

Doença Hepática Alcoólica (DHA) *Alcoholic Liver Disease (ALD)*

Luís Costa Matos*

Resumo

A Doença Hepática Alcoólica (DHA) é um problema de saúde pública em Portugal, sendo o álcool a droga de abuso mais frequente no nosso país. O autor apresenta uma revisão da literatura sobre o tema, abordando a epidemiologia da DHA, a patogenia da agressão hepática pelo álcool, o diagnóstico, e finalmente o espectro da DHA desde a esteatose hepática, passando pela hepatite alcoólica até à cirrose, com breves referências aos avanços no tratamento destas entidades.

Palavras chave: Doença Hepática Alcoólica, Esteatose Hepática, Hepatite Alcoólica, Cirrose Hepática.

Abstract

Alcoholic Liver Disease (ALD) is a major public health problem in Portugal. Alcohol is the most common drug of abuse in our country. The author present a literature review about this subject, approaching ALD epidemiology, pathogenesis of alcoholic liver damage, diagnosis, and finally the ALD range, from hepatic steatosis, to alcoholic hepatitis and finally liver cirrhosis. We also refer to recent advances in treatment.

Keywords: Alcoholic Liver Disease, Hepatic Steatosis, Alcoholic Hepatitis, Cirrhosis.

Introdução

O consumo de bebidas alcoólicas acompanha a humanidade desde há dezenas de milhar de anos, bem como os efeitos da sua ingestão aguda. Apesar disso, a associação entre consumo de álcool e doença hepática remonta apenas a 1793 (Baillie), e 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 1851.¹

Epidemiologia

A ingestão de bebidas alcoólicas é um hábito enraizado na nossa cultura, sendo o álcool a droga de abuso mais frequente em Portugal. Em 2002, cada português ingeriu em média 9,8 litros de álcool puro.² Podemos, contudo, verificar que a tendência tem sido para a redução do consumo, pois este era em média de 11,3 litros em 1997³ e de 10,8 litros em 2000.⁴

Sessenta por cento dos portugueses ingerem bebidas alcoólicas regularmente e 10% apresentam problemas ligados ao álcool. Cada cidadão nacional

gasta 150€ por ano em bebidas alcoólicas, valor que ascende aos 1500€ no caso de ser um alcoólico crónico.

Em doentes internados nos EUA, 20 a 40% têm problemas relacionados com o álcool, e, em idosos, o alcoolismo motiva tantos internamentos como o enfarte agudo do miocárdio.⁵

No que respeita a Portugal, 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.⁶

Em 2001, morreram em Portugal 1964 pessoas devido a “Doença Crónica do Fígado e Cirrose”, mais do que as 1863 vítimas de “Acidentes de Trânsito Com Veículos a Motor”,⁷ causa que, como sabemos, motiva numerosas campanhas de informação.

Apesar da relação entre ingestão de álcool e doença hepática ser conhecida há mais de 200 anos, o facto é que apenas 10-15% dos alcoólicos desenvolvem cirrose hepática.⁸ A relação entre consumos elevados (160 gramas/dia) e prolongados (8 anos) de álcool e cirrose hepática foi já bem documentada,⁹ 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.¹⁰ Dados disponíveis de 2001 referem um risco aumentado de cirrose hepática

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
Serviço de Medicina I do Hospital São Teotónio S.A. - Viseu
Recebido para publicação a 01.03.03
Aceite para publicação a 28.04.06

a partir de 30 gramas de álcool/dia ou um consumo total durante a vida de 100 kg de álcool.¹¹ Parece-nos pois razoável recomendar consumos de álcool inferiores a 40 gramas/dia nos homens e 20 gramas/dia nas mulheres.

Apesar de dados preliminares parecerem apontar para o consumo de vinho ter um risco inferior de DHA,¹² este facto não foi confirmado.¹³ O padrão de ingestão alcoólica é relevante – a ingestão diária e continuada parece ser mais deletéria do que o consumo intermitente.⁸

Patogenia

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 3 horas.¹

Uma vez absorvido, o álcool tem obrigatoriamente que ser metabolizado. Esta metabolização tem lugar no fígado, em sistemas enzimáticos saturáveis e induzíveis, envolvendo reacções de oxidação. O indivíduo normal tem capacidade de metabolizar entre 160 a 180 gramas / dia de álcool. Em termos gerais, o álcool é convertido a acetaldeído pelo 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 acetaldeído desidrogenase.⁸

Abordamos em seguida alguns mecanismos a nível celular que condicionam a agressão hepática por parte do álcool:

- **Acetaldeído:** é um composto altamente reactivo e tóxico. Quer na mitocôndria, quer no citoplasma, pode causar desnaturação de proteínas, peroxidação lipídica 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-hidroxiétilo. 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.^{14,15}

- **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 a formação de radicais livres.¹⁴

- **Mecanismos auto-ímmunes:** existem evidências de agressão hepática por auto-ímmunidade na DHA. Identificaram-se anticorpos anticitocromo P450-2E1, (sistema enzimático microssomal correspondente ao MEOS), em resposta a uma modificação das proteínas deste sistema enzimático por reacção com os radicais livres 1-hidroxiétilo, 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-ímmune contra o tecido hepático.¹⁶

- **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 lipopolisacarídeos de bactérias gram negativas que colonizam o intestino. Estas atingem o fígado pela circulação portal e activam uma série de mecanismos ímmunes. As células de Kupffer são estimuladas por ligação directa ao CD14 e é desencadeada uma resposta ímune local com produção de factor de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1, prostaglandinas 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 de deposição de colagénio.^{17,18,19}

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:

- **Sexo:** Foi já comprovado desde há décadas a maior susceptibilidade das mulheres à DHA. Estas atingem valores séricos mais elevados de etanol com consumos idênticos, quer por menor capacidade de metabolização do enzima álcool-desidrogenase, quer por um mais baixo volume de distribuição. Apesar do alcoolismo ser mais frequente no sexo masculino, ele tende a ser subdiagnosticado nas mulheres, apresentando-se estas geralmente com a doença mais avançada. As mulheres apresentam também um índice de recaída

superior no tratamento do alcoolismo, e a progressão histológica para cirrose é mais frequente, mesmo com abstinência.^{8,20,21,22}

• **Factores genéticos:** São conhecidos vários polimorfismos da álcool desidrogenase (ADH) e da aldeído desidrogenase, que condicionam diferentes taxas de metabolização de etanol e menor ou maior acumulação de aldeído, tendo implicações na tolerância à ingestão de bebidas alcoólicas. Estudos, quer em populações orientais, quer em populações europeias, mostram que o polimorfismo ADH2*2 diminui substancialmente o risco de alcoolismo crónico e DHA.^{23,24} Já os polimorfismos do citocromo P450 2E1 parecem não ter relação com a propensão para doença.²⁵

Foi já referida a existência do polimorfismo CTLA-4 que favorecerá o desencadear de uma resposta auto-imune com auto-anticorpos anticitocromo P450 no contexto da metabolização de álcool pelo fígado.¹⁶

Demonstrou-se também uma associação entre um polimorfismo raro do TNF- α e a esteatohepatite alcoólica. Este polimorfismo aumenta a expressão do TNF- α , o que sugere o papel importante desta citocina na patogénese da DHA.²⁶

DHA e o seu espectro

Didacticamente é usual a divisão da DHA nos três grupos histológicos clássicos: Esteatose, hepatite alcoólica e cirrose. No entanto, normalmente coexistem dois ou mais destes grupos, traduzindo o espectro da resposta hepática à agressão pelo álcool. Num grupo de doentes com o diagnóstico de esteatose hepática, a biopsia revela que apenas 31,1% têm esteatose isolada, lesões de fibroesteatose em 44,4% e fibroesteatohepatite em 24,4%.²⁷

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 nula na cirrose hepática instalada. Em Portugal, verifica-se que a maioria dos doentes com o diagnóstico de DHA encontram-se em fases avançadas e pouco reversíveis – 90% apresentam já lesões de fibrose/cirrose.²⁷

Diagnóstico

O diagnóstico precoce é fundamental e devem-se evitar alguns erros, como não considerar o diagnóstico em doentes que não apresentam o esteriótipo do “alcoólico” – estratos sociais elevados, sem compor-

QUADRO I

Questionário CAGE

C	Alguma vez sentiu necessidade de deixar (Cut) de beber?
A	Já foi avisado (Annoyed) em relação aos seus hábitos de beber?
G	Sente-se culpado (Guilty) por beber?
E	Alguma vez precisou de beber pela manhã (<i>Eye-opener</i>)

tamentos inadequados e sem estigmas de alcoolismo. É necessário um alto grau de suspeição e considerar sempre abuso de álcool nos diagnósticos diferenciais de doença hepática.

Do mesmo modo, não se deve atribuir imediatamente alterações das provas hepáticas a abuso alcoólico em doentes com problemas de alcoolismo, com risco de menosprezar outras patologias.²⁸

A história de ingestão alcólica deve ser fornecida pelo doente e pelos familiares. Duas respostas afirmativas no questionário “CAGE” (*Quadro I*) significam uma forte probabilidade de abuso de álcool com 93% de sensibilidade e 76% de especificidade.

O clínico deve estar familiarizado com os conceitos de abuso, dependência e tolerância. O abuso é um padrão repetitivo de ingestão de bebidas alcoólicas que possui efeitos adversos no *status* familiar, social, ocupacional ou de saúde. A dependência é um comportamento de busca de álcool para evitar síndrome de privação. A tolerância é a necessidade de doses crescentes de álcool para obter a mesma satisfação.

Muitos alcoólicos apresentam dependência e abuso, sendo geralmente a primeira considerada mais grave. Não é necessário haver dependência para existir DHA.

Clinicamente, muitas vezes há apenas sinais e sintomas inespecíficos, aparecendo apenas a semiologia típica de doença hepática em formas mais graves (*Quadro II*).

Laboratorialmente, há vários exames úteis para o diagnóstico de DHA:²⁹

A determinação da alcoolemia objectiva consumo recente de bebidas alcoólicas.

As transaminases raramente se elevam acima de 300 u/l e, classicamente, a AST é mais elevada do que a ALT (uma relação superior a 2:1 é muito específica), pois o alcoolismo condiciona uma deficiência na forma activa da vitamina B6, essencial para a síntese das transaminases, especialmente a ALT.

QUADRO II

Achados típicos de doença hepática

Icterícia	Ascite
Hepatomegalia dolorosa	Edema
Esplenomegália	Circulação colateral abd.
Aranhas vasculares	Hálito hepático
Eritema palmar	Flapping tremor
Equimoses	Estado confusional
Atrofia muscular	Coma
Hipertrofia parotídea bilateral	Contractura de Dupuytren
Ginecomastia	Atrofia testicular

A fosfatase alcalina, e, especialmente, a gama-GT, estão quase invariavelmente aumentadas no alcoolismo crónico, apesar de poderem reflectir outras causas de patologia hepática.

Um aumento policlonal de IgA é também característico no alcoolismo, especialmente na hepatite alcoólica aguda.

A macrocitose é um achado muito frequente, quer por toxicidade medular directa do etanol, quer por défice de vitamina B12 e ácido fólico por má nutrição. Uma combinação de um volume globular médio acima de 95 fl com um aumento da gama-GT identifica 90% dos doentes dependentes do álcool. De uso menos corrente, como marcadores de abuso de álcool, temos o doseamento da transferrina, deficiente em carboidratos, e da glutamato desidrogenase (isoenzima da AST).⁸

O doseamento de bilirrubinas, albumina e protrombinemia é útil como aferição da função hepática. Na DHA podem encontrar-se ainda vários achados inespecíficos, como hiper-uricémia, hipertrigliceridemia, hipomagnesemia, hipofosforemia, aumento dos lactatos, e diminuição da T3 livre.⁸

Experimentalmente, a apolipoproteína A1, o colagénio IV, a laminina, o inibidor tecidual das metaloproteases, o ácido hialurónico e, especialmente, o peptídeo terminal do procologénio III mostraram ser marcadores de fibrose hepática e consequentemente, preditivos de doença mais grave.³⁰

Um índice biológico (PGA) que engloba o tempo de protrombina, GGT e apolipoproteína A1 parece ser preditivo da histologia da DHA.³¹

A Interleucina-8 encontra-se elevada na DHA, especialmente na hepatite alcoólica aguda, e os seus níveis séricos parecem ter correlação com o prognóstico.^[32]

Nos exames imagiológicos a ecografia abdominal é útil no diagnóstico de esteatose (fígado “brilhante”), mas não detecta alterações ligeiras. A TC abdominal também demonstra esteatose hepática, indícios de cirrose, mas é mais sensível na detecção de massas nodulares. A RMN é particularmente útil na diferenciação entre esteatose focal e massas tumorais. A cintigrafia hepática raramente é usada e apenas evidencia defeito funcional difuso.²⁸

Apesar de todos os meios complementares de diagnóstico à disposição do clínico, o “padrão de ouro” no diagnóstico da DHA é a biopsia hepática, percutânea ou transjugular. As indicações para biopsia hepática são apresentadas no *Quadro III*. O diagnóstico histológico é muito importante pois, apesar de tudo, existe falta de correlação entre clínica, laboratório, imagem, e tipo de DHA. Até 20% das biopsias realizadas por suspeita de DHA revelam outra causa de patologia hepática, por vezes tratável. É também importante para a elaboração do prognóstico, que varia com a histologia. Curiosamente parece apresentar um efeito dissuasor da recaída no consumo alcoólico.⁸

Vamos de seguida abordar cada entidade separadamente.

Esteatose Hepática Alcoólica

A esteatose é a forma mais frequente de DHA, a menos grave e a mais facilmente reversível. Os doentes são geralmente assintomáticos ou com sintomas inespecíficos. Clinicamente, pode haver hepatomegalia e alteração discreta ou nula das provas hepáticas. A ecografia ou TC abdominais podem sugerir a presença de esteatose.

Na etiopatogenia postulam-se alterações no potencial redox intracelular com aumento da relação NADH:NAD e inibição da oxidação dos ácidos gordos.²⁸

Histologicamente, encontra-se geralmente esteatose macrovesicular. O seu aparecimento necessita apenas de 3 a 7 dias de ingestão alcoólica intensa e traduz-se por acumulação de lípidos nas zonas 2 e 3; difusamente nos casos mais avançados. A quantificação é qualitativa (+ 25% ++ 25-50% +++ 50-75% ++++ >75%).⁸

Típicamente não existe fibrose ou inflamação,

mas os quadros co-existem muitas vezes. A esteatose microvesicular é mais grave e está relacionada com lesão mitocondrial.³³

Com a abstinência alcoólica e dieta equilibrada, dá-se a regressão completa do quadro em 3 a 8 semanas.

Hepatite alcoólica aguda

A hepatite alcoólica aguda traduz uma lesão inflamatória necrotizante do fígado. É uma apresentação relativamente rara, geralmente precedida de forte abuso alcoólico. O espectro de gravidade é enorme, variando desde completamente assintomática, em que o diagnóstico é feito apenas pela histologia, até uma hepatite grave com falência hepática e morte. (Quadro IV).

É um estado precursor de cirrose hepática, mas não é condição necessária ao seu aparecimento.

Na sua fisiopatologia estão envolvidos os mecanismos de agressão hepática acima descritos (acetaldéido, lesão mitocondrial, auto-anticorpos, endotoxinas e citocinas, particularmente o TNF- α) que, numa forma aguda e intensa, podem causar necrose hepatocelular maciça.³⁴

A histologia é relativamente característica, com degenerescência dos hepatócitos “em balão”, corpos acidófilos e corpos de Mallory, mitocôndrias gigantes, necrose hialina esclerosante com fibrose nos espaços de Disse e colestase.⁸

Laboratorialmente, encontramos leucocitose com neutrofilia, transaminases elevadas mas raramente superiores a 300 u/l, classicamente com a relação AST/ALT superior a 2. Há também um aumento da fosfatase alcalina e da Gama-GT e hipergamaglobulinemia à custa da IgA. A diminuição da albumina e aumento do tempo de protrombina e bilirrubina traduzem diminuição da função hepática.

Usa-se uma função discriminante que é calculada do seguinte modo: $4,6 \times (\text{tempo protrombina} - \text{tempo controlo}) + \text{bilirrubina total}$. Uma função discriminante superior a 32 implica mau prognóstico.³⁵

O sistema MELD (*model for end-stage liver disease*) é um índice de cálculo complexo usado para classificar em prioridades os candidatos a transplante hepático, que envolve a bilirrubina total, o INR e a creatinina sérica. Parece ser também bastante preciso na previsão do prognóstico da hepatite alcoólica aguda.³⁶

Para o tratamento da hepatite alcoólica a abstinência alcoólica é fundamental, bem como uma nutrição

QUADRO III

Indicações para biopsia hepática

Hepatite Tóxica
Hepatite Crónica
Cirrose
Doença hepática no alcoólico
Colestase intra-hepática
Síndromes infecciosas / síndrome febril indeterminada
Doenças de armazenamento
Pós Transplante Hepático
Complicações de Transplante Renal
Lesões ocupando espaço
Hepatomegalia ou alterações provas hepáticas não explicáveis

QUADRO IV

Espectro clínico da hepatite alcoólica aguda

Assintomática	Moderada	Grave
Diagnóstico histológico	Astenia Anorexia Hepatomegália dolorosa Febrícula	Febre, anorexia, náuseas, vômitos, icterícia, dor abdominal grave, aranhas vasculares, hipotensão, circulação hiperdinâmica, choque, falência hepática

adequada, com um aporte calórico de 2000 a 3000 Kcal/dia, com correcção dos défices vitamínicos (ácido fólico, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, piridoxina). Há evidência que a nutrição entérica standartizada pode melhorar o prognóstico.³⁷

Os corticóides diminuem a produção de citocinas e TNF- α . A administração de metilprednisolona 30 mg/dia durante 28 dias parece diminuir significativamente a mortalidade. O efeito parece ser mais benéfico em casos graves – encefalopatia hepática, função discriminante > 32.³⁸

A Pentoxifilina diminui a produção de quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias, a transcrição do gene TNF- α e a expressão de moléculas de adesão.

A administração de 1200 mg/dia durante 28 dias em doentes com factor discriminante > 32 diminuiu a

mortalidade em 40% e a incidência de síndrome hepato-renal em 65%.³⁹

O Infiximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α . Tendo esta citocina um papel central na patogénese da hepatite alcoólica, têm sido efectuados vários ensaios que pecam pelo reduzido número de doentes, mas que parecem mostrar benefícios.⁴⁰ O seu uso deve-se considerar ainda experimental, dada a necessidade de estudos mais alargados. A terapêutica combinada com corticóides, inicialmente promissora, revelou um risco elevado de morte por infecção e sépsis, pelo que não é recomendada.⁴¹

O *Molecular Adsorbent Recycling System* (MARS) ou “diálise hepática” é um sistema experimental com o objectivo de remover toxinas ligadas à albumina plasmática incluindo bilirrubina e sais biliares. Devido à elevada complexidade do funcionamento hepático este é impossível de reproduzir, mas há evidência de melhor sobrevida aos 30 dias num pequeno grupo de 23 doentes com cirrose e hepatite alcoólica aguda.⁴²

O uso de antioxidantes, propiltiouracilo, insulina/glucagon e esteróides anabolizantes nunca provou trazer algum benefício.⁴³

No caso de falência hepática aguda e irreversível o único tratamento é o transplante hepático.

Cirrose Hepática

A cirrose hepática é um processo caracterizado por fibrose e alteração da arquitectura normal do fígado, de forma difusa, com perda da organização lobular. O diagnóstico é histológico.

A cirrose hepática alcoólica é responsável por cerca de 90% do total de cirroses no nosso país. Pode ser a manifestação “inaugural” de alcoolismo, sem história de episódios de hepatite alcoólica aguda evidentes. É uma entidade precursora de hepatocarcinoma, cuja incidência aumenta quando os doentes deixam de beber, devido à intensificação dos mecanismos regenerativos da arquitectura hepática.

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

QUADRO V

Classificação de Child-Pugh. Child A: 5-6, Child B: 7-9, Child C: ≥ 10

Pontos	1	2	3
Bilirrubina total	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumina	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Ascite	Ausente	Controlada	Não controlada
Encefalopatia	Ausente	Grau I/II	Grau III/IV
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

hepatomegalia inicial dá lugar a um fígado pequeno e atrofico com consistência firme.⁴⁴

Clinicamente encontra-se então, praticamente, toda a semiologia clássica de doença hepática (*Quadro II*).

Laboratorialmente, encontram-se sinais de insuficiência hepática, hiperesplenismo e, muitas vezes ainda indicadores de alcoolismo activo. Outros meios complementares de diagnóstico incluem: TC abdominal, ecografia abdominal com doppler, endoscopia digestiva alta, medição da pressão venosa das supra-hepáticas, arteriografia hepática e paracentese diagnóstica.⁴⁴

Aos doentes com cirrose hepática pode aplicar-se a classificação de *Child-Pugh* (*Quadro V*). A classe de *Child* (A,B ou C) em que se encontra tem implicações prognósticas. Mas, recentemente, usa-se o sistema *MELD*, referido acima, para o ordenamento dos doentes em lista activa para transplante hepático.

O tratamento da cirrose hepática visa eliminar o agente agressor (neste caso o álcool) e tratar as 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 estandardizada para a cirrose, interessa tratar e equilibrar cada doente por si.⁴⁵

Assim, preconiza-se abstinência alcoólica absoluta, embora se saiba à partida que apenas 30% dos cirróticos deixam de beber. Deve sempre ser efectuada a referência ao Centro de Recuperação de Alcoólicos da área de residência. A terapêutica de suporte engloba neurolépticos (Tiapride e Haloperidol) e benzodiazepinas (Oxazepam, preferido por não ter metabolização hepática) para minimizar a síndrome de privação alcoólica; suplementos vitamínicos (Complexo B e ácido fólico) e diuréticos (Furose-

mido, Espironolactona,) para contrariar a retenção hidrossalina e o hiperaldosteronismo secundário. Poderão ser necessárias paracenteses evacuadoras de repetição.

Os esteróides anabolizantes, corticóides, silimarina, colchicina e fosfatidilcolina não parecem ter qualquer interesse.⁴³

O Propiltiouracilo (300mg/dia), num estudo com 310 doentes, mostrou uma redução de risco de morte contra placebo de 60% ao fim de 2 anos ($P < 0,05$). Contudo, o benefício máximo ocorreu em doentes que continuaram a beber.^{46,47} A ausência de efeitos adversos pode ser encorajante para usar esta terapêutica em cirróticos que continuem a consumir álcool.

A metionina é metabolizada no fígado em S-adenosilmetionina pela metionina adenosiltransferase I/III (MAT I/III). Na cirrose há uma diminuição da MAT I/III hepática e consequente aumento da metionina sérica. Foi demonstrada uma melhoria da sobrevida significativa em doentes Child A e B ao fim de 2 anos, com 1200 mg diários de S-adenosilmetionina.⁴⁸

O transplante hepático é o único tratamento eficaz para a cirrose hepática terminal. Requer abstinência alcoólica de pelo menos 6 meses, um suporte sócio-económico estável e ausência de lesão de órgãos extra-hepáticos.⁸ Classicamente eram candidatos os estadios Child-Pugh C, presentemente cirróticos com um score MELD superior ou igual a 24 devem ser propostos para transplante.

Conclusão

O alcoolismo e os problemas ligados ao álcool representam uma verdadeira epidemia em Portugal. A associação inequívoca entre álcool e DHA está mais do que demonstrada e é uma causa importante de mortalidade e morbidade.

Os mecanismos de evolução para DHA são ainda mal conhecidos, traduzidos pelo facto de apenas uma minoria dos alcoólicos desenvolver DHA.

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 opções terapêuticas eficazes. ■

Bibliografia

1. M^a Lucília Mercês de Mello et al. Alcool e problemas ligados ao álcool em Portugal: Direcção Geral de Saúde 2001.
2. World Drink Trends 2004, WARC Ltd, ISBN: 1-84116-152-7.

3. World Drink Trends 1998, NTC publications, ISBN: 1-84116-016-4.
4. World Drink Trends 2002, WARC Ltd, UK, ISBN: 1-84116-105-5.
5. Adams WL et al. Alcohol-related hospitalizations of elderly people. Prevalence and geographic variation in the United States. *JAMA* 1993;270(17):2055.
6. Dias P et al. Patologia relacionada com o álcool no internamento de um Serviço de Medicina Interna. *Med-interna*. 2005; 9 (19): 32-36.
7. Risco de morrer em Portugal 2001, disponível em www.dgsaude.pt.
8. Sheila Sherlock & James Dooley, *Diseases of the Liver and Biliary System*, 11^a edição, Blackwell Publishing. 2002: 381-398.
9. Leibel WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;252:85-105.
10. Mann R et al. The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease, disponível em <http://eeeniaa.nih.gov/publications/arrh27-3/209-219.htm>.
11. 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.
12. Bode C et al. Effect of the type of beverage and meat consumed by alcoholics with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998;22(8):1803-1805.
13. Pelletier S et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(6):618-621.
14. Lieber C: *Medical Disorders of Alcoholism*. *N Engl J Med* 1995; 333:1058-1065.
15. Cederbaum AI: Effects of alcohol on hepatic mitochondrial function and DNA. *Gastroenterology*. 1999; 117 (1): 265-269.
16. Vidali M et al. Genetic and epigenetic factors in autoimmune reactions toward cytochrome P450E1 in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2003 ;37(2):410-419.
17. Hoek JB. Endotoxin and alcoholic liver disease: tolerance and susceptibility. *Hepatology* 1999 ;29(5):1602-1604.
18. Han DW: Intestinal endotoxemia as a pathogenic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002;8(6):961-965.
19. 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.
20. Morgan MY et al. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977;1(6066):939-941.
21. Marshall AW et al. Ethanol elimination in males and females: relationship to menstrual cycle and body composition. *Hepatology* 1983 ;3(5):701-706.
22. Chrostek L et al. Gender-related differences in hepatic activity of alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in humans. *J Clin Lab Anal* 2003;17(3):93-96.
23. Tanaka F et al. High incidence of ADH2*1/ALDH2*1 genes among Japanese alcohol dependents and patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1996;23(2):234-239.
24. Borras E et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in Europeans: the ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. *Hepatology* 2000 ;31(4):984-989.
25. Savolainen VT et al. Polymorphism in the cytochrome P450 2E1 gene and the risk of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1997 ;26(1):55-61.
26. Grove J et al. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997 ;26(1):143-146.
27. Casanova P et al. PGA: Marcador biológico de doença hepática alcoólica. *Arq-Med* 1996;10(1):10-13.
28. Casanova P : *Esteatose Hepática Alcoólica. Alcool e Aparelho Digestivo - Biblioteca Gastroenterológica*. Ed. Única, Permanyer Portugal. 2000: 79-90. ESNB: 972-733-066-5.
29. Mihás AA et al. Laboratory markers of ethanol intake and abuse: a critical appraisal. *Am J Med Sci* 1992 ;303(6):415-428.
30. Santos R: *Fibrose Hepática Alcoólica. Alcool e Aparelho Digestivo - Biblioteca Gastroenterológica*. Ed. Única, Permanyer Portugal. 2000: 91-115. ISBN: 972-733-066-5.
31. Poynard T et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100(5 Pt 1):1397-1402.

32. Huang Y et al. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996 ;24(4):377-384.
33. Fromerty B et al: Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: association with microvesicular steatosis. *Gastroenterology* 1995 ;108(1):193-200.
34. Santos A: Hepatite Alcoólica Aguda. *Álcool e Aparelho Digestivo - Biblioteca Gastroenterológica*. Ed. Única, Permanyer Portugal. 2000: 128-46. ISBN: 972-733-066-5.
35. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, McGraw-Hill 2005.
36. Dunn W et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005 ;41(2):353.
37. Cabre E et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98(3):715-720.
38. Carithers RL et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110(9):685-690.
39. Akriviadis E et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119(6):1637-1648.
40. Tilg H et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003 ;38(4):419-425.
41. Naveau S et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39(5):1390-1397.
42. Heemann U et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002 ;36(4 Pt 1):949-958.
43. Stephen F et al The management of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, Vol. 38 (S1) (2003) pp. S2-S13.
44. Porto A: Cirrose hepática alcoólica. *Álcool e Aparelho Digestivo - Biblioteca Gastroenterológica*. Ed. Única, Permanyer Portugal. 2000: 117-27. ISBN: 972-733-066-5.
45. Henriques, P: Terapêutica Médica da Cirrose Hepática. *Coimbra Med*. 1981; 2 (1): 77-81.
46. Orrego H et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317(23):1421-1427.
47. Orrego H et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. Part 2: Influence of drop-out rates and of continued alcohol consumption in a clinical trial. *J Hepatol* 1994 ;20(3):343-349.
48. Mato JM et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30(6):1081-1089.