;243:14-22. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.03.014>
- (7) Bean P, Liegmann K, Løvli T, et al. Semiautomated procedures for evaluation of carbohydrate-deficient transferrin in the diagnosis of alcohol abuse. *Clin Chem*. 1997 Jun;43(6 Pt 1):983-9.
- (8) Peneda JA, Fonseca A, Neves M, et al. Asialotransferrina discriminante do consumo excessivo activo de álcool, sub-agudo e crónico. Utilidade clínica na doença hepática. *Acta Med Port*. 1996 Feb-Mar;9(2-3):103-11. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/2561/1974>
- (9) Peneda J, Fonseca A, Ribeiro C, et al. A abstinência no alcoolismo. Comportamento da transferrina deficiente em carbo-hidratos (CDT). *Medicina Interna*. 1998;5(4):224-31. [https://www.spmi.pt/revista/vol05/vol5\\_n4\\_1998\\_224-231.pdf](https://www.spmi.pt/revista/vol05/vol5_n4_1998_224-231.pdf)
- (10) Daepfen JB, Anex F, Favrat B, et al. Carbohydrate-deficient transferrin measured by capillary zone electrophoresis and by turbidimetric immunoassay for identification of young heavy drinkers. *Clin Chem*. 2005 Jun;51(6):1046-8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.044461>
- (11) Miller PM, Spies C, Neumann T, et al. Alcohol biomarker screening in medical and surgical settings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Feb;30(2):185-93. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00029.x>
- (12) Hock B, Schwarz M, Domke I, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*. 2005 Oct;100(10):1477-86. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01216.x>
- (13) Ottawa Hospital Research Institute-University of Oxford. PRISMA – Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses [Internet]. [consult. 10/12/2020] <http://www.prisma-statement.org/>
- (14) Bortolotti F, Micciolo R, Canal L, et al. First objective association between elevated carbohydrate-deficient transferrin concentrations and alcohol-related traffic accidents. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Nov;39(11):2108-14. <https://doi.org/10.1111/acer.12879>
- (15) Maenhout TM, Poll A, Vermassen T, et al; ROAD Study Group. Usefulness of indirect alcohol biomarkers for predicting recidivism of drunk-driving among previously convicted drunk-driving offenders: results from the recidivism of alcohol-impaired driving (ROAD) study. *Addiction*. 2014 Jan;109(1):71-8. <https://doi.org/10.1111/add.12372>
- (16) Reccia LA, Morelli RA, Boccella SB, et al. Clinical determination of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in alcohol addicts: a random sample of the general population in Naples, Italy. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2017;19(4):41-46.
- (17) Atkins D, Best D, Briss PA, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>
- (18) Kummer N, Wille SM, Poll A, et al. Quantification of EtG in hair, EtG and EtS in urine and PEth species in capillary dried blood spots to assess the alcohol consumption in driver's licence regranting cases. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Aug 1;165:191-7. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.06.012>
- (19) Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A, et al. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007-2017. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Jan 5;147:2-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.09.006>
- (20) Helander A, Wielders J, Anton R, et al.; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Standardisation of Carbohydrate-Deficient Transferrin (IFCC WG-CDT). Reprint of Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta*. 2017 Apr;467:15-20. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.03.018>
- (21) Aguiar P. Estatística em investigação epidemiológica SPSS: guia prático de medicina. Vila Franca de Xira: Climepsi Editoras, 2007.
- (22) Weykamp C, Wielders J, Helander A, et al.; IFCC Working Group on Standardization of Carbohydrate-Deficient Transferrin. Harmonization of measurement results of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin by use of the toolbox of technical procedures of the International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. *Clin Chem*. 2014 Jul;60(7):945-53. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.221531>
- (23) Schellenberg F, Wielders J, Anton R, et al. IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb;465:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.022>