

Relatório de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Alguns aspectos práticos

Marta Sofia Fernandes Duarte

Orientador

Professor Doutor Jorge Alberto Afonso Pereira Areias

Porto, 2010

ÍNDICE

Resumo	3
Introdução	4
Fundamentação teórica	6
Metabolismo e toxicidade do álcool	6
Doença Hepática Alcoólica	9
Manejo terapêutico do doente alcoólico com complicações gastroenterológicas	13
Fundamentação prática	18
Discussão	20
Conclusão	21
Bibliografia	22

RESUMO

Sendo o álcool a principal causa de doença hepática em Portugal, decidi realizar o meu estágio numa área tão estatisticamente significativa como a da Doença Hepática Alcoólica em Portugal. O objectivo principal era conhecer o perfil epidemiológico dos doentes alcoólicos com complicações gastroenterológicas assim como conhecer o manejo terapêutico desse doente específico e tão complexo. No contexto do término do curso e na necessidade da elaboração de um relatório, passo a descrever as minhas actividades para este fim: participação e acompanhamento de doentes com diagnóstico clínico de doença hepática alcoólica em consultas externas de Gastreenterologia.

Ao longo deste estágio, fui me apercebendo da dificuldade que existe em acompanhar estes doentes. Trata-se de um doente complexo que geralmente não aparece apenas com simples alterações analíticas mas sim por danos sociais provenientes do consumo excessivo do álcool, muitas das vezes já existe ruptura com o trabalho, com a família ou amigos.

INTRODUÇÃO

As bebidas alcoólicas têm sido usadas nas sociedades humanas pelo menos desde que há registo da história da humanidade. Desde então, tem havido uma crescente valorização dos problemas sociais e de saúde, causados pelo consumo excessivo do álcool. A comunidade científica acordou para os problemas provocados pelo álcool nos últimos 30 anos, quando os avanços substanciais evidenciaram os problemas do consumo excessivo bem como a importância do investimento na prevenção e tratamento.

O álcool é uma das drogas mais acessíveis e com mais consumo abusivo por parte dos Portugueses, de todas as drogas de abuso, também tem a duvidosa distinção de oferecer benefícios de saúde quando consumida em moderação.

Um dado interessante é olharmos para um rótulo de uma garrafa de vinho e verificarmos que ao contrário do que acontece com outras bebidas, não contém a composição. Uma questão em voga é a quantidade de sulfitos não discriminada no rótulo, neste momento os produtores de vinhos são apenas obrigados a declarar no rótulo se o vinho possui ou não sulfitos. Sulfitos são sais do ácido sulfuroso (iões com carga negativa que são libertados quando o ácido sulfuroso se dissocia). O ácido sulfuroso forma-se quando o anidrido sulfuroso se liga com as moléculas de água (H_2SO_3). O termo “sulfitos” inclui os sais formados a partir do sulfuroso livre, do ácido sulfuroso (anidrido sulfuroso hidratado) dos ião bissulfito e sulfito e outras formas de sulfitos mais complexos. O método de análise quantifica todas as formas de sulfuroso que estão activas em termos de cheiro, efeito bactericida e fungicida, e que são potencialmente perigosas para doentes com asma. O dióxido de enxofre mais conhecido por anidrido sulfuroso (vulgo sulfuroso), com a simples fórmula de SO_2 , é a forma mais comum de utilização enológica do elemento enxofre. A sua principal função é de antioxidante mas também possui funções de desinfectante porque é bactericida e fungicida a que se junta a uma outra função de solvente de compostos fenólicos presentes na película (aumenta a extracção), melhorador de aroma e afinador de cor. Na verdade o SO_2 reage lentamente com o oxigénio. O que ele faz de essencial é ligar-se ao acetaldeído formado na cadeia de oxidação de determinados fenóis (monoméricos) de modo a que não encontremos os aromas e os gostos da oxidação. A oxidação do mosto é sobretudo uma actividade enzimática e o SO_2 inibe também a enzimas oxidásicas ou oxidases, sendo que vinhos feitos a partir de uvas “podres” necessitam de doses acrescidas de sulfuroso. Segundo estudos recentes australianos, para proteger o vinho ou mosto contra a oxidação, a dose mínima de SO_2 livre situa-se entre os 10 e os 15mg/litro. Este número depende, obviamente, do

tipo de vinho e respectivo pH. A Organização Mundial de Saúde (OMS) fixou um máximo de consumo diário de SO₂ equivalente a 0.7mg/litro por quilo de peso. Sendo assim, uma pessoa de 70 quilos terá um limite diário de 49mg de ingestão de sulfuroso. Meia garrafa de vinho com 150mg/litro pode fornecer 56mg de SO₂.

O álcool é a droga mais conhecida e aceite socialmente. É muito procurada devido à crença de que os seus efeitos são estimulantes. De facto, as bebidas alcoólicas podem ter efeitos a nível psicológico e neurológico induzindo de forma aguda a um estado inicial de desinibição, loquacidade ou euforia, e tratando-se de um consumo crónico provoca irritabilidade, insónia, delírios, psicose e demência alcoólica, com repercussão na sociedade, no trabalho e principalmente na família.

Geralmente, a doença hepática ocorre apenas por uso excessivo e prolongado de álcool. O álcool provoca acumulo de gordura no fígado, seguido de lesão, inflamação, fibrose e cirrose alcoólica em quase metade das mortes por doença hepática crónica, e doença hepática alcoólica. Acredita-se que afecta cerca de 1% da população adulta. No entanto, dos cerca de 7% dos norte-americanos que abusam do álcool ou álcool-dependentes, apenas uma minoria desenvolve lesão hepática. Demonstrando que se para haver os primeiros sinais de doença hepática de estádios iniciais é necessário haver o primeiro evento – o álcool, para haver progressão para hepatite ou cirrose é necessário um “*second-hit*”. As mulheres geralmente são mais susceptíveis a lesões no fígado pelo álcool do que os homens. Abstinência normalmente conduz a uma melhoria e até mesmo a resolução da doença hepática alcoólica, mas deve ser instituída precocemente, antes de se instalar a cirrose avançada.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Metabolismo e toxicidade do álcool

A ingestão de bebidas alcoólicas é um hábito enraizado na nossa cultura, sendo o álcool a droga de abuso mais frequente em Portugal, em 2003, o consumo de álcool puro por cada português foi 9,8 l.

Para termos uma estimativa da nossa realidade, os últimos dados indicam para que 60% dos portugueses bebem regularmente, 10% apresentam problemas ligados ao álcool e que 10 a 15% dos alcoólicos desenvolvem cirrose hepática.

Produção, distribuição e consumo são aspectos que andam intimamente ligados, influenciando-se reciprocamente. Portugal situa-se entre os países de maior produção e consumo vinícolas.

Em 2003, os líderes em volume de exportação por quota de mercado mundial eram: França (22%), Itália (20%), Espanha (17%), Austrália (8%), Chile (6%), EUA (5%), Portugal (4%) e Alemanha (4%).

Em 2007, as 13 maiores nações produtoras de uvas foram: Itália, França, China, Estados Unidos da América, Espanha, Argentina, Chile, África do Sul, Austrália, Brasil, Alemanha, Portugal e Grécia. (quadro I)

Quadro I. Produção de Vinho por país em 2005 e 2007 (toneladas)

Classificação	País	Produção 2005	Produção 2007
1	Itália	5 056 648	8 519 418
2	França	5 329 449	6 500 000
3	China	1 300 000	6 250 000
4	Estados Unidos	2 232 000	6 105 000
5	Espanha	3 934 140	6 013 000
6	Argentina	1 564 000	2 900 000
7	Chile	788 551	2 350 000
8	África do Sul	1 157 895	1 600 000
9	Austrália	1 274 000	1 530 439
10	Brasil	320 000	1 341 806
11	Alemanha	1 014 700	1 300 000
12	Portugal	576 500	1 050 000
13	Grécia	437 178	950 000
14	Roménia	575 000	821 306
15	Moldávia	230 000	598 000
16	Hungria	485 000	543 400
17	Ucrânia	240 000	415 000
18	Áustria	258 000	329 825
19	Rússia	512 000	328 810
20	Croácia	180 000	180 000

O álcool ingerido tem de ser obrigatoriamente metabolizado, sendo o fígado o órgão incutido para essa função. Existem três sistemas enzimáticos: álcool-desidrogenase (ADH) citocromo

P450_{2E1} (CYP_{2E1}) e catalase, estando esta presente nas mitocôndrias e nos lisossomas. As ADH são enzimas citoplasmáticas que actuam para baixas concentrações de etanol, mas quando a concentração é superior a 10mM (50 mg/dl), a CYP_{2E1} entra em actividade, sendo esta também induzida pelo consumo crónico de etanol. Qualquer uma destas enzimas converte o álcool em acetaldeído que, por sua vez, é convertido em acetato, através da aldeído-desidrogenase das mitocôndrias hepáticas (ALDH₂). No entanto, este metabolito é altamente reactivo e potencialmente tóxico, podendo ser metabolizado por vias alternativas para a sua rápida metabolização. Caso este se acumule irá causar lesão das membranas e das células. O acetato pode ser oxidado, originando dióxido de carbono e água, ou convertido através do ciclo do ácido cítrico, noutros compostos, incluindo ácidos gordos. Esta reacção condiciona a redução do NAD⁺ em NADH (NAD reduzido). Este excesso redutor provoca esteatose por inibir a β -oxidação mitocondrial e estimular a síntese de ácidos gordos, armazenados como triglicéridos. Estas alterações são consequências agudas que podem reverter com a abstinência. Cerca de 15% do álcool ingerido é metabolizado via sistema P450 CYP_{2E1}, a indução deste sistema aumenta o consumo de oxigénio, a produção de aldeído e promove a peroxidação lipídica. Durante a peroxidação microssómica, são produzidos radicais livres de oxigénio, potencialmente lesivos que perpetuam essa mesma peroxidação lipídica. Além da peroxidação dos lipídios e de outras células macromoléculas, como proteínas e ácidos nucleicos, o stress oxidativo afecta negativamente as cascatas de sinalização celular por diminuição da regulação das quinases das vias de protecção e aumento da activação de quinases que sensibilizam hepatócitos aos sinais de apoptose (como TNF α), o último possivelmente mediado pelos produtos de peroxidação lipídica e potencialmente passível de inibição pela leptina (Reuben, 2008). O fracasso da auto-preservação mitocondrial, sob a influência de álcool deve-se à desordem multifactorial mitocondrial, que inclui danos ao seu proteoma, DNA e ribossomas por espécies de oxigénio reactivo e nitrogénio.

Por haver modificação do estado redox do hepatócito e pelo aumento do acetaldeído, a síntese proteica é inibida. O acetaldeído liga-se também às proteínas, o que condiciona a expressão de proteínas modificadas que se comportam como neo-antígenos que estimulam a resposta imunológica e a síntese de colagéneo hepático.

Doença hepática alcoólica (DHA) é uma doença do estilo de vida com sua patogénese afectada pela predisposição individual e por interacções gene-ambiente. Baseado no sucesso da hipótese “second-hit” ou “multiple hits” de Tsukamoto (*et al* 2009), os doentes estão predispostos a DHA progressiva quando uma mágica combinação de genes e interacções ambientais existe. A aplicação de “second-hit” ou “multiples hits” em modelos animais tem como finalidade testar a

combinação e conhecermos melhor o método mecanicista alcançado por essa combinação em sinergismo. O futuro da gênese da DHA passa pela necessidade de testar novos “hits” mais subtis ou naturais associados ao consumo excessivo de álcool. Além disso, as co-morbilidades dos modelos animais são necessários para a sinergia entre a doença hepática a oncogenese causada pelo álcool, obesidade e vírus da hepatite.

Esteato-hepatite alcoólica e não-alcoólica (ASH e NASH) são as duas doenças hepáticas mais comuns a nível mundial causadas pela ingestão excessiva de álcool e calorias, respectivamente. Evolução patológica de ASH e NASH são muito semelhantes, se não idênticas. A maioria dos doentes alcoólicos ou obesos desenvolvem esteatose hepática, mas a progressão para esteato-hepatite ocorre apenas em 15-20% dos pacientes. Embora ASH e NASH sejam consideradas como pontos críticos para o desenvolvimento de cirrose, apenas uma fracção (20-50%) de doentes com ASH e NASH desenvolvem cirrose (Tsukamoto *et al*).

O facto da maioria dos doentes alcoólicos ou obesos desenvolverem esteatose, embora se tenha assistido a um acentuado declínio na incidência de ASH / NASH e cirrose, conduziu à hipótese que a ingestão excessiva de álcool ou de calorias é o primeiro evento para induzir a esteatose hepática, isto é, para induzir aos primeiros estágios da doença hepática alcoólica ou doença hepática não-alcoólica (DHNA). A “second-hit” é necessária para o desenvolvimento de esteato-hepatite (alcoólica ou não-alcoólica) e cirrose. A pergunta óbvia e importante é que “second-hit” é este? Na verdade, esta é a questão abordada por muitos investigadores, o que resultou na geração de inúmeros “second-hits” para ASH ou NASH, resumidos no quadro II.

Na verdade, por mais factores de risco que um indivíduo tenha, o que tiver maior predisposição, é que irá progredir para ASH ou NASH. Assim, para o desenvolvimento de modelos animais de ASH ou NASH, tanto factores genéticos como ambientais devem ser considerados, e aqueles que alcançarem a maior sinergia são provavelmente os mais bem sucedidos na reprodução da patologia progressiva. Depois de reproduzir o sinergismo, o modelo animal serve para ajudar a identificar os mecanismos moleculares e novos alvos terapêuticos para a doença.

Quadro II- “Second-Hit” Alcoholic Liver Disease Animal

Nutrição
Agonistas /Xenobióticos/Farmacológicos
Hemodinâmica
HCV
Genética

2. Doença Hepática Alcoólica

Doença hepática alcoólica é a causa de 8% dos casos diagnosticados de doença hepática crónica, e a combinação de bebidas alcoólicas, doença hepática e hepatite C conta outros 22% dos casos. O diagnóstico de DHA é essencialmente clínico, baseando-se na história clínica e no exame objectivo do doente. A obtenção da história clínica é complexa, deverá ser feita uma avaliação do consumo e confrontar esta com outras fontes, como amigos e familiares. Existem diversos questionários psiquiátricos validados, de fácil execução, que podem ser aplicados, os mais conhecidos são: CAGE e a modificação de interrogatório mais prolongado designada por AUDIT-C. No CAGE o doente deverá responder às seguintes perguntas:

1. Já sentiu necessidade de parar de beber? (*Cut down drinking?*);
2. Já ficou aborrecido com as críticas sobre o seu consumo? (*Annoyed by criticism*).
3. Já se sentiu culpado por beber? (*Guilty*)
4. Já necessitou de beber para se sentir capaz de desempenhar qualquer actividade (geralmente ingesta matinal)? (*Eye-opener*).

Este questionário peca por não distinguir o consumo activo do consumo do passado. O questionário AUDIT-C foca-se no número de bebidas ingeridas: quantas vezes, quantas bebidas, mais que seis bebidas em alguma das vezes. Este último teste permite também individualizar bebedores excessivos, e separar o consumo activo do consumo do passado (Levitsky *et al*, 2004). O exame físico do doente sem consumo activo poderá não ser aquele claramente académico mas o médico deve estar atento a algumas alterações. As primeiras são quase sempre de natureza psíquica: a letargia, irritabilidade, falta de concentração, perturbações da memória, a insónia e/ou perturbação do ritmo do sono. Dependendo do grau de disfunção hepática podemos ter: aumento bilateral das parótidas, presença de aranhas vasculares e telangectasias. A icterícia da pele e mucosas também pode aparecer mas é inespecífica. A presença de ginecomastia normalmente está associada ao abuso etanólico, indicando um aumento do nível de estrogéneos e decréscimo da testosterona no homem. Podemos ter inicialmente hepatomegalia com uma redução progressiva no decorrer da doença para cirrose, palpando-se um bordo fino, cortante e indolor. Perante a presença de hipertensão portal poderemos identificar esplenomegalia, circulação colateral visível, ascite e/ou hérnia para-umbilical, que sendo inespecíficas, apenas sugerem doença hepática avançada. Associada à perda de massa muscular, temos a presença de contractura de Dupuytren. Ainda nas mãos é possível identificar eritema palmar, unhas de estriação longitudinal, brancas com desaparecimento da lúnula.

Para padronizar o diagnóstico da DHA, o “Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Study Group” da Sociedade de Hepatologia Chinesa elaborou diretrizes para o diagnóstico da doença hepática alcoólica, com referência aos últimos dados mundiais de pesquisa e de acordo com os princípios da Medicina baseada na evidência.

Trata-se apenas de uma orientação para o diagnóstico da DHA e não é de uma norma obrigatória, não resolvendo todos os problemas inerentes ao diagnóstico. Devido ao rápido desenvolvimento da matéria, a orientação deve ser renovada e melhorada regularmente.

Critérios de diagnóstico clínico:

1. História de consumo pesado de álcool a longo prazo (geralmente mais de 5 anos) em que a quantidade de álcool é $\geq 40\text{g/dia}$ em homens e $\geq 20\text{g/dia}$ em mulheres, ou uma história consumo excessivo de álcool durante quinze dias $> 80\text{g/dia}$. A influência do sexo e predisposição genética também deve ser considerado. A fórmula para a conversão para o álcool do vinho é: $\text{álcool (g)} = \text{vinho (ml)} \times \text{concentração de álcool de vinho (\%)} \times 0,8$.
2. Os sintomas clínicos são inespecíficos. O doente pode não ter sintomas ou ter uma dor no abdómen superior direito, anorexia, fadiga, perda de peso e icterícia, sintomas psico-neurológicos. Aranhas vasculares e eritema palmar podem ocorrer na doença avançada.
3. Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e γ -glutamil transpeptidase (GGT), bilirrubina total (BilT), tempo de protrombina (TP) e o volume globular médio (VGM) podem aumentar. Estes valores podem sofrer uma diminuição significativa após a abstenção de álcool e geralmente retornam aos valores normais dentro de 4 semanas. $\text{AST} / \text{ALT} > 2$ é útil para o diagnóstico de DHA.
4. Ecografias e tomografia computadorizada do fígado mostram manifestações típicas DHA.
5. Exclusão de infecção por vírus hepatotrópicos, lesões induzidas por fármacos e lesões hepáticas tóxicas.

DHA pode ser diagnosticada se os itens 1,2,3 e 5 ou itens 1,2,4 e 5 coexistirem. DHA é uma suspeita de diagnóstico se apenas os itens 1, 2 e 5 coexistirem.

O consumo continuado de álcool provocará alterações hepáticas num número significativo de indivíduos. A esteatose hepática pode aparecer após um curto período de consumo e surge como marcador de ingestão aguda de álcool, podendo reverter completamente com a abstinência.

Com a continuação dos hábitos alcoólicos, haverá activação da fibrinogénese com deposição de colagénio, inicialmente pericelular e perivenular mas cuja progressão leva ao desenvolvimento da cirrose.

Durante muitos anos, a fibrose/cirrose foi considerada uma lesão irreversível, sabe-se actualmente que se o estímulo for retirado, a matriz colagénica poderá ser remodelada (Benyon *et al*, 2000).

O risco de hepatocarcinoma em doentes com cirrose hepática descompensada aproxima-se de 1% ao ano, não diminuindo com a abstinência, provavelmente pelos mecanismos oncogénicos subjacentes já tenham sido desencadeados à data da redução do consumo (Morgan *et al*, 2004).

Sumariamente:

1. Doença hepática alcoólica leve. O estudo da bioquímica hepática, estudo de imagem e histopatologia são basicamente normais ou apenas ligeiramente anormais.
2. Esteatose alcoólica. Os estudos de imagem hepática coincidem com os critérios de diagnóstico da esteatose hepática, os níveis séricos de ALT e a AST são apenas ligeiramente elevados.
3. Hepatite alcoólica. Os níveis séricos de ALT, AST ou γ -glutamyl transpeptidase (GGT) aumentam e BilT pode aumentar. Associação de sintomas constitucionais como febre e icterícia após libação, sinais e sintomas de insuficiência hepática e/ou hipertensão portal. A hepatite alcoólica grave implica uma hepatite alcoólica complicada com coma hepático, pneumonia, insuficiência renal aguda ou hemorragia digestiva alta, e pode estar associada a endotoxemia.
4. Fibrose hepática alcoólica. Os sintomas e manifestações do estudo de imagem não são específicos. Se o exame histopatológico não for feito, é essencial considerar os parâmetros de forma abrangente tais como a história de consumo de álcool, níveis séricos de marcadores de fibrose (ácido hialurónico, colagénico tipo III, colagénico tipo IV e laminina), GGT, AST/ALT, colesterol, apolipoproteína-A1, BilT, α 2macroglobulina, ferritina e resistência à insulina. Nenhum destes parâmetros é muito sensível, portanto, todos devem ser avaliados num conjunto, e requisitados apenas os necessários pelo seu grau de importância no diagnóstico. Por exemplo, a GGT está normalmente aumentada, e esta é a alteração bioquímica mais frequente, ocorrendo em cerca de 80 a 90% dos alcoólicos excessivos, porém não específica do álcool podendo ocorrer com o uso de determinados fármacos. Esta elevação é sobretudo resultado da indução da sua síntese pelo álcool e não traduz sempre lesão hepática, mais importante é.
5. Cirrose hepática alcoólica. Manifestações clínicas e imageológicas de cirrose hepática associada a níveis séricos bioquímicos anormais.

Do ponto de vista de diagnóstico, é importante referir que, apesar de não existir um teste laboratorial que por si só seja indicativo de DHA, diversas avaliações têm sido realizadas e a

combinação de parâmetros como a GGT, o volume globular médio e a AST ou a relação AST/ALT permitem a detecção de abuso crónico do álcool com elevada sensibilidade e especificidade, que alguns autores afirmam exceder os 90%.

3. Manejo terapêutico do doente alcoólico com complicações gastroenterológicas

Tratamento de DHA pode ser dividido em três componentes: o tratamento do alcoolismo – abstinência, apoio nutricional e tratamentos com fármacos específicos. Destas três vertentes podemos destacar a abstinência como a mais complexa, mais subjectiva e mais difícil de alcançar, porque pelo que pude presenciar, os fármacos os doentes vão tomando o que dificulta o tratamento é largar o álcool de vez. Por isso, irei destacar nesta pequena abordagem do tratamento esse lado que muitas vezes passa ao lado do médico e é sem dúvida o ponto-chave de uma possível cura.

1. Abstinência

a. Entrevista Motivacional

A Entrevista Motivacional (EM) é uma das intervenções psicossociais que vem sendo utilizada para cessação de comportamentos dependentes, também conhecida como Intervenção Motivacional (IM) ou *Motivational Enhancement Therapy* (MET), foi desenvolvida por Miller e Rollnick e tem como objectivo principal auxiliar o indivíduo nos processos de mudanças comportamentais, aliciando a resolução da ambivalência para mudanças de comportamento (Miller e Rollnick, 2003). É uma técnica relativamente simples e com custo baixo, transparente, baseada em princípios cognitivos como entendimento dos problemas e reacções emocionais frente a eles, estabelecimento de alternativas para modificação em padrões de pensamentos e implementação de soluções (Bundy, 2004).

O primeiro princípio da EM no processo de mudanças a ser trabalhado é a ambivalência, que, segundo Davidson (1997), é a essência do problema nos comportamentos dependentes. A ambivalência não é considerada um traço de personalidade, mas uma interacção dinâmica entre o doente e a situação aguda imediata com dimensões interpessoais e intrapessoais.

O segundo princípio é o modelo transteórico de Prochaska (*et al* 1999), que descreve a prontidão para mudança como estágios motivacionais nos quais o indivíduo transita. Estes estágios são flexíveis e a mudança comportamental é um processo em que as pessoas têm diversos níveis de motivação, de prontidão para mudar (Oliveira *et al* 2003).

Os estágios motivacionais são pré-contemplação, contemplação, determinação ou preparação, acção, manutenção e recaída. Na pré-contemplação não há a consciência de que existe algum problema e, se houver, a responsabilidade é de outras pessoas, nunca de si mesmo. Na contemplação, já se está pensando em modificar alguma coisa, mas ainda não se fez nada para tal; na determinação ou preparação, já está concretizada a intenção de modificação e mudança, mas ainda é necessário um planeamento de acção; na acção, o sujeito está decidido a mudar e já

está fazendo alguma coisa para sua mudança de comportamento; na manutenção, deve-se manter os resultados obtidos nas etapas anteriores. A recaída, ou volta ao padrão de consumo anterior, faz parte do processo de mudança e muitas vezes é o modo como a pessoa aprende e recomeça o tratamento de forma mais consciente (Prochaska *et al* 1999).

Miller e Rollnick (2001) descreveram cinco princípios que norteiam a técnica da entrevista motivacional e explicitam a postura terapêutica adotada neste modelo. São eles: expressar empatia, desenvolver a discrepância entre as metas desejadas e os comportamentos a serem modificados, evitar a confrontação para não aumentar a resistência ao tratamento, aceitar a resistência no sentido de trabalhar com ela, facilitando a resolução da ambivalência, e estimular a auto-eficácia para que o sujeito saiba que tem condições e estratégias para lidar com situações difíceis e obter êxito. Autores como Bundy (2004) e Miller e Rollnick (2001) enumeraram seis elementos chaves que devem ser trabalhados durante o processo de mudança sintetizada pelo acrônimo inglês *FRAMES*: *Feedback* (devolução); *Responsibility* (responsabilidade); *Advice* (aconselhamento); *Menu* (alternativas); *Empathy* (empatia); *Self-efficacy* (auto-eficácia).

A técnica é breve e tem sido desenvolvida em sessão única (Rollnick *et al* 2001; McCambridge *et al*, 2004), ou em de quatro a cinco sessões (Projeto Match Research Group, 1997; Oliveira, 2001), sendo inspirada por várias outras terapias como a sistêmica, a centrada na pessoa e, principalmente, a cognitivo-comportamental. Combina elementos directivos e não directivos e possui estratégias que são mais persuasivas do que coercivas, mais compreensivas que argumentativas (Oliveira *et al*, 2003).

Durante o estágio, em quase todas as consultas o FRAMES era aplicado.

Gastroenterologistas devem proporcionar apoio emocional e médico para o doente e familiares, especialmente no início da recuperação. Além de incentivar os doentes a participar em programas de abuso de substância, os doentes devem ser claramente informados de que um retorno ao uso de álcool, em qualquer momento no futuro pode resultar em descompensação da doença hepática alcoólica, com a possibilidade da morte. Os doentes devem ser lembrados que a ascite, a icterícia e até mesmo a fibrose significativa pode melhorar ou resolver em doentes que se mantenham abstêmicos.

b. Fármacos coadjuvantes

Abstinência melhora a sobrevida na DHA. Abstinência a curto prazo é melhorada pelo uso de naltrexona (100 mg / dia) ou a participação em aconselhamento comportamental intensiva. O acamprosato não reduz o consumo de álcool em indivíduos alcoólatras que participaram em ensaios realizados no E.U.A., embora tenha sido relatado melhorias na abstinência e na redução do consumo de álcool em estudos europeus. Baclofeno, um receptor B agonista do ácido gama-

aminobutírico, reduz o desejo entre os indivíduos álcool dependentes sem doença hepática e é seguro e eficaz na manutenção da abstinência de álcool entre os dependentes com cirrose alcoólica. Outros fármacos frequentemente utilizados são os anti-psicóticos, como a tiaprida que ajuda a minimizar e/ou combater os efeitos do síndrome de abstinência alcoólica, os antidepressivos e os ansiolíticos.

2. Nutrição

A má nutrição é comum nesta população de doentes. Quando existe perda ponderal, esta é multifactorial: inadequado aporte, anorexia e desvio alimentar associado a má-absorção, especialmente nos cirróticos, por redução da secreção biliar e disfunção hepatocitária, além das modificações ao nível de todo o tracto digestivo.

O grau de desnutrição correlaciona-se com a sobrevida. Avaliação do grau de desnutrição pode ser realizada utilizando a excreção de creatinina urinária e a área muscular do braço para indivíduos sem ascite ou edema, ou o índice creatinina-altura para doentes com ascite. Outros métodos de avaliação incluem a avaliação da massa muscular, força de preensão, a resposta aos testes cutâneos e níveis séricos de albumina, vitaminas (por exemplo, a vitamina A, ácido fólico, B12) e minerais (por exemplo, fósforo, zinco). Na prática clínica, perante uma hepatite aguda alcoólica (HAA), geralmente não é necessário realizar uma avaliação detalhada do grau de desnutrição, porque todos os doentes necessitam de suporte nutricional.

Não foram publicadas guidelines sobre a dosagem adequada de vitaminas ou suplementos minerais em doentes com HAA. Tem sido recomendado o valor mínimo diário de vitamina B (especialmente de tiamina), ácido fólico e vitamina K. A suplementação multimineral diária oral (sem ferro) também deve ser facultada. A maioria dos doentes é deficiente em zinco, provavelmente devido à diminuição da ingestão oral e aumento da perda urinária.

Quanto às vitaminas B1 e B6, que também são geralmente deficitárias, deverão ser suplementadas, já que contribuem para a polineuropatia e para a encefalopatia de Wernick-Korsakoff, que ocorre nestes doentes, além de estar associada à insuficiência cardíaca de alto débito.

3. Fármacos

A corticoterapia tem sido utilizada na terapêutica da hepatite aguda alcoólica, pelo seu efeito imunomodulador e anti-inflamatório que pode modificar a resposta do quadro clínico, inibindo a produção do colagénio e promovendo a síntese de albumina. Segundo Mathurin *et al* (2002), os glicocorticóides podem melhorar a taxa de sobrevivência de doentes com hepatite alcoólica

severa, embora tenha sido alvo de controvérsia. A metanálise mais recentemente publicada por estes mesmos autores, analisou 102 doentes com placebo e 113 tratados com corticóides que apresentavam função discriminativa igual ou superior a 32, demonstrou que aos 28 dias os doentes tratados apresentaram uma sobrevida significativamente mais alta do que os que receberam placebo ($84,6 \pm 3,4\%$ vs $65,1 \pm 4,8\%$, $p = 0,001$). Assim, deverá ser considerada a corticoterapia na hepatite aguda alcoólica em doentes com função discriminativa igual ou superior a 32 ou que apresentem encefalopatia (espontânea), devendo excluir-se os doentes com hemorragia digestiva.

Metadoxina (pirrolidinocarboxilato de piridoxina) pode promover a remoção de álcool a partir do soro e é útil para reduzir os sintomas tóxicos e do comportamento anormal da intoxicação por álcool.

Pentoxifilina é um inibidor não-selectivo da fosfodiesterase que aumenta a concentração intracelular de AMP cíclico e de GMP cíclico e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF. Akriviadis *et al* (2000), realizou um estudo-piloto no qual demonstrou o benefício do uso da pentoxifilina como um fármaco a ser usado como primeira linha na terapêutica da HAA grave interferindo particularmente ao nível da prevenção do desenvolvimento da síndrome hepato-renal.

Anticorpos antifactor de necrose tumoral α (TNF α) também fazem parte das novas abordagens para a HAA, tendo sido realizados três estudos, dois com infliximab e um com etanercept.

A desregulação das citocinas é essencial para a patogénese da DHA e foi descrito na hepatite alcoólica muito antes que fosse reconhecido na Doença Inflamatória Intestinal e Artrite Reumatóide. A terapia anti-TNF α tem sido altamente eficaz, a FDA aprovou o tratamento para a Doença Inflamatória Intestinal e Artrite Reumatóide há vários anos, mas seu papel na DHA ainda está para ser esclarecido. Uma preocupação inicial sobre o uso do anticorpo anti-TNF α em humanos surgiu da observação que níveis basais de TNF são necessários para a regeneração do fígado, assim muitos investigadores abordaram o problema reduzindo a actividade do TNF α em vez de bloqueá-lo completamente. Na verdade, muitas terapias utilizadas em DHA (glicocorticóides, PTX, etc) diminuem mas não anulam a atividade de TNF. Um pequeno estudo clínico envolvendo 12 doentes com hepatite alcoólica moderada a grave, que receberam Infliximab 5 mg / kg em perfusão única de 2 horas. Dez dos 12 pacientes estavam vivos em uma média de 15 meses. Etanercepte (receptor de TNF recombinante solúvel), também mostrou eficácia em doentes com HAA menos grave. O Etanercept mostrou ser mais apropriado na DHA do que o Infliximab por causa de sua curta duração de acção. No entanto, o risco aumentado de infecção e regeneração hepática continuam a ser uma preocupação teórica, quando há bloqueio

completo da actividade do TNF de longa duração. Além disso, se a terapia anticorpo anti-TNF tem algum papel na cirrose alcoólica continua por determinar. Até que mais dados estejam disponíveis, a terapia anti-TNF específicos devem ser realizados apenas no contexto de um ensaio clínico.

Para além da abstinência e das terapêuticas nutricionais, diversos estudos continuam a ser desenvolvidos para tentar encontrar uma solução eficaz nas diversas vertentes clínicas da DHA. A enorme quantidade de fármacos testados e o número de estudos efectuados são a demonstração de que não se encontrou a solução.

FUNDAMENTAÇÃO PRÁTICA

Durante o estágio recolhi vários parâmetros de análise de vinte doentes com o diagnóstico de DHA seguidos em consulta externa. Seguem-se alguns dos dados: (quadro III e IV).

Quadro III

Doente	Idade ao diagnóstico (anos)	Rural/Urbano	Sexo M/F	Quantidade de álcool (g/dia)	Idade de início
1	44	R	F	40	16
2	39	U	M	70	-
3	73	U	M	100	-
4	65	U	M	110	12
5	47	R	M	80	-
6	65	U	F	80	-
7	28	R	M	50	-
8	53	U	F	45	-
9	42	R	M	80	-
10	54	R	M	600	14
11	47	U	M	300	-
12	50	R	M	300	13
13	44	R	M	250	25
14	45	R	M	150	16
15	44	R	M	350	13
16	47	R	M	200	12
17	62	U	F	150	20
18	38	U	M	150	18
19	47	U	F	180	18
20	29	U	F	250	15

Padrão de distribuição

A média de idade dos doentes aquando o diagnóstico é de 48,15 anos, variando entre um mínimo de 28 anos para um máximo de 73 anos. Podemos verificar que dos vinte doentes escolhidos ao acaso, metade vive numa zona urbana e outra metade numa zona rural. A grande maioria tratava-se de indivíduos do sexo masculino (70%) sendo apenas 30% do sexo feminino sendo que as mulheres apresentam as duas quantidades mais baixas de consumo. A média de início de consumo é mais precoce (15 anos) para o sexo masculino ao contrário do que acontece com o sexo feminino que é mais tarde 2 anos (17 anos). Quanto à distribuição da média de idade de início relativamente à zona urbana/rural é sensivelmente a mesma, rondando os 16 anos. A média da quantidade de consumo referida pelos doentes é de 177g/dia, com valores variando entre os 40g/dia de valor mínimo e 600g/dia de valor máximo.

Quadro IV- Valores ao diagnóstico de doentes com DHA

Doente	AST	ALT	δ GT	BiT	VGM (fL)	Plaquetas (x 10 ³)	aPTT (sec)	TP (sec)	Tgl	Colesterol
1	30	36	39	1,00						
2	83	65	241	0,89						
3	38	35	51	0,83						
4	103	103	1678	1,30		167,0	33,1↑	12,0↑		
5	42	26	83	2,70		101	39,9↑	14,1↑		
6	303	439	549	2,09			21,9↓	9,1↓		
7	89	172	250				32,9↑	10,8		
8	31	29	383	0,6		104	14,9↑	30,4		
9	39	15	287	0,6		241,0	43,2↑	11,9		
10	56	59	221	1,4		79,0	35,5↑	15,4↑		
11	43	41	89	1,23						
12	236	89	448	2,95	118,3	57	32,3↑	21,6↑	126	270
13	100	39	167		124,8	127			138	139
14	40	22	136		107,8					207
15	240	141	318		99,0	131			65	137
16	94	130	153						100	242
17	13	16	29		31				137	267
18	99	44	276		101,0				107	156
19	74	44	492	6,4	98,0	57				216
20	24	16	200	2,16	93,7	184				

Como seria de esperar a média do valor de AST é 2,6 vezes superior ao limite máximo do normal, enquanto que o valor médio de ALT é 1,8 vezes superior ao limite máximo normal tido como referência.

O valor médio de γ GT foi sem dúvida o valor mais significativamente aumentado, estando 6,1 vezes superior ao limite máximo considerado normal. Outra alteração trata-se do aumento significativo de VGM, em que a média dos doentes em questão é de 106 fL. O número de plaquetas não foi consensual estando o valor médio dentro da normalidade. Por não ter acesso a todos os valores de aPTT, TP, colesterol total e triglicérideos de todos os doentes, não foram considerados na análise global.

DISCUSSÃO

Do seguimento da população de doentes apresentados, poucas são as conclusões que se podem retirar pois trata-se de uma amostra extremamente reduzida sem valor estatisticamente significativo, no entanto, como referi na fundamentação teórica uma relação $AST/ALT > 2$ é útil para o diagnóstico e foi verificada nesta população, assim como um aumento em 6 vezes superior ao valor normal da GGT. Embora não tivesse tido acesso a todos os valores de VGM, este é outro dos parâmetros que também esteve aumentado. Por isso, como não existe um teste laboratorial por si só indicativo de DHA, a combinação da GGT, do VGM e da AST ou AST/ALT parece ter também aqui uma elevada sensibilidade e especificidade. Quanto à quantidade de álcool ingerido diariamente, o doente quando questionado tem tendência para desvalorizar sendo muitas vezes a fonte do que verdadeiramente consome o acompanhante que vem com ele à consulta. Por isso, e por muitas vezes o doente vir sozinho essa quantificação tenha pouco significado, até porque as mulheres que são mais susceptíveis geneticamente, não precisarão de muita quantidade para serem o alvo de doença hepática. Considero bem mais importante a data do início do consumo excessivo, porque para haver lesão hepática para além do consumo excessivo terá que ser prolongado, tendo verificado que a maioria tem um início numa adolescência precoce.

CONCLUSÃO

Portugal como grande produtor de vinho é também um grande consumidor.

Para uma esteatose hepática existir basta haver um primeiro estímulo – o álcool, consumido excessivamente por um período pelo menos de 5 anos (com base nas últimas *guidelines*, se bem que a OMS começa a falar de apenas 12 meses). Para essa esteatose evoluir na sua história natural para hepatite ou mesmo para cirrose terá de haver um “second-hit”, e é nisso que se tem investido para podermos prevenir e tratar.

O diagnóstico de DHA continua a ser clínico e para isso contribui o forte valor da história e do exame objectivo. A história clínica no doente alcoólico é complexa, o interrogatório sobre consumo de álcool deve ser realizado, mesmo que o doente como frequentemente acontece desvalorize ou negue o consumo. É preciso estar atento à evidência social do seu alcoolismo, o facto de estar desempregado, com problemas familiares, ter um comportamento violento, história de acidentes de trabalho, de viação ou mesmo quadro depressivo.

O tratamento é dividido em 3 etapas: abstinência, apoio nutricional e farmacológico. Com a abstinência pode haver reversibilidade dos diferentes estágios da DHA, sendo a fase do tratamento mais difícil de alcançar, foi desenvolvida a FRAMES, uma entrevista baseada em vários princípios, utilizada com sucesso em muitos doentes que acompanhei. Tratando-se de um doente desnutrido é muito importante estar atento a esses estados deficitários. Para além da abstinência e das terapêuticas nutricionais, diversos estudos continuam a ser desenvolvidos para tentar encontrar uma solução eficaz nas diversas vertentes clínicas da DHA. A enorme quantidade de fármacos testados e o número de estudos efectuados são a demonstração de que ainda não se encontrou a solução.

BIBLIOGRAFIA

1. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000 Dec;119(6):1637-48.
2. Barve A., Khan R., Marsano L., Ravindra K., McClain C. Treatment of alcoholic liver disease. *Annals of Hepatology* 2008; 7(1):January-March:5-15.
3. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis resersible? *Gut* 2000 Apr;46(4):443-6.
4. Bundy, C. Changing behaviour: using motivational interviewing techniques. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2004;44, 9, 43-47.
5. Cohen S., Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2009;30:3-13.
6. Cubero F., Urtasun R., Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis*, 2009;29:211-221.
7. Davidson, R. Questões motivacionais no tratamento do comportamento aditivo, 1997. Em Edwards, G.; Gross, M.; Keller, M.; Moser, J. (Eds.). *Psicoterapia e tratamento das adições*; 159-172. Porto Alegre: Artes Médicas
8. Levitsky I, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Disease* 2004;24(3):233-47.
9. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease 2004. www.niaaa.nih.gov/.../arh27-3/209-219.htm.
10. Mathurin P., Mendenhall CL, Carithers RL, Jr., Ramond M-J, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 2002;36:480-487.
11. McCambridge, J. e Strang, J. The efficacy of single-session motivational interviewing in reducing drug consumption and perceptions of drug-related risk and harm among young people: results from a multi-site cluster randomized trial. *Addiction*, 2004;99, 39-52.
12. Mckillop I., Schrum L. Role of Alcohol in Liver Carcinogenesis. *Semin Liver Dis*, 2009;29:222-232.
13. Meier P., Seitz H. Age, alcohol metabolism and liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2008;11:21-26.
14. Mello M., Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal. *Direcção Geral de Saúde*, 2001.
15. Miller, W.; Rollnick, S. *A Entrevista Motivacional*, 2001.

16. Oliveira, M., Jaeger, A., Schreiner, S. Abordagens terapêuticas no tratamento das adições,2003 Em Caminha, R.; Wainer, R; Olivieira, M.; Piccoloto, N. (Orgs.). Psicoterapias cognitivo-comportamentais;193-210.
17. Prochaska, J.,DiClemente, C. The transtheoretical approach,1999 Em Miller, W.; Hester, N. Treating addictive behavior: processes of changes, New York: Plenum Press;3-27.
18. Project Match Research Group Matching alcoholism treatments to client heterogeneity. Projecto MATCH post-treatment drinking outcomes. Journal of Studies on Alcohol,1997; 58, 7-29.
19. Reuben A. Alcohol and the liver. Current Opinion in Gatrenterology,2008;24:328-338.
20. Tsukamoto H., Machida K., Dynnyk A., Mkrtchyan H. “Second Hit” Models of alcoholic Liver Disease, Semin Liver Dis 2009; 29:178-187.
21. World Drink trends, 2003.
22. World Health Organization. Adult per capita consumption. Disponível em: http://www3.who.int/whosis/alcohol/alcohol_apc_data_processse.cfm?path=whosis,alcohol.
23. World Health Organization. Regional Office for Europe: Individual Country Alcohol Profile. Disponível em:<http://www.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421>.
24. Wu D, Cederbaum A. Oxidative Stress and Alcoholic Liver Disease.Semin Liver Dis2009;29:141-154.
25. Zeng M., Ming L., Chen C., Lu L.,Fan J.,Wang B., Mao Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of alcoholic liver disease.Journal of Digestive Diseases,2008;9:113-116.