

Álcool e o Fígado

Alcohol and the Liver

MOYSÉS MINCIS¹, RICARDO MINCIS²

RESUMO

Os autores comentam fundamentados em revisões sistêmicas, metanálises e em sua própria experiência, principalmente os aspectos clínicos relacionados com o tema álcool e o fígado. A Doença Hepática Alcoólica (DHA), ou seja, a hepatopatia induzida pelo etanol e/ou seus metabólitos, representa protótipo de doença em que convergem fatores biológicos, clínicos, epidemiológicos e psicológicos. A DHA representa o modelo de doença humana desencadeada pelo próprio homem e modulada por diversos fatores. O diagnóstico deve se basear na anamnese, exame físico, exames laboratoriais (por vezes incluindo alguns novos), métodos diagnósticos por imagens, exames histológicos em alguns casos e resposta terapêutica à abstenção alcoólica. Comentam sobre o uso de medicamentos e a respeito da indicação de transplante hepático na DHA. Ressaltam que para a vacinação contra a hepatite B em alcoólatras, a dose recomendada deve ser o dobro da utilizada comumente.

Unitermos: Alcoolismo, Doença Hepática.

SUMMARY

The authors comment based on systematic review, meta-analysis and in their own experience, mainly the clinical aspects related to the subject alcohol and the liver. The alcoholic liver disease (ALD), this is the disease induced by ethanol and/or its metabolites, represent the prototype of a disease which converges biological, clinical, epidemiological and psychological factors. The ALD represents the pattern of a human disease provoked by men themselves and influences by various factors. The diagnosis is based on anamnesis, physical and laboratorial exams

(sometimes including some new exams) image diagnosis morphological data in some cases and on the improvement after the alcoholic abstention. They comment about the association alcohol and drugs, alcohol and virus B and C hepatitis, fat hepatic non-alcoholic disease and hepatocellular carcinoma. They comment about the use of drugs in ALD and liver transplant.

Keywords: Alcoholism, Hepatic Disease.

HEPATOTOXICIDADE DO ETANOL

Sabe-se atualmente que o etanol é uma substância hepatotóxica¹. A comprovação da hepatotoxicidade do etanol baseou-se em estudos epidemiológicos e em trabalhos realizados, principalmente em macacos babuínos e no próprio homem. Estudos epidemiológicos possibilitaram demonstrar que há correlação entre o consumo “per capita” de etanol e índices de mortalidade por cirrose em vários países. Vale mencionar trabalho realizado em macacos babuínos no qual foi possível obter desenvolvimento de cirrose com a administração de etanol, aos quais se forneceu “dieta protetora”, ou seja, sem ter havido deficiência nutritiva concomitantemente. No homem houve formação de esteatose, com alterações ultraestruturais, após 48 horas de administração de uísque, em doses consideradas “sociais”. A hepatotoxicidade do etanol está intimamente relacionada com o metabolismo do etanol.

METABOLISMO DO ETANOL

Esquemáticamente, cerca de 2% a 10% da quantidade de álcool ingerida é eliminada pelos rins e pulmões, sendo o restante oxidado principalmente no fígado, que contém a maior quantidade de enzimas capazes de metabolizá-lo.

1. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina e do Centro Universitário Lusíadas (Santos). **2.** Professor Mestre da Disciplina de Gastroenterologia do Centro Universitário Lusíadas (Santos). **Endereço para correspondência:** Prof. Dr. Moisés Mincis - Rua Baronesa de Itú, 821 - CEP 01231-001 - São Paulo - Brasil - e-mail: zincal@uol.com.br - **Recebido em:** 08/08/2011. **Aprovação em:** 14/10/2011.

Quantidades mínimas podem ser oxidadas no estômago. Para a metabolização do álcool etílico há necessidade da participação de enzimas e cofatores. As enzimas são: álcool desidrogenase (ADH), aldeído desidrogenase (ALDH), sistema microsômico de oxidação do etanol (MEOS), que induz o citocromo específico P-4502E1 (um dos citocromos do sistema MEOS). Os cofatores são NAD e NADP+O₂. A oxidação do etanol se processa em duas fases.

Na primeira, este é transformado em aldeído acético (substância vasoativa mais tóxica que o próprio etanol). Nessa primeira fase participa a enzima ADH.

Na segunda fase, o aldeído acético é transformado em acetato, com a participação do cofator ALDH. Em consequência da oxidação do etanol ocorrem importantes modificações bioquímicas: aumento da relação NADH/NAD, formação de aldeído acético, proliferação microsossomal (pela indução do sistema MEOS), entre outras, que integram o conjunto de mecanismos capazes de causar dano ao fígado.

MECANISMOS DE DANO HEPÁTICO

Para sintetizar, o Quadro 1 lista estes mecanismos^{2,3}.

Quadro 1. Mecanismos do dano hepático consequente ao consumo de etanol

Alterações de membranas
Aumento da relação NADH/NAD
Formação de aldeído acético
Proliferação microsossomal no hepatócito
Estresse oxidativo
Retenção de proteínas e água no hepatócito
Estado hipermetabólico
Aumento da deposição de gorduras
Alterações imunológicas
Formação de fibrose
Efeitos das citocinas
Desnutrição (fator precipitante e agravante)
Apoptose do fígado e de células mononucleares do sangue

Fatores de Risco

No quadro 2 são citados os fatores de risco para a DHA.

Quadro 2. Fatores de risco para DHA

Quantidade de álcool ingerida
Duração (tempo) da ingestão
Continuidade
Sexo feminino
Desnutrição
Substância hepatotóxicas em bebidas alcoólicas
Outras condições patológicas (obesidade, deposição de ferro)
Hepatites pelos vírus B e C
Fator genético (predisponente)

Quantidade ingerida de etanol e duração da ingestão: Não há consenso entre os autores quanto a este item. Alguns afirmam que há vários riscos para a formação de DHA quando o consumo de etanol excede 80g ao dia, enquanto outros mencionam que há necessidade de ingestão diária de, pelo menos, 160g para induzir hepatite ou cirrose. Alguns autores consideram que doses bem menores, ou seja, 40g/dia para homens e 20g/dia para mulheres constituem fatores de risco.

Outros avaliam o risco pela quantidade ingerida durante a semana, isto é, 210g/semana para homem e de 140g/semana para a mulher. A média de consumo de álcool pode também ser calculada pelo número de unidades por semana (1 unidade = 1 copo de vinho ou 270ml de cerveja). Uma unidade contém 7g de álcool. Segundo esse critério, o risco relativo para desenvolvimento de cirrose em consumidores de 28 até 41 unidades de álcool por semana (durante 12 anos) sendo de 3% para o sexo masculino e de 4% para o feminino. Outros estudos ressaltam que alcoolistas têm chance de 20% a 30% durante toda a vida para desenvolver cirrose. A continuidade (consumo diário e não apenas em fins de semana) favorece a formação e a progressão da DHA, pois dificulta a regeneração. Em alguns trabalhos verificou-se que os índices de desenvolvimento de cirrose foram menores entre os que ingeriam álcool intermitentemente, quando comparados com os etilistas que bebiam diariamente.

A mulher é mais suscetível ao dano hepático pelo etanol, condição que poderia ser explicada: **a)** em geral tem menos água corporal e pesam menos que os homens; **b)** menor atividade da ADH gástrica, condição que diminui a metabolização do etanol no estômago, causando maior etanolemia; **c)** eventualmente existência mais frequente de doenças broncopulmonares e anemia, que aumentariam risco de lesão hipóxica do fígado e, portanto, necrose hepatocelular e cirrose; **d)** eventualmente mais predisposição para doenças autoimunes e para produzir mais anticorpos que o homem, após estimulação com antígenos; **e)** ação de estrógenos, facilitando a endotoxemia.

Deficiência nutritiva: A deficiência nutritiva potencializa o efeito hepatotóxico do etanol. Por outro lado, o consumo crônico de álcool pode causar deficiência nutritiva. Alguns tipos de bebidas podem conter substâncias hepatotóxicas, presença que verificamos em algumas pingas nacionais⁴.

Outras condições patológicas

Obesidade – Constitui fator de risco para a DHA.

Ferro – É comprovadamente hepatotóxico importante.

Fumo – Contém substâncias carcinogênicas está relacionado com, pelo menos, 14 tipos de câncer. Segundo a Organi-

zação Mundial da Saúde, dez mil pessoas morrem por dia, em decorrência do uso do cigarro. O fumo contém muitas substâncias carcinogênicas. Considerando que o fumo pode agravar e intensificar a fibrose hepática, não se pode excluir sua participação na doença hepática em geral e na DHA.

Álcool e Drogas

O metabolismo de drogas compreende as seguintes fases¹: absorção, transporte no sangue, captação hepática, transporte intracelular, formação bioquímica e excreção⁵. O etanol pode aumentar o metabolismo de drogas nas seguintes fases do seu metabolismo: absorção, ligação de proteínas com drogas no plasma, fluxo sanguíneo hepático, distribuição, captação hepática e fases 1 (oxidação) e 2 (síntese ou conjugação).

No Quadro 3 há exemplos de agentes cuja hepatotoxicidade aumentada pelo efeito do etanol. As consequências dessa interação podem ser graves, fatais. Como exemplo vale lembrar que a ingestão concomitante de etanol e tranquilizantes ou barbitúricos pode aumentar a concentração sanguínea desses fármacos até níveis lesais. Alguns medicamentos cuja dose seria ainda tolerada (exemplo 6 gramas ao dia de acetaminofen) podem, pelo efeito do etanol, representar hepatotoxicidade.

Quadro 3. Agentes cuja hepatotoxicidade aumenta pelo efeito do etanol

Acetaminofeno
Aflatoxina B
Tetracloroeto de carbono
Clorofórmio
Cocaína
Dimetilnitrosamina
Isoniazida
Triclorobrometano
1,2-tricloroetano
Tricloroetileno

Álcool e Hepatite B

Apesar dos avanços ocorridos, a hepatite B continua sendo um grande problema^{6,7,8}. Verificou-se que houve maior incidência de marcadores do vírus da hepatite B (exceto anti-HBs) em alcoólatras do que em indivíduos saudáveis. A ingestão de álcool agrava a hepatopatia pelo vírus B? Recomenda-se rotineiramente proibir a ingestão de álcool em pacientes com esta hepatopatia. Embora não haja amplos estudos controlados a esse respeito, mas considerando-se que o álcool é hepatotóxico e capaz de causar lesões, por vezes intensas ao fígado, pode-se admitir que este órgão com alterações estruturais e funcionais apresente maior predisposição ao

dano hepático. A intensidade do comprometimento está relacionada com os fatores de risco já mencionados. Resultados de estudos epidemiológicos permitem admitir que a ingestão de “pequenas doses” de álcool, durante longos períodos, poderia favorecer o desenvolvimento de cirrose a partir de doença hepática não-alcoólica. Em alguns trabalhos verificou-se que o prognóstico das hepatites agudas pelo vírus B é pior em alcoólatras. O vírus da hepatite B poderia desencadear ou agravar a DHA? Sabe-se que os etilistas apresentam, em geral, deficiência imunológica. Pode-se admitir, portanto, que este vírus possa representar fator agravante da DHA.

Álcool e hepatite C

Com relação à associação álcool e vírus C, sabe-se que o consumo crônico de bebidas alcoólicas pode modificar a história natural da hepatite crônica por este vírus, acelerando a fibrose, aumentando o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular. Admite-se que o consumo de etanol favorece a aquisição e replicação da hepatite C. O etanol agrava a lesão pela hepatite C por causar danos aditivos cuja patologia não é necessariamente semelhante em todos os casos, pois depende das características do consumo de etanol (dose, duração da ingestão, continuidade entre outras) e das condições, da fase da hepatopatia pelo vírus C. A hepatite C, por outro lado, pode agravar e influir na evolução da DHA, cuja patogenia não é exatamente a mesma em todos os casos, estando relacionada com o tipo de lesão hepática (esteatose, HA, cirrose) e outras características do paciente com DHA.

Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA)

A DHGNA é uma hepatopatia frequente e que pode, por vezes, existir em pacientes com DHA. Apresenta espectro que varia desde esteatose, isolada ou associada à esteatohepatite com ou sem fibrose, com potencial para evoluir para a cirrose e carcinoma hepatocelular. Há várias causas de DHGNA (obesidade, diabetes, entre outras) em que todas resultariam da síndrome metabólica, cujo elemento fisiopatológico fundamental é a resistência à insulina²⁰. O etanol agrava a DHGNA, sendo a intensidade do dano relacionada principalmente com os fatores de risco da DHA já mencionados. O mecanismo do agravamento da DHGNA estaria relacionado com o aumento de hormônios e citocinas⁹.

Álcool e Carcinoma Hepatocelular (CHC)^{10,11}

O CHC pode existir associadamente a outras hepatopatias ou como lesão hepática única. A associação hepática mais frequente é com a cirrose, que é a lesão precursora mais comum de CHC; geralmente macronodular e surgindo mais comumente em fase de abstenção alcoólica. Este fato poderia ser explicado, pelo menos em parte, pelo desenvolvimento dos nódulos que predisporiam ao desenvolvimento de CHC. Este pode apresentar etiologia múltipla quando há

154
GED 30(4):152-162

associação, com a hepatite B, hepatite C, aflotoxina (associadamente ou não com o consumo de álcool). Quando há essa associação, o álcool atua como cofator interagindo com os vírus B ou C, podendo aumentar o poder carcinogênico destas infecções virais. Verificou-se, no Japão, que a incidência de CHC aumentava cerca de oito vezes quando havia associação álcool e vírus B. Quanto à hepatite C, verificou-se que o risco de CHC é maior quando este está associado com álcool por provável ação sinérgica entre esses dois agentes. O etanol tem ação direta (não apenas como cofator) na carcinogênese hepática. Um dos mecanismos está relacionado à ação indutora sobre o P4502E1, cuja consequência é a formação de aldeído acético, radicais livres e consequentemente disfunção celular.

Lesões hepáticas

O consumo de etanol pode causar vários tipos de lesões hepáticas (Quadro 4).

Quadro 4. Lesões hepáticas induzidas pelo etanol

Esteatose
Hepatite alcoólica
Cirrose
Fibrose perivenular
Hepatite crônica Ativa
"Fibrose alcoólica" (no Japão)
Hepatocarcinoma
Outras (lesões venosas oclusivas, degeneração gordurosa microvesicular, colangite microscópica)

Esteatose¹²

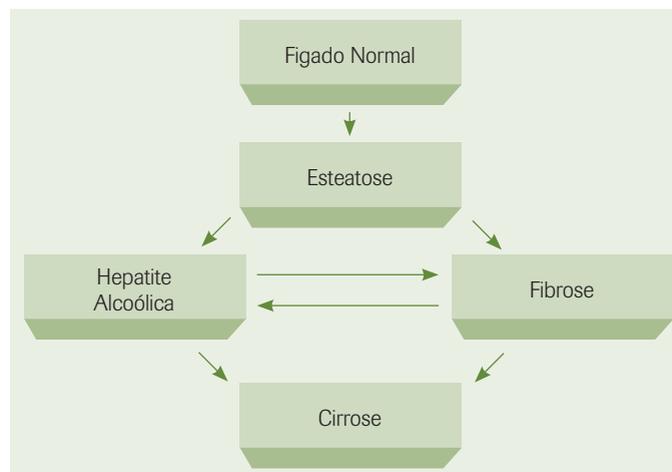
A esteatose caracteriza-se fundamentalmente pela deposição excessiva de gorduras na célula hepática. Há várias causas: obesidade, diabetes, deficiência nutricional, medicamentos (exemplo: corticosteroides), agentes tóxicos (fósforo, éter, clorofórmio, tetracloreto de carbono, entre outros), após algumas anastomoses intestinais para o tratamento da obesidade, entre outras condições patológicas. Entretanto, uma das causas mais frequentes é a esteatose álcool - induzida.

Esta é a primeira e a mais frequente das lesões hepáticas induzidas pelo etanol, podendo ser a única ou estar associada com outra (s) lesão (HA, cirrose). Cerca de 50% a 55% dos alcoólatras apresentam esteatose (considerando vários grupos estudados). Entretanto, esta surge, invariavelmente, após ingestão de altas doses de álcool, especialmente após 3 a 7 dias de consumo etílico. Essa lesão pode ser classificada, segundo a sua intensidade em graus que variam de + a +++++, dependendo da porcentagem de células hepáticas contendo gorduras: menos de 25% corresponderia a + e mais que 75% a +++++.

A esteatose alcoólica é geralmente macrogoticular (ou macrovesicular) e localiza-se na zona centrolobular, porém, nas formas intensas, pode se situar em todo o lóbulo, mimetizando Kwashiorkor. Ocasionalmente pode haver a formação de cistos gordurosos e de lipogranulomas. Caracterizam-se pela presença de histiocitos ou células epiteliais que circundam gordura extracelular, conseqüente à ruptura da célula hepática. Na esteatose "simples" (não complicada) a presença de colágeno pode ser detectada somente por exame químico. Quando o colágeno existe em quantidade suficiente para ser detectado por microscopia ótica, localiza-se em torno da veia central, caracterizando a denominada fibrose perivenular (ou pericentral) que pode se estender para dentro do lóbulo (fibrose perisinusoidal ou fibrose pericelular). Demonstrou-se que na esteatose alcoólica há, além do acúmulo de gorduras, acentuada deposição de proteínas no fígado.

A extensão da hepatomegalia depende tanto do acúmulo de gorduras, como da deposição excessiva de proteínas no fígado. Esta favoreceria a "balonização" dos hepatócitos, a qual poderia desencadear várias e importantes alterações hepáticas. Afirmava-se, até recentemente, que a esteatose não evolui para cirrose. Estudo prospectivo recente demonstrou que a esteatose alcoólica não é sempre lesão benigna, pois pode evoluir, com a continuação da ingestão etílica, para HA e cirrose (Figura 1).

Figura 1. Transição da esteatose para hepatite alcoólica e cirrose



Hepatite Alcoólica(HA)¹³

A HA é uma complicação importante do alcoolismo. A prevalência da HA não é bem conhecida, especialmente das formas leves, pois os pacientes podem não apresentar sintomas e não serem submetidos à biópsia hepática (necessária para a confirmação diagnóstica). Segundo dados da literatura, a prevalência da HA variou entre 8% e 63%. No Japão, a

prevalência desta lesão é muito baixa. É a lesão pré-cirrótica mais importante. Entretanto não é conhecido o mecanismo pelo qual a HA desenvolve cirrose. Autores relatam cirrose hepática em, aproximadamente, 50% dos casos de HA. A mulher é mais suscetível que o homem podendo, como mencionado, desenvolver mais facilmente formas graves de HA. Os índices de mortalidade por HA variaram, conforme os trabalhos consultados, de 0% a 13,5% nas formas leves e de 29% a 55% nas formas graves. A mortalidade foi maior entre os pacientes com desnutrição calórico-proteica intensa.

Os dados histológicos essenciais para o diagnóstico são: degeneração ("balonização" dos hepatócitos) e necrose, infiltrado inflamatório, predominantemente de neutrófilos e, segundo alguns, fibrose pericelular e perivenular. Esses dados essenciais são observados principalmente na região centrolubular, desde que não haja cirrose. Quando essa se acha presente, tais achados morfológicos podem ser encontrados na periferia dos lóbulos.

Os dados histológicos não-essenciais para o diagnóstico mais frequentes são: esteatose, corpúsculos de Mallory e megamitocôndrias. As alterações na HA não são patognomônicas, exigindo diferenciação com a esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA).

Ela se caracteriza pela presença de esteatose macrovesicular e processo inflamatório no parênquima hepático, podendo haver ou não, associadamente, corpúsculos de Mallory, fibrose ou cirrose.

Cirrose hepática¹⁴

É a fase da DHA considerada irreversível, pela maioria dos autores. A incidência de cirrose varia segundo os trabalhos consultados sendo, de modo geral, mais alta quando baseados em achados de necropsia. Consultando vários trabalhos conclui-se que a incidência varia entre 12% e 30%. O padrão morfológico é, inicialmente, micronodular. Na fase avançada, especialmente após longo período de abstenção etílica, a cirrose do alcoólatra é macronodular ou mista. A formação de nódulos processa-se lentamente porque o álcool inibe a regeneração hepática. O padrão morfológico, portanto, não permite diferenciar cirroses alcoólicas de não-alcoólicas.

Carcinoma hepatocelular^{15,16}

Embora o consumo de álcool possa favorecer o aparecimento de hepatocarcinoma em alcoólatras sem cirrose, é em cirróticos que esse tumor, geralmente, se desenvolve. Cerca de 5% a 10% dos pacientes com cirrose alcoólica desenvolvem hepatocarcinoma. A cirrose alcoólica que favorece esse desenvolvimento é, principalmente, do padrão macronodular. A maior frequência desse tumor em alcoólatras está relacio-

nada, provavelmente, com a presença de nódulos de regeneração, que são formações pré-malignas. Devemos também salientar que o álcool atua como cocarcinógeno e indutor de tumor (aumenta o metabolismo de vários agentes potencialmente carcinogênicos pela indução de várias isoenzimas do citocromo P-450). Há controvérsias quanto à participação do vírus da hepatite B na patogenia do hepatocarcinoma na DHA. Alguns autores afirmam que existe essa participação e outros a negam. A coexistência de hepatite C aumenta o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma em pacientes com DHA.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

O estudo diagnóstico da DHA deve basear-se em um conjunto de dados.

Anamnese - Os pacientes com DHA podem ou não apresentar sintomas. Estes são inespecíficos e compreendem, principalmente, anorexia, náuseas, vômitos, emagrecimento e dores abdominais. Nas formas intensas, com encefalopatia hepática, há sintomas relacionados com essa fase da hepatopatia e representados por alterações psíquicas (desorientação têmporo-espacial, confusão, sonolência, letargia, entre outras). O conhecimento dos hábitos etílicos é de fundamental importância. Para se formular a hipótese diagnóstica de DHA, o consumo diário de álcool deve ser, no mínimo, de 40-80g e durante período de, pelo menos, 1 ano. Como mencionado, a cirrose só se desenvolve após 8 - 10 anos e a HA, em geral, após 5 anos de consumo etílico. Para calcular em gramas a quantidade diária de etanol ingerida, aplicar a fórmula:

$$\text{Quantidade/dia} = \frac{\text{dose em ml} \times \text{grau} \times 0,8}{100}$$

Os graus das bebidas são: cerveja 4, vinho 12, conhaque 40, rum 40, uísque 43, pinga 46. Vale contudo lembrar que frequentemente os alcoólatras subestimam sua ingestão de álcool, informando que "bebem socialmente". Devem constar da anamnese informações a respeito da eventual existência de doenças não-hepáticas de etiologia alcoólica.

Exame físico - Ao exame físico os pacientes podem ou não apresentar sinais comumente relacionados ao alcoolismo e/ou doença hepática: febre, aranhas vasculares, icterícia, ginecomastia, eritema palmar, hepatoesplenomegalia, entre outros. O sinal mais comum é a hepatomegalia, presente em, aproximadamente, 80% dos casos de DHA (em pacientes que continuam ingerindo bebidas alcoólicas). Do ponto de vista

prático, lembrar que a presença de fígado aumentado (de tamanho ou de consistência) é indicativa de doença hepática, alcoólica ou não-alcoólica. Nas formas mais intensas, com encefalopatia hepática há frequentemente tremores de extremidades (*flapping, asterix*), hipertonia e hiperreflexia, com sinal de Babinski, ocasional; bradilalia, bradicinesia, disgrafia, micrografia, apraxia construcional, entre outros sinais. É relativamente comum (mas não específico de encefalopatia na DHA) a presença de *foeter hepaticus* (odor exalado pelo hálito, bastante desagradável, adocicado).

A ascite está presente em 30% das formas leves e em aproximadamente 80% das formas moderadas a intensas.

Exames Laboratoriais - Os principais estão no Quadro 6

Quadro 6. Exames Laboratoriais

AST/ALT
Gamaglutamil transferase (GGT)
Fosfatase alcalina (FA)
GGT/FA
Albumina sérica
Tempo de protrombina
Bilirrubina sérica
Testes para excluir hepatopatias não-alcoólicas
Função discriminante (Maddrey <i>et al.</i>)
MELD (Modelo para a "fase final")
Glasgow Alcoholic Hepatitis Score
Fibro Teste Hepatitis Score ¹⁷
Testes para excluir doenças hepáticas não-alcoólicas

AST e ALT não ultrapassam 300 UI/L, exceto em poucos pacientes com necrose esclerosante hialina ou quando há associadamente doença hepática induzida pelo paracetamol ou hepatite viral. AST/ALT igual ou maior que 2 é muito sugestivo de hepatite ou cirrose alcoólica. Na HA, o índice AST/ALT maior que 2 ocorre em, aproximadamente, 70% dos casos. A especificidade desse teste é relativamente alta. A determinação da atividade sérica da GGT pode ser útil, pois está aumentada em número considerável de pacientes com DHA, mas pode também estar elevada em alcoólatras sem hepatopatia evidente e ainda em algumas doenças não-hepáticas. A FA está comumente aumentada na DHA. Altos índices de GGT/FA são mais sugestivos de DHA do que doença hepática não-alcoólica.

As determinações dos níveis de albuminemia, do tempo de protrombina e da bilirrubinemia são úteis para detectar disfunção hepática. Exame importante é a determinação da função discriminante (FD) de Maddrey *et al.*, muito útil para a avaliação prognóstica da HA. A FD é calculada determinando

o tempo de protrombina e os níveis séricos de bilirrubina, utilizando a seguinte equação:

$$FD = 4,6 \times \text{tempo de protrombina (em segundos)} + \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}.$$

Valores superiores a 90 denotam doença hepática intensa, com altos índices de mortalidade em quatro semanas.

Embora os testes laboratoriais sejam úteis para o estudo diagnóstico da DHA, nem sempre há correlação entre os seus resultados e os dados histológicos. Alguns exames devem, por vezes, ser realizados para excluir doença hepática não-alcoólica: hepatite crônica viral (vírus B ou C), hepatopatias autoimunes (colangite esclerosante primária, hepatite crônica ativa autoimune e cirrose biliar primária), hemocromatose genética e Doença de Wilson, que requerem terapêutica específica.

Devem ser, em geral, determinados no soro: fator antinúcleo, anticorpos antimúsculo liso e antimitocôndria; AgHBs e Anti-HBc e anti-HVC; ferro, ferritina e cobre séricos devem também ser determinados, especialmente se a biópsia hepática não for realizada.

Métodos diagnósticos por imagem

As novas técnicas, não-invasivas, de diagnóstico, são úteis para o estudo das hepatopatias em geral.

A ultrassonografia apresenta grande sensibilidade para o diagnóstico de esteatose em razão da atenuação do feixe sonoro presente no parênquima. A especificidade é, porém, relativamente baixa. Estudo recente possibilitou demonstrar a existência de sinal ultrassonográfico considerado importante para o diagnóstico de HA agudo. Os autores denominaram esse sinal de "pseudo-sinal dos canais paralelos", que corresponde à presença de estrutura tubular paralela, dentro de segmento hepático. Essa estrutura é formada por ramo da artéria hepática dilatado e um ramo venoso portal adjacente. A sensibilidade diagnóstica foi de 82%, a especificidade de 87% e a acurácia de 84%. Esse sinal não foi observado em pacientes com hepatopatias não-alcoólicas e tampouco em indivíduos sadios.

A ultrassonografia pode ser útil para o diagnóstico diferencial com icterícia obstrutiva, pois nesta pode haver, como em algumas hepatopatias alcoólicas, hiperbilirrubinemia, com aumentos de FA e GGT e níveis baixos de AST e ALT. A tomografia computadorizada, exame atualmente simplificado pelo advento do tipo espiral, pode mostrar dados sugestivos de esteatose e aspecto característico de fibrose

hepática confluyente na cirrose hepática avançada. A ressonância magnética possibilita especialmente se forem utilizadas técnicas especiais, detectar a presença de esteatose. É exame útil para o diagnóstico de cirrose, para o diagnóstico diferencial entre cirrose alcoólica e cirrose biliar primária e para detectar a presença de necrose periportal e lobular, além de inflamação portal. Esse exame é, provavelmente, mais sensível que a ultrassonografia e a tomografia computadorizada para identificar nódulos regenerativos (estes podem à ultrassonografia e à tomografia mimetizar hepatocarcinoma). Em alguns trabalhos verificou-se que a ressonância magnética possibilita mais facilmente identificar hepatomas do que aqueles dois outros exames mencionados ou a cintilografia.

Dispõe-se atualmente da ultrassonografia com contraste, muito útil para estudo de nódulos hepático¹⁸. A elastografia hepática transitória por ultrassom (Fibroscan) possibilita o diagnóstico de fibrose intensa (avançada) e cirrose¹⁹.

Dados morfológicos

Apesar da importância dos dados clínicos, testes laboratoriais e dos métodos diagnósticos por imagem, o diagnóstico de DHA, do tipo de lesão e de sua atividade, só pode ser estabelecido com a inclusão de dados morfológicos fornecidos pela laparoscopia e biópsia. Entretanto, os dados morfológicos, sem o conhecimento dos dados clínicos (especialmente os hábitos etílicos) não possibilita o diagnóstico de “doença hepática de etiologia hepática”. Além disso, os dados do exame histológico não informam sobre a disfunção hepática (e desse modo não substituem os denominados testes de função hepática). Por outro lado, devemos lembrar que, frequentemente, a biópsia hepática não é realizada por várias razões, entre as quais por haver distúrbios da hemostasia e recusa do paciente em se submeter a esse exame. O quadro 7 resume o valor da biópsia para o diagnóstico de doença hepática em etilistas.

Quadro 7. Valor da biópsia para o diagnóstico de doença hepática em etilistas

Confirmação da hipótese de DHA
Determinação do tipo de lesão e de sua intensidade
Diagnóstico de doença hepática coexistente
Diagnóstico de hepatopatia não-alcoólica em etilistas
Avaliação da terapêutica

Melhora marcante após abstenção alcoólica

Dado importante para o diagnóstico de DHA é a melhora clínica e laboratorial, que surge após abstenção alcoólica. Contudo, a ausência dessa melhora não permite excluir a hipótese de DHA.

Tratamento

A HA deve ser considerada, em princípio, doença grave que pode conduzir o paciente ao coma e à morte. Os índices de mortalidade são maiores quando há encefalopatia, ascite, hiperbilirrubinemia e coagulopatia. O tratamento pode ser dividido, do ponto de vista didático, em clínico e cirúrgico. O tratamento clínico pode ser subdividido em não-específico e específico.

TRATAMENTO CLÍNICO

Abstenção total de bebidas alcoólicas: Pode atenuar consideravelmente a insuficiência hepática e reduzir os níveis de hipertensão portal (devido, provavelmente, à mobilização da gordura hepática e diminuição da inflamação). A redução dessa gordura e da inflamação diminuirá o volume intra-hepático e o grau de compressão de vênulas hepáticas, sinusoides e comunicações intersinusoidais. A diminuição da hipertensão portal, por sua vez, ocasionará redução do volume da ascite, bem como diminuição da frequência de sangramentos de varizes e de insuficiência funcional hepatorenal. A abstenção etílica em alcoólatras com esteatose geralmente proporciona rápida melhora clínica (com diminuição da hepatomegalia) e de testes laboratoriais.

Dependendo de sua intensidade, a esteatose pode desaparecer após uma a seis semanas de abstinência alcoólica e dieta normal. Em alguns pacientes, a deposição excessiva de gorduras no fígado desaparece, apesar da continuação da ingestão etílica. Embora se deva recomendar abstenção total de etanol, em alguns alcoólatras a diminuição acentuada de seu consumo é suficiente para reduzir significativamente a intensidade da esteatose. O efeito da diminuição do consumo etílico parece ser mais evidente quando há pequenos períodos (3 a 4 dias) de abstenção, intercalados com outros também curtos (4 a 5 dias) de consumo etílico. A esteatose, quando se desenvolve em pacientes diabéticos, obesos ou muito desnutridos devido a diversas causas, pode não desaparecer, apesar da cessação do consumo de etanol.

A HA pode regredir e o fígado se apresentar histologicamente normal após período de cessação de ingestão alcoólica. Contudo, logo após a descontinuação de consumo de álcool, pacientes internados com HA podem apresentar piora quanto aos testes utilizados para o estudo funcional do fígado e relacionada com as complicações que ocorrem no curso da doença. Em presença de HA, a continuação de consumo etílico torna difícil, eventualmente impossível, a regressão dessa lesão. A cessação de consumo alcoólico é importante, embora não suficiente, em muitos casos, para a regressão da HA. Em alguns estudos se verificou que pacientes com HA

que reduziram ou cessaram completamente a ingestão etílica apresentaram índices de sobrevida maiores, quando comparados com os que continuaram o consumo alcoólico.

A abstenção etílica em pacientes com cirrose alcoólica pode, segundo várias observações, aumentar a sobrevida, principalmente entre os pacientes que apresentam a forma compensada da doença (sem ascite ou icterícia). Alguns autores verificaram que a sobrevida dos cirróticos com ascite que continuaram a ingerir doses altas (2g de etanol por quilo de peso ao dia) foi relativamente pequena. Resposta menos satisfatória à abstenção mencionada parece ocorrer em cirróticos que apresentaram sangramento de varizes esôfago-gástricas. Os pacientes que têm cirrose e HA parecem não se beneficiar tanto com a abstinência alcoólica (quando comparados com os cirróticos sem HA). Em algumas pesquisas se verificou que a cessação de consumo de álcool aumentou a sobrevida de cirróticos com *shunts portocava*.

Quanto ao tratamento da dependência etílica, nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration aprovou dois medicamentos: dissulfiram e naltrexona para a terapêutica do alcoolismo. Na vigência de síndrome de abstinência alcoólica podem-se indicar os benzodiazepínicos.

Aspecto de interesse prático diz respeito à monitorização da abstenção alcoólica. Essa monitorização é difícil, pois a história relacionada aos hábitos etílicos é frequentemente inadequada. Observou-se em um estudo que cerca de 50% dos pacientes com DHA, nos quais se detectou etanol na urina, negavam ingestão etílica. Vários testes laboratoriais foram utilizados para o estudo da monitorização da cessação de consumo de álcool: volume corpuscular médio (VCM) das hemácias, GGT, AST, ácido-alfa-amino-n-butírico, transferrina, entre outros. Mais recentemente foi estudado o teste da transferrina carboidrato deficiente. Merecem destaque eventualmente os aumentos do VCM das hemácias e da atividade sérica da GGT.

Aumento do VCM foi encontrado em mais de 96% dos pacientes, contudo não é específico, podendo ser observado em outras condições além do alcoolismo. A sensibilidade da determinação do VCM para a detecção do alcoolismo pode aumentar quando se associa com outros parâmetros, tais como a GGT com a AST, desidrogenase glutâmica, ureia e FA. O aumento do VCM não está relacionado com a deficiência de folato, sendo mais comum em mulheres do que em homens alcoólatras e ocorre, provavelmente, devido à alteração da membrana das hemácias.

A atividade sérica da GGT está aumentada em mais de 85% dos pacientes alcoólatras. A elevação dessa enzima seria

maior em pacientes cujo alcoolismo tenha iniciado há menos de cinco anos. Contudo, sua especificidade é relativamente baixa, pois pode, como mencionado, haver aumento da atividade sérica dessa enzima em várias doenças não relacionadas com o alcoolismo. Alguns autores sugerem, para detectar a existência de alcoolismo, associar, aos testes mencionados, informações obtidas por meio de questionários padronizados.

- Repouso: Embora não tenha sido ainda demonstrado que constitui medida terapêutica eficaz, alguns autores recomendam repouso na HA e, de modo geral, nas formas descompensadas da DHA, com ascite, icterícia ou encefalopatia. A restrição da atividade física deve também ser recomendada nas formas compensadas, quando há astenia ou fadiga. O paciente em repouso possibilita, em geral mais facilmente, a supervisão quanto à abstinência alcoólica.
- Tratamento sintomático: das náuseas, vômitos e dores abdominais. Se for necessário usar analgésico, preferir acetaminógeno (em doses não superiores a 2 gramas ao dia) em vez de aspirina ou anti-inflamatórios não-esteroides.
- Correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos: Vômitos e diarreias são frequentes, podendo ocasionar desidratação e perdas de eletrólitos, principalmente potássio, magnésio e sódio. Pode haver deficiência de zinco e cálcio e hipoglicemia. A acidose seria característica da intoxicação alcoólica aguda. Essa acidose seria mista, resultante da depressão respiratória e do acúmulo de ácido lático e de outros produtos do metabolismo do etanol. Após a fase de alcoolismo agudo e estando o paciente em abstenção etílica, há comumente alcalose. Deve-se evitar a "super-hidratação" pelo aumentado risco de desencadear ascite, hiponatremia e sangramento de varizes.
- Correção da desnutrição proteico-calórica (DPC): É frequente em pacientes com DHA. Em dois estudos multicêntricos verificou-se que 100% dos pacientes com DHA apresentavam DPC (Mendenhall, 1995). A necessidade diária mínima para um alcoólatra seria de 2.000 calorias com 1g/kg peso de proteínas. Suplementação calórica enteral ou parenteral deve ser reservada para os pacientes mais graves, em geral apresentando bilirrubinemia superior a 5mg/100ml. Devemos salientar que a intubação nasogástrica, por vários dias, como a que requer a alimentação enteral, aumenta o risco de sangramento das varizes do esôfago.
- Correção das deficiências vitamínicas e de ácido fólico: Deve-se fornecer suplemento vitamínico (vitaminas A, complexo B, C e E) de preferência associadamente com

ácido fólico (a deficiência deste é a causa mais comum de má nutrição em alcoólatras). Há comumente deficiência de vitamina K, porém sua suplementação, exclusivamente, não é, em geral, suficiente para a correção dos distúrbios da hemostasia. Sua administração, entretanto, é de grande importância quando o paciente com DHA apresenta síndrome de má absorção. Comentário especial deve ser feito com relação à vitamina A porque o alcoolismo aumenta sua necessidade na dieta, e sua depleção no fígado pode produzir dano hepático. Mas doses consideradas inócuas para indivíduos saudáveis podem ser hepatotóxicas em alcoólatras; nesses pacientes, as doses diárias de vitamina A não devem ser superiores a 50.000 UI.

- Administração endovenosa de aminoácidos: A administração diária de 75-80g, de aminoácidos, via endovenosa associadamente com dieta de 100g de proteínas e 3.000 calorias ao dia, pode reduzir a hiperbilirrubinemia, elevar a concentração sérica de albumina e diminuir o índice de mortalidade em pacientes com HA.
- Soluções ricas em aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, valina): Podem ser usadas quando há encefalopatia hepática. Outras medidas devem ser adotadas quando há essa complicação.
- Cuidados relativos à retenção de líquidos e disfunção renal: O tratamento clínico dos pacientes com problemas de retenção de líquidos e disfunção renal deve ter nas medidas preventivas o seu ponto de partida. Observação atenta para a ingestão de sódio, sob todas as suas formas de apresentação (oral, endovenosa, antibióticos); para os sinais vitais e peso e, em alguns casos, medida da circunferência abdominal. Nas formas graves da DHA, a avaliação do volume intravascular com monitorização hemodinâmica (pressão venosa central) pode ser necessária.
- Cuidados relativos a infecções: Pacientes com DHA que apresentam febre ou sem febre, mas havendo piora do estado geral, devem ser avaliados no sentido de verificar a eventual existência de infecção. Ocorrência comum em etilistas com DHA sintomática é a infecção bacteriana aguda, por vezes grave, fatal. Em estudo multicêntrico, a infecção foi a principal causa de morte em cerca de 15% dos pacientes que faleceram com HA. Há condições que aumentam a suscetibilidade às infecções graves nos mencionados doentes: fatores relacionados com o alcoolismo, com a deficiência nutricional e com a própria doença hepática. As principais localizações das infecções são: pulmonares, sistema nervoso central, vias urinárias, bacteriemias espontâneas ou relacionadas com o uso de cateter e peritonite bacteriana espontânea. As pneumonias são

causadas principalmente pelo *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* e organismos anaeróbios. Aspiração de flora bacteriana de orofaringe pode ocorrer, durante episódios de alteração do estado mental, devido à ingestão de álcool, na síndrome de abstinência alcoólica, na hipoglicemia ou encefalopatia hepática. As ascites volumosas, diminuindo a expansão, também predispõem às infecções pulmonares. Por outro lado, sabe-se que o alcoolismo aumenta o risco para tuberculose pulmonar. Quanto às infecções do sistema nervoso central, vale lembrar que a meningite é frequentemente causada por *S. pneumoniae* e, menos comumente, por *Listeria monocytogenes*.

- Merece comentário especial a Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE), complicação relativamente comum em pacientes com ascite. É responsável por altos índices de mortalidade, os quais estão relacionados com a indução da encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal e hemorragia gastrointestinal.
- Cuidados relativos a hemorragias gastrointestinais: A hemorragia gastrointestinal é a causa imediata de morte em cerca de 30% dos pacientes com DHA. Além do seu efeito ocasionando letalidade, aquela complicação contribui para o aparecimento de outras muito graves, ou seja, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal e bacteremias. As causas mais frequentes de hemorragias gastrointestinais em pacientes com DHA são: varizes esofagogástricas, gastrite erosiva péptica, gastropatia hipertensiva, síndrome de Mallory - Weiss e esofagite.

TRATAMENTO ESPECÍFICO

O tratamento específico diz respeito aos medicamentos que, em estudos controlados, foram eficazes na DHA.

Corticosteroides^{20,21}: Têm, entre outros, os seguintes efeitos benéficos: aumentam o apetite, que está geralmente diminuído em etilistas; atuam como anti-inflamatório; podem proteger membranas plasmáticas e de organelas contra efeitos tóxicos do etanol e de seus metabólitos; poderiam atenuar a ação citotóxica de anticorpos células T-dependente, assim como da linfocina por essas produzidas; diminuem a produção das interleucinas 6 e 8 e fator alfa de necrose tumoral; inibem a adesão de neutrófilos em células endoteliais. Os corticosteroides também aumentam a produção de albumina e inibem a dos colágenos I e IV. Entretanto o seu emprego pode favorecer o aparecimento de infecções, septicemia em pacientes com DHA, os quais são geralmente imunodeprimidos; pode desencadear, embora raramente, pancreatite aguda e quadros psicóticos, entre outros efeitos colaterais. Esses medicamentos estão indicados no tratamento da forma

intensa da HA, em pacientes que não estejam apresentando hemorragia gastrointestinal ou infecções.

Consideramos forma intensa da HA quando o FD for maior que 32 ou quando houver encefalopatia espontânea. Os corticosteroides estão contraindicados em doentes com o vírus da hepatite B, AIDS e, possivelmente, com o vírus da hepatite C. Os diabéticos devem ser rigorosamente monitorizados em vista das complicações que podem surgir quando em uso desses medicamentos. A revisão de literatura (14 trabalhos randomizados, com grupo-controle) permite verificar que foram utilizados os seguintes corticosteroides: prednisona, prednisolona e 5-metilprednisolona, doses que variam de, aproximadamente, 35mg a 80mg ao dia durante (na maioria dos trabalhos) quatro a seis semanas. Os efeitos benéficos desses medicamentos (na mencionada forma intensa da HA), diminuindo os índices de mortalidade, parecem durar, pelo menos, um ano (Mathurin *et al.* 1996).

Temos indicado prednisona na dose diária de 40mg, durante 4 semanas. Em 13 trabalhos randomizados e 6 metanálises concluiu-se que corticosteroides são benéficos no tratamento da HA intensa (DF \geq 32) mas a mortalidade ainda é alta, principalmente quando há alteração renal. Deve-se lembrar também que muitos casos de HA não podem ser tratados com esses medicamentos porque apresentam concomitantemente infecção com sangramento gastrointestinal. Verificou-se também em um estudo randomizado com 101 etilistas com HA que prednisona 30mg ao dia foi superior a extenso "cocktail" de antioxidantes e cujos índices de mortalidade foram, respectivamente, 30% e 40%.

Esteroides anabolizantes: Estes medicamentos foram usados com objetivo de estimular a síntese proteica e a regeneração hepática em pacientes com HA. Há na literatura dois estudos multicêntricos. No primeiro verificou-se que a oxandrolona produziu após 6 meses aproximadamente do término do tratamento de pacientes com HA, efeitos benéficos, diminuindo os índices de mortalidade. A dose utilizada foi de 80mg/dia, durante 30 dias. No segundo trabalho utilizou-se a associação esteroides anabolizantes e dieta hipercalórica; concluiu-se que foi eficaz no tratamento de pacientes com HA moderada. Aconselha-se aguardar os resultados de novas pesquisas para recomendar o uso rotineiro desses medicamentos. Podem, embora raramente, produzir colestase.

Propiltiuracil: Este medicamento atuaria bloqueando o estado hipermetabólico induzido pelo etanol e assim protegeria a zona perivenular do dano hipóxico. No tratamento da cirrose, o propiltiuracil foi eficaz em alguns e ineficaz em outros trabalhos da literatura. Quanto ao seu emprego na HA, há dois trabalhos controlados. Em um não houve diminuição

dos índices de mortalidade e no outro, o número de mortes foi significativamente menor no grupo de pacientes que tomaram propiltiuracil. Recomendamos não utilizar esse medicamento até que outras pesquisas comprovem sua eficácia.

Ácido ursodesoxicólico: Parece ter propriedades hepatoprotetoras. É eficaz no tratamento de pacientes com esteatose alcoólica. Seu efeito benéfico é ainda mais evidente no tratamento da colestase intra-hepática (não incomum na DHA) leve ou moderada. Indicamos esse medicamento na DHA com colestase intra-hepática, na dose de 150mg, 3 a 4 vezes ao dia, até o desaparecimento dos sintomas.

S-adenosil-L-metionina (Same): Este medicamento parece ser realmente hepatoprotetor e, segundo dados experimentais, útil no tratamento da fase "inicial" do dano hepático pelo etanol e outras substâncias hepatotóxicas (exemplo: ciclosporina A). Same é eficaz no tratamento da colestase intra-hepática, mesmo quando esta surge como complicação de insuficiência hepática aguda. Same é um metabólito fisiológico sintetizado a partir da metionina e ATP, e exerce papel essencial nas reações bioquímicas de transmetilação e transulfuração. Same é convertida em cisteína que é necessária para a síntese de glutatião, substância-chave na proteção do fígado contra a ação de radicais livres e compostos tóxicos de origem endógena; está diminuída em diversas doenças hepáticas e não-hepáticas. A eficácia desse medicamento quanto à melhora ou normalização da função hepática na DHA parece ser mais evidente após período de abstenção alcoólica. Admite-se ação oxidante. Há na literatura um trabalho prospectivo em pacientes com HA intensa e no qual se observou que a administração IV de 200mg, duas vezes ao dia, durante 14 dias, ocasionou melhora clínica e laboratorial, em 36% dos casos²².

Este medicamento pode ser administrado via intravenosa, intramuscular ou via oral. Embora não esteja ainda comercializado em nosso país, não é difícil obtê-lo no exterior. Em trabalho prospectivo, randomizado, duplo-cego verificou-se que Same foi eficaz no tratamento de pacientes com cirrose alcoólica, especialmente Child A e B²³. Mas em estudos recentes, controlados, os benefícios não foram significativos.

Fosfatidilcolina: Em estudo realizado em babuínos que ingeriam etanol, durante mais de seis anos e meio, se observou que a suplementação da dieta com extrato de lecitina poli-insaturada de feijão de soja, contendo 94-98% de fosfatidilcolina preveniu o desenvolvimento de fibrose portal e cirrose. Em estudo recente, verificou-se que o aumento dos níveis circulantes de *dilinoleylphosphatidyl choline* estava associado com proteção contra o estresse oxidativo e fibrose hepática no homem, induzidas pelo etanol. Em estudo

recente em pacientes com cirrose alcoólica, a fosfatidilcolina diminuiu os níveis de aminotransferases e de bilirrubina, mas não aumentou a sobrevida e nem as alterações histológicas. Segundo alguns autores, os eventuais benefícios não foram adequadamente avaliados porque os pacientes dos grupos estudados reduziram acentuadamente o consumo de álcool durante o seguimento.

Pentoxifilina: Atua diminuindo a viscosidade do sangue, inibe a adesão e ativação de neutrófilos e modula a liberação de citocinas (entre outros efeitos). A ação benéfica no tratamento da HA intensa parece estar relacionada com a diminuição do risco de desenvolvimento da síndrome hepatorenal²⁴.

Anticorpos antifator tumoral de necrose (FTN)²⁵: Infiximab foi utilizada em pacientes com HA, combinado ou não com corticosteroides. Embora tenha sido eficaz em alguns pacientes, houve por vezes efeitos colaterais importantes. Portanto acreditamos que esse medicamento ainda não deve ser indicado para o tratamento da HA.

Silimarina: Há controvérsias sobre sua eficácia no tratamento da DHA.

TRANSPLANTE HEPÁTICO (TH)

As indicações são resumidamente as seguintes: **a)** todos os pacientes com DHA devem, em princípio, serem candidatos se estão em fase avançada da DHA; **b)** o critério de seleção deve se basear em dados clínicos (os mesmos utilizados para hepatopatias não-alcoólicas) excluindo-se naturalmente os que apresentam comprometimento significativo extra-hepático, especialmente disfunção cerebral, pancreatite crônica, cardiomiopatia e alterações musculoesqueléticas e avaliando também os aspectos psicossociais; **c)** período de abstenção alcoólica de, pelo menos, 6 meses antes do transplante; **d)** abandono do fumo, especialmente após o transplante; **e)** evitar, se não for indispensável, o TH na HA.

Atualmente, a cirrose alcoólica é a segunda indicação mais frequente de TH no Brasil e no mundo. A sobrevida após um ano de transplante é semelhante a que ocorre em outras hepatopatias crônicas, entre 60% e 100%. A sobrevida após cinco anos de transplante também apresenta altos índices. A recidiva após o TH é, segundo alguns autores, de 33%, com potencial de dano ao enxerto. Em vista das recomendações mencionadas, deve-se, se possível, evitar o TH na HA, ou seja, na fase de consumo alcoólico. Na vacinação contra a hepatite B em alcoólatras, deve-se indicar o dobro da dose utilizada comumente.

REFERÊNCIAS

1. Mincis M. Doença Hepática alcoólica. In: Mincis M, Editor Gastroenterologia & Hepatologia. 4º Ed. São Paulo, Casa Lemos Editorial, 2008:847-872.
2. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(3):283-291.
3. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):328-338.
4. Mincis M, Mizuta K, Bulhões M, Andriolo M, Khouri S, Doin P. Substâncias hepatotóxicas em pingas macionais. *Rev Ass Méd Brasil* 1993;39(4):234-6.
5. Mincis M. Doença hepática induzida por drogas. In: Mincis M, Editor. Gastroenterologia & Hepatologia. 4º Ed. São Paulo, Casa Lemos Editorial, 2008:847-72.
6. Mincis M. Hepatite alcoólica. In: Mattos AA, Dantas- Correa EB. Editores. Tratado de Hepatologia. Rio de Janeiro, Editora Rubio Ltda. 2010;357-369.
7. Liaw YF, Theen IS, Lew CM et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine (TDF) and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
8. Yuan H, Lee WM. Update of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:217-223.
9. Cheung O, Tanyal AY. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:203-208.
10. Lai CL, Yen MF. Chronic Hepatitis B. New Goals, New Treatment. *N Engl J Med* 2008;359(23):2488-2491.
11. Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease. *Curr Opin* 2010;26:227-233.
12. Mincis M. Esteatose e esteato-hepatite não-alcoólicas. In: Mincis M. Editor. Gastroenterologia & Hepatologia. 4º Ed. São Paulo, Casa Lemos Editorial 2008:873-882.
13. Mincis M, Mincis R. Hepatites B. *RBM* 2006;63:50-5.
14. Sherlock S, Dooley J. Alcohol and the liver. In: Sherlock S, Dooley J. Editors. Diseases of the liver and biliary system. 11º ed. Oxford Blackwell science 2002;381-98.
15. Mc Killop IH, Schrun LW. Etanol and liver Cancer. In: Cho CH, Purohit V. Editors. Alcohol, Tobacco and Cancer. Basel (Switzerland), Karger 2006:76-101.
16. Brown LM. Epidemiology of alcohol- Associated Cancer. In: Cho CH, Purohit V, editors. Alcohol, Tabaco and Cancer. Basel (Switzerland), Karger. 2006.p.13-28.
17. Poynard T, Morra R, Halton P, Castera L, Ratsiu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrec D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analysis of Fibro Test diagnostic in chronic liver disease. *BMC Gastroenterology* 2007;7:40 doi:10. 1186/147-230X-7-40.
18. Schmillevitch J. Ultrassonografia com contraste para o estudo de nódulos hepáticos. In: Mincis M, Editor. Gastroenterologia & Hepatologia 4º Ed. São Paulo. Casa Lemos Editorial 2008:75-8.
19. Friedrich-Rust MO, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
20. Phillips M, Curtis H, Portman B. Antioxidants versus corticosteroids in treatment of severe hepatitis: a randomized Clinical Trial. *J Hepatol* 2006;44:784-790.
21. Rambaldi A, Saconato HA, Cristensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review of glucocorticoids for alcoholic hepatitis- a Cochrane Hepato-Biliary Group Systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167-1178.
22. Oliveira MH, Menendez C, Hershenobich D. Acute administration of S-adenosyl-L-methionine in therapy of alcoholic hepatitis (abstract). In: World Congress of Gastroenterology. Los Angeles: October 2-7, 1994.
23. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, Garcia-Buey L, Beltrán j, Benita V, Caballeria J, Sola R, Moreno-Otero R, Barroo F, Martín- Duce A, Correa JA, Pares A, Barroo E, Garcia-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Alvarez L, Ortiz P, Rodes J. S-adenosyl-methionine in alcoholic liver cirrhosis, placebo-controlled double blind, multicenter trial. *J Hepatol* 1999;30(6):108-119.
24. Whitfield K, Rambaldi A, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
25. P, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK. Infiximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: An open label trial *J Hepatol* 2009;50:584-591.