Álcool e infecção pelo vírus da hepatite C

Ana Cristina Correia dos Santos

Instituto Superior de Ciências da Nutrição e da Alimentação da Universidade do Porto
1997

Índice:

	pag.
• Introdução	1
• Participantes e Métodos	8
Amostra	8
Recolha de dados	9
Definição de variáveis	11
Análise estatística	13
• Resultados	14
• Discussão e Conclusões	29
• Bibliografia	36
• Anexos	41

INTRODUÇÃO:

As hepatites víricas têm uma distribuição mundial e são uma importante causa de doenças agudas e crónicas em adultos (1). São patologias muito comuns em Portugal, com uma incidência similar aos países do Sul da Europa (2). No entanto, o facto da prevalência de marcadores víricos da hepatite ser elevada, leva a supor que a incidência real desta doença seja mais elevada do que a obtida através do sistema de doenças de declaração obrigatórias (2).

Na década passada foi caracterizado, e identificado por técnicas de clonagem molecular, um agente vírico da hepatite não A não B (NANB) de transmissão parentérica, o vírus da hepatite C (HCV) (3). Este vírus é a principal causa de hepatites antes consideradas NANB e de hepatites pós-transfusionais. Esta identificação foi de grande importância pois permitiu obter informações sobre a prevalência geral deste vírus (1).

A hepatite NANB de transmissão parentérica assemelha-se clinicamente à hepatite B. No entanto, a proporção de casos inaparentes é mais alta e o período de incubação mais curto (3). O seu período de incubação pode ir de 5 a 12 semanas, findo o qual os sintomas não são específicos e a icterícia raramente está presente (4). Na identificação do agente vírico utilizam-se testes imunológicos. A presença de anticorpos para vírus da hepatite C (anti-HCV) nessas circunstâncias, leva a suspeitar de uma infecção aguda (1).

A infecção pelo HCV geralmente induz uma hepatite aguda assintomática, com um curso crónico em cerca de 80 % dos casos (3, 5-7).

A infecção hepática vírica crónica geralmente é assintomática observando-se, no entanto, algumas lesões histológicas como é o caso de esteatose, nódulos linfoides intraportais e envolvimento do ducto biliar (4). Em mais de 50% das biópsias hepáticas de doentes com hepatite C, está presente esteatose do parênquima (6). O risco de desenvolver cirrose situa-se entre 10 a 38% aos 20 anos, tendo sido descritos valores superiores se existir associação com o vírus da hepatite B (HBV) ou com o consumo de álcool (4). A coinfecção ou a superinfecção pelo HBV e HCV em diferentes combinações temporais de eventos, podem aumentar a gravidade da lesão hepática e contribuir para a patogénese de hepatites fulminantes e subfulminantes relacionadas com o HBV. O risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é significativamente mais elevado em doentes com infecção pelo HCV e HBV (8).

O espectro da doença pode ir de uma infecção assintomática até uma hepatite aguda fulminante. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América 27 a 44% dos casos de hepatites fulminantes são devidos a hepatites NANB. A infecção pelo HCV pode então causar lesões hepáticas desde uma hepatite crónica persistente até cirrose (1).

A maioria dos doentes com hepatite C crónica tem como principal factor de risco a transmissão parentérica clássica. Em muitos doentes no entanto, não é possível encontrar uma via de transmissão designando-se estes casos por esporádicos (9). A tendência para a cronicidade é mais baixa nos

casos esporádicos que nos pós-transfusionais, nos quais chega a atingir os 50% (3, 5-7).

Um estudo epidemiológico realizado a uma amostra aleatória na população do distrito de Coimbra estabeleceu, de acordo com a prevalência de anticorpos, como em maior risco de infecção pelo vírus da hepatite C os indivíduos:

- toxicodependentes (drogas intravenosas) - 33.3%
- indivíduos sujeitos a transfusões - 1.8%
- alcoólicos (ingestão de álcool superior a 80g/dia) - 1.33%
- história de intervenções cirúrgicas - 1%
- pessoas que vivem em zonas de risco para a hepatite B - 0.65% (10).

Na Europa Central os principais factores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C são também a história de transfusões sanguíneas (34,4%) e o uso de drogas intravenosas (20,6%). Dados similares foram encontrados nos Estados Unidos da América. Contudo, uma elevada proporção da população em estudo (40%) não foi encontrada a fonte de infecção. Usando análises sequenciais de amostras do HCV, foi encontrada uma forte evidência de possibilidade de transmissão sexual do HCV (9). Estes resultados têm sido muito contestados, não tendo sido ainda possível demonstrar com segurança essa transmissão do HCV entre casais (11).

Foi recentemente verificado que a prevalência de cirrose e da hepatite crónica activa varia de acordo com a via de transmissão do HCV. A cirrose e a hepatite crónica activa eram mais frequentes em indivíduos com história de transfusões sanguíneas que em toxicodependentes. A ingestão excessiva de

álcool e a presença de infecção pelo HBV, independentemente da via de transmissão, constituíam também factores de risco de cirrose hepática (9,12).

Alguns estudos epidemiológicos recentes descreveram que a infecção crónica pelo HCV representa um risco elevado para o desenvolvimento da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular. No entanto, os mecanismos moleculares pelos quais o HCV contribuí para a carcinogenese hepática são desconhecidos, não estando ainda clarificado o papel que o vírus desempenha no desenvolvimento do tumor (13,14). Mesmo antes da descoberta do HCV, o carcinoma hepatocelular era descrito em doentes com hepatites crónicas NANB pós-transfusionais. Nos doentes com infecção pelo HCV, a existência de cirrose hepática representa um risco adicional ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. O impacto de factores de risco adicionais como o genotipo do HCV e o consumo de álcool estão ainda em estudo (13).

Além da infecção vírica outros factores contribuem para o desenvolvimento de doença hepática como é o caso da predisposição individual, tipo de alimentação, ingestão de etanol e a interacção do álcool com outros agentes de lesão hepática como é o caso do HCV. As hepatites víricas e o consumo de álcool são reconhecidos como importantes causas de doenças hepáticas (3, 15).

O consumo de álcool é importante em saúde pública porque contribui para a etiologia, curso e desenvolvimento de numerosos problemas físicos e comportamentais. Embora estes problemas estejam normalmente associados a indivíduos ditos "alcoólicos" ou "álcool dependentes", a intoxicação aguda

pelo álcool ou níveis relativamente baixos de consumos crónicos de álcool, podem produzir efeitos seriamente adversos em indivíduos que normalmente integram as normas sociais de consumo de álcool (16).

É sabido que o álcool possui actividade hepatotóxica, que pode ser evidenciada por alterações histológicas que ocorrem a nível hepático, como a esteatose, a inflamação, a necrose do hepatócito e a esclerose pericentral (17).

Nas doenças hepáticas crónicas, o alcoolismo e o vírus da hepatite C frequentemente coexistem, acreditando-se que como resultado desta simultaneidade ocorra uma doença mais severa. Alguns estudos demonstraram que a prevalência da infecção por HCV em alcoólicos parece aumentar com a gravidade da doença hepática (18). Existe então a possibilidade do HCV e do álcool interagirem na patogénese das doenças crónicas hepáticas. Uma possível explicação para este facto baseia-se na hipótese de o HCV potenciar a hepatotoxicidade do etanol e/ou a hepatotoxicidade do HCV ser aumentada com o consumo de álcool (19,20). Verificou-se que os exames histológicos das biópsias hepáticas de doentes alcoólicos com infecção pelo HCV apresentavam alterações necroinflamatórias mais graves que as de doentes não alcoólicos igualmente infectados (14).

O aumento da prevalência sérica do HCV em doentes alcoólicos sem outros factores de risco conhecidos sugere que o alcoolismo possa ser, de alguma forma, um factor predisponente para a infecção (21). A gravidade clínica da doença hepática e os índices de actividade histológica (Knodell) são no entanto praticamente idênticos em doentes alcoólicos anti-HCV(+) e nos

anti-HCV(-), mas a progressão da doença é mais rápida nos anti-HCV(+) assim como ocorre também em idades mais jovens (22,23).

Em estudos efectuados recentemente, verificou-se que a maioria dos alcoólicos com infecção crónica pelo HCV mostravam alterações histológicas relacionadas com este vírus muito semelhantes às dos doentes com hepatite C crónica, incluindo folículos ou agregados linfoides nos tractos portais, alterações necroinflamatórias no parênquima e linfócitos nos sinusóides. Foi também verificado que uma característica da doença hepática alcoólica, a fibrose perivenular, é frequentemente observada na hepatite C crónica (24).

Na maioria dos casos uma infecção crónica pelo HCV está associada a um aumento dos níveis séricos das transaminases. Verificou-se que, entre os indivíduos com infecção crónica pelo HCV os valores da alanina aminotransferase (ALT) e do aspartato aminotransferase (AST) são mais elevados nos bebedores moderados do que nos não bebedores. No entanto, estas diferenças não são significativas quando se comparam bebedores habituais com não bebedores, sem infecção crónica pelo HCV (25). Uma das características da doença hepática alcoólica é a diminuição para valores normais das transaminases durante períodos de abstinência. Esta característica pode ser modificada quando existe infecção pelo HCV. Neste caso os valores das transaminases permanecem elevados mesmos durante a abstinência de álcool (18).

Doentes com diagnóstico histológico de hepatite crónica e carcinoma hepatocelular tinham uma prevalência muito elevada dos níveis séricos de HCV RNA. Verificou-se também que estes níveis baixavam após a

abstinência de álcool em aproximadamente metade dos doentes. Estes dados sugerem que a infecção pelo HCV em doentes com doença hepática alcoólica promovem a progressão da doença hepática e a abstinência de álcool está associada com a redução dos níveis séricos de HCV RNA, favorecendo a hipótese de uma relação entre os níveis séricos de HCV RNA e a quantidade de álcool consumida (23,26).

A infecção pelo HCV em doentes alcoólicos provoca uma lesão hepática mais grave, possivelmente por aumentar a replicação vírica. A progressão da doença hepática é mais rápida e o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular maior. A prevalência de anticorpos anti-HCV entre alcoólicos com carcinoma hepatocelular é de 50 a 70%.Então o álcool pode modificar a replicação assim como a oncogenese do HCV, no carcinoma hepatocelular (23). A associação entre o alcoolismo e a infecção pelo HCV é considerada como um estimulo à carcinogenese hepática (14). Os hábitos alcoólicos são então um importante factor de promoção para a ocorrência do carcinoma hepatocelular (27).

O consumo de álcool para além de ser por si só um factor de risco, pode actuar como um factor sinérgico na promoção do desenvolvimento e progressão de doença hepática.

Este trabalho de investigação teve então como principais objectivos, avaliar quantitativa e qualitativamente os consumos de álcool e analisar a sua influência na gravidade das lesões hepáticas apresentadas por indivíduos assintomáticos com infecção pelo HCV.

Participantes e Métodos:

Amostra:

Foram participantes deste estudo doentes da consulta externa Serviço de Medicina 1 do Hospital Geral de Santo António do Porto (HGSA).

Foram sucessivamente inquiridos 102 indivíduos com infecção crónica pelo vírus da hepatite C, dos quais 79 (77,5%) eram do sexo masculino, com uma média (±desvio padrão) de idades de 41,3 (±13,83) e 23 (22,5%) do sexo feminino com uma média de idades de 47,8 (±14,11). A entrevista era efectuada aquando da consulta de rotina de hepatologia, do Serviço de Medicina 1 do Hospital Geral de Santo António do Porto.

Estes casos de infecção foram detectados em exames laboratoriais de rotina efectuados em dadores de sangue ou a familiares de indivíduos portadores de infecção crónica.

Recolha de dados:

Antes de iniciar a entrevista era fornecido aos participantes uma breve explicação sobre os objectivos do estudo.

Era-lhes então pedido que respondessem a um inquérito de administração indirecta, onde eram recolhidas informações para a caracterização demográfica e social como por exemplo a idade, estado civil, anos de escolaridade, profissão e hábitos tabágicos.

Foi registado também o peso actual à data de observação utilizando, uma balança de "trave", com o indivíduo descalço e com o mínimo de roupa possível. A medição da estatura fez-se utilizando um estadiometro, com o indivíduo de pé, descalço, com os calcanhares unidos, posicionando-se a cabeça no plano horizontal de Frankfurt, sendo a leitura feita ao centímetro mais próximo. Posteriormente era então calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) ou Índice de Quetelet.

Numa segunda parte do inquérito era pedido aos inquiridos que fornecessem informações sobre os hábitos alcoólicos actuais e anteriores à descoberta da infecção. Foram recolhidas informações sobre as quantidades, tipo de bebidas alcoólicas (vinho, cerveja, bebidas brancas e espirituosas) e altura do dia em que eram ingeridas. A quantificação das bebidas foi feita pela observação de imagens ilustrativas de vários tipos de copos (**anexo1**).

Deste inquérito também faziam parte os questionários CAGE e "The Michigan Alcoholism Screening Test" (MAST) usados para a detecção do alcoolismo (16,28).

O questionário CAGE consistia em 4 questões de auto apreciação de hábitos alcoólicos e o MAST em 24 questões divididas em dois grupos. O primeiro, envolvia questões de auto avaliação dos hábitos alcoólicos como por exemplo as consequências sociais da bebida, no segundo grupo as questões eram relativas a acontecimentos relacionados com o álcool como por exemplo se existiram lutas, prisões.

Seguidamente à entrevista era recolhida uma amostra de sangue em que era avaliada alcoolémia e a deficiência de hidratos de carbono nas transferrinas (CDT). O CDT foi usado como um marcador da ingestão excessiva de álcool nas semanas anteriores à entrevista. Como método de analise do CDT foi usado o "CDTect RIA" da Pharmacia, que avalia o CDT como valor absoluto. Os intervalos usados como referência foram de 0-20U/l para o sexo masculino e de 0-26U/L para o sexo feminino.

Os dados bioquímicos, hematológicos, imunológicos, serológicos e histológicos foram recolhidos a partir dos processos clínicos dos doentes. Os diferentes exames analíticos utilizados foram realizados nos Serviços de Patologia Clínica, Imunologia e Hematologia do HGSA, de acordo com as rotinas em uso. As avaliações da alcoolémia e do CDT também foram realizadas nos referidos Serviços.

O estudo das biópsias hepáticas foi efectuado no Serviço de Anatomia Patológica do HGSA, tendo sido classificadas após revisão individual de acordo com os critérios morfológicos internacionais e pelo Índice de Knodell (29).

Definição de Variáveis:

Os participantes foram agrupados em quatro classes de idades, inferior ou igual a 30 anos, dos 31 aos 40 anos, dos 41 aos 50 anos e superiores a 50 anos. No que diz respeito à escolaridade foram classificados em relação ao mais elevado ano de escolaridade completo, sendo então distribuídos pelas seguintes classes: 1) inferior ou igual ao 4º ano, 2) do 5º ao 9º ano e 3) superior ou igual ao 10ºano de escolaridade. No que se refere à profissão os participantes foram divididos em quatro classes: 1) "White collar", incluindo nesta classe os quadros superiores e médios, 2) "Blue collar", incluindo nesta os quadros inferiores, 3) "sem profissão" incluindo os desempregados, as domesticas e os estudantes, 4) "reformados". Quanto ao estado civil fez-se uma divisão em duas classes, os casados, fazendo parte desta também as situações de união de facto, e os não casados incluindo os divorciados, separados e viúvos. Foi feita também uma divisão quanto aos hábitos tabágicos. Neste caso a divisão foi feita em três classes 1) fumadores, indivíduos que habitualmente ou ocasionalmente fumam, 2) não fumadores, indivíduos que não fumam nem nunca fumaram e 3) ex-fumadores, indivíduos que deixaram de fumar há mais de um ano.

Aos participantes foi calculado o Índice de Massa Corporal, sendo posteriormente divididos em cinco classes segundo a classificação de Garrow, tendo sido as ultimas classes agrupadas numa só (30). Assim os indivíduos foram classificados em situação de magreza se o IMC fosse <20, com um IMC entre 20 e 25 como não obesos e acima de 25 como obesos.

Quanto aos hábitos alcoólicos, foram avaliados os consumos actuais e anteriores à descoberta da infecção, tendo sido feita a quantificação de álcool pela multiplicação das quantidades médias ingeridas pelo conteúdo médio em álcool desse tipo de bebidas.

Em relação as questões CAGE os indivíduos foram divididos em duas classes consoante a pontuação obtida. Assim com uma pontuação superior ou igual a três, o teste era considerado como positivo. O questionário MAST só era feito se os participantes obtivessem uma pontuação nas questões CAGE igual ou superior a dois. O questionário MAST dividia os participantes em três classes 1) sem sugestão de alcoolismo quando a pontuação total fosse inferior a cinco, 2) com sugestão de alcoolismo se a pontuação total fosse de cinco ou seis pontos e 3) com elevada sugestão de alcoolismo quando a pontuação total fosse igual ou superior a sete (28).

Todos os dados recolhidos foram introduzidos no programa informático *Epi Info versão 6.04®* da OMS.

Analise Estatística:

Os dados demográficos, clínicos e sobre os hábitos alcoólicos actuais e anteriores à descoberta da infecção foram analisados recorrendo ao programa *Epi Info versão 6.04®*

Previamente à analise, algumas variáveis quantitativas foram transformadas em categorias, como foi o caso das idades, escolaridade, estado civil, profissão, hábitos tabágicos, IMC.

Para comparar as médias de ingestões de álcool de acordo com as classes determinadas para as características de exposição escolhidas, foi efectuada a análise de variância. Foi utilizada a prova de Kruskall-Wallis, quando a distribuição das variâncias não era normal. Foram consideradas como estatisticamente significativas as diferenças associadas a uma probabilidade inferior a 0,05.

As proporções foram comparadas pela prova do Chi-quadrado.

Foram também usadas correlações lineares para estudar a associação entre variáveis numéricas contínuas.

RESULTADOS:

Os participantes foram caracterizados demográfica e socialmente quanto à idade, escolaridade, profissão, estado civil e hábitos tabágicos. Foram ainda agrupados quanto ao índice de massa corporal segundo a classificação de Garrow, no entanto só foram conseguidos dados de 92 participantes, pois para os restantes 10 não se obtiveram informações sobre o peso, sobre a altura ou ambos os parâmetros.

As diferenças encontradas quanto a estas características foram apenas significativas para a escolaridade ($p=0,034$) e para os hábitos tabágicos ($p<0,0001$) quando comparamos o sexo feminino e masculino, verificando-se que a escolaridade era mais alta nos indivíduos do sexo masculino, que também apresentavam maior frequência de fumadores. Ainda em relação à escolaridade foi verificado que a maioria dos participantes possuía escolaridade apenas até ao 4º ano. Quanto às classes de idades ($p=0,222$), profissão ($p=0,193$), estado civil ($p=0,866$) e ao índice de massa corporal ($p=0,134$), as diferenças encontradas não foram significativas. Pode ser ainda verificado que a maioria dos participantes se encontrava na classe de normoponderalidade segundo Garrow (**tabela 1**).

Em relação à ingestão de etanol actual e anterior à descoberta da infecção, verificou-se que era significativamente mais elevada nos indivíduos do sexo masculino ($p=0,0018$, $p<0,0001$ respectivamente). Quanto as mesmas ingestões em relação as diferentes classes de idades, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas(**tabela 2**)

Tabela 1 -Características dos Participantes

		Feminino- n (%)	Masculino. -n (%)	p
IDADES				
	≤30 anos	3 (13,0%)	19 (24,1%)	
	31-40 anos	5 (21,7%)	27 (34,2%)	
	41-50 anos	5 (21,7%)	14 (17,7%)	
	≥51 anos	10 (43,5%)	19 (24,1%)	*0,222*
ESCOLARIDADE				
	≤4º ano	15 (65,2%)	29 (36,7%)	
	5º-9º ano	3 (13,0%)	31 (39,2%)	
	≥10º ano	5 (21,7%)	19 (24,4%)	*0,034*
PROFISSÃO				
	"White-collar"	6 (26,1%)	25 (32,1%)	
	"Blue-collar"	4 (17,4%)	26 (33,3%)	
	Sem profissão	9 (39,1%)	15 (19,2%)	
	Reformados	4 (17,4%)	12 (15,4%)	*0,193*
EST. CÍVIL				
	Casado	15 (65,2%)	50 (63,3%)	
	Não casado	8 (34,8%)	29 (36,7%)	*0,866*
HÁB. TABÁGICOS				
	Fumador	4 (17,4%)	51 (64,6%)	
	Não fumador	17 (73,9%)	14 (17,7%)	
	Ex-fumador	2 (8,7%)	14 (17,7%)	*<0,0001*
IMC (kg/m²)				
	≤ 19,9	3 (13,6%)	4 (5,6%)	
	20,0-24,9	8 (36,4%)	40 (56,3%)	
	25-29,9	6 (27,3%)	20 (28,2%)	
	≥ 30,0	5 (22,7%)	6 (8,6%)	*0,134*

Tabela 2 - Médias (±Dp) de ingestão de etanol por semana por sexo e idade.

	Ingestão de etanol (g)	
	Actual	**Anterior à descoberta da infecção**
Sexo		
feminino	57,1 (±235,7)	109,9 (±190,0)
masculino	146,3 (±220,7)	146,3 (±1063,4)
	*p=0,0018**	*p<0,0001**
Idades (anos)		
≤30	135,4 (±200,7)	548,6 (±748,2)
31-40	129,7 (±235,4)	952,1 (±1464,0)
41-50	110,5 (±167,7)	464,5 (±475,0)
≥50	125,7 (±273,1)	451,6 (±595,4)
	*p=0,563**	*p=0,101**

**prova de Kruskal-Wallis*

Em relação à influência do consumo de álcool nas lesões hepáticas, 14 indivíduos não foram considerados pois não foram biopsiados. Os 88 participantes com biopsia foram divididos em três grupos de acordo com as características histológicas apresentadas: Cirrose, Hepatite Crónica Activa (HCA), Hepatite Crónica Persistente (HCP). Quanto aos graus de fibrose somente foram classificados 84 participantes, tendo sido categorizados segundo o índice de Knodell (28).

Fez-se então uma comparação entre a gravidade da doença hepática e algumas características dos participantes como a idade, os hábitos tabágicos e o IMC. Os resultados encontrados não foram significativos com a excepção das classes de idades para o sexo masculino (p=0,007) (**tabelas 3**).

Tabela 3 - Características dos participantes em relação à gravidade da lesão hepática.

	Sexo feminino - n (%)			Sexo masculino - n (%)		
	Biopsia			Biopsia		
	Cirrose	HCA	HCP	Cirrose	HCA	HCP
IDADES						
≤30 anos	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (30,3%)	7 (25,0%)
31-40 anos	0 (0,0%)	1 (11,1%)	2 (40,0%)	1 (11,1%)	10 (30,3%)	15 (53,6%)
41-50 anos	1 (25,0%)	2 (22,2%)	2 (40,0%)	2 (22,2%)	7 (21,2%)	2 (7,1%)
≥51 anos	2 (50,0%)	6 (66,7%)	1 (20,0%)	6 (66,7%)	6 (18,2%)	4 (14,3%)
						p=0,007
HÁB. TABÁGICOS						
Fumador	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	4 (44,4%)	20 (60,6%)	21 (75,0%)
Não fumador	3 (75,0%)	8 (88,9%)	5 (100,0%)	3 (33,3%)	7 (21,2%)	3 (10,7%)
Ex-fumador	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	6 (18,2%)	4 (14,3%)
						p=0,475
IMC (kg/m²)						
≤19,9	0 (0,0%)	1(11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(3,6%)	2 (8,0%)
20,0-24,9	1(25,0%)	4(44,4%)	1(25,0%)	4(44,4%)	19(67,9%)	12(48,0%)
25-29,9	2(50,0%)	2(22,2%)	1(25,0%)	3(33,3%)	8(28,6%)	8(32,0%)
≥30,0	1(25,0%)	2(22,2%)	2(50,0%)	2(22,2%)	0(0,0%)	3(12,0%)
						p=0,295

Em relação às ingestões de etanol e às lesões hepáticas os resultados saõ estatisticamente significativos para as ingestões actuais de etanol para o sexo feminino quando as comparamos de acordo com o tipo de lesões hepáticas (p=0,035) e com os graus de fibrose (p=0,008) No sexo masculino encontraram-se resultados estatisticamente significativos para os níveis de alcoolémia quando os comparamos com as lesões hepáticas por estes apresentadas (p=0,035). Quanto às ingestões de etanol anteriores à descoberta da infecção e os níveis séricos de CDT não foram encontrados valores significativos nos dois sexos (**tabela 4**).

Tabela 4 - Médias (±Dp) de ingestão de etanol por semana, alcoolémia e CDT de acordo com as lesões hepáticas e grau de fibrose

	Ingestão de etanol actual (g)		Ingestão etanol anterior à descoberta da infecção (g)		Alcoolémia (mg/dl)		CDT (U/l)	
	sexo feminino	sexo masculino	sexo feminino	sexo masculino	sexo feminino	sexo masculino	sexo feminino	sexo masculino
Biopsia								
Cirrose	311,4±549,8	60,1±110,1	165,8±260,6	998,9±902,7	.	0,0±0,0	19,6±12,8	16,3±9,3
HCA	0,0±0,0	149,2±204,1	65,2±92,6	720,1±693,3	0,0±0,0	0,0±0,0	92,5±190,2	29,9±92,6
HCP	8,8±19,8	198,4±267,8	34,1±76,2	879,0±1525,2	0,0±0,0	11,9±31,8	16,0±2,5	16,7±13,0
	p=0,013	*p=0,245*	*p=0,388*	*p=0,746*		*p=0,048*	*p=0,972*	*p=0,749*
Fibrose*								
0	0,0±0,0	444,6±387,1	107,9±152,6	359,2±507,9	0,0±0,0	0,0±0,0	20,5±0,0	17,3±0,0
1	5,53±15,6	136,9±229,7	26,2±64,2	653,6±715,9	0,0±0,0	2,8±10,9	15,5±2,0	13,3±8,3
3	0,0±0,0	175,6±225,5	82,9±95,7	1027,5±1646,9	0,0±0,0	9,0±32,4	168,4±270,5	15,8±11,1
4	415,2±623,5	110,1±189,0	221,1±289,1	1024,9±855,0	.	0,0±0,0	19,6±12,8	15,2±8,7
	p=0,008	*p=0,262*	*p=0,273*	*p=0,342*		*p=0,908*	*p=0,804*	*p=0,439*

* *Índice de Knodell*

As ingestões de etanol actuais e anteriores à descoberta da infecção eram significativamente superiores nos indivíduos HCV RNA negativos (**tabela 5**).

Tabela 5 - Totais de médias (±Dp) de ingestão de etanol actuais e anteriores por semana em relação à positividade de RNA para o HCV.

	Ingestão actual de etanol (g)		Ingestão anterior de etanol (g)	
RNA	**n**		**n**	
+	67	114±231	67	437±485
-	14	201±213	14	1037±1013
		p=0,087		*p=0,002*

Quando se ajusta para o sexo verifica-se que, são significativos os valores encontrados para o sexo masculino nas ingestões anteriores à descoberta da infecção (p=0,0047). Quanto ao sexo feminino e às ingestões actuais de etanol não foram encontrados valores significativos provavelmente devido ao pequeno tamanho amostral (**tabela 6**).

Tabela 6 - Médias (±Dp) de ingestão de etanol por semana em relação a positividade do RNA para o HCV para os dois sexos.

	Ingestão actual de etanol (g)				Ingestão anterior de etanol (g)			
	sexo feminino		sexo masculino		sexo feminino		sexo masculino	
RNA	**n**		**n**		**n**		**n**	
+	17	76±2730	50	126±216	17	92±143	50	555±505
-	1	0±0	13	216±213	1	0±0	13	1117±1008
		.		*p=0,121*		.		*p=0,0047*

Quando comparamos as ingestões actuais entre indivíduos HCV RNA positivos e negativos em relação às lesões hepáticas que apresentam verificamos que os valores encontrados são significativos apenas para os indivíduos HCV RNA negativos (p=0,007) (**tabela 7**).

Tabela 7 - Médias (±Dp) de ingestão actual de etanol por semana em relação à positividade de RNA para o HCV e as lesões hepáticas.

	RNA			
	n	**+**	**n**	**-**
Biopsia				
Cirrose	8	200±392	2	0±0
HCA	32	130±198	3	102±111
HCP	21	89±232	8	314±211
		p=0,706		*p=0,007*

Em relação as ingestões de etanol anteriores à descoberta da infecção verificamos que os valores encontrados não são significativos para nenhum dos grupos, mas as lesões mais graves tendiam a associar-se a maior ingestão de etanol (**tabela 8**).

Tabela 8- Médias de ingestão de etanol anteriores por semana em relação à positividade de RNA para o HCV e as lesões hepáticas.

	RNA			
	n	**+**	**n**	**-**
Biopsia				
Cirrose	8	686±692	2	1488±1885
HCA	32	444±493	3	1969±1264
HCP	21	397±437	8	675±521
		p=0,535		*p=0,199*

Encontrou-se uma correlação significativa entre as ingestões actuais de etanol e os níveis séricos de alcoolémia, mas não havia correlação entre as mesmas ingestões e os níveis de CDT séricos (**tabela 9**).

Tabela 9 - Correlação entre a ingestão de etanol e os níveis séricos de CDT e alcoolémia.

Etanol * CDT	r = 0,06 (-0,06; 0,10)*
Etanol * Alcoolémia	r = 0,39 (0,01; 0,04)*

**Intervalos de confiança para o coeficiente de regressão*

Em relação às médias de alcoolémia e CDT séricos quando as comparamos com o HCV RNA, os valores encontrados são significativos em relação à alcoolémia (p=0,002), os indivíduos HCV RNA negativos têm valores de alcoolémia superiores (**tabela 10**).

Tabela 10 - Médias de alcoolémia e CDT séricos em relação à positividade de RNA para o HCV.

	Alcoolémia (mg/dl)		CDT (U/l)	
RNA	**n**		**n**	
+	41	1,2±7,8	47	35,2±98,5
-	5	25,7±51,2	8	19,4±14,2
		p=0,002		*p=0,197*

Em relação ao questionário CAGE foram considerados como positivos os participantes que tiveram um total igual ou superior a 3. Assim foram considerados pelas questões CAGE como positivos 11 participantes, 10 dos quais do sexo masculino e 1 do sexo feminino (**tabela 11**).

Tabela 11- Resultados totais às questões CAGE em relação ao sexo.

	Sexo feminino n(%)	Sexo masculino n(%)
CAGE		
0	14 (60,9%)	30 (38,0%)
1	7 (30,4%)	32 (42,5%)
2	1 (4,3%)	7 (8,9%)
3	1 (4,3%)	9 (11,4%)
4	0 (0,0%)	1 (1,3%)
Totais	23 (22,5%)	79 (77,5%)

O questionário MAST foi apenas administrado a 19 participantes pois só estes obtiveram totais iguais ou superiores a 2 nas questões CAGE.

Foram considerados pelo MAST, 2 participantes como sem sugestão de alcoolismo, nenhum dos participantes foi incluído na categoria de sugestão de alcoolismo e na categoria de elevada probabilidade de alcoolismo 17 participantes foram incluídos, com pontuações totais iguais ou superiores a 7. Destes, 15 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino (**tabela 12**).

Tabela 12 - Resultados totais do MAST em relação ao sexo.

	Sexo feminino n (%)	Sexo masculino n (%)
MAST		
2	0 (0,0%)	1 (5,9%)
3	0 (0,0%)	1 (5,9%)
7	0 (0,0%)	1 (5,9%)
8	0 (0,0%)	4 (23,5%)
9	0 (0,0%)	1 (5,9%)
14	0 (0,0%)	3 (17,6%)
16	0 (0,0%)	1 (5,9%)
17	0 (0,0%)	2 (11,8%)
18	0 (0,0%)	1 (5,9%)
19	0 (0,0%)	1 (5,9%)
21	1 (50,0%)	0 (0,0%)
26	1 (50,0%)	0 (0,0%)
39	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Totais	2 (10,5%)	17 (89,5%)

Destes totais, 10 foram os participantes considerados como positivos em ambos os testes, 9 do sexo masculino e 1 do sexo feminino (**tabela 13**). Os restantes 7 considerados como positivos no MAST, obtiveram a pontuação de 2 no CAGE. De referir que apenas um dos indivíduos foi considerado como positivo no CAGE e não no MAST.

Tabela 13 - Resultados dos participantes considerados como positivos nos testes CAGE e MAST.

	Sexo feminino n (%)	Sexo masculino n (%)
CAGE		
3	1 (100,0%)	8 (88,9%)
4	0 (0,0%)	1 (11,1%)
MAST		
8	0 (0,0%)	3 (33,3%)
16	0 (0,0%)	1 (11,1%)
17	0 (0,0%)	2 (22,2%)
18	0 (0,0%)	1 (11,1%)
19	0 (0,0%)	1 (11,1%)
21	1 (100,0%)	0 (0,0%)
39	0 (0,0%)	1 (11,1%)

Em relação às lesões hepáticas apresentadas pelos participantes e aos totais obtidos pelos mesmos, no questionário CAGE não foram encontrados resultados significativos, acontecendo o mesmo quando os comparamos com os níveis de fibrose (**tabelas 14 e 15**).

Tabela 14 - Comparação entre as lesões hepáticas e os totais obtidos nas questões CAGE

	Biopsia		
	C	HCA	HCP
CAGE			
0	3 (23,1%)	22 (52,4%)	13 (39,4%)
1	8 (61,5%)	10 (23,8%)	15 (45,5%)
2	1 (7,7%)	4 (9,5%)	2 (6,1%)
3	1 (7,7%)	5 (11,9%)	3 (9,1%)
4	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)

Tabela 15 - Comparação dos níveis de fibrose e os totais obtidos nas questões CAGE

	Fibrose			
	0	1	3	4
CAGE				
0	2 (50.0%)	18 (45,0%)	13 (48,1%)	2 (15,4%)
1	1 (25,0%)	17 (42,5%)	6 (22,2%)	9 (69,2%)
2	0 (0,0%)	2 (5,0%)	4 (14,8%)	1 (7,7%)
3	1 (25,0%)	2 (5,0%)	4 (14,8%)	1 (7,7%)
4	0 (0,0%)	10 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Quanto aos níveis séricos da alcoolémia e CDT também não foram encontrados valores significativos, ao comparamos com os totais obtidos no questionário CAGE (**tabela 16**).

Tabela 16 - Médias (±Dp) de CDT e Alcoolémia pelo total do CAGE.

	CDT (U/l)	Alcoolémia (mg/dl)
CAGE (total)		
0	31,1 (±86,9)	2,5 (±11,2)
1	14,2 (±6,5)	0,8 (±3,0)
2	20,4 (±15,5)	0,0
3	92,4 (±185,2)	38,9 (±67,5)
4	17,1 (±0,0)	0,0
	p=0,252	*p=0,385*

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Neste trabalho avaliou-se a influência do etanol na gravidade das lesões hepáticas em indivíduos com infecção crónica pelo HCV.

A investigação da relação entre o consumo de etanol actual e anterior à descoberta da infecção foi feita através de um inquérito.

Em estudos realizados verificou-se que o auto registo do consumo de álcool é moderadamente reproduzível tanto para o passado remoto como nos consumos actuais. As questões relativas aos consumos médios em longos períodos de tempo apresentam maior variabilidade do que questões relativas a um ano específico (31).

Pelo uso deste tipo de inquérito podem ocorrer imprecisões de informação, podendo esta ser incompleta por falhas de memória por parte de inquirido ou falhas no registo por parte do inquiridor. Podem também ocorrer erros na estimativa da frequência do consumo, sobre ou subestimativas da ingestão de bebidas alcoólicas, o que pode ser explicado por a memória se tornar "tendenciosa" com o desenvolvimento da doença.

A detecção dos casos de alcoolismo foi feita pelo uso de questionários de natureza psicossocial. Foram usados os questionários de CAGE e MAST.

Estudos recentes mostraram que a identificação precoce de bebedores excessivos é possível de diversas maneiras. Os questionários CAGE e MAST mostraram uma elevada exactidão e são os dois instrumentos mais utilizados em entrevistas para a avaliação do comportamento alcoólico, baseando-se no

testemunho directo dos participantes. A sua eficácia e economia estão bem documentadas, no entanto o seu uso em hospitais centrais é limitado(16,28).

Como já foi referido foi considerado como resultado positivo para o questionário CAGE um total igual ou superior a três, para garantir uma especificidade acima dos 96%, e uma sensibilidade de 75 a 95 %. Para o MAST foi usado como resultado positivos de forte evidência de alcoólica um total igual ou superior a 7, com sugestão de alcoolismo com totais de 5 e 6 e como resultados de consumos normais de álcool, totais menores que 5. Estes resultados foram escolhidos seguindo as recomendações de Selzer's, permitindo assim, reduzir o numero de falsos positivos (28).

Para além dos indicadores tradicionais de ingestão alcoólica foram também medidos na altura da entrevista os níveis séricos de alcoolémia de CDT, usado como marcador do consumo crónico excessivo de álcool. Vários estudos apontam para o facto de o consumo elevado de álcool estar associado com valores elevados de CDT e de este, ser considerado como um marcador específico para elevadas ingestões crónicas de álcool (32-34).

Neste estudo o método usado, avalia o valor absoluto de CDT, no entanto estudos efectuados revelam que o método que avalia a % de CDT revela informações mais importantes que o total de unidades de massa, especialmente em populações com valores totais muito elevados ou muito baixos de transferrina. Crê-se que a % de CDT seja um valor mais discriminatório da elevada ingestão alcoólica. No entanto em estudos efectuados em que se comparava os dois tipos de métodos verificou-se que, o CDTect RIA parece ser mais sensível enquanto que o %CDT-TIA parece ser

mais específico, dependendo da prevalência de bebedores específicos na população (35).

Está descrito que o consumo diários de álcool superiores a 60g durante períodos superiores a duas semanas podem resultar no aumento dos níveis percentuais de CDT. Estes níveis permanecem elevados após 2-4 semanas da paragem do consumo de etanol, dependente do grau da elevação. Durante a abstinência total, os níveis de CDT retornam ao normal com uma vida média de mais ou menos 15 dias (36).

Como já se disse, em estudos anteriores observou-se que uma ingestão elevada de etanol está associada a valores mais altos de CDT. Demonstrou-se também os valores de CDT são similares em doentes cirróticos e em controlos. Estes valores aumentam tanto em cirróticos com em controlos após elevadas ingestões de etanol, e a ingestão de uma grande refeição não afecta os valores de CDT circulante. Verificou-se também que o "turn over" do CDT é lento tanto em doentes cirróticos como em controlos.(32).

Neste estudo, a correlação encontrada entre os níveis séricos de CDT e as ingestões de álcool não foi significativa, isto pode dever-se como já foi descrito, à marcada diminuição das ingestões de álcool ou mesmo à sua abstinência com a descoberta da doença mas não seria de esperar para os consumos actuais. Foi também verificado que a presença de etanol sérico dentro de valores normais, tem um pequeno efeito na analise dos valores séricos de CDT (32).

No entanto em estudos já efectuados foram encontradas correlações negativas entre os níveis séricos de CDT e a concentração de etanol, e os

níveis séricos de CDT e os índices morfológicos de gravidade da doença hepática. Também foram encontrados valores que mostram uma tendência de diminuição dos valores séricos de CDT com o aumento da gravidade da doença, em indivíduos com elevadas ingestões alcoólicas. A relação entre o CDT e a função hepática é ainda em certos aspectos desconhecida, sendo necessária ainda mais investigação neste campo (32).

Apesar da especificidade e a sensibilidade do CDT ser dependente de características como é o caso da idade, sexo e gravidade da doença, variam entre 92 a 99% e 58 a 63% respectivamente, quando se usa o método de medição de valor absoluto de CDT tendo como ponto de "cut-off" 20U/l para o sexo masculino e de 26U/l para o sexo feminino (36).

Em relação à patogenese do HCV associada à lesão hepática, o possível efeito sinérgico do álcool é ainda pouco compreendido. A complexidade das relações entre o álcool e outros factores de risco é bem evidente, por exemplo, na dificuldade de definir o seu contributo na carcinogénese hepática, sobretudo quando o HCV está presente. São muitos os factores que podem interagir com o álcool na produção de lesões hepáticas como, por exemplo, o sexo, verificando-se lesões mais graves no sexo feminino para o mesmo tipo de consumos de álcool (19).

Neste estudo como era de esperar foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os consumos de álcool para os dois sexos, tendo-se verificado que a ingestão actual e anterior à descoberta da infecção de álcool era significativamente maior nos indivíduos do sexo masculino.

Quando se faz a comparação em relação às lesões hepáticas verifica-se que em relação às ingestões actuais de etanol as doentes cirróticas tinham consumos significativamente mais elevados (p=0,013).

A infecção pelo HCV e a ingestão excessiva de álcool frequentemente coexistem. Vários estudos sugerem que a ingestão excessiva de álcool e a infecção pelo HCV interagem nas lesões das celulas hepáticas do que resulta uma progressão mais rápida e activa da doença. No entanto não se pode excluir a hipótese que o HCV e o álcool podem ter papeis independentes na patogenese da doença. A alta incidência da infecção vírica em alcoólicos com cirrose não é necessariamente um indicador da interacção entre o álcool e o vírus. A patogenese da interacção entre o álcool e o HCV é ainda desconhecida. Não há ainda nenhuma evidência definitiva, que o desenvolvimento da cirrose seja mais rápido ou mais frequente quando o HCV e o álcool estão presentes (14, 19, 20, 37).

Geralmente é esperada uma relação entre a infecção pelo HCV e a gravidade de doença hepática, mesmo que se verifique que o HCV e o álcool sejam factores etiologicos independentes de cirrose. Mais estudos são no entanto necessários para explicar a relação e as possíveis interacções entre o álcool e o HCV (37).

Em relação ao facto de o risco de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (HCC) ser maior em doentes infectados pelo HCV, os estudos efectuados apresentam resultados controversos. Em alguns estudos a existência de infecção pelo HCV está associada ao risco de desenvolvimento de HCC, e a sua associação ao alcoolismo parece potenciar o estimulo à

carcinogenese hepática. Em outros estudos o consumo de álcool foi considerado como um factor de risco independente do desenvolvimento de HCC, em doentes infectados pelo HCV com cirrose hepática (14).

Verificou-se que os efeitos do etanol a nível hepático, em doentes alcoólicos com infecção pelo HCV eram mínimos. Isto sugere que as lesões hepáticas apresentadas pela maioria destes doentes, é devida a infecção persistente pelo HCV e não parece resultar de lesão provocada pelo álcool (24).

Neste estudo não foram encontrados valores estatisticamente significativos entre os consumos de álcool, actuais e anteriores à descoberta da infecção, e as lesões hepáticas apresentadas pelos participantes. A única excepção como já foi referido, foi em relação às ingestões actuais de etanol e às lesões hepáticas para o sexo feminino.

Vários estudos apontam para a evidência de uma correlação entre os níveis séricos de HCV RNA e a quantidade de álcool consumida (21). No entanto os mecanismos patogénicos pelos quais a subida dos níveis séricos de HCV RNA é induzida pelo consumo de álcool em doentes com infecção pelo HCV não são ainda claros, sendo os níveis séricos de HCV RNA dependentes de múltiplos factores.(19).

A falta de correlação encontrada entre os níveis séricos de HCV RNA e os marcadores bioquímicos de actividade hepática (AST, ALT) sugere que esta não é a única responsável pelos níveis séricos do HCV RNA (19).

Os resultados encontrados neste trabalho são controversos em relação aos obtidos noutros estudos, tendo-se encontrado valores significativamente

mais elevados de ingestões de etanol anteriores à descoberta da infecção em indivíduos HCV RNA negativos (p=0,002). Estas diferenças no entanto podem dever-se ao pequeno tamanho da amostra investigada para esta relação, mas sugerem que não existe uma relação constante entre HCV RNA e a ingestão de etanol.

Em conclusão, neste estudo não foi possível demonstrar uma relação directa entre a ingestão de etanol e o aumento da gravidade de prognóstico em doentes com infecção crónica pelo HCV.

BIBLIOGRAFIA:

1- Margolis H S. Diseases spread by close personal contact (chap. 7). In: Last JM, Wallace R B. Maxcy-Rosenau - Lost Public Health and Preventive Medicine (13th edition). Preventive Hall International Inc. USA, 1992: pag.131-139.

2- Lecour H, Ribeiro A T, Amaral I, Rodrigues M A. Epidemiological aspects of acute hepatitis in Portugal. Infection 1986; 2: 27-29.

3- Barros H. Epidemiologia da infecção crónica assintomática pelo vírus da hepatite B. (Tese de doutoramento). Porto 1991.

4- Zarski J P, Cohard M. Hepatite C. Rev-Prat. 1995; 45: 180-184.

5- Gerber M A. Pathobiologic effects of hepatitis C. Journal of Hepatology 1995; 22 (Suppl. 1): 83-86.

6- Ficher H P, Willsch E, et al. Histopathologic findings in chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 1996; 24 (Suppl. 2): 35-42.

7- Marcellin P, Erlinger S. Clinical picture and evalution of hepatitis C. Bull Acad Natl Med 1996; 180 (abst): 1267-1276.

8- Alberti A, Pontisso P, Chemello L, et al. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. Journal of Hepatology 1995; 22 (Suppl. 1): 38-41.

9- Zenzem S, Teuber G, Lee J H, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C. Journal of Hepatology 1996; 24 (Suppl. 2): 3-10.

10- Santos A, Carvalho A, Bento D, et al. Epidemiologia da hepatite C na região Centro de Portugal. Prevalência do anti-VHC na população do distrito de Coimbra. Acta-Med-Port. 1993; 6: 567-572.

11- Tullen E, De-Saussure P, Soulier-Lauper M. Facteurs de risque, ALAT et RNA viral chez 68 donneurs de sang avec anticorps anti-hepatite C. Schweiz. Med. Wochenshr. 1993; 123: 57-61.

12- Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky J M Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis C virus. Hepatology 1997; 26: 485-490.

13- Wolfang H, Alt C, Alt M. Hepatitis C virus infection as a major risk for hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 1996; 24 (Suppl 2): 61-66.

14- Grellier L F L, Dusheiko G M. The role of hepatitis C virus in alcoholic liver disease. Alcohol and Alcoholism 1997; 32: 103-111.

15- Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, et al. Increase serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholics patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 20 (abst.): 1115-1120.

16- Rankin J G, Ashey M J. Alcohol - related health problems (chap. 43). In: Last J M, Wallace R B. Maxcy-Rosenau - Lost Public Health and Preventive Medicine (13th edition). Preventive Hall International Inc. USA, 1992: 741-761.

25- Katakami Y, Ohishi H, Komatsu H, Kirizuka K. Alcohol intake increases hepatitis C virus-induced hepatocellular injury. Intern Med 1995; 34: 1153-1157.

26- Sata M, Fukuizumi K, Uchimura Y, et al. Hepatitis C virus infection in patients with clinically diagnosed alcoholic liver diseases. J Viral Hepat 1996; 3: 143-148.

27- Noda K, Yoshihara H, Suzuki K, et al. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma - its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20 (Suppl 1): 95-100.

28- Graham A W. Screening for alcoholism by life-style risk assessment in a community Hospital. Arch Intern Med 1991; 151: 958-964.

29- Knodell R G, Ishak K G, Black W C, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymtomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 5: 431-435.

30- Garrow JS. Treat Obesity Seriously: a clinical manual. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1981.

31- Longnecker M P, Newcomb P A, Mittendorf R, et al. The reliability of self-reported alcohol consumption in the remote past. Epidemiology 1992; 6: 535-539.

32- Henriksen J H, Grønbæk M, Møller S, et al. Carbohydrate deficient transferrin (CDT) in alcoholic cirrhosis: a kinetic study. Journal of Hepatology 1997; 26: 287-292.

33- Lesch O M, Walter H. New "State" markers for the detection of alcoholism. Alcohol & Alcoholism 1996; 31 (Suppl. 1): 59-62.

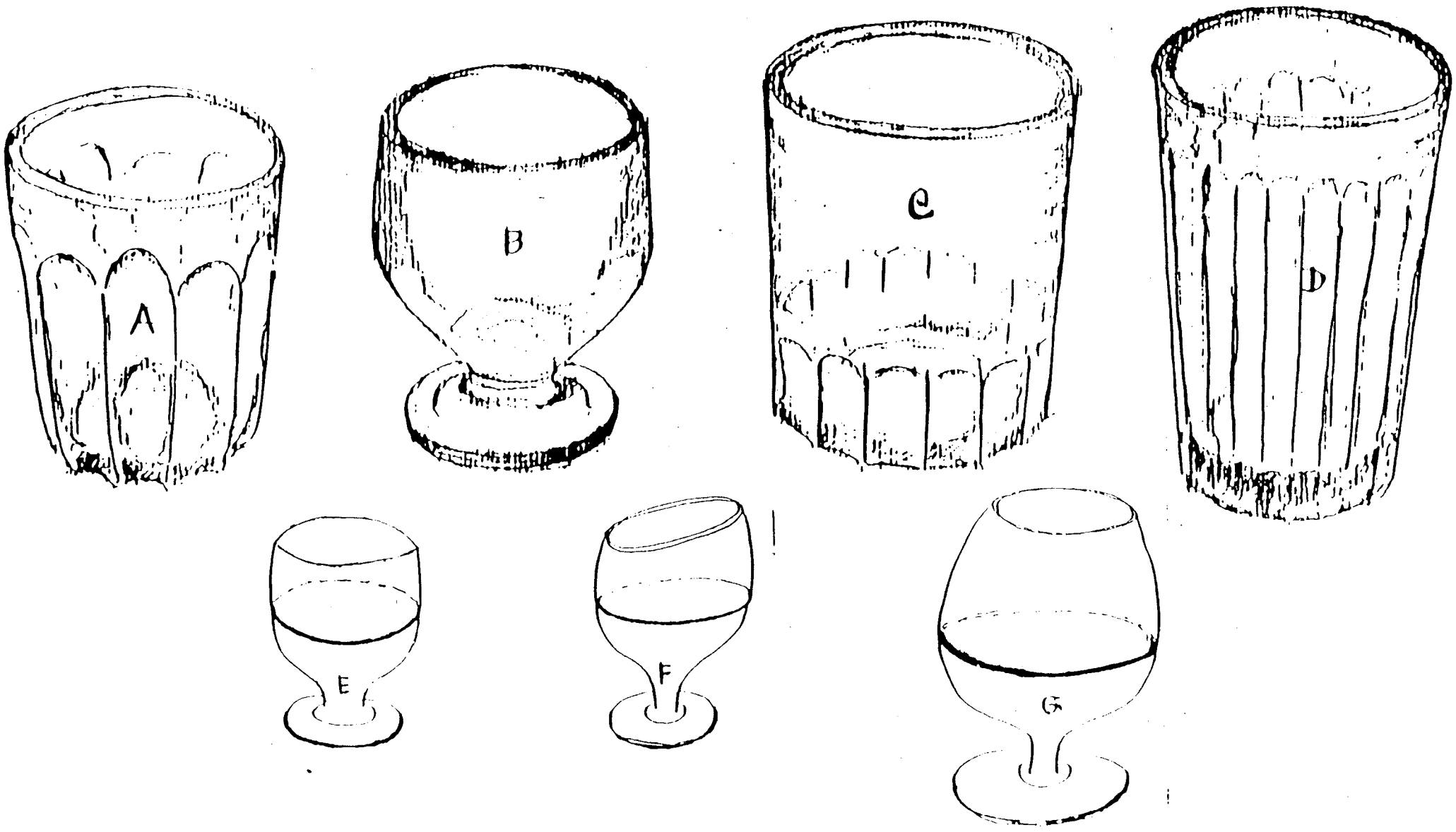
34- Heggli D E, Aurebekk A, Granum B, et al. Should tri-sialo-transferrins be included when calculating carbohydrate-deficient transferrin for diagnosing elevated alcohol intake ? Alcohol & Alcoholism 1996; 4: 381-384.

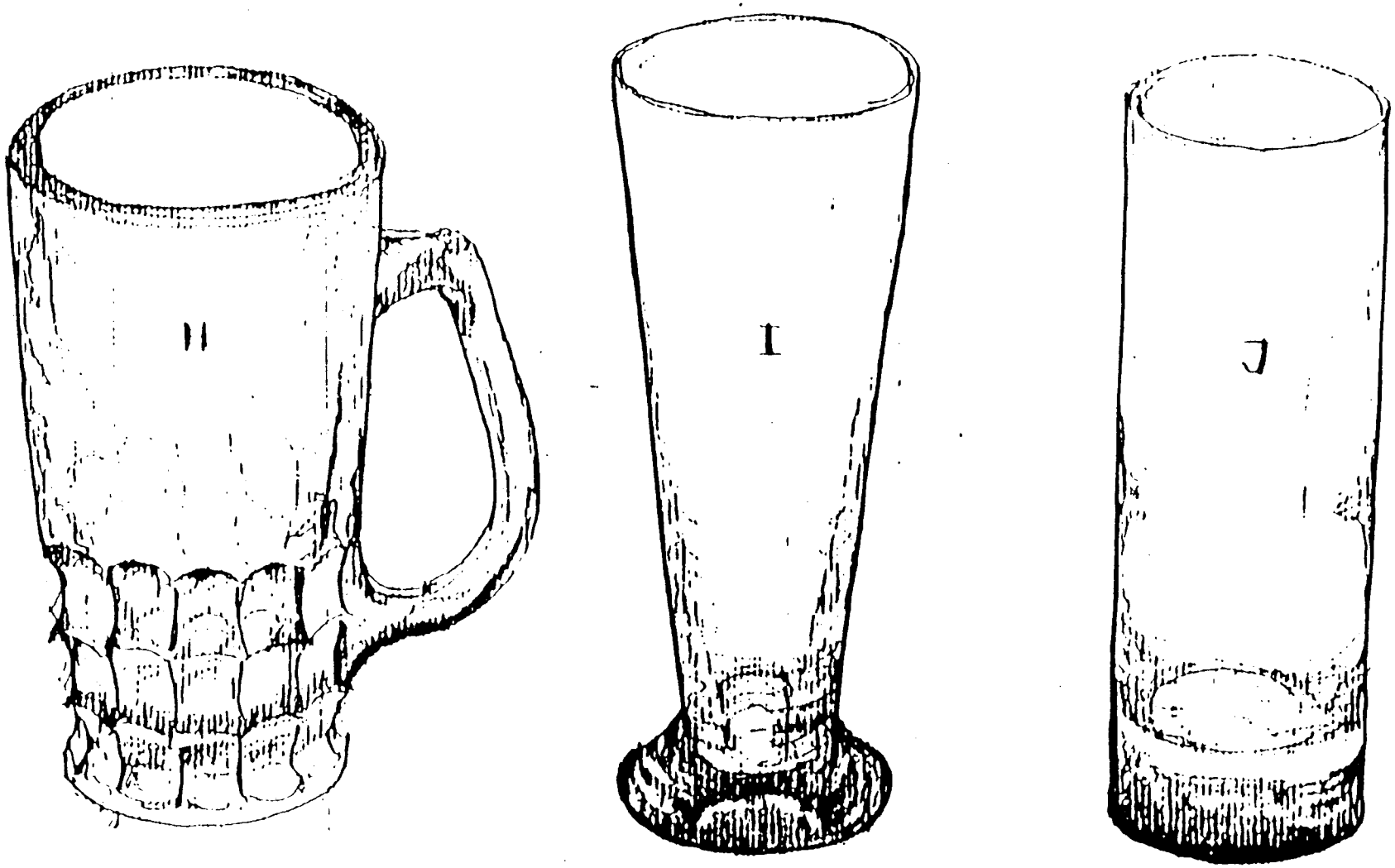
35- Lesch OM, Walter H, Freitag H, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a screening marker of drinking in a general hospital population. Alcohol and Alcoholism, 1996; 3: 249-256.

36- Radosavljevic M, Temsch E, Hammer J, et al. Elevated levels of serum carbohydrate deficient transferrin are not specific for alcohol abuse in patients with liver disease. Journal of Hepatology 1995; 23: 706-711.

37- Carreau M A, Durbec J P, Giordanella J, et al. Lack of interaction between hepatitis C virus and alcohol in the pathogenesis of cirrhosis. A statistical study. Journal of Hepatology 1996; 25: 627-632.

Anexo 1


A
B
C
D
E
F
G


H
I
J