

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
DA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MONOGRAFIA

MÁ-NUTRIÇÃO E DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

MAFALDA SOFIA DIAS DE OLIVEIRA
PORTO
1999

PREFÁCIO

Num país de tão rica tradição vitivinícola como é Portugal, com grandes bebedores e consumidores, onde beber é considerado um acto social, seria de prever uma elevada incidência de problemas relacionados com a ingestão imoderada de bebidas alcoólicas.

O álcool continua a constituir uma das mais comuns e importantes causas de morte no mundo ocidental, e Portugal não foge certamente à regra.

Durante o período de estágio que efectuei no Serviço de Gastreenterologia do Hospital Geral de Santo António pude constatar que, de facto, uma grande percentagem de internamentos (se não a maioria) se devia a doença hepática de etiologia alcoólica, com todas as complicações associadas a esta patologia.

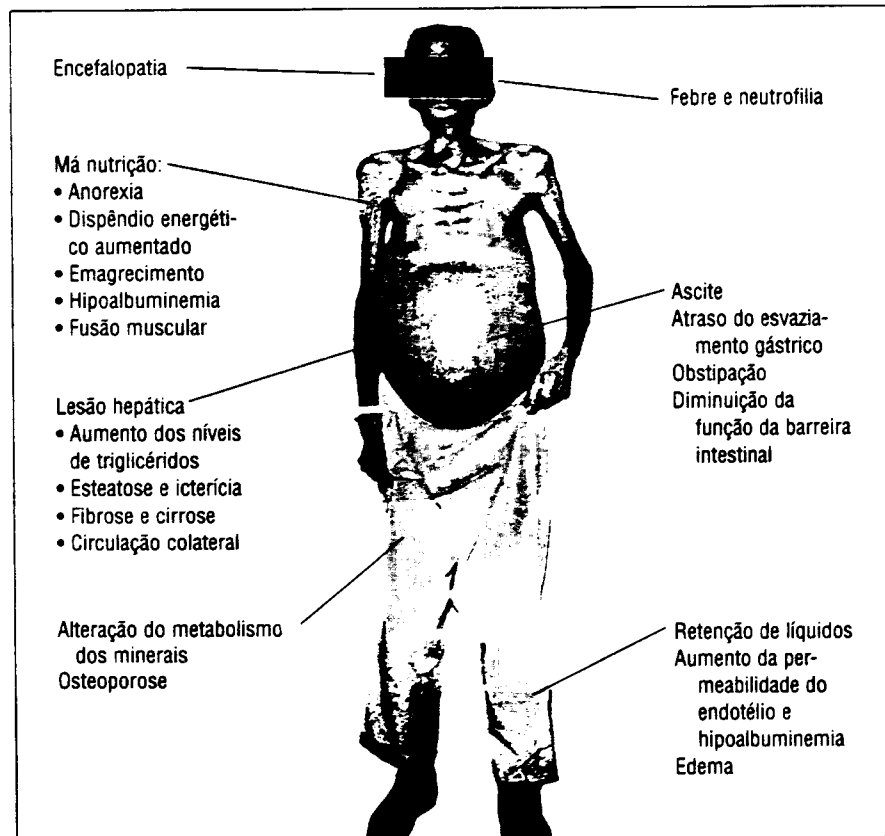
Os doentes hepáticos, e ainda mais os alcoólicos, são doentes muito complicados, nos quais a má-nutrição se desenvolve numa forma assustadora, adicionada aos já muitos problemas concomitantes (edemas periféricos, ascite, hemorragias digestivas de repetição por varizes esofágicas ou gastropatia hipertensiva, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, entre outros), que acompanham o curso da doença, que culmina na morte.

Por, no exercício de funções de nutricionista estagiária, ter lidado com muitos destes doentes, sensibilizou-me o facto de o seu estado nutricional, bem como o seu estado geral ter tendência para a deterioração. Foi por este motivo que decidi efectuar a minha tese de licenciatura nesta área.

PORTO, 1999

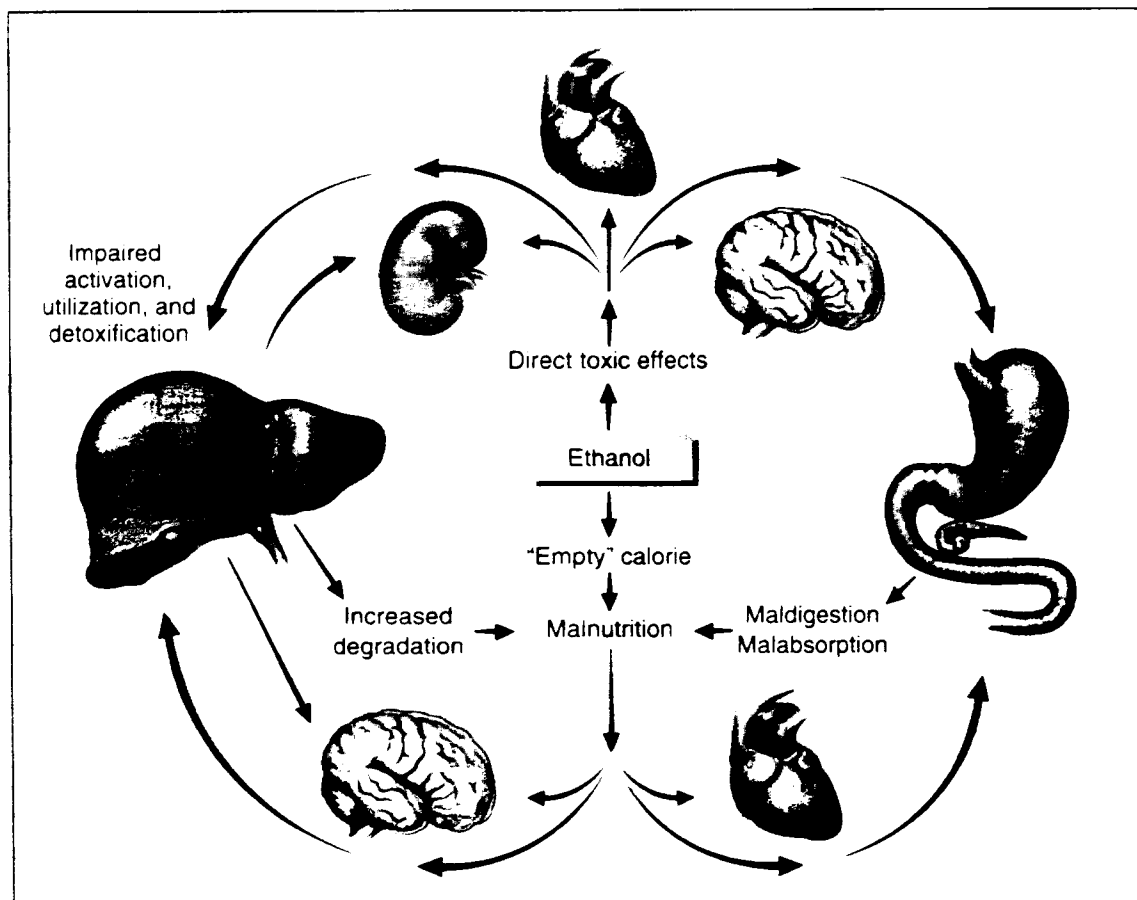
Mafalda S. D. Oliveira

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA GRAVE COMPLICAÇÕES



In: Hill DB, Kugelmas M. Doença hepática alcoólica: estratégias de tratamento nas fases potencialmente reversíveis. *Postgraduate Medicine*. 1999 Jan; 11(1): 85-89

ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS ORGÂNICOS DO ALCOÓLICO



Os efeitos tóxicos directos do etanol sobre órgãos alvo (setas vermelhas), condicionam alterações que vão agravar ainda mais a má-nutrição já existente, devido a deficiências alimentares, pela substituição dos nutrientes pelo álcool, que fornece calorias vazias. A má-nutrição, por sua vez, terá repercussão sobre esses mesmos órgãos (setas verdes).

Adaptado de: Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med.* 1995 Oct; 333(16): 1058-1065

ÍNDICE

1- Introdução	3
2- Doença Hepática Alcoólica (DHA)	4
2.1- Esteatose hepática	4
2.2- Hepatite alcoólica	6
2.3- Cirrose alcoólica	9
2.4- Encefalopatia hepática	14
3- Alterações Metabólicas	17
3.1- Metabolismo do etanol	17
3.2- Metabolismo glicídico na DHA	17
3.3- Metabolismo lipídico na DHA	19
3.4- Metabolismo proteico na DHA	21
3.5- Metabolismo energético na DHA	22
3.6- Metabolismo dos micronutrientes	24
4- Efeitos do etanol e da doença hepática no sistema gastrointestinal	26
4.1- Efeitos na absorção	26
4.2- Efeitos na morfologia intestinal	28
4.3- Efeitos na motilidade intestinal	29
4.4- Efeitos sobre a flora bacteriana	30
4.5- Efeitos na permeabilidade intestinal	32

4.6- Efeitos na actividade enzimática intestinal	33
4.7- Efeitos sobre o pâncreas	34
4.8- Efeitos sobre a ingestão alimentar	34
5- Avaliação Nutricional do doente hepático	37
6- Estudos sobre prevalência de má-nutrição na DHA	43
7- Conclusão	48
8- Bibliografia	



1 - INTRODUÇÃO

A má-nutrição é um achado comum na doença hepática alcoólica (DHA), e isto é tão verdadeiro que até aos anos 60 se pensou que esta patologia fosse uma alteração de ordem nutricional, e não que se devesse aos efeitos hepatotóxicos do álcool ⁽¹⁻³⁾.

O fígado desempenha um papel central no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas, bem como no armazenamento, activação e transporte de várias vitaminas e minerais. Assim sendo, qualquer doença que altere a morfologia e função do fígado pode levar a má-nutrição ⁽⁴⁻⁷⁾.

Na doença hepática a má-nutrição deve-se a vários factores: à diminuição da ingestão alimentar ^(4,5,7-18); à má-digestão e má-absorção ^(2,4,5,7,10-14,16-21); ao aumento das necessidades energéticas ^(5,7-11,13,14,16,18,20,21); a uma síntese proteica diminuída ^(4,10,15,18); ao catabolismo proteico aumentado ^(10-12,14,18); e à capacidade de reserva diminuída ^(5,10,12,13,16).

O alcoolismo influencia profundamente o estado nutricional. A ingestão excessiva de etanol pode causar má-nutrição primária devido à substituição dos nutrientes da dieta pelo álcool ^(2,3,15,22,23).

A má-nutrição secundária à ingestão alcoólica excessiva pode resultar de má-digestão e má-absorção causadas pelas alterações pancreáticas e do intestino delgado induzidas pelo álcool ^(2,3,5,21,23). Essas alterações incluem insuficiência pancreática, alterações da morfologia e da actividade enzimática da mucosa do intestino delgado ^(3,16,21,24,25), aumento da permeabilidade intestinal ^(16,17,26,27), hiperproliferação bacteriana no intestino delgado ^(16,18,24), e motilidade intestinal aumentada ^(24,26).

A má-nutrição pode, por sua vez, contribuir para a deterioração hepática, potenciando os efeitos hepatotóxicos do álcool e influenciando, assim, o prognóstico da doença. Não há, contudo, evidência que um bom estado nutricional proteja contra a doença hepática alcoólica, mas sim que um mau estado nutricional contribua para um mau prognóstico na DHA ^(28,29).

A má-nutrição, o álcool e a doença hepática constituem, pois, um ciclo vicioso, em que a combinação da doença hepática com a ingestão excessiva de álcool agem sinergicamente na indução da má-nutrição, e a má-nutrição perpetua a doença hepática, o que por sua vez fecha o ciclo, deteriorando ainda mais o estado nutricional.

O objectivo deste trabalho é descrever e explorar, de uma forma clara e sucinta, os factores que levam à existência de má-nutrição na DHA e qual a melhor forma de a identificar. A identificação correcta da má-nutrição nestes doentes e o bom conhecimento sobre os seus mecanismos indutores, permite-nos seleccionar os doentes que beneficiam de suporte nutricional e esclarecer qual o suporte mais adequado a cada indivíduo nestas condições.

2- DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Doença hepática alcoólica (DHA) diz respeito a uma variedade de alterações hepáticas induzidas pelo álcool, que se relacionam com a duração da ingestão do tóxico, com a quantidade consumida, e também com características desconhecidas, as quais determinam susceptibilidade individual.

As principais formas de DHA são esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose hepática ^(1,13,21,30-34). Os doentes apresentam frequentemente uma combinação de manifestações de todas estas formas ^(1,21,34). A classificação histológica é feita a partir da biópsia hepática e permite estabelecer o diagnóstico, assim como verificar a extensão das alterações, determinar o prognóstico e ajudar nas decisões terapêuticas ^(29,35-37).

2.1- Esteatose hepática

A ingestão alcoólica está associada com infiltração gorda no fígado, dislipidemia e cetose, largamente explicadas pelos efeitos que o álcool produz no metabolismo lipídico.

A esteatose hepática alcoólica é uma resposta metabólica à ingestão excessiva do etanol ^(13,31), podendo ocorrer em poucos dias ou semanas e está presente em mais de 80% dos indivíduos alcoólicos ⁽³³⁾.

A esteatose hepática resulta da acumulação de lípidos excedendo os 5% normais do peso do fígado. Normalmente, a fracção lipídica do fígado é composta por triglicerídeos, ácidos gordos, fosfolípidos, colesterol e ésteres de colesterol. Quando existe esteatose hepática os lípidos são armazenados primariamente como triglicerídeos, mas podem ser também armazenados sob a forma de fosfolípidos.

Os ácidos gordos que compõem os triglicerídeos são provenientes essencialmente da dieta, ou então de fontes endógenas quando os ácidos gordos dietéticos não estão disponíveis.

Aparentemente, o álcool não afecta a absorção intestinal lipídica, nem o *uptake* hepático de *quilomicra*, nem a formação de lipoproteínas ⁽³⁸⁾. No entanto, aumenta a lipólise no tecido adiposo e portanto aumenta o influxo de ácidos gordos livres para o fígado, aumenta a síntese hepática e diminui a oxidação de ácidos gordos, aumentando a formação de triglicerídeos e diminuindo a libertação de lipoproteínas.

A lipólise é potenciada pela presença de hormonas adrenocorticais e pituitárias, por sua vez aumentadas com a ingestão alcoólica, que aumentam a concentração de AMPcíclico nos adipócitos, por aumento da actividade da adenilciclase ⁽¹³⁾.

O aumento da síntese de ácidos gordos e a diminuição da sua oxidação nos hepatócitos podem ser explicados pela diminuição intracelular da razão NAD/NADH. De facto, o etanol diminui a razão intracelular de NAD/NADH, devido à sua oxidação a acetaldeído pela desidrogenase alcoólica (ADH) que reduz a disponibilidade de NAD. A reduzida disponibilidade intracelular de NAD diminui o ciclo do ácido cítrico ⁽³⁹⁾, o que leva, por um lado, a redução da oxidação de ácidos gordos e, por outro, a diminuição da condensação de maleato a oxaloacetato, aumentando a produção de piruvato e acetato, tomando este último disponível para a síntese de ácidos gordos ⁽¹³⁾.

Reverendo os vários estudos ^(40,42,43) sobre o efeito do álcool etílico no metabolismo lipídico, os resultados encontrados são aparentemente contraditórios. Porém, muitas das discrepâncias podem talvez ser explicadas pela presença de variáveis não controladas nos estudos: estado nutricional não levado em conta, populações diferentes e diferentes doses de álcool utilizadas.

Diferentes estados nutricionais provocam diferentes efeitos no metabolismo lipídico, levando a diferentes conclusões sobre o efeito do álcool no metabolismo da gordura. De facto, as deficiências nutricionais parecem não ser necessárias para o desencadear de esteatose hepática aguda ^(40,43), mas desempenham um papel modificador nos síndromas crónicos associados a ingestão alcoólica ⁽⁴⁰⁾ e o grau de esteatose hepática crónica parece correlacionar-se com a severidade das deficiências nutricionais ^(40,42). A exemplo, doentes com uma ingestão proteica muito baixa possuem uma esteatose muito mais marcada ⁽⁴⁰⁾.

A maioria dos autores aceita como factor *major* sobre o metabolismo lipídico o efeito do álcool no metabolismo dos triglicéridos hepáticos ⁽⁴⁰⁾.

A variável dose de álcool utilizada exige, assim, um controlo rigoroso porque as altas doses de etanol ingerido podem ser desencadeadas respostas neurais e hormonais inespecíficas influenciando o metabolismo em geral e o metabolismo lipídico em particular.

Os resultados dos estudos com ingestão aguda de doses elevadas de etanol diferem dos resultados dos estudos com ingestão crónica moderada de etanol e mais ainda quando é fornecida alimentação concomitantemente.

Em adição às variações da dose e tempo de ingestão do etanol e do estado nutricional, outros factores, tais como diferenças genéticas e metabólicas individuais, podem contribuir para a presença ou ausência de esteatose hepática, mas estas bem mais difíceis de controlar.

A maioria dos casos é assintomática, sendo o seu diagnóstico ocasional, sendo usualmente obtido por testes laboratoriais anormais e estudos imagiológicos alterados ^(1,21,30).

A esteatose hepática, noutros casos, apresenta-se sob a forma de doença ligeira, com sintomas inespecíficos: fadiga, anorexia, náuseas, vômitos ou dor abdominal, especialmente no quadrante superior direito, e, por vezes, perda de peso ^(30,35). Noventa por cento dos doentes com esteatose hepática apresentam hepatomegalia ⁽⁴⁴⁾. Um pequeno grupo de doentes pode apresentar icterícia, ascite, edemas periféricos ou sinais de deficiências vitamínicas. Quanto mais severa for a esteatose hepática mais provável é a existência de deficiências vitamínicas ⁽⁴²⁾. A esplenomegalia é incomum, a não ser que estejam presentes fibrose ou cirrose associadas.

Laboratorialmente, são as provas de função hepática (PFH) que geralmente estão alteradas. Existe um aumento ligeiro das transaminases e/ou da fosfatase alcalina, e da γ -glutamilttransferase (γ -GT), mas a albumina sérica e o tempo de protrombina estão dentro da normalidade ^(30,35,37).

Imagiológicamente pode ser detectada infiltração gorda por várias técnicas não invasivas para avaliar o conteúdo hepático em lípidos e, portanto, fornecer uma explicação para a hepatomegalia. Estas técnicas incluem ultrasonografia, que detecta infiltração gorda no fígado por diferenças na ecogenicidade; a tomografia axial computadorizada (TAC), que detecta esteatose hepática por alteração da densidade do parênquima hepático; e ressonância magnética. O TAC e a ressonância magnética têm um papel limitado na investigação de rotina da esteatose hepática e tem poucas vantagens sobre a ultrasonografia ⁽³⁶⁾.

A biópsia mostra esteatose, caracteristicamente centrolobular, mas podem ser vistas alterações ligeiras com necrose ou fibrose ^(30,31,33).

A esteatose hepática é considerada uma lesão benigna, dado que é completamente reversível com a abstinência alcoólica ^(1,13,21,30,33,35). Porém, para reverter esta lesão podem ser necessárias semanas a meses, dependendo da extensão e severidade da infiltração gorda e resposta inflamatória que a acompanham.

2.2- Hepatite alcoólica

A hepatite alcoólica é uma lesão mais severa do que a esteatose hepática. É uma doença inflamatória que aparece em 40% dos consumidores excessivos de bebidas alcoólicas ^(21,30). Por si só, a hepatite alcoólica representa uma lesão séria, frequentemente ameaçadora da vida, mas geralmente reversível no processo da doença. Contudo, existe algum grau de associação com esteatose

hepática e cirrose em mais de metade dos casos. É muitas vezes uma lesão precursora de cirrose, apesar de não constituir um pré-requisito para o seu desenvolvimento (1,29,34).

A biópsia hepática é caracterizada por degeneração dos hepatócitos com aumento do seu volume e áreas de necrose, por um infiltrado inflamatório, predominantemente de leucócitos polimorfonucleares, e por fibrose pericelular e centrolobular, e estas três características têm sido definidas como essenciais para o diagnóstico histológico de hepatite alcoólica (29,31,33,34).

No alcoólico, a patogénese da degeneração dos hepatócitos parece estar relacionada com uma alteração induzida pelo álcool diminuindo o transporte microtubular e a libertação para o soro de lipoproteínas e de proteínas séricas pelos hepatócitos. A retenção, nos hepatócitos, destas proteínas e lípidos leva à degeneração destes pelo aumento do seu volume, que progride, eventualmente, para a sua desintegração (45).

A acção antimicrotubular do etanol resulta, assim, em falha do aparelho secretório microtubular da célula.

Os corpos de Mallory (substância hialina alcoólica), por vezes presentes no citoplasma e na zona perinuclear dos hepatócitos conferindo-lhes um aspecto granular, parecem ser formados por filamentos intermediários do aparelho secretório. Os corpos de Mallory, que possuem fortes propriedades quimiotácticas, quando libertados por ruptura dos hepatócitos, ligam-se de forma não específica às imunoglobulinas, o que pode ter a ver com a resposta inflamatória polimorfonuclear vista na hepatite alcoólica. Os corpos de Mallory também têm sido implicados na fibrinogénese pela activação de linfócitos para a secreção de linfocinas fibrinogénicas (46). O facto de doentes com hepatite alcoólica apresentarem anticorpos específicos para os corpos de Mallory no soro e complexos imunes no fígado, leva a crer que os corpos de Mallory possam agir como um neoantigénio para lesões hepáticas do tipo autoimune (47).

A localização, típica, centrolobular das lesões precoces pode estar relacionada com hipóxia. Esta área do lóbulo hepático tem o menor conteúdo de oxigénio. Assim, a área centrolobular torna-se mais susceptível a lesões hipóxicas e a necrose e a perda extensa de hepatócitos neste local é substituída por uma área esclerótica relativamente acelular — necrose hialina esclerosante.

Para além da anóxia e da lesão autoimune, poderão existir outros mecanismos capazes de explicar o desenvolvimento de necrose dos hepatócitos no alcoólico. O acetaldeído, o primeiro produto da oxidação do etanol, pode resultar na formação de radicais livres, altamente destrutivos. Na presença de oxigénio molecular, tais radicais livres atacam os ácidos gordos insaturados das membranas e organelos para produzir epóxidos e peróxidos lipídicos. Estes intermediários instáveis sofrem depois degradação peroxidativa causando perda da permeabilidade e alterações na fluidez das membranas, alteração na função enzimática, e, por fim,

morte celular e necrose. Têm sido, também, encontrados linfócitos com efeitos citotóxicos nos hepatócitos de doentes com hepatite alcoólica ⁽⁴⁸⁾, sugerindo que a ingestão crónica de etanol leva a sensibilização dos linfócitos para os antígenos dos hepatócitos, o que leva a destruição hepatocelular. São, portanto, vários os mecanismos que podem levar a destruição dos hepatócitos na hepatite alcoólica.

O consumo excessivo de álcool é o elemento essencial na etiologia da hepatite alcoólica; contudo, a quantidade de etanol necessária para induzir lesões hepáticas varia entre os indivíduos ⁽¹⁾. Para muitos doentes representa cerca de 80g/dia durante 15 ou mais anos. Outros factores podem aumentar a susceptibilidade para o desenvolvimento de hepatite alcoólica, nomeadamente uma predisposição genética, factores nutricionais, coexistência de infecção pelo vírus da hepatite B ou C e disfunção imune ^(1,2).

Algumas evidências que suportam a predisposição genética são baseadas nas discrepâncias na severidade da doença e sobrevivência nos diferentes grupos étnicos, mas também em estudos de antígenos de histocompatibilidade, que não têm sido unânimes, pelo que a contribuição genética para o contributo da doença permanece por esclarecer ^(1,2).

Parece haver uma relação entre as deficiências nutricionais e as lesões hepáticas provocadas pelo álcool. O mecanismo para tal estado de deficiência é multifacetado e será discutido adiante neste trabalho (ver "Efeitos do etanol e da doença hepática no Sistema Gastrointestinal"). De grande importância é o pobre valor nutricional do álcool, fornecendo principalmente calorias vazias que são desperdiçadas como calor. Assim, apesar da ingestão calórica total poder ser adequada, quando o etanol constitui 40-60% dessas calorias, poder-se-á desenvolver um estado catabólico e quando isto se combina com uma ingestão proteica baixa, poderá originar uma inadequada reparação celular. Apesar da associação frequente entre estado nutricional e lesão hepática ser irrefutável, uma relação causa-efeito é mais difícil de estabelecer. A mera presença de má-nutrição não prova que inicia ou potencia as lesões hepáticas associadas ⁽¹⁾.

Tem sido, também, proposto que a coexistência de infecção pelo vírus da hepatite B ou C tenha um papel na patogénese da doença hepática alcoólica, dado haver, nos doentes com hepatite alcoólica, uma prevalência aumentada de marcadores positivos para o vírus da hepatite B e C em alguns estudos ^(1,2,49,50).

Ainda há dúvidas acerca do papel do álcool como imunomodulador e acerca da contribuição imunológica para a patogénese das lesões hepáticas. Clinicamente, é um facto que um indivíduo alcoólico possui um risco aumentado de infecções, respondendo pobremente a imunização e que cerca de 60% dos doentes são anérgicos aos testes de sensibilidade cutânea a antígenos ⁽⁵¹⁾.

Também é um facto que uma vez iniciada, a degeneração hepática pode persistir por meses ou mesmo anos após interrupção do consumo de álcool, corroborando a hipótese da existência de um componente autoimune no aparecimento da doença.

A hepatite alcoólica pode apresentar-se de forma variada, desde manifestações inespecíficas e leves até insuficiência hepática e encefalopatia hepática. Os doentes podem apresentar hepatomegalia e dor abdominal. Anorexia, náuseas, vômitos, febre e icterícia, edema dos membros inferiores e ascite tendem a ser também frequentes ^(21,30,34,37). Outras manifestações incluem aranhas vasculares, eritema palmar, contractura de Dupuytren, esplenomegalia, ginecomastia e hipogonadismo ^(21,30,34,35,37). As hemorragias digestivas podem dever-se a ulcerações, a erosões, a coagulopatia e a hipertensão portal.

As alterações laboratoriais nos doentes com hepatite alcoólica reflectem o envolvimento dos vários sistemas pelo álcool, bem como disfunção presente no fígado. Do ponto de vista analítico verifica-se sempre anormalidade das PFH, com elevação da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) e da relação AST/ALT, que pode variar entre 2/1 e 8/1 ^(21,29,30,37,52). Os níveis séricos de γ -GT estão geralmente elevados na hepatite alcoólica; contudo, o seu aumento pode reflectir aumento da actividade das enzimas microsomais mais do que lesão hepática. A hipoalbuminemia e o prolongamento do tempo de protrombina reflectem síntese hepática diminuída ou agravamento do estado nutricional ^(21,30,34,37). As alterações destes dois parâmetros são geralmente observadas, mas são pouco úteis no diagnóstico inicial.

A hiperbilirrubinemia também tem sido usada como indicador da severidade da doença ^(21,30). A trombocitopenia pode ser reversível, quando é devida ao efeito directo do álcool, ou pode ser persistente, o que sugere hipertensão portal e hiperesplenismo ^(21,30). As anormalidades dos electrólitos são comuns, entre as quais hipocalcemia e hiponatremia ⁽³⁰⁾; a hiponatremia associada a aumentos progressivos da ureia, em doentes com volémias adequadas sugerem a existência de síndrome hepatorenal ⁽²¹⁾.

2.3- Cirrose hepática

A cirrose hepática alcoólica é uma forma severa e irreversível de doença hepática alcoólica ^(1,21,34) caracterizada por destruição e regeneração difusas das células do parênquima hepático com aumento do tecido conjuntivo, resultando na desorganização da arquitectura lobular e vascular e surge em cerca de 15-30% dos consumidores excessivos de bebidas alcoólicas ^(21,31,34).

A incidência de cirrose correlaciona-se com a duração e a quantidade de ingestão de etanol ^(13,34). O risco de desenvolvimento de cirrose está relacionado com ingestão alcoólica cumulativa. O abuso diário de álcool parece resultar numa maior taxa de desenvolvimento de cirrose ⁽¹⁾.

Outros factores parecem estar relacionados com o desenvolvimento de cirrose, tais como factores nutricionais (já descritos na "Hepatite alcoólica"), sexo, factores genéticos e factores imunes ^(31,34).

Há evidência que as mulheres são mais susceptíveis ao desenvolvimento de cirrose do que os homens. Nos homens, o nível de ingestão de álcool no qual o desenvolvimento de cirrose se inicia é cerca de 60g/dia. Nas mulheres pode ser cerca de 20g/dia ^(1,31,34,53,54). Tem sido sugerido que a explicação para a maior toxicidade do etanol nas mulheres é uma diminuição da oxidação gástrica de etanol ^(39,55). Esta diminuição correlaciona-se com a diminuição da desidrogenase alcoólica da mucosa gástrica ^(39,55). Assim, uma diminuição na primeira fase do metabolismo do álcool nas mulheres resulta em maior biodisponibilidade do álcool e, conseqüentemente, numa maior toxicidade ^(39,55).

A alteração da imunidade celular tem um papel na patogénese da DHA, no entanto, os mecanismos ainda não estão bem esclarecidos, como já referido na hepatite alcoólica. Inclui alterações na população de linfócitos e sua função, alterações na resposta dos linfócitos aos mitogénios, e ocorrência de testes de hipersensibilidade retardada anormais ^(31,34,56).

Quanto à susceptibilidade genética para o desenvolvimento de cirrose, ainda não há provas suficientes a seu favor, mas há alguns factores que corroboram esta hipótese. São eles a observação de que nem todos os alcoólicos desenvolvem cirrose, o que pode estar associado a certos grupos HLA, e o facto de alguns grupos raciais ou étnicos estarem predispostos ou resistentes ao desenvolvimento de cirrose ^(31,34).

Patologicamente, o fígado com cirrose é caracterizado por fibrose e cicatrização difusas, com conversão da arquitectura normal do fígado em pequenos nódulos estruturalmente anormais, sendo chamada, por esse facto, de cirrose micronodular ^(31,33,34). Com o tempo, a cirrose micronodular pode progredir a macronodular ^(1,31,34). O mecanismo pelo qual o álcool causa fibrose é ainda incerto. Pode ser primário e estar relacionado com processos tóxicos e/ou imunes, ou pode ser secundário a lesões hepáticas prévias relacionadas com susceptibilidade individual. A fibrose começa na área perivenular e depois avança para o resto da zona 3, em forma de "teia de aranha". A fibrose é iniciada por mecanismos incertos, provavelmente um efeito do acetaldeído ou da inflamação hepática, pela libertação de citocinas ou factores derivados das células de Kupffer, que estimulam a fibrogénese ^(2,31,33,34,57).

Clinicamente, a cirrose é caracterizada por um grande número de achados específicos. A característica mais comum na cirrose é a deterioração da saúde, que ocorre com anorexia, perda de peso, astenia e cansaço fácil. A acumulação de edemas ou fluido ascítico pode mascarar a perda de peso, produzindo um ganho absoluto no peso. No entanto, a depleção muscular é evidente. A anorexia pode ser acompanhada por náuseas, vômitos e diarreia. Outros sintomas incluem febre e icterícia. A febre é comum na cirrose alcoólica descompensada e é geralmente acompanhada de arrepios. O síndrome de febre necrótica na cirrose é caracterizado por icterícia marcada, elevação dos níveis séricos das transaminases e fosfatase alcalina, e leucitose. A febre parece ser devida aos produtos resultantes do processo de necrose. Por outro lado, os doentes podem apresentar hipotermia, algumas vezes associada a peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática ou síndrome hepatorenal. A icterícia pode resultar da incapacidade do fígado para metabolizar a bilirrubina. Na cirrose, as lesões do parênquima hepático são uma causa comum de icterícia, a hemólise é comum, e pode desenvolver-se obstrução biliar em associação com cálculos vesiculares ou pancreatite.

A cirrose afecta todos os sistemas do organismo.

No que diz respeito ao sistema digestivo é frequente o aparecimento de hipertrofia das parótidas ^(9,30,34,58), que pode dever-se a edema e infiltração gorda; e o aparecimento de varizes do tracto gastrointestinal que se desenvolvem como consequência da hipertensão portal. As varizes esofágicas constituem a complicação mais letal da cirrose ^(9,59) porque a sua localização superficial junto ao lúmen do esófago pode predispor a ruptura. A esofagite, também comum, pode resultar de refluxo gastroesofágico por aumento da pressão abdominal nos indivíduos com ascite, bem como dos efeitos do etanol na diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior e do peristaltismo do esófago ^(6,60). A gastrite resulta dos efeitos da hipertensão portal, por alterações na microcirculação do estômago, que por sua vez leva a diminuição da resistência vascular, e da ingestão alcoólica, pelo efeito irritativo e corrosivo do etanol que, na ausência de proteínas ou outras substâncias adsorventes, pode induzir emese autoprotectora, inflamação e, eventualmente, erosões ^(60,61). A gastropatia secundária a hipertensão portal, na qual a isquemia e o stress iniciam a hemorragia. A diarreia, cuja causa parecem ser os efeitos directos do álcool no intestino, como aumento do trânsito intestinal, diminuição da actividade das dissacaridases da mucosa, e aumento da permeabilidade para água e solutos, pode contribuir para desidratação, e deficiências de potássio, magnésio e fosfato.

No que diz respeito às alterações vasculares, à medida que aumenta a resistência vascular através do fígado, aumenta a pressão hepática e a pressão na veia porta surgindo a hipertensão portal. São então criados canais (*shunts*) de ligação a outras veias colaterais, a partir de vasos embrionários residuais ⁽⁶²⁾, através dos quais é distribuído o sangue ^(7,8,63,64). À medida que a

percentagem de *shunts* aumenta, o sangue deixa de passar pelo fígado (hepatofugal), a remoção das substâncias do sangue portal não se efectua, resultando em concentrações plasmáticas anormais e mesmo tóxicas destas substâncias (ex. glicose, aminoácidos, insulina, endotoxinas, esporos ⁽⁶⁵⁾, amónia, bactérias translocadas ⁽⁸⁾). Esta hipertensão portal é um processo homeostático pelo qual o organismo tenta manter o fluxo sanguíneo em virtude do aumento da resistência hepática. Por outro lado, a presença de *shunts* (por vezes implementados cirurgicamente para evitar a morte por hemorragia) leva à diminuição da pressão e do fluxo e contribui para a falência hepática ⁽⁶³⁾. À medida que estas veias colaterais distendem com a pressão sanguínea, aumentam de calibre nos locais mais susceptíveis formando varizes ^(7,8,64). Estas veias tomam-se incapazes de tolerar a pressão e dá-se a ruptura. Estas hemorragias são causa de choque e morte. As regiões mais susceptíveis para desenvolver varizes são a junção esofagogástrica, tracto intestinal e cólon ⁽⁸⁾. A hipertensão portal leva a congestão do tracto gastrointestinal, que inibe a absorção e resulta numa diminuição da função do enterócito. Danos na mucosa aumentam o risco de translocação bacteriana e desenvolvimento de sepsis ⁽⁸⁾. Uma outra complicação da hipertensão portal é a acumulação de fluido na cavidade peritoneal ^(7,8,64). As causas de formação de ascite não estão completamente esclarecidas. Crê-se que à medida que a pressão aumenta e o sangue é desviado para as veias colaterais, há uma vasodilatação periférica excessiva. A consequente diminuição da resistência vascular interfere com vários factores hormonais que levam a uma retenção de sódio e volume nos rins, que posteriormente extravasam para a cavidade peritoneal ^(8,62). A hipoalbuminemia também parece estar envolvida, uma vez que tem um papel na manutenção da pressão oncótica ⁽⁷⁾. As causas desta diminuição da albumina são várias e estão relacionadas não só com a inibição de síntese por influências de citocinas, mas também com a grande percentagem de albumina extravascular, o que aumenta a degradação ⁽⁶³⁾. A formação de ascite pode ser rápida ou lenta, no entanto leva a compressão do estômago e intestino e a alterações na motilidade do diafragma e na respiração. A descompressão faz-se por paracentese que, além do risco da introdução da agulha, causa desequilíbrios entre os espaços intra e extravascular e causa perdas de electrólitos e proteínas. É, por isso, necessário administrar albumina endovenosa ⁽⁸⁾.

Quanto ao sistema nervoso, a encefalopatia hepática é a manifestação neurológica mais importante da cirrose. A encefalopatia hepática é uma consequência da passagem de substâncias tóxicas do tracto gastrointestinal directamente para a circulação, em vez de passar primeiro pelo fígado, onde estas moléculas são normalmente metabolizadas originando compostos inofensivos. A amónia é considerada um factor etiológico importante no desenvolvimento de encefalopatia hepática. Quando há falência hepática há incapacidade do fígado desintoxicar a amónia a ureia. A amónia é uma toxina cerebral. A principal fonte de amónia é a produção

pelo tracto gastrointestinal (por degradação proteica ou hemorragia gastrointestinal). A neuropatia periférica, também presente na cirrose hepática, está relacionada com o consumo alcoólico.

No que diz respeito às alterações hematológicas, a manifestação hematológica mais importante da cirrose é a coagulopatia, dado o fígado sintetizar todos os factores de coagulação excepto o factor VIII ^(9,65). As lesões hepáticas induzidas pelo álcool interferem com a utilização da vitamina K. A deficiência desta vitamina no alcoolismo pode dever-se à diminuição da absorção de gorduras devido a insuficiência pancreática, a obstrução biliar ou a anormalidades da mucosa intestinal secundárias a deficiência de ácido fólico. Outras alterações hematológicas incluem anemia, trombocitopenia e leucopenia. O álcool acelera a produção de anemia megaloblástica e suprime a resposta hematológica ao ácido fólico em doentes com reservas de folato depletadas. Esta depleção de folato parece dever-se à incapacidade do fígado em reter o folato, e provavelmente ao aumento das perdas urinárias e fecais. Em adição à deficiência de folato, o efeito directo do etanol na medula óssea, o hiperesplenismo, as hemorragias e a deficiência em ferro também podem influenciar as alterações hematológicas.

O sistema muscular também é afectado, com desenvolvimento de hérnias abdominais, dentre as quais as hérnias umbilicais que são as mais perigosas.

Os alcoólicos podem, também, ter alterações ósseas relacionadas com alterações da homeostase do cálcio, do fósforo e da vitamina D. Podem apresentar diminuição na densidade e na massa óssea e aumento da susceptibilidade a fracturas. A ingestão inadequada de cálcio e fósforo ou a absorção diminuída de cálcio na presença de valores normais de 1,25-OH-vitamina D podem acelerar a perda óssea nos alcoólicos.

A cirrose hepática alcoólica induz alterações dermatológicas que incluem icterícia, eritema palmar, contractura de Dupuytren, que parecem correlacionar-se com a quantidade de álcool consumida e não com a severidade da doença hepática ^(30,34).

São também induzidas alterações endócrinas devido à incapacidade do fígado de conjugar ou de metabolizar as hormonas, podendo levar a feminização, hipogonadismo, impotência sexual, infertilidade e diabetes ^(9,21,30,31,34).

A cirrose afecta também os sistemas respiratório, circulatório e linfático por processos patofisiológicos múltiplos e complexos, que saem do âmbito deste trabalho.

Apesar das alterações mais graves da DHA ocorrerem na cirrose e esta ser uma alteração hepática irreversível, a morte na DHA pode ocorrer em qualquer fase da evolução da doença por insuficiência hepática ou renal, hemorragia digestiva, pancreatite ou infecção ^(31,32).

2.4- Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é um síndrome neuropsiquiátrico complexo resultante da repercussão metabólica no sistema nervoso central da falência hepática aguda ou crónica ⁽⁶⁶⁾.

A falência hepática ocorre quando a função hepática está reduzida a menos de 25% ⁽⁷⁾ e pode ser crónica ou aguda conforme surge progressivamente à medida que a cirrose se instala, ou repentinamente quando é causada por consumo excessivo de álcool ⁽⁸⁾.

Os factores etiológicos permanecem por esclarecer, no entanto são habitualmente considerados 3 tipos: os predisponentes, os determinantes e os precipitantes ⁽⁶⁶⁾.

Os predisponentes são as condições sem as quais não ocorre encefalopatia. Incluem o *shunt* porto-sistémico e a insuficiência hepatocelular.

Os determinantes são ainda incertos. A alteração no metabolismo e síntese de várias substâncias levaria à acumulação no sangue e outros fluidos de toxinas tendo como consequências a alteração da barreira hematoencefálica, a alteração do metabolismo cerebral e a alteração no funcionamento do sistema nervoso central ⁽⁶⁶⁾.

Existem várias teorias para a patogénese da encefalopatia.

A amónia foi a primeira toxina a ser apontada como tendo um papel importante no aparecimento da encefalopatia ^(7,8,66). Está demonstrado que a amónia é uma toxina cerebral directa ⁽⁵⁾ e que se acumula nos neurónios, interfere com a inibição e excitação sinápticas, altera o metabolismo cerebral e provoca alterações nos astrócitos ⁽⁶³⁾. Estas alterações nos astrócitos estão relacionadas com a gravidade e duração da encefalopatia e surgem pela acção da enzima glutamina-sintetase existente nestas células. Esta enzima actua na desintoxicação da amónia cerebral com incorporação no glutamato, originando glutamina ⁽⁶⁶⁾. Embora não haja uma boa relação entre a concentração de amónia e a gravidade da encefalopatia (é normal em 10% dos doentes) ⁽⁶⁶⁾, essa relação aumenta com as concentrações de glutamina e de α -cetoglutarato ⁽⁷⁾. Os valores séricos destas substâncias resultantes da acção da enzima, reflectem melhor do que qualquer outro parâmetro a gravidade da situação ⁽⁶⁶⁾. Além disso, a glutamina pode resultar de outras fontes que não a amónia, pelo que nem sempre há correlação entre as concentrações de amónia e de glutamina ⁽⁶⁶⁾. No entanto, continua ainda por esclarecer o mecanismo de acção exacto da amónia e sua relação com os seus metabolitos. Esta é a hipótese das neurotoxinas ⁽⁶⁶⁾.

A hipótese dos falsos transmissores ^(7,66) está relacionada com a composição dos aminoácidos no cérebro. Geralmente, a relação entre aminoácidos aromáticos e aminoácidos de cadeia ramificada é 1/3, no entanto, na encefalopatia esta relação altera-se para 1/1 ⁽⁶⁶⁾. Durante a doença hepática há um metabolismo insuficiente dos aminoácidos aromáticos, enquanto que o dos aminoácidos de cadeia ramificada se mantém inalterado, situação para a qual o hiperinsulinismo também contribui. Assim, aumentam as concentrações séricas de aminoácidos aromáticos e mantêm-se as de aminoácidos de cadeia ramificada. O facto de ambos competirem pelo mesmo transportador através da barreira hematoencefálica e de a glutamina estar em excesso no cérebro, leva ao aumento da passagem de aminoácidos aromáticos para o cérebro e da saída de glutamato e aspartato (neuroexcitadores cerebrais). Isto levaria à formação de falsos neurotransmissores (octopamina e feniletanolamina a partir da tirosina e fenilalanina e de serotonina a partir do triptofano) em vez de noradrenalina e dopamina. A diminuição da actividade da noradrenalina e dopamina no cérebro e o aumento da síntese de serotonina (neuroinibidor cerebral), com conseqüente aumento do influxo de triptofano para o cérebro são os responsáveis pelas manifestações da encefalopatia ^(7,8,63,66).

Uma outra hipótese é a do ácido γ -aminobutírico (GABA - o mais potente neuroinibidor cerebral). Este é produzido e armazenado no sistema nervoso. Uma substância idêntica é produzida pela *Escherichia coli* e pelo *Bacteroides fragilis* a partir de proteínas, no intestino — benzodiazepina endógena. Esta acumula-se no sistema nervoso central, devido à falência hepática e ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica pela amónia. Surgem, então, as manifestações clínicas características da encefalopatia ⁽⁶⁶⁾.

Há, ainda, outras hipóteses em estudo que incluem substâncias como os mercaptanos, os ácidos gordos de cadeia curta e média e os compostos fenólicos ^(7,66). Nenhuma das hipóteses colocadas foi até agora totalmente confirmada ⁽⁶⁶⁾.

Os factores precipitantes são os que desencadeiam directamente a encefalopatia num doente com factores predisponentes e determinantes conhecidos. O mecanismo mais importante destes factores é o aumento de substâncias nitrogenadas no intestino. Estes factores incluem hemorragia digestiva, dieta excessivamente rica em proteínas, obstipação crónica, infecções, sedativos, diuréticos, hipóxia, hipotensão, abstinência alcoólica, carência de zinco e paracenteses volumosas ⁽⁶⁶⁾.

A recuperação é geralmente total, embora em doentes cirróticos com grandes *shunts* porto-sistémicos a encefalopatia seja progressiva e irreversível.

As manifestações clínicas incluem alterações da consciência, do comportamento (irritabilidade, apatia, disfasia), da personalidade, da função intelectual, do sono e neuromusculares ⁽⁶⁶⁾.

A encefalopatia desenvolvida a partir de doença aguda caracteriza-se pela presença de edema cerebral e aumento da pressão intracraniana e diminuição do fluxo sanguíneo. A desenvolvida a partir de doença crónica não apresenta edema e a pressão e fluxo estão normais ⁽⁸⁾ .

3-ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O fígado é o órgão metabólico central e regula a homeostase dos nutrientes no organismo. O fígado possui função principalmente na síntese e metabolização dos nutrientes, nomeadamente na síntese proteica e no metabolismo dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas.

O fígado regula os produtos resultantes da digestão, absorvidos pela mucosa intestinal para a circulação portal e os produtos resultantes dos processos metabólicos endógenos. É ele que encaminha todos esses produtos para metabolização, armazenamento ou distribuição na circulação para serem utilizados por outros tecidos. A desintoxicação e excreção de produtos finais endógenos e exógenos é, também, desempenhada pelo fígado. Assim sendo, e apesar do fígado ter uma capacidade de reserva funcional e de reparação notáveis ^(4,63), quando se instala a doença hepática, esta é geralmente acompanhada de graves alterações metabólicas que frequentemente resultam em descompensação orgânica e má-nutrição ^(18,67,68).

3.1- Metabolismo do etanol

O álcool é metabolizado no fígado.

Existem 3 vias para o metabolismo do etanol no hepatócito: a via da desidrogenase alcoólica do citosol (ADH), o sistema microsómico de oxidação do etanol (MEOS) no retículo endoplasmático e a via da catalase nos peroxissomas.

A via principal é, de longe, a da ADH. O álcool é oxidado a acetaldeído e o hidrogénio resultante liga-se ao NAD, reduzindo-o a NADH. É a alteração do estado redox do hepatócito pela alteração da razão NAD/NADH que leva às múltiplas alterações metabólicas observadas no doente alcoólico.

3.2- Metabolismo glicídico na DHA

O fígado é o centro de metabolização e armazenamento da glicose. Funciona para manter a homeostase da glicose através de uma combinação de glicólise, glicogénese, glicogenólise e gliconeogénese ^(4,11,63). Estas reacções metabólicas são reguladas pelas hormonas insulina e glucagon, hormona do crescimento e por certas catecolaminas ^(11,63,67).

A glicose, uma vez dentro do hepatócito, como nas outras células do organismo, é fosforilada a glicose 6-fosfato. A molécula fosforilada é incapaz de passar novamente através da membrana celular, pelo que é usada pela mitocôndria para produzir energia — glicólise, ou é armazenada sob a forma de glicogénio — glicogénese. A glicogenólise é a degradação das moléculas de glicogénio em

moléculas de glicose 6-fosfato para produção de energia. No fígado, a glicose 6- fosfato pode sofrer desfosforilação a glicose, que fica livre para o transporte através da membrana celular do hepatócito para a corrente sanguínea para entrega ao resto do organismo ^(4,11,67). A glicose 6- fosfatase apenas existe nos hepatócitos, nas células do epitélio tubular renal e nas células do epitélio intestinal ⁽⁸⁾.

Quando as reservas hepáticas de glicogénio estão esgotadas e ocorre hipoglicemia, podem ser formadas quantidades moderadas de glicose a partir de aminoácidos e de glicerol – gliconeogénese ^(4,11,67).

No indivíduo em jejum, o fígado inicialmente mantém os níveis de glicemia através da glicogenólise ^(4,67). À medida que o jejum se torna mais prolongado, as reservas de glicogénio diminuem e há transição gradual para a gliconeogénese, em resposta a hipoinsulinemia e a hiper glucagonemia ^(4,67). Na ingestão alcoólica crónica e na doença hepática estes mecanismos estão alterados ^(4,11,39,63,67,69).

Na doença hepática em geral e na ingestão alcoólica crónica em particular, é frequente a ocorrência de intolerância à glicose, com hiperglicemia consequente ^(4,11,63,67,69).

A intolerância à glicose nestes doentes parece ser multifactorial.

Um mecanismo proposto para justificar a hiperglicemia é a resistência à acção da insulina ⁽³⁹⁾ e não a sua deficiência, uma vez que os níveis plasmáticos desta hormona estão, de modo geral, normais ou elevados. A resistência à insulina pode dever-se em parte, à diminuição da capacidade de metabolização da glicose por diminuição do parênquima hepático funcionante, e em parte, a defeitos nos receptores de insulina nos hepatócitos, incapacitando-os de receber e, portanto, armazenar a glicose.

A hipertensão portal dificulta a chegada de glicose ao fígado, sendo outro mecanismo proposto para a sua intolerância.

Os níveis séricos elevados e persistentes de insulina e glucagon existentes nestes doentes, por provável diminuição da sua depuração hepática ^(63,67) pode ser outro mecanismo implicado na hiperglicemia. Para a hiper glucagonemia contribui certamente, também, a baixa quantidade de glicogénio hepático. Os níveis elevados destas hormonas induz o fígado a aumentar a produção de glicose, através de processos de gliconeogénese ⁽⁶³⁾, agravando a hiperglicemia.

Contrariamente, a hipoglicemia também pode ocorrer na doença hepática. A hipoglicemia surge quando a capacidade funcional hepática falha de tal modo devido ao alterado estado redox, que a realização de gliconeogénese é impedida.

Assim, na doença hepática existe dificuldade de armazenamento e de utilização de glicose, levando à hiperglicemia e ao aumento da gliconeogênese, através da metabolização das proteínas musculares e do tecido adiposo ^(11,18,63,69). Contudo, na falência hepática a gliconeogênese é impedida, o que resulta em hipoglicemia ⁽⁶³⁾.

3.3- Metabolismo lipídico na DHA

O fígado é o principal local de síntese de colesterol, fosfolípidos, sais biliares, lipoproteínas e triglicerídeos.

Cerca de 80% do colesterol sintetizado no fígado é convertido em sais biliares. O restante colesterol e os fosfolípidos são utilizados pelas células para formar membranas, estruturas intracelulares e múltiplos compostos químicos importantes para a função celular. O colesterol e os fosfolípidos chegam às células, transportadas pelas lipoproteínas, a maior parte das quais sintetizadas também no fígado.

A formação de triglicerídeos dá-se tanto pela esterificação dos ácidos gordos obtidos da dieta, como pela esterificação dos ácidos gordos produzidos a partir dos hidratos de carbono e das proteínas dietéticas e excedentárias. Após síntese hepática dos triglicerídeos, estes são transportados pelas lipoproteínas ao tecido adiposo para serem armazenados.

A produção de energia a partir da gordura é outra função importantíssima do fígado. Os ácidos gordos da dieta e os mobilizados do tecido adiposo são convertidos em acetilcoenzima A através da β -oxidação nas mitocôndrias dos hepatócitos. Parte da acetilcoenzima A formada entra no ciclo do ácido cítrico para ser oxidada com produção tremenda de energia e de corpos cetônicos – cetogénese. O fígado não consegue oxidar toda a acetilcoenzima A formada, convertendo-a por condensação de 2 moléculas, em ácido acetoacético. Este ácido altamente solúvel, passa dos hepatócitos para os fluidos extracelulares, através dos quais são transportados para os outros tecidos. Por sua vez, estes tecidos convertem o ácido acetoacético em acetilcoenzima A e oxidam-na de forma usual para obtenção de energia.

O balanço entre esterificação e oxidação é controlado, assim como é controlada a síntese de ácidos gordos. No jejum, a síntese de ácidos gordos está inibida e a sua oxidação está aumentada. No período pós-prandial, a síntese e a esterificação de ácidos gordos estão aumentados, enquanto que a sua oxidação está diminuída.

Na doença hepática alcoólica a alteração do metabolismo usual dos lípidos deve-se à metabolização do etanol.

De todas as fases de DHA, é na esteatose hepática que se reflectem as alterações do metabolismo dos lípidos, no entanto, tanto a cirrose hepática como a hepatite alcoólica reflectem, também, consequências dessa alteração metabólica dos lípidos.

A causa para a esteatose hepática após ingestão alcoólica é um aumento da disponibilidade de ácidos gordos no fígado ^(3,13). As fontes de ácidos gordos são o tecido adiposo, os lípidos sintetizados pelo próprio fígado e os lípidos da dieta. A ingestão crónica de etanol leva ao aumento da síntese e diminuição da degradação de ácidos gordos no fígado. A diminuição da degradação de ácidos gordos no fígado deve-se ao aumento da razão NADH/NAD que ocorre durante o metabolismo do etanol. A síntese de ácidos gordos é estimulada pelo aumento no NADPH que é produzido por redução do NADP por cedência do H⁺ do NADH, enquanto a oxidação de ácidos gordos é reduzida pelo efeito inibitório da razão NADH/NAD no ciclo do ácido cítrico ^(3,13).

A formação de triglicédeos a partir da concentração aumentada de ácidos gordos também é auxiliada pela concentração aumentada de α -glicerofosfato como resultado de aumento no NADH induzido pelo etanol e aumento na actividade da enzima microsomal L- α -glicerofosfato aciltransferase, que cataliza o primeiro passo da formação de triglicédeos ^(3,13).

Apesar de os ácidos gordos que se acumulam durante a ingestão alcoólica crónica serem primariamente de origem endógena devido a aumento da síntese e diminuição da degradação destes, pode existir também deposição aumentada de gordura de origem alimentar resultando do consumo de dietas ricas em gordura ⁽¹³⁾.

Pode, ainda, ocorrer eventualmente diminuição da libertação de lipoproteínas no fígado após ingestão alcoólica prolongada, coincidente com o desenvolvimento de disfunção hepática, contribuindo para a deposição gorda no fígado ⁽¹³⁾.

O etanol, para além dos efeitos na deposição de gordura no fígado, em algumas circunstâncias pode levar a deposição de gordura no tecido adiposo, favorecendo a obesidade.

A relação entre a ingestão alcoólica e o peso corporal é controversa ^(67,68). A eficiência com que a energia do etanol é usada depende da quantidade de álcool consumida e da frequência da sua ingestão. A longo prazo, o álcool ingerido de forma crónica e excessiva é metabolizado predominantemente pelo sistema de oxidação microsomal dos hepatócitos, que requer concentrações elevadas de etanol e que leva a perda de energia como calor. Este aumento da resposta termogénica, adicionado ao aumento do gasto energético, pode levar a perda de peso ^(70,71). Em contraste, quando a ingestão é leve a moderada, o etanol é metabolizado primariamente pelo sistema da desidrogenase alcoólica, com menor utilização desta energia para produção de calor. Assim, a ingestão de etanol como fonte energética acima das necessidades calóricas é um factor de risco para o desenvolvimento de obesidade, uma vez que diminui a oxidação lipídica, favorecendo o armazenamento de gordura ^(70,71).

Assim, na DHA parece haver uma diminuição da oxidação hepática dos lípidos, com um conseqüente aumento da mobilização dos ácidos gordos do tecido adiposo como tentativa de produção energética. Deste modo, o efeito da falência hepática no metabolismo lipídico é o esgotamento das reservas energéticas, levando ao desgaste muscular cada vez mais grave, com intenção de obter um substrato para a produção de energia.

3.4- Metabolismo proteico

Além do metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono, o fígado também desempenha um papel no metabolismo proteico.

Por uma série de reacções de transaminação, aaminação e desaminação, o fígado permite o intercâmbio constante entre aminoácidos e substratos produtores de energia do metabolismo dos hidratos de carbono e lípidos (4,14).

O fígado possui a capacidade de desaminar os aminoácidos, permitindo que as suas cadeias carbonadas sejam usadas na síntese de glicogénio ou na produção de energia pelo ciclo do ácido cítrico, mediante a informação transmitida aos hepatócitos, dependendo das necessidades corporais. Além disso, o fígado tem também como função degradar as proteínas nos seus aminoácidos constituintes e libertá-los na circulação sanguínea de modo a que as necessidades em aminoácidos dos tecidos sejam eficazmente satisfeitas.

O fígado é o único órgão capaz de catabolizar os aminoácidos aromáticos em glutamina e cetoácidos; os aminoácidos de cadeia ramificada podem ser também metabolizados pelo músculo e rim.

Uma outra função do fígado é a síntese da maior parte das proteínas séricas (essencialmente todas excepto algumas γ -globulinas).

O fígado é, ainda, o órgão de eleição para a metabolização da amónia, removendo-a dos fluidos corporais e convertendo-a principalmente em ureia. A amónia pode ser eliminada, também, no hepatócito, através do ciclo da glutamina e do ciclo do ácido cítrico. A amónia é formada principalmente pela desaminação de aminoácidos, mas quantidades adicionais de amónia são formadas no intestino por acção bacteriana.

Um distúrbio do metabolismo hepático normal dos aminoácidos pode reflectir-se em concentrações plasmáticas de aminoácidos alteradas: os níveis de aminoácidos aromáticos, que são normalmente metabolizados pelo fígado, são elevados; e os níveis de aminoácidos de cadeia ramificada, utilizados pelo músculo esquelético, tendem a ser normais ou diminuídos (4,11,63,67,72). Os aminoácidos vão dos tecidos periféricos para a circulação sistémica e os aminoácidos que habitualmente são metabolizados no

figado, devido a uma depuração hepática diminuída, alcançam níveis elevados, enquanto que os aminoácidos de cadeia ramificada, ao serem utilizados como fonte energética pelos tecidos periféricos, apresentam baixos níveis plasmáticos ⁽¹¹⁾. A razão plasmática aminoácidos de cadeia ramificada/aminoácidos aromáticos tem sido usada como indicador de anormalidades no metabolismo proteico na doença hepática ⁽⁶³⁾.

A doença hepática tem sido considerada uma doença catabólica, associada a taxas aumentadas de degradação proteica e de balanço azotado negativo, o que explicaria o desgaste muscular nestes doentes ^(4,14,18,73).

Têm sido efectuados estudos que utilizam isótopos de aminoácidos (como a leucina e a tirosina), ou a 3-metilhistidina para estimar a degradação proteica em doentes hepáticos. O'Keefe *et al* ⁽⁷⁴⁾, usando o isótopo ¹⁴C-tirosina, encontraram degradação proteica mais elevada em doentes com falência hepática fulminante do que em cirróticos e não cirróticos. Marchesini *et al* ⁽⁷⁵⁾, usando a 3-metilhistidina urinária como marcador da degradação muscular, chegaram à conclusão que a degradação e a síntese proteica eram semelhantes em indivíduos saudáveis e em cirróticos. Descobriram ainda que a ureia urinária de 24 horas e a excreção total de azoto eram inferiores em cirróticos comparativamente aos controlos. John *et al* ⁽⁷⁶⁾, encontraram valores diminuídos de azoto da ureia urinária nos doentes hepáticos alcoólicos, quando comparados com os controlos. Schneeweiss *et al* ⁽⁶⁸⁾, encontraram oxidação proteica diminuída quer na doença hepática aguda, quer na cirrose.

Qualquer que seja a metodologia utilizada, há que ter em conta que a massa magra está diminuída na doença hepática severa, pelo que a degradação proteica por unidade de tecido metabolicamente activo está sempre aumentada ^(18,73). A atrofia muscular pode ainda resultar de síntese proteica diminuída ou baixa ingestão nutricional ⁽¹⁸⁾.

A amónia, um produto do catabolismo dos aminoácidos, é convertido a ureia pelo figado para excreção na urina ⁽⁴⁾, esta conversão está diminuída, assim como está a actividade do ciclo da glutamina e do ciclo do ácido cítrico ^(11,63). Isto leva a acumulação de amónia, geralmente com redução nos níveis sanguíneos de azoto da ureia e dos níveis de azoto da ureia urinária ^(53,63,67,76).

3.5- Metabolismo energético

Um dos factores responsáveis pela aceleração do desenvolvimento de má-nutrição no doença hepática alcoólica é o estado hipermetabólico já descrito.

O gasto energético elevado, mesmo com ingestão alimentar aparentemente adequada, pode levar a má-nutrição ^(13,14,68,76,77).

O álcool fornece 7.1 kcal/g ou 29 kJ/g ^(2,3,14,70,76,77). Contudo, apesar da densidade calórica elevada, quando os alimentos são substituídos isocaloricamente por álcool, ocorre perda de peso em voluntários ^(14,70,76,77). O estado hipermetabólico induzido pelo álcool parece dever-se à indução das enzimas microsomais que oxidam o etanol, que pode resultar em aumento do consumo hepático e do consumo total de oxigénio ^(70,77).

Têm sido realizados estudos sobre metabolismo energético, utilizando calorimetria indirecta, mas os resultados têm sido contraditórios.

Jhangiani *et al*⁽⁷⁷⁾ (1986) fizeram medição do gasto energético em alcoólicos com e sem doença hepática e encontraram gasto energético elevado nos alcoólicos crónicos sem doença hepática, mas, surpreendentemente, na doença hepática alcoólica encontraram gasto energético semelhante ao dos controlos.

Owen *et al*⁽⁷⁸⁾ (1983) fizeram determinação do gasto energético e os resultados encontrados eram semelhantes em cirróticos e em controlos saudáveis.

Shanhogue *et al*⁽⁷⁹⁾ (1987) sugeriram que o gasto energético na doença hepática severa pode ser subestimado devido a uma diminuição da massa magra corporal e um aumento dos fluidos corporais. Assim, utilizaram a excreção urinária de creatinina de 24 horas para estimar a massa magra corporal e corrigiram o gasto energético para o tecido metabolicamente activo, mostrando que os indivíduos com doença hepática severa têm um gasto energético elevado quando comparados com os controlos.

Schneeweiss *et al*⁽⁶⁸⁾ (1990), em cirróticos alcoólicos, também encontraram gasto energético elevado, mas apenas quando corrigido para a excreção urinária de creatinina, e normal quando não corrigida. Encontraram, ainda, uma relação inversa entre a severidade da doença e o gasto energético, relação esta que se tomava directa quando corrigida. Marsano *et al*⁽¹⁴⁾ (1991) obtiveram resultados semelhantes.

Addolarato *et al*⁽⁷⁰⁾ (1998) encontraram gasto energético por kg de peso corporal mais elevado em doentes alcoólicos do que em indivíduos controlo.

Há, contudo, que ter em conta que os estudos citados foram feitos em indivíduos com doença hepática estável e podem não ser aplicáveis a situações que aumentam ainda mais os gastos energéticos, tais como descompensação da doença hepática e sepsis ⁽¹⁸⁾. No entanto, os mecanismos que levam ao aumento das necessidades energéticas não estão, ainda, esclarecidas.

3.6- Metabolismo dos micronutrientes

As deficiências vitamínicas tão frequentes nos alcoólicos podem dever-se a uma combinação de ingestão alimentar reduzida, de má-absorção, do aumento das necessidades e das perdas (que serão discutidos no capítulo 4) e de alteração do metabolismo hepático. Os indivíduos alcoólicos com infiltração gorda do fígado e cirrose, devido a uma diminuição do parênquima hepático funcional, têm concentrações hepáticas reduzidas de vitaminas e assim são mais susceptíveis a deficiências vitamínicas quando ingerem dietas pobres em vitaminas ⁽¹³⁾. A diminuição do espaço de armazenamento, devido a deposição de tecido fibroso e gordura, e a degeneração celular são as principais causas de baixas concentrações de vitaminas. Outras causas para a diminuição do armazenamento das vitaminas são uma diminuição do *uptake* hepático das vitaminas ou um aumento da taxa de libertação das vitaminas pelo fígado, por mecanismos ainda não esclarecidos ⁽¹³⁾.

No que diz respeito às vitaminas hidrossolúveis, a deficiência destas vitaminas correlaciona-se com a quantidade de álcool ingerido, o que parece não acontecer com as vitaminas lipossolúveis ⁽³⁹⁾. O ácido fólico é a vitamina mais geralmente encontrada deficiente, seguida pela tiamina, riboflavina e piridoxina ⁽¹³⁾. O etanol tem efeitos no metabolismo do ácido fólico, mas o seu significado ainda não é claro. Parece haver evidências que a ingestão alcoólica pode acelerar a taxa de diminuição dos níveis séricos de ácido fólico e reduzir os níveis hepáticos de ácido fólico devido à diminuição do seu *uptake* e da sua retenção pelo fígado ^(13,39). Parece, também, haver um aumento das perdas urinárias e fecais de ácido fólico com a ingestão alcoólica ⁽³⁹⁾. Os efeitos do álcool na activação e armazenamento da tiamina no fígado são controversos ⁽³⁹⁾. A causa para a deficiência de tiamina parece ser os efeitos no álcool na absorção de tiamina por interferir nos processos de transporte activo ^(13,24,39). O etanol altera do mesmo modo a acumulação hepática de riboflavina, mas como também inibe as enzimas intestinais pode diminuir a absorção de riboflavina ^(13,24,39). Os baixos níveis de piridoxal-5'-fosfato (forma activa da piridoxina) são explicados principalmente por ingestão inadequada, mas o aumento da sua degradação e a diminuição da sua formação podem também ser importantes ⁽³⁹⁾. O acetaldeído aumenta a degradação de piridoxal-5'-fosfato por impedir a sua ligação à albumina, deixando-a susceptível de ser hidrolizada pela fosfatase alcalina da membrana ^(13,39). A doença hepática por si só reduz os níveis séricos de piridoxina, mas o mecanismo ainda é incerto ⁽¹³⁾. Os alcoólicos raramente apresentam deficiência de vitamina B12, e quando esta deficiência está presente provavelmente reflecte interferência do álcool com a absorção de vitamina B12 ^(13,17,24,39).

Quanto às vitaminas lipossolúveis, a deficiência de vitamina A, para além da baixa ingestão e da má-absorção relacionada com esteatorreia, pode ser explicada por mecanismos pouco claros, que compreendem aumento da mobilização de vitamina A do fígado

e aumento do catabolismo da vitamina A no fígado ou noutros órgãos ⁽³⁹⁾. O álcool interfere também no armazenamento hepático de vitamina D, mas a sua deficiência pode dever-se a diminuição da ingestão alimentar de vitamina D, cálcio e fósforo, a má-absorção por insuficiência pancreática e a exposição solar insuficiente ⁽³⁹⁾. Este último não parece ser um mecanismo válido para a população portuguesa. Quanto à vitamina E, a sua deficiência não é uma complicação do alcoolismo, mas pode estar presente quando existe baixa ingestão e má-absorção. As deficiências de vitamina D e K, quando presentes, podem dever-se a ingestão alimentar pobre e má-absorção associada principalmente a pancreatite crónica ⁽³⁹⁾.

Na DHA há geralmente alterações do balanço electrolítico. A hipocalcemia é comum na DHA e deve-se a ingestão alimentar pobre, a vómitos e a diarreia. Nos doentes com ascite, a administração de diuréticos e o hiperaldosteronismo podem contribuir para a hipocalcemia ⁽³⁹⁾. Nos doentes com DHA são encontrados baixos níveis séricos de zinco, bem como aumento da sua excreção urinária e baixos níveis hepáticos e dos leucócitos. Os baixos níveis séricos de zinco estão provavelmente relacionados com diminuição da síntese hepática de albumina para ligação ao zinco, assim como a ingestão alimentar pobre, má-absorção e aumento da excreção urinária ^(24,39). O baixo nível hepático pode estar relacionado, por um lado, com lesões nos hepatócitos com diminuição do armazenamento de zinco e aumento da sua libertação após necrose do hepatócito e, por outro lado, a *shunting*, por diminuição da irrigação sanguínea do fígado ⁽³⁹⁾. Quanto ao ferro, os níveis são normais no doente alcoólico se não houver hemorragia. Podem ser elevados, mas não é claro se se devem a aumento da absorção intestinal devido ao álcool ^(24,39).

As deficiências descritas de outros micronutrientes devem-se, não ao seu metabolismo alterado, mas a alterações da digestão e absorção, descritas no capítulo 4.

As alterações metabólicas induzidas pelo álcool, para além das consequências no metabolismo dos vários nutrientes como descrito neste capítulo, levam a sérias lesões celulares do fígado, com desenvolvimento da DHA, desde a fase da esteatose até à cirrose alcoólica, como anteriormente desenvolvido no capítulo 2.

4- EFEITOS DO ETANOL E DA DOENÇA HEPÁTICA NO SISTEMA GASTROINTESTINAL

A ingestão de etanol está associada a vários sintomas gastrointestinais, como a anorexia, a dispepsia, as náuseas, os vômitos e a diarreia são sintomas frequentes no doente hepático alcoólico (13,21,24).

O tracto gastrointestinal de alcoólicos é exposto a concentrações elevadas de etanol durante a ingestão alcoólica, o que parece exercer um efeito deletério na função do epitélio (24,25).

A ingestão aguda de etanol pode causar alterações estruturais e funcionais da mucosa intestinal, e tudo isto pode levar a deficiente absorção de macronutrientes e vitaminas (16,24,25,80). Estas alterações englobam lesões hemorrágicas e atrofia das vilosidades (25,80), diminuição da actividade das dissacaridases e de outras enzimas da bordadura em escova (25,81), inibição da bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, o que implica diminuição do transporte intestinal (25,82). Estes efeitos são efeitos agudos à ingestão alcoólica e são reversíveis após cessação da ingestão (16,24,25).

O consumo crónico de etanol afecta a permeabilidade intestinal (17,26,27), promove a hiperproliferação bacteriana no intestino (19,26,83), altera a motilidade intestinal (19) e altera a absorção de água e de electrólitos. Altera, ainda, a absorção de vitaminas e macronutrientes, pois inibe os mecanismos de transporte activo e reduz a actividade de várias enzimas (3,16,24). Além de causar alterações no lúmen gastrointestinal, o álcool ingerido de forma crónica pode, também, afectar o fígado e o pâncreas, contribuindo para a má-absorção e induzindo má-nutrição (3,5,13,16,18,20,21,80,84).

4.1- Efeitos na absorção

O etanol afecta a absorção de macronutrientes, vitaminas, minerais, água e electrólitos.

No que diz respeito aos lípidos, tem sido descrita má-absorção de gordura e esteatorreia após a ingestão excessiva crónica de álcool (4,13,16,17,19,24,73,83). No entanto, o etanol parece não interferir com o transporte de lípidos através da mucosa intestinal (13,24). Assim, a má-absorção de gorduras e esteatorreia parecem dever-se a uma produção insuficiente de lipase pancreática secundária a insuficiência pancreática induzida pelo etanol (3,13,16,21,24,73) e ainda a síntese ou a excreção hepática alterada dos sais biliares, o que leva à diminuição de sais biliares e lipase no lúmen intestinal com consequente alteração na formação das micelas lipídicas e deficiente digestão, interferindo na absorção dos lípidos (73,83).

Tem sido demonstrada inibição do transporte activo de aminoácidos no indivíduo com ingestão alcoólica excessiva ^(19,24). No entanto, tem sido descrito que, na presença de ingestão proteica adequada, esta inibição da absorção de aminoácidos pode não ser observada ⁽²⁴⁾. Trata-se, ainda, de uma questão por esclarecer.

Quanto à alteração da absorção de hidratos de carbono, há evidências que a administração aguda de álcool a animais inibe o transporte de glicose e outras hexoses através do intestino delgado *in vitro* e *in vivo* ^(19,24). Há estudos, também, que demonstram que a absorção de D-xilose está diminuída em alcoólicos crónicos, sugerindo má-absorção do intestino proximal ^(13,17,24).

Parece que a deficiência vitamínica nos alcoólicos crónicos é principalmente devida a uma ingestão alimentar inadequada; no entanto, a má-absorção pode também estar envolvida ⁽²⁴⁾. Qualquer vitamina absorvida pelo intestino delgado por um processo de transporte activo, ou armazenada no fígado, pode ser deficiente mesmo nos alcoólicos aparentemente bem nutridos ^(24,80). Assim as vitaminas lipossolúveis, que são absorvidas por um processo que não depende de energia, não estão geralmente deficientes. Neste caso, a má-absorção de vitaminas lipossolúveis verifica-se quando há má-absorção de lípidos secundária a pancreatite crónica, cirrose ou hiperproliferação bacteriana no delgado, secundários à ingestão de etanol ^(13,24). Quanto às vitaminas hidrossolúveis, que são absorvidas por processos de transporte activo, o ácido fólico é a vitamina mais geralmente encontrada deficiente ^(13,24,80), mas também a tiamina ^(13,24,80), a riboflavina ^(13,24), a vitamina B12 ^(13,17,24,84), o ácido nicotínico ⁽⁸⁰⁾, o ácido ascórbico ⁽²⁴⁾ e a piridoxina ⁽⁸⁰⁾, se podem encontrar deficientes. No que concerne aos minerais, há evidências que a ingestão crónica de etanol inibe a absorção duodenal de cálcio ^(24,83). No entanto, os baixos níveis séricos de cálcio podem dever-se também a alteração da homeostase da vitamina D, aos efeitos directos do álcool no esqueleto e às perdas urinárias aumentadas de cálcio e magnésio ⁽²⁴⁾. A absorção de magnésio não parece ser afectada pela ingestão alcoólica.

A deficiência de magnésio deve-se mais a uma ingestão alimentar pobre, às perdas urinárias aumentadas, e à perda intestinal por vômitos ou diarreia. Como o magnésio necessita da 1,25-dihidroxitamina D para ser absorvido, a deficiência desta vitamina pode levar a redução na absorção de magnésio ⁽²⁴⁾.

Não há estudos acerca dos efeitos do etanol na absorção de zinco; no entanto, a deficiência de zinco é regularmente encontrada na DHA ^(16,24). Há evidências que a deficiência de zinco possa dever-se, principalmente, a uma excreção de zinco anormalmente elevada e a uma baixa ingestão. Pode, ainda, dever-se a alteração das características das proteínas plasmáticas, nomeadamente da albumina, resultando em menor afinidade para o zinco ⁽²⁴⁾.

Têm sido encontrados valores séricos de cobre elevados na DHA ^(16,24), mas o efeito do etanol na absorção deste mineral ainda não foi estudado.

A absorção de ferro parece estar aumentada nos alcoólicos, no entanto é uma questão ainda por esclarecer. São comuns as reservas de ferro aumentadas nos alcoólicos ⁽²⁴⁾.

Nos alcoólicos a absorção intestinal de água, de sódio e de cloro foi encontrada diminuída ^(24,60).

4.2- Efeitos na morfologia intestinal

A ingestão aguda de etanol pode causar alterações morfológicas no intestino delgado ^(16,24,25,60). Estas alterações englobam lesões hemorrágicas com perda do epitélio das vilosidades ^(24,25,60) e infiltração de células inflamatórias na *lamina propria*, que desaparecem poucas horas após a cessação da ingestão alcoólica ^(24,25).

Quanto aos efeitos da ingestão crônica de etanol na morfologia do intestino delgado, é ainda controverso ^(16,24). Anormalidades histológicas da mucosa do delgado têm sido observadas em alcoólicos com deficiência de folato, que eram corrigidas após suplementação com folato ^(16,24,25). Foi proposto, então, que a má-absorção e as alterações da mucosa do intestino delgado pudessem ser resultado de deficiência de folato e de alteração da nutrição luminal e não do efeito enterotóxico do etanol ⁽¹⁶⁾. Contudo, têm sido observadas alterações da mucosa do delgado, por métodos morfométricos, em alcoólicos bem nutridos, e em animais com um fornecimento adequado de calorias, o que suporta o efeito enterotóxico do etanol ^(16,24,84). Persson *et al* ⁽¹⁶⁾, em 1990, fizeram um estudo acerca dos efeitos da ingestão crônica de etanol sobre a mucosa do intestino delgado. Demonstraram que o consumo alcoólico crônico, na ausência de folato ou outras deficiências nutricionais, leva a atrofia subtotal das vilosidades intestinais, que revertia após abstinência. Esta atrofia das vilosidades pode dever-se à perda de células das vilosidades por processos naturais bem como à redução do *turnover* dos enterócitos, provavelmente por inibição mitótica ^(16,24,25). Bode *et al* ⁽⁸⁵⁾, em 1982, observaram também uma redução ligeira do número e área de superfície das vilosidades após ingestão crônica de etanol, avaliada por medidas morfométricas. Sjolund *et al* ⁽²⁵⁾, em 1989, encontraram num doente uma combinação de atrofia das vilosidades e insuficiência pancreática. A regressão da enteropatia e da insuficiência pancreática deu-se após cessação da ingestão alcoólica.

Dado o papel das vilosidades intestinais na absorção, a atrofia induzida pelo álcool, seja pelo seu efeito enterotóxico directo, ou indirectamente como resultado de deficiências nutricionais, leva a alterações na absorção intestinal de nutrientes, por redução da área absorptiva.

4.3- Efeitos na motilidade intestinal

A motilidade intestinal, função do músculo liso do intestino, é controlada principalmente pelos nervos intrínsecos e extrínsecos do tracto gastrointestinal e, em menor grau, pelas hormonas gastrointestinais.

Os alcoólicos frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais tais como dor abdominal periumbilical ou dor epigástrica pós-prandial, regurgitação, diarreia, náuseas e vômitos. A alteração da motilidade gastrointestinal está implicada na génese destes sintomas ^(24,86,87).

A má-nutrição ocorre nos doentes com dismotilidade severa do intestino delgado como resultado de ingestão alimentar inadequada e de vômitos. A dor pós-prandial e a regurgitação podem limitar a ingestão oral. Os doentes podem ter perda de peso severa e anemia devido a deficiência de ferro, folato e vitamina B12. A diarreia pode ocorrer devido a hiperproliferação bacteriana e a conseqüente má-absorção. A dismotilidade intestinal pode estar envolvida na patogénese da hiperproliferação bacteriana no delgado ^(89,89).

Os estudos efectuados reúnem consenso. O tempo de trânsito orocecal (TTOC) em alcoólicos está geralmente prolongado.

Papa *et al* ⁽⁸⁶⁾, em 1998, estudaram o TTOC utilizando o teste respiratório de H₂ da lactulose, e demonstraram que os consumidores excessivos crónicos de álcool têm um TTOC prolongado.

Wegener *et al* ⁽⁹⁰⁾, em 1991, tinham, também, já demonstrado prolongamento do tempo de trânsito do delgado em doentes com cirrose alcoólica. Do mesmo modo, Bode *et al* ⁽⁹¹⁾, em 1993, e Addolarato *et al* ⁽⁹²⁾, em 1997, reportaram resultados semelhantes.

Inúmeras hipóteses têm sido consideradas para explicar as alterações na motilidade gastrointestinal, nomeadamente efeito tóxico do etanol sobre as proteínas contrácteis da camada de músculo liso do intestino delgado, com inibição da sua síntese e aumento da sua perda ^(24,86,89,92), disfunção do sistema autónomo ^(86,89,92), níveis plasmáticos elevados de glucagon, libertação de endotoxinas, ou todos eles ⁽⁸⁹⁾.

4.4- Efeitos sobre a flora bacteriana

O intestino delgado é virtualmente estéril.

Uma variedade de mecanismos funciona no sentido de controlar e limitar a população bacteriana do intestino delgado. O mecanismo mais importante parece ser o peristaltismo intestinal normal, que possibilita a eliminação dos microorganismos em excesso no intestino delgado. Outros factores que controlam o desenvolvimento de flora bacteriana no intestino delgado incluem a secreção ácida gástrica, a inibição do crescimento bacteriano pela bile, o pH do lúmen e as interacções metabólicas entre as bactérias ⁽⁸³⁾.

O consumo excessivo e crónico de bebidas alcoólicas causa alterações quantitativas e qualitativas na flora microbiana do intestino delgado. O intestino delgado é colonizado por microorganismos em número excessivo, prevalecendo determinadas estirpes bacterianas em detrimento de outras menos deletérias. O mecanismo que causa estas alterações não está, ainda, esclarecido.

O desenvolvimento anormal de bactérias no intestino delgado de indivíduos alcoólicos pode ter um significado muito importante, devido à capacidade de oxidação do etanol por parte dessas bactérias entéricas, o que pode levar à formação de produtos hepatotóxicos, como é o caso do acetaldeído. Assim, parece possível que a hiperproliferação bacteriana possa agravar a hepatotoxicidade directa do etanol devido ao seu impacto na produção de acetaldeído ^(24,88,93).

As manifestações clínicas da hiperproliferação bacteriana no delgado incluem anemia, má-absorção, perda de peso, deficiências vitamínicas e esteatorreia.

A esteatorreia está associada a má-absorção de vitaminas lipossolúveis, o que resulta na sua deficiência. Normalmente, os sais biliares funcionam como detergentes para incorporar os lípidos da dieta em micelas, o que permite a sua digestão pelas lipases pancreáticas. A formação de micelas ocorre apenas na presença de uma concentração adequada de sais biliares conjugados. Na hiperproliferação bacteriana, as bactérias do delgado proximal, particularmente as anaeróbias, desconjugam os sais biliares para formar ácidos biliares livres. Esta desconjugação dos sais biliares pode interferir com a absorção normal de lípidos de duas formas: a concentração de ácidos biliares livres pode atingir níveis tóxicos para as células da mucosa intestinal e a concentração de sais biliares conjugados pode descer abaixo de uma concentração essencial para uma formação de micelas eficiente ⁽⁸³⁾.

Esta alteração do metabolismo dos sais biliares pode ser uma explicação importante para a esteatorreia. No entanto, outros factores podem também contribuir. Um deles podem ser as lesões morfológicas e funcionais da mucosa do intestino delgado na hiperproliferação bacteriana ^(19,83). A patogénese destas lesões da mucosa não está bem esclarecida, pode ser devida aos ácidos

biliares livres, como referido, mas também a enzimas produzidas pelas bactérias⁽⁸³⁾. As lesões da mucosa podem levar a uma série de anormalidades bioquímicas e funcionais, com repercussão na absorção de outros nutrientes.

A diminuição da actividade enzimática das enzimas da bordadura em escova (maioritariamente dissacaridases) é uma das consequências das lesões da mucosa secundárias à hiperproliferação bacteriana no delgado, levando à deficiente absorção de alguns açúcares, por deficiente digestão dos dissacarídeos.

Outra consequência das lesões da mucosa do intestino delgado devido à hiperproliferação bacteriana, engloba a diminuição das enzimas intracelulares e as alterações do transporte de açúcares e aminoácidos através da mucosa intestinal, reflectindo-se na sua absorção.

A absorção de proteínas, nesta alteração intestinal, pode-se dever, ainda, à degradação pela flora bacteriana anormal das proteínas ingeridas.

A deficiência de vitamina B12, comumente encontrada em doentes com hiperproliferação bacteriana é consequência da sua má-absorção. A má-absorção de vitamina B12 não está relacionada com o metabolismo alterado dos sais biliares, mas parece ser devida ao *uptake* de vitamina B12 pelas bactérias⁽⁸³⁾. Na verdade, na hiperproliferação bacteriana, o factor intrínseco necessário para a absorção de vitamina B12 não está alterado e os receptores ileais e a função absorptiva ileal estão, também, normais. As bactérias anaeróbias intraluminais competem com a mesma afinidade do factor intrínseco pela vitamina B12 disponível no lúmen intestinal e tornam-na indisponível para ser absorvida pela mucosa.

Existem variados estudos que documentam uma frequência aumentada de hiperproliferação bacteriana no delgado em doentes com ingestão crónica excessiva de etanol. A título de exemplo, Bode *et al*⁽¹⁹⁾, em 1984, num estudo acerca da microflora jejunal em doentes com abuso crónico de álcool, encontraram hiperproliferação bacteriana no delgado em 48.1% dos alcoólicos, comparativamente a 7.6% dos controlos. Concluíram pondo a hipótese da hiperproliferação bacteriana poder contribuir para as alterações funcionais e/ou morfológicas do intestino delgado encontradas geralmente em doentes com ingestão crónica de etanol. Lembcke *et al*⁽⁹⁴⁾, em 1985, por sua vez, usando o teste respiratório da ¹⁴C-colilglicina, encontraram uma incidência de 40% de hiperproliferação bacteriana no delgado de doentes com pancreatite crónica, a maior parte dos quais eram alcoólicos. Mais recentemente, Morencos *et al*⁽⁸⁸⁾, em 1996, num estudo com cirróticos alcoólicos, encontraram também hiperproliferação bacteriana no delgado de 30.3% da população estudada.

4.5- Efeitos na permeabilidade intestinal

A mucosa intestinal funciona como uma barreira principalmente à entrada de agentes nocivos para a circulação sistémica, mas também à saída de substâncias da corrente sanguínea para o lúmen intestinal.

A deterioração da barreira da mucosa intestinal - permeabilidade intestinal aumentada - pode levar a enteropatia com perda de proteínas e outras substâncias da corrente sanguínea para o lúmen intestinal e a passagem de substâncias antigénicas, em circunstâncias normais e saudáveis não absorvidas, para a circulação sistémica, o que pode levar a reacções imunes patológicas ou resultar em lesões adicionais ao tecido gastrointestinal e extraintestinal (17,24,27). Foi posta a hipótese de este mecanismo poder levar a lesões hepáticas, tão comum nos alcoólicos (17,24,27).

É aceite que a ingestão alcoólica aguda está relacionada com um aumento da permeabilidade intestinal (24,27,95). O mecanismo proposto responsável por este aumento da permeabilidade intestinal é a desestabilização das *tight junctions* intercelulares dos enterócitos pelo álcool, facilitando uma via extracelular para a passagem de macromoléculas (24).

Quanto aos efeitos da ingestão crónica de etanol na permeabilidade intestinal parece haver ainda controvérsia.

Robinson *et al* (96), em 1981, chegaram à conclusão que o etanol aumenta a permeabilidade do tracto gastrointestinal, quer em alcoólicos crónicos, quer em indivíduos não alcoólicos com ingestão aguda de etanol.

Bjarnason *et al* (17), em 1984, encontraram aumento da permeabilidade intestinal em indivíduos com abuso crónico de álcool sem cirrose hepática. Os mesmos autores, em 1985, em ratos, demonstraram aumento da permeabilidade intestinal para macromoléculas após ingestão alcoólica crónica (97).

Por seu lado, Keshavarzian e colaboradores (27), em 1999, encontraram aumento da permeabilidade em alcoólicos com doença hepática. No entanto, em alcoólicos sem doença hepática, a permeabilidade intestinal era normal. O mecanismo provável indutor do aumento da permeabilidade intestinal nos alcoólicos com doença hepática seria o edema da parede intestinal secundária a hipertensão portal ou a hipoalbuminemia.

Ao contrário dos estudos referidos, Bac *et al* (26), em 1993, não conseguiram demonstrar aumento da permeabilidade intestinal em indivíduos com cirrose hepática, nem enteropatia com perda de proteínas nessa população. No entanto, não há dados acerca da etiologia da doença hepática dos doentes envolvidos no estudo, podendo nada ter a ver com a ingestão alcoólica.

Outro mecanismo possível para o aumento da permeabilidade intestinal na DHA pode ser a má-nutrição ⁽⁴⁾. Welsh *et al* ⁽⁹⁸⁾, em 1998, encontraram aumento da permeabilidade intestinal em indivíduos hospitalizados com má-nutrição. Não há referência às patologias que motivaram o internamento destes doentes. O aumento da permeabilidade intestinal naquela população não parecia estar relacionada com alteração da morfologia intestinal, dado não haver evidência de atrofia da mucosa ou das vilosidades.

Assim, dado a elevada prevalência de má-nutrição na DHA, há probabilidade aumentada de alteração da permeabilidade intestinal, pela associação da doença hepática com a ingestão alcoólica crónica e má-nutrição e conseqüentemente, de enteropatia com perda de proteínas e agravamento da má-nutrição.

4.6- Efeitos na actividade enzimática intestinal

O abuso crónico de etanol produz alterações directas na absorção de nutrientes e vitaminas, por inibir os mecanismos de transporte activo e reduzir a actividade enzimática da mucosa ^(16,24,25).

O álcool interfere com os mecanismos de transporte activo da mucosa intestinal, pela inibição da actividade da Na⁺,K⁺-ATPase da bordadura em escova e da membrana basolateral ^(24,25). Esta enzima é importante na manutenção do equilíbrio iónico das células intestinais, estando envolvida nos mecanismos de transporte activo de glicose e de aminoácidos, bem como de vitaminas hidrossolúveis, através da membrana, pelo que a sua inibição pelo álcool pode diminuir a absorção de aminoácidos, glicose, xilose, tiamina, ácido fólico e vitamina B12 ^(24,25).

A actividade da adenilciclase intestinal é aumentada pelo etanol, com uma maior geração de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), o que pode levar ao aumento da secreção intestinal de água e sódio ⁽²⁴⁾, condicionando o aparecimento de diarreia. Por outro lado, a guanilciclase é inibida pelo etanol, o que pode reduzir o *uptake* de sódio, pela alteração da formação de guaniosina monofosfato cíclico (GMPc) ⁽²⁴⁾, agravando ainda mais, possivelmente, a diarreia.

Também as dissacaridasas são afectadas pelo etanol ^(24,25). Tem sido encontrada diminuição das dissacaridasas (lactase, sucrase, maltase e trealase) após administração crónica de etanol ^(2,99). A intolerância à lactose com diarreia, observada nos alcoólicos após um período de ingestão alcoólica severa, pode ser devida à diminuição da actividade da lactase ^(3,24,87). A actividade das dissacaridasas é normalizada duas semanas após a cessação da ingestão de álcool ⁽²⁴⁾. As alterações das dissacaridasas podem ter a ver com a hiperproliferação bacteriana já falada em adição aos efeitos directos da ingestão do etanol.

4.7- Efeitos sobre o pâncreas

Os doentes com DHA podem desenvolver pancreatite secundária à ingestão de álcool, com consequente insuficiência pancreática (2,3,5,9,12,16,21,25,80,83,84,100-102).

Os mecanismos pelos quais o álcool leva ao início de um processo inflamatório no pâncreas ainda não estão bem compreendidos. O álcool parece produzir pancreatite por interferir com o transporte intracelular e com a descarga das enzimas digestivas, o que pode levar ao início de autodigestão. Também tem sido postulado que, na pancreatite induzida pelo álcool, o defeito primário poderá ser uma precipitação de proteínas nos ductos com consequente obstrução, o que pode levar a dilatação dos ductos, atrofia das células acinares e fibrose (84,101).

Dado apenas uma pequena parte dos alcoólicos desenvolver pancreatite, tem sido sugerido que pode haver uma predisposição genética para o seu desenvolvimento (101).

A insuficiência pancreática secundária a pancreatite provoca, também, alterações na digestão e absorção (2,10,16,21,25,100,103,104).

Diarreia e esteatorreia ocorrem quando a função exócrina das enzimas pancreáticas é insuficiente para manter a digestão e a absorção normais. A esteatorreia, com má-absorção de ácidos gordos essenciais, vitaminas lipossolúveis e cálcio (16,25,103,104) pode dever-se a uma produção insuficiente de lipase pancreática (16). A má-absorção de vitamina B12 ocorre em cerca de 40% dos indivíduos com pancreatite crónica secundária ao álcool (84).

Stemby *et al* (103), em 1996, estudaram os efeitos *in vitro* do etanol na actividade lipolítica gástrica e pancreática. Foi encontrada redução da actividade lipolítica gástrica e pancreática, de uma forma dependente da dose.

Adicionada à redução da secreção das enzimas pancreáticas, também há diminuição da secreção de bicarbonato em doentes com pancreatite crónica severa. O pH duodenal pode descer a 4 ou valores inferiores, o que reduz a digestão lipídica por inactivar as enzimas pancreáticas e precipitar os sais biliares (16,103,104).

4.8- Efeitos sobre a ingestão alimentar

A ingestão alimentar inadequada é um factor importante na má-nutrição na DHA (12,15,105,106).

O fígado parece ter um papel importante no controlo metabólico da ingestão alimentar. De facto, a sinalização metabólica enviada pelo fígado através dos nervos hepáticos aferentes para o tronco cerebral parece depender da quantidade e qualidade de

nutrientes que chegam aos hepatócitos, assim como do seu grau de oxidação. É a informação que chega ao tronco cerebral que, por sua vez, vai condicionar o aporte alimentar ^(6,107-109).

Assim, se existem alterações patofisiológicas que levam a alteração da função dos hepatócitos, nomeadamente da oxidação de substratos, a sinalização metabólica enviada pelo fígado ao cérebro poderá ser anormal com consequências anormais na ingestão qualitativa e quantitativa de nutrientes.

Richardson *et al* ⁽⁶⁾, em 1999, estudaram a influência da cirrose hepática na ingestão alimentar e verificaram que todos os indivíduos com cirrose hepatocelular da população estudada apresentavam ingestão proteica e de hidratos de carbono, bem como ingestão calórica total, inferiores aos controlos. Pode pôr-se a hipótese dos defeitos metabólicos encontrados neste estudo, juntamente com a intolerância à glicose e resistência à insulina com hiperinsulinemia, que parece inibir a ingestão alimentar por estimular os efeitos de saciedade da colecistoquinina e pela sua acção directa no cérebro ⁽¹⁰⁹⁾, possam contribuir para a redução espontânea do consumo de macronutrientes.

Também os sintomas gastrointestinais, frequentemente associados à DHA, estão certamente implicados na diminuição da ingestão alimentar. A esofagite secundária ao álcool pode causar desconforto epigástrico pós-prandial e a dor abdominal por gastrite pode levar à anorexia, com ingestão alimentar diminuída ^(8,21,80,110,111).

As alterações no paladar e na saciedade, bem documentadas na DHA, também contribuem para a redução da ingestão alimentar ^(5,8,18).

Levine *et al* ⁽¹⁰⁵⁾, em 1996, estudaram a ingestão alimentar em doentes hospitalizados com doença hepática crónica. Havia diferenças significativas na ingestão de energia, proteínas e hidratos de carbono nos indivíduos com DHA comparativamente aos indivíduos com doença hepática de etiologia não alcoólica. Por seu lado, McCullough *et al* ⁽¹¹¹⁾, em 1997, encontraram baixo aporte alimentar em indivíduos com cirrose hepática, tanto de etiologia alcoólica como de etiologia não alcoólica.

Glória *et al* ⁽¹⁰⁶⁾, em 1997, estudaram a ingestão alimentar e o consumo de álcool em alcoólicos crónicos. Verificaram que 18.5% dos alcoólicos tinham uma ingestão calórica pobre. Quando se retiravam as calorias do álcool a percentagem aumentava para 62.9%. Foi encontrada ingestão proteica e de vitaminas abaixo das necessidades. Níveis anormalmente baixos de folato foram encontrados em 55.5% dos doentes.

Também Nielsen *et al*⁽¹¹²⁾, em 1993, em indivíduos com cirrose hepática alcoólica, encontraram ingestão de tiamina, ácido fólico, vitamina D, vitamina E, magnésio e zinco abaixo das necessidades. Sarin *et al*⁽¹¹³⁾ (1997) e Morgan *et al*⁽⁵⁾ (1980) obtiveram resultados semelhantes aos referidos.

A tendência para a diminuição do aporte alimentar *per os* pode ser agravada pela falta de palatibilidade da dieta e da necessidade de recorrer à nutrição artificial, devido às complicações da doença hepática, que impõem restrições de sódio, hídrica e proteica por ascite, edemas dos membros inferiores e encefalopatia hepática^(8,10,73).

As bebidas alcoólicas são praticamente desprovidas de nutrientes, vitaminas e minerais, constituindo uma fonte de calorias “vazias”, pelo que o aumento do seu consumo se traduz em diminuição da qualidade nutricional da dieta pela redução da ingestão de outras fontes, nomeadamente a proteica^(2,13,15,22,106).

Outros factores além do álcool podem afectar também a ingestão alimentar em indivíduos com DHA, nomeadamente factores económicos, alteração dos horários das refeições, bem como desorganização da vida social e familiar^(2,13,15).

5- AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DO DOENTE HEPÁTICO

A avaliação nutricional tem como objectivo a identificação do tipo e grau de má-nutrição, de forma a permitir um tratamento posterior mais adequado ⁽¹¹⁴⁾.

A avaliação do estado nutricional no doente hepático é difícil, e isto deve-se ao facto de muitos dos sinais clínicos e marcadores nutricionais serem afectados pela doença hepática, sendo difícil determinar se uma anormalidade é resultado de má-nutrição ou de insuficiência hepática ^(7,8,73).

A composição corporal pode ser avaliada pela medição do potássio corporal total, análise da activação de neutrões, densitometria, bioimpedância ou antropometria.

A medição do potássio corporal total é feito através da medição do potássio-40 (⁴⁰K) num contador de corpo inteiro. O ⁴⁰K, facilmente medido com equipamento adequado, existe naturalmente no corpo humano, numa proporção conhecida e constante relativamente ao potássio corporal total. Como o potássio intracelular está em condições estáveis, o potássio corporal total também pode ser usado para avaliar o volume de fluido intracelular e a massa celular do organismo. É uma medição relativamente precisa de avaliação da composição corporal; no entanto, tem aplicação clínica limitada devido ao seu custo, disponibilidade limitada e problemas relativos à tolerância dos doentes ^(69,115). O potássio corporal como método não invasivo para estimar a massa celular corporal é uma ferramenta credível, mas ainda não foi validado em doentes cirróticos ⁽⁶⁹⁾.

A análise da activação de neutrões quantifica na totalidade o azoto, o potássio, o fósforo, o carbono e a gordura corporais e a quantidade de água intracelular após exposição do indivíduo a radiação ^(73,115). Pode ser importante para perceber as alterações na composição corporal na doença hepática, como refere Muñoz no estudo realizado em 1991 ⁽⁷³⁾.

A densitometria utiliza raios X, que geram duas distribuições energéticas, permitindo a separação do peso corporal em 3 compartimentos: gordura, tecido não ósseo sem gordura e minerais ósseos ⁽¹⁰⁰⁾, pelo que poderá ser importante na avaliação dos doentes hepáticos, no entanto, não foi encontrada qualquer referência ao seu uso nestes doentes.

Estes métodos não são usados na rotina clínica, uma vez que os resultados obtidos não compensam a morosidade, o custo, a necessidade de equipamento sofisticado e de pessoal especializado; e o facto das técnicas serem invasivas. Assim, estes métodos são reservados quase exclusivamente para investigação ⁽¹¹⁵⁾.

No que concerne à bioimpedância, o método bicompartimental, que avalia a massa intracelular e a massa extracelular, é insensível a algumas mudanças na composição corporal, como no caso de ascite e edemas ^(69,115); mas o método tricompartimental

que avalia separadamente gordura, massa intracelular corporal e massa extracelular corporal, já não é falseado na presença de acumulação de fluidos, tomando-se mais fiável na doença hepática ^(69,115). Contudo, comparativamente às medidas antropométricas, a bioimpedância não nos fornece estimativas de composição corporal significativamente mais precisas e requer equipamento mais dispendioso ⁽¹¹⁶⁾, não mostrando interesse para avaliação nutricional de rotina.

No que diz respeito à antropometria, as medidas do peso e as medidas antropométricas do braço (circunferência do braço – CB - e prega cutânea tricipital - PCT) são geralmente usadas para estimar a composição corporal. O peso não é um indicador fiável da composição corporal na doença hepática descompensada, devido à presença frequente de ascite e edemas, o que pode encobrir qualquer alteração de peso resultante de perdas de gordura e/ou de músculo ^(8,12,73,114). As medidas antropométricas do braço são o que melhor estima as reservas de gordura e massa muscular nestes doentes, uma vez que é pouco afectada pela presença de edemas, que tendem a acumular-se nas extremidades inferiores ^(12,69,73,100,114). A PCT é o local mais preditivo para avaliar os depósitos de massa gorda, e a CMB, calculada a partir da circunferência do braço (CB), reflecte as reservas de massa muscular ⁽¹¹⁴⁾. Thuluvath *et al* ⁽¹⁰⁰⁾, em 1994, fizeram avaliação nutricional de 132 doentes hepáticos alcoólicos e não alcoólicos usando medidas antropométricas e chegaram à conclusão que as medidas antropométricas do braço é um indicador fiável do estado nutricional naquela população. As medidas antropométricas, como avaliação da composição corporal, são relativamente rápidas, não invasivas e requerem um mínimo de equipamento quando comparadas com as outras técnicas enumeradas, contudo há que levar em linha de conta as limitações gerais das medidas antropométricas.

Grande parte das proteínas corporais encontram-se no *pool*/proteico visceral (proteínas viscerais) e no músculo esquelético (proteínas somáticas). As proteínas viscerais são constituídas pelas proteínas séricas, dos eritrócitos, dos granulócitos, dos linfócitos, bem como de órgãos como o fígado, os rins, o pâncreas e o coração. As proteínas somáticas juntamente com as proteínas viscerais constituem as proteínas metabolicamente disponíveis, ou seja, a massa celular corporal.

A avaliação do estado proteico visceral é feita através da medição das concentrações séricas das proteínas albumina, pré-albumina ou transtirretina, transferrina, proteína ligada ao retinol (RBP) e somatomedina C.

O nível sérico de albumina é função da sua taxa de síntese, do seu volume de distribuição e da sua taxa de catabolismo.

A albuminemia está frequentemente diminuída na doença hepática. Nesta situação, a hipoalbuminemia deve-se, para além de uma provável ingestão proteica inadequada e de catabolismo aumentado, ao aumento do seu volume de distribuição (na presença de ascite e edemas) e à diminuição da sua síntese por reduzida capacidade funcional hepática. Na hepatite e na cirrose hepática há,

ainda, a possibilidade de existirem anticorpos anti-albumina e sabe-se, também, que o etanol possui efeitos directos sobre a síntese de albumina, diminuindo-a ⁽¹¹⁷⁾. Assim, a albumina sérica não é um indicador sensível de má-nutrição na doença hepática ^(8,12,73,114).

A pré-albumina, a transferrina, a somatomedina C e a RBP são sintetizadas pelos hepatócitos tal como a albumina, possuindo as mesmas limitações desta, pelo que podem estar diminuídos na doença hepática por motivos que não a má-nutrição ^(8,69,73,114). O nível sérico de RBP pode ainda estar diminuído na doença hepática por esta interferir com o seu armazenamento ^(8,69,73,114). A combinação de doença hepática e má-nutrição é a causa provável das anormalidades das proteínas circulantes, mas não é possível quantificar a contribuição de cada factor ^(7,8,12,69,73,100,114).

A avaliação do estado proteico somático é feita pela medição da excreção urinária de creatinina ou da 3-metilhistidina ^(73,100,114,118). O índice creatinina-estatura é obtido através do valor da excreção urinária de creatinina dividido pela altura do indivíduo, que é usada quando a medição do peso é imprecisa (ex. por edemas ou ascite), como acontece na doença hepática. O valor da excreção urinária de creatinina, como estimativa do músculo esquelético na doença hepática, tem sido questionado pelo facto da creatina ser sintetizada pelo fígado. Em indivíduos saudáveis, o passo limitante da síntese da creatina (a síntese do ácido guanidinoacético a partir da glicina e da arginina) está localizado no rim. Pode pôr-se a hipótese do passo seguinte da síntese da creatina, que está localizado no fígado (a transmetilação da *S*-adenosilmetionina a guanidinoacetato) ser o passo limitante na doença hepática, levando a subestimar a creatinina excretada e, conseqüentemente, a massa muscular. A 3-metilhistidina é um aminoácido resultante do catabolismo das proteínas musculares actina e miosina, que não é reutilizada para síntese de novas proteínas, pelo que é excretada na urina. A sua validade depende de um *output* de urina adequado, da função renal normal, da ingestão proteica, da ausência de infecção e da função hepática normal (pois nem toda a 3-metilhistidina provém do músculo esquelético, também provém do músculo liso, o que inclui o fígado), pelo que não reflecte adequadamente o estado proteico somático na doença hepática ^(115,119).

O balanço azotado, o azoto da ureia sanguínea, o azoto α -amino sérico e os aminoácidos plasmáticos também são marcadores tradicionais do estado proteico. Contudo, a alteração da síntese de ureia e a acumulação intra e extracelular de amónia nos doentes hepáticos pode resultar em balanço azotado negativo ⁽⁷³⁾. E está bem esclarecido que os níveis de aminoácidos podem estar alterados na presença de doença hepática ^(72,120). Estas alterações traduzem-se em diminuição dos níveis plasmáticos de aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina e valina) e aumento dos aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptofano e tirosina) ⁽¹²⁰⁾. A patogénese destas alterações nos níveis plasmáticos de aminoácidos permanece por esclarecer ⁽¹²⁰⁾. O piridoxal-5'-

fosfato, a forma biologicamente activa da piridoxina (vitamina B6), é uma coenzima em vários passos do metabolismo dos aminoácidos e é importante na absorção intestinal de alguns aminoácidos. A deficiência de piridoxina é comum em alcoólicos e pode explicar algumas das anormalidades dos níveis de aminoácidos plasmáticos ⁽⁷²⁾. Por tudo isto, estas medidas não são consideradas fidedignas na avaliação nutricional do doente hepático.

As deficiências vitamínicas são também usadas para avaliar o estado nutricional. No entanto, a presença de doença hepática tem implicações importantes na avaliação das reservas vitamínicas do organismo, dado o fígado exercer um papel central no metabolismo das vitaminas ^(73,100).

A síntese diminuída de RBP na doença hepática pode dever-se a baixos níveis séricos de vitamina A, mesmo na ausência de deficiência desta vitamina ⁽¹²¹⁾. A vitamina A pode estar deficiente na doença hepática como consequência de esteatorreia e deficiência de sais biliares ^(8,73). Na DHA podem também ocorrer níveis séricos de vitamina A normais com reservas hepáticas baixas ⁽¹¹⁹⁾. O mecanismo que leva a reservas hepáticas baixas de vitamina A na DHA não é claro. Parece ter a ver com um aumento da degradação de vitamina A no fígado após consumo alcoólico crónico, ou com um aumento da metabolização de vitamina A no fígado ou ambos ⁽¹¹⁹⁾.

Os baixos níveis séricos das vitaminas D, E e K também reflectem má-absorção destas vitaminas na doença hepática por deficiência de sais biliares e esteatorreia e, no caso da vitamina E, diminuição da sua síntese hepática ^(8,73).

O tempo de protrombina é usado para avaliar o estado da vitamina K, mas uma síntese hepática diminuída de factores da coagulação pode prolongar o tempo de protrombina sem existir, no entanto, deficiência de vitamina K, pelo que o uso do tempo de protrombina como parâmetro de avaliação nutricional é também limitado ^(8,73).

Quanto às vitaminas hidrossolúveis, a deficiência de vitamina B1 na DHA parece dever-se a diminuição da sua absorção, mas também a perturbações no seu armazenamento e a aumento do seu catabolismo ⁽⁷³⁾.

De igual forma, baixos níveis séricos de vitamina B2, B6, B12 e folato podem não reflectir reservas diminuídas do organismo nestas vitaminas, uma vez que o metabolismo hepático está alterado. A vitamina B2 e a vitamina B12 podem ainda estar diminuídas por má-absorção. Contudo, podem existir níveis séricos de vitamina B12 falsamente elevados nos doentes com doença hepática aguda, o que provavelmente reflecte a libertação desta vitamina devido a necrose hepatocelular generalizada ⁽⁷³⁾. A hipoalbuminemia devida a disfunção hepática pode resultar em níveis séricos de folato baixos mesmo com níveis de folato normais ⁽⁷³⁾.

A avaliação do estado imunológico, através dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e da contagem de linfócitos totais, é considerado um indicador de má-nutrição ^(69,73,100). A má-nutrição correlaciona-se com alterações na resposta imune medida por testes de hipersensibilidade cutânea. Uma contagem de linfócitos totais inferior a 1000/ μ L é indicadora de função imune alterada e está associada com diminuição da reactividade cutânea ⁽¹¹⁴⁾. Contudo, há a considerar que os linfócitos, as imunoglobulinas séricas e os níveis de complemento podem estar diminuídos por vários factores não nutricionais, incluindo a presença de doença hepática ^(73,122). Infecção, hiperesplenismo, uso de medicamentos imunossupressores e abuso de álcool podem acompanhar a doença hepática e deprimir ainda mais o sistema imune ^(8,73,100). A deficiência de ácido fólico e de piridoxina parece ter a ver com essa diminuição da função imunológica na DHA ⁽¹³⁾, uma vez que o álcool interfere com o metabolismo daquelas vitaminas. A linfopenia e a anergia cutânea na doença hepática parece ter a ver com factores inibitórios plasmáticos, que diminuem a produção de células do sistema imune ⁽¹²³⁾.

A avaliação da ingestão alimentar, feita através de uma história alimentar adequada, fornece informação acerca de possíveis carências ou excessos existentes ⁽⁶⁹⁾.

Os dados da ingestão alimentar devem ser comparados com as necessidades nutricionais do indivíduo, avaliando carências ou excessos globais ou específicos de vários nutrientes, permitindo a identificação dos indivíduos em risco. O cálculo das necessidades energéticas totais é feito através do metabolismo basal, obtido das equações de Harris e Benedict, corrigido para as necessidades aumentadas na doença hepática ^(69,73). Há controvérsia acerca de qual o peso a usar para os cálculos: o actual, o ideal ou o seco. Como a ascite pode ter algum efeito no que diz respeito ao gasto energético, e pode haver erro na determinação do peso seco, o peso ideal deve ser usado por segurança ⁽⁶⁹⁾.

A avaliação global subjectiva, considerada por alguns autores ^(124,125) como o método de eleição para avaliar o estado nutricional de doentes hospitalizados, inclui dados acerca das alterações do peso corporal (percentagem de perda de peso e duração dessa perda), da ingestão alimentar, da sintomatologia gastrointestinal, da capacidade funcional, do stress fisiológico e de sinais físicos de deficiências específicas ^(69,73,124-126). É, como o nome indica – subjectiva – e não permite a quantificação de alterações nutricionais ^(69,124). Permite-nos, contudo, obter informação sobre eventuais carências ou excessos específicos, sobre problemas associados, como alterações no apetite, náuseas, vómitos, dor abdominal ou diarreia, que condicionam o aporte alimentar e, conseqüentemente, o estado nutricional, podendo levar à sua deterioração. Fornece-nos uma informação global sobre o estado nutricional geral e uma ideia sobre as possíveis necessidades nutricionais acrescidas do doente ⁽¹²⁶⁾.

A avaliação global subjectiva tem sido considerada válida e fiável nas doenças hepáticas ^(7,69).

Actualmente, ainda não há consenso acerca de qual a forma ideal de avaliação do estado nutricional dos indivíduos com doença hepática.

Grande parte dos parâmetros habitualmente utilizados para esse fim, devido às limitações referidas, não são bons índices para avaliar o estado nutricional do doente hepático. A avaliação do estado proteico, componente fundamental na avaliação do estado nutricional global, torna-se muito difícil de determinar num doente hepático alcoólico e as proteínas séricas, particularmente a albumina, são por isso mais utilizadas como marcadores de prognóstico de doença do que do estado nutricional.

Pelo referido, tem sido proposto que a avaliação nutricional dos doentes hepáticos deva ser baseada na informação colectiva obtida da utilização de vários parâmetros simultaneamente ^(69,73).

Na nossa opinião, a abordagem primária do doente hepático deve incluir a avaliação global subjectiva, segundo a metodologia descrita por Detsky *et al* ⁽¹²⁶⁾ que nos permite a estimativa do grau de má-nutrição, a identificação de factores patofisiológicos, de diagnósticos diferenciais, a estimativa de potenciais complicações e a selecção de doentes que beneficiem de suporte nutricional. Pensamos, também, ser útil incluir outros parâmetros mais objectivos para informação global do doente mais completa e monitorização mais fácil da evolução. As medidas antropométricas do braço — CB e PCT — possuem um valor preditivo superior às restantes medidas antropométricas, como foi referido, e permitem quantificar e seguir a evolução do estado nutricional.

Assim, a avaliação global subjectiva e as medidas antropométricas do braço, em paralelo com a albumina e a pré-albumina séricas, permitem-nos obter uma informação satisfatória sobre o estado nutricional do doente hepático e sobre o prognóstico da doença.

6- ESTUDOS SOBRE PREVALÊNCIA DE MÁ-NUTRIÇÃO NA DHA

Existe grande número de estudos sobre má-nutrição na doença hepática. Porém, o número de estudos sobre prevalência de má-nutrição na DHA é muitíssimo mais reduzido. Não foi encontrado nenhum artigo de revisão. Não foi encontrado nenhum megaestudo multicêntrico. Dos poucos estudos existentes, foram seleccionados três com um número satisfatório de doentes estudados e os resultados foram díspares.

Mendenhall e colaboradores ⁽⁵¹⁾, em 1984, estudaram a prevalência de má-nutrição proteico-calórica numa população de doentes norte-americanos hospitalizados com hepatite alcoólica.

Foi feita avaliação nutricional em 284 doentes, utilizando um conjunto de parâmetros que incluía: medições de peso e altura, bem como história de perda de peso; medidas antropométricas do braço (PCT e CMB); o índice creatinina-estatura; o estado proteico visceral, pelos valores séricos de albumina e transferrina; o balanço azotado e a utilização proteica, derivada da ingestão proteica subtraindo a excreção urinária e as perdas obrigatórias azotadas; avaliação da função imune, pela contagem de linfócitos totais e testes de sensibilidade cutânea; e cálculo das necessidades energéticas, pelo método descrito pela *American Diabetic and Dietetic Association* ⁽¹²⁸⁾, que foram relacionadas com a ingestão alimentar.

Foi encontrada uma correlação positiva entre a anorexia e a severidade da doença hepática alcoólica, e uma correlação negativa entre a perda de peso e a severidade da doença hepática. Este achado pode ter a ver com o aumento de peso por ascite, que agrava com a severidade da doença. De facto, feita a correcção do peso para a ascite, houve inversão desta correlação, sendo encontrada uma menor percentagem do peso ideal inferior nos indivíduos com doença mais severa.

A albumina e a transferrina são sintetizadas no fígado, e a sua diminuição na doença hepática pode reflectir redução de sua síntese, mais do que má-nutrição. Os valores séricos de albumina e transferrina encontrados eram mais baixos à medida que a severidade da doença aumentava, o que está de acordo com o seu uso como indicadores da severidade da doença. Os autores chegaram à conclusão que os níveis de albumina e transferrina, nos quais se baseava o diagnóstico de má-nutrição proteica, sobrestimavam a sua prevalência, dadas as suas alterações na doença hepática.

A função imune é avaliada pela contagem de linfócitos totais e pela resposta aos testes de sensibilidade cutânea. Estes parâmetros podem estar diminuídos não por má-nutrição mas por imunossupressão secundária a doença hepática. Verificou-se que os linfócitos totais diminuía com o aumento da severidade da doença hepática, aumentando as respostas nulas aos testes de

sensibilidade cutânea, sem, no entanto, os linfócitos terem atingido níveis anormais (abaixo dos 1000/mm³). Estes resultados parecem sugerir que estes parâmetros possuem mais relação com a disfunção hepática do que com a má-nutrição.

O índice creatinina-estatura tem sido considerado adequado para estimar a massa magra na doença hepática desde que a função renal esteja normal. Contudo, não há neste estudo dados acerca da função renal da população envolvida. Este índice estava diminuído nos grupos com doença moderada e severa comparativamente ao grupo com doença ligeira. A inclusão no estudo da função renal permitiria a avaliação deste parâmetro como indicador de má-nutrição, mas do modo como foi aplicado, não, permitiu-nos apenas relacioná-lo com severidade da doença.

As medidas antropométricas do braço (PCT e CB), usadas para estimar a massa muscular e as reservas energéticas, são consideradas o indicador mais fiável de má-nutrição na doença hepática, uma vez que é menos afectado pela presença de edemas e/ou ascite. Foi encontrada uma correlação negativa entre a antropometria do braço e a severidade da doença. Este facto sugere que a má-nutrição se torna mais evidente com o aumento da severidade da doença, o que está de acordo com o que de teórico se conhece sobre doença hepática.

Dos 284 doentes com hepatite alcoólica aos quais foi feita avaliação nutricional todos apresentavam evidências de má-nutrição, ou seja, a prevalência de má-nutrição era de 100%. Há a referir que o diagnóstico de má-nutrição proteica foi baseado na presença de baixos níveis séricos das proteínas viscerais albumina e transferrina e na diminuição da resposta imune manifestada por linfocitopenia e anergia em 3 dos 4 testes cutâneos; e o diagnóstico de má-nutrição calórica foi baseado na diminuição da massa magra (pelo índice creatinina-estatura), uma baixa percentagem de peso ideal e anergia em 3 de 4 testes cutâneos. Pelo acima exposto, este procedimento sobrevaloriza francamente a prevalência de má-nutrição nestes doentes, uma vez que são interpretadas alterações próprias da patologia como alterações secundárias a má-nutrição.

A utilização simultânea deste conjunto de parâmetros para avaliação do estado nutricional, apesar das limitações de cada um deles na doença hepática, permite maximizar informação aumentando a fiabilidade da avaliação nutricional. De facto, o doente hospitalizado é um doente descompensado, com todas as alterações de digestão e absorção, bem como de metabolismo de nutrientes, o que condiciona indubitavelmente o estado nutricional destes doentes.

Sarin *et al* ⁽¹¹³⁾, em 1997, na Índia, fizeram um estudo prospectivo controlado em 218 doentes onde foi investigada a prevalência de má-nutrição proteico-calórica em alcoólicos com e sem doença hepática, em doentes com cirrose de etiologia alcoólica e não alcoólica e em controlos saudáveis.

Foram utilizados os seguintes parâmetros de avaliação do estado nutricional: índice da massa corporal, medidas antropométricas do braço (PCT e CB), índice creatinina-estatura, estado proteico visceral (transferrina), balanço azotado e utilização proteica calculada pelo método descrito por Blackburn *et al*⁽¹²⁹⁾, e avaliação do estado imunológico (imunoglobulinas séricas e testes de sensibilidade cutânea) e da ingestão alimentar por um inquérito alimentar às 72 horas. Foi feita a avaliação do consumo de álcool, bem como a determinação das necessidades energéticas pelo método descrito pela *Diabetic and Dietetic Association*⁽¹²⁸⁾ e foi considerado, também, o estado sócio-económico da população do estudo. Mais uma vez, a função renal dos doentes envolvidos no estudo não foi avaliada, desvalorizando o índice creatinina-estatura como indicador de má-nutrição.

Foi concluído que a má-nutrição proteico-calórica era igualmente severa na doença hepática alcoólica e não alcoólica, e que as características da má-nutrição eram diferentes na cirrose alcoólica e não alcoólica, pois a cirrose de etiologia não alcoólica estava associada com diminuição das reservas muscular e energética, enquanto a cirrose de etiologia alcoólica estava associada com diminuição da massa muscular não acompanhada de depleção das reservas adiposas. Pode pôr-se a hipótese destas discrepâncias terem que ver com o facto da obesidade poder ser um factor de risco para o desenvolvimento de cirrose alcoólica, ou seja, os indivíduos com cirrose alcoólica podiam ter maiores reservas de gordura antes do desenvolvimento da sua doença.

O estado proteico somático, avaliado pelo índice creatinina-estatura, era mais grave nos doentes com cirrose alcoólica do que nos doentes com cirrose não alcoólica. Isto pode ter a ver com um maior grau de disfunção renal no grupo de doentes com cirrose alcoólica, no entanto, como já foi referido, não há dados acerca da função renal dos doentes deste estudo.

Foi ainda demonstrado que a ingestão alimentar estava diminuída de igual forma nos cirróticos alcoólicos e não alcoólicos.

Este trabalho de Sarin *et al*/fornece informação recente acerca da má-nutrição proteico-calórica, que não deve ser considerada uma complicação restrita aos indivíduos com cirrose alcoólica de uma classe sócio-económica mais desfavorecida.

Na minha opinião, este estudo falha porque não foram considerados simultaneamente todos os parâmetros de avaliação nutricional para estabelecer o diagnóstico de má-nutrição. Como foi referido no capítulo sobre avaliação nutricional do doente hepático, o que tem sido proposto para avaliação nutricional dos doentes hepáticos é a informação colectiva obtida da utilização de vários parâmetros simultaneamente. Os autores estabeleceram diagnóstico de má-nutrição baseando-se nas alterações individuais de cada um dos parâmetros, não levando em conta o seu contexto clínico nem o seu valor limitado quando utilizados individualmente, o que pode sobrestimar o valor da prevalência da má-nutrição neste estudo.

Caregaro *et al*⁽¹⁵⁾, em 1996, num estudo realizado em Itália em 120 doentes hospitalizados com cirrose hepática (77 dos quais com cirrose hepática de etiologia alcoólica e 43 de etiologia vírica) avaliaram o estado nutricional da população de cirróticos por medidas antropométricas, viscerais e imunológicas.

O peso foi expresso como percentagem do peso ideal, sendo considerados anormais valores inferiores a 90%. Os doentes com cirrose de etiologia alcoólica apresentavam valores para a percentagem do peso ideal mais próximos da normalidade, quando comparados com os doentes com cirrose de etiologia vírica, que apresentavam valores inferiores. Estes valores podem ter a ver com a maior prevalência de ascite nos doentes com cirrose alcoólica.

Foram feitas medições da PCT e CMB, como estimativas das reservas energética e muscular, respectivamente. Verificou-se que 25,8% de todos os doentes apresentavam CMB inferior ao percentil 5, indicando depleção da reserva muscular, e 12,5% apresentavam PCT inferior ao percentil 5, indicando depleção da reserva de gordura.

Comparando a PCT e a CMB, no que diz respeito à etiologia da cirrose, foi encontrado um valor da CMB mais elevado na cirrose vírica do que na cirrose alcoólica, e um valor da PCT mais baixo na cirrose vírica do que na cirrose alcoólica. Dado a CMB e a PCT constituírem os valores mais fiáveis de avaliação nutricional no doente hepático, como já foi referido, os valores encontrados podem levar-nos a colocar de novo a hipótese anteriormente considerada de na doença hepática de etiologia alcoólica haver uma depleção das reservas proteicas, com algum grau de “poupança” das reservas de gordura, e na doença hepática de outra etiologia haver depleção de ambas as reservas.

A prevalência de má-nutrição proteica avaliada pela presença de valores séricos diminuídos das proteínas viscerais (albumina, pré-albumina, transferrina e RBP) foi de 81% na população de doentes estudada. Os valores das proteínas viscerais correlacionavam-se com a CMB excepto a RBP. O valor de 81% para a má-nutrição proteica, apenas avaliada pelos valores de proteínas viscerais, não é fiável na doença hepática pelos inconvenientes já referidos, contudo, os valores daquelas proteínas (excepto a RBP) correlacionavam-se com os valores da CMB, que é um indicador fiável de má-nutrição proteica no doente hepático.

No que diz respeito à etiologia da cirrose (alcoólica e vírica) não foram encontradas diferenças nos índices viscerais nem imunológicos, o que contraria o que tem sido descrito até à data, se considerarmos estes índices como indicadores de má-nutrição, no entanto, tem sido descrito também que os parâmetros viscerais e imunológicos não são fidedignos para essa avaliação. De facto, se considerarmos os dados antropométricos preconizados nesta patologia - PCT e CB — os resultados já não são contraditórios.

Cerca de 34% dos doentes apresentavam sinais de má-nutrição calórica severa, evidenciada pelos valores de PCT e CMB abaixo do percentil 5.

A contagem de linfócitos totais e os testes de sensibilidade cutânea não se correlacionavam com as proteínas séricas nem com os índices antropométricos, indicando que as anormalidades da função imune não reflectiam alterações nutricionais na população de cirróticos.

Neste estudo não foi feito o cálculo das necessidades energéticas da população de cirróticos, nem avaliada a ingestão alimentar nem feita avaliação global subjectiva, o que seria importante para detectar possíveis carências ou excessos de energia, macro e micronutrientes.

Para as diferenças encontradas nas prevalências de má-nutrição na DHA nos três estudos referidos podem contribuir as discrepâncias: nos critérios de selecção dos doentes, que incluem desde doentes hospitalizados para tratamento do alcoolismo até doentes hospitalizados por descompensação da doença hepática; nas condições sócio-económicas da população, com inclusão de doentes de diferentes classes sociais, desde indigentes até classe média alta; nos parâmetros de avaliação nutricional utilizados, pois nem todos são comuns aos diversos estudos; ou na severidade da doença hepática, pois são incluídos doentes com hepatite ou cirrose hepática, com diferentes graus de severidade.

7- CONCLUSÃO

Desde sempre que Portugal é afamado pela excelente qualidade de vinhos que produz. A elevada disponibilidade de vinho no nosso país aumenta, por si só e por questões económicas e políticas, o seu consumo, constituindo um hábito enraizado entre nós, social e culturalmente aceite, e mais do que isso, incentivado.

É importante não esquecer que o alcoolismo permanece uma das causas mais comuns de deficiências nutricionais em Portugal, como em outros países do chamado “mundo civilizado” e que as doenças relacionadas com o alcoolismo constituem um enorme encargo médico e que exigem terapêutica nutricional complexa, sendo sinónimo de custos económicos tremendos e de custos pessoais, a nível do indivíduo como ser humano, inestimáveis.

Torna-se imperioso e urgente tomar medidas para reduzir a prevalência de doentes alcoólicos no nosso país. A título de exemplo pode dizer-se que a DHA constitui mais de metade dos motivos de internamento no Serviço de Gastrenterologia do Hospital Geral de Santo António. No entanto, parece não existir evolução favorável quanto a esta questão.

Sendo assim, na dificuldade em eliminar a causa, o fundamental, a curto e médio prazo, é tratar as consequências do alcoolismo, começando por identificar os casos de DHA e de má-nutrição o mais precocemente possível.

Existem numerosos estudos que pretendem apontar uma causa *major* no desenvolvimento de má-nutrição na DHA, mas, como foi demonstrado, esta situação é consequência de vários factores de acção simultânea. Ou seja, a má-nutrição na DHA é uma consequência multifactorial da ingestão crónica alcoólica excessiva, afectando variados órgãos e alterando o metabolismo dos nutrientes. Este facto dificulta a identificação de má-nutrição nestes doentes, pela impossibilidade de avaliar correctamente o contributo da DHA e da má-nutrição nas alterações dos parâmetros habitualmente utilizados para esse fim.

Penso, no entanto, após pesquisa deste tema, poder dizer que:

- 1- a avaliação nutricional nestes doentes poder-se-á fazer, na prática clínica, de um modo relativamente rápido, não invasivo, não dispendioso e satisfatoriamente eficiente, utilizando as medidas antropométricas do braço e a avaliação global subjectiva, como descrito;
- 2- o suporte nutricional nestes doentes visa o equilíbrio entre maximizar a recuperação (clínica e nutricional) e outras complicações iatrogénicas, em que o conhecimento aprofundado por um lado das causas de má-digestão e má-absorção determinadas pelas alterações nos órgãos alvo – fígado, pâncreas, intestino delgado – e por outro das alterações metabólicas dos nutrientes, se toma

imprescindível para uma abordagem completa e eficaz do doente hepático alcoólico com má-nutrição, determinante da evolução clínica.

Foi objectivo deste trabalho fazer uma revisão dos conceitos mais actuais sobre DHA, explorando desde a definição da doença às alterações metabólicas, histológicas e bioquímicas ocorridas nos vários estadios desta e suas consequências nutricionais, contudo, não tão aprofundado quanto o tema exigiria, pela própria natureza do trabalho.

Foi intenção alertar para este problema de Saúde Pública em Portugal, de consequências tão devastadoras, sensibilizar para a necessidade imperiosa de abordagem nutricional nesta patologia, identificando os doentes em risco nutricional e fornecer um modo prático e eficaz de fazer essa abordagem, influenciando positivamente o seu prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Saunders JB, Latt N. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7(3): 555-579
2. Lieber CS. Aetiology and pathogenesis of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7(3): 581-608
3. Lieber CS. Herman Award Lecture. 1993: A personal perspective on alcohol, nutrition and the liver. *Am J Clin Nutr*. 199;58: 430-442
4. Heinburger DC, Weinsier RL. *Handbook of Clinical Nutrition*. 1997. NY, St Louis: Mosby
5. Morgan MY. Enteral Nutrition in chronic liver disease. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1980;507 (suppl.): 81-89
6. Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Rae P, Garden OJ. Influence of metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 331-337
7. Goldbach BA, Nickleach J. Nutritional care in diseases of the liver, biliary system, and exocrine pancreas. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy*. 9th Edition. 1996. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company
8. Rombeau JL, Rolandelli RH. *Clinical Nutrition. Enteral and tube feeding*. 3rd edition. 1997. Philadelphia, London, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company
9. Hayes PC. Extrahepatic manifestations of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7(3): 683-696
10. Nelson JK, Moxness KE, Jensen MD, Gastineau CF. *Mayo Clinic. Diet Manual. A handbook of nutrition practices*. 7th edition. St Louis. Mosby
11. Celaya Perez S. *Tratado de Nutrición Artificial*. 1998. Madrid: Aula Medica
12. Shikora AS, Blackburn GL. *Nutrition support. Theory and therapeutics*. 1997. New York: Chapman & Hall
13. Mezey E. Alcoholic liver disease: role of alcohol and malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33: 2709-2718
14. Marsano L, McClain CJ. Nutrition and Alcoholic Liver Disease. *JPEN*. 1991; 15 (3): 337-44
15. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus- related cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 602-609
16. Persson J, Berg NO, Sjolund K, Sterling R, Magnusson PH. Morphologic Changes in the small intestine after chronic alcohol consumption. *Scand J Gastroenterol*. 1990; 25: 173-184
17. Bjarnason I, Ward K, Peters TJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet*. 1984, Jan: 179-182
18. McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis*. 1991; 11 (4): 265-277
19. Bode JC, Bode C, Heidelberg R, Durr HK, Martini GA. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatogastroenterol*. 1984; 31: 30-34
20. Achord JL. Nutrition, alcohol and the liver. *Am J Gastroenterol*. 1988 March, 83 (3): 244-248
21. Hill DB, Kugelmas M. Doença hepática alcoólica: estratégias de tratamento nas fases potencialmente reversíveis. *Postgraduate Medicine*. 1999 Jan; 11 (1): 85-96
22. Lieber CS. Alcohol, protein metabolism, and liver injury. *Gastroenterology*. 1980; 79: 373-390
23. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med*. 1995 Oct; 333 (16): 1058-1065
24. Persson J. Alcohol and the small intestine. *Scand J Gastroenterology*. 1991; 26: 3-15
25. Sjolund K, Persson J, Bergman L. Can villous atrophy be induced by chronic alcohol consumption? *J Intern Med*. 1989; 226: 133-135
26. Bac DJ, Swart GR, van der Berg JWO, Wilson JHP. Small bowel wall function in patients with advanced liver cirrhosis and portal hypertension: studies on permeability and luminal bacterial overgrowth. *Eur J Gastroenterol & Hepatol*. 1993; 5: 383-387
27. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol- induced liver damage. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (1): 200-207
28. Brunt PW. The prevention of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7 (3): 729-749
29. Achord JL. Review of alcoholic hepatitis and its treatment. *Am J Gastroenterol*. 1993, 88 (11): 1822-1831
30. Finlayson NDC. Clinical features of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7 (3):627-640
31. Popper H, Thung SN, Gerber MA. Pathology of alcoholic liver diseases. *Semin Liver Dis*. 1981; 1 (3): 203-216

32. Orrego H, Isreal Y, Blendis LM. Alcoholic liver disease: information in search of knowledge? *Hepatology*. 1981; 1 (3): 267-283
33. Harrison DJ, Burt AD. Pathology of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7 (3):641-662
34. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Cirrhosis and alcoholic liver disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselberg KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. 1998. New York, St Louis: McGraw- Hill
35. Sherlock S. Alcoholic liver disease. *Lancet*. 1995 Jan; 345: 227-229
36. Bird GLA. Investigation of alcoholic liver disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1993; 7 (3):663-682
37. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterology*. 1998; 93 (11): 2022-2036
38. Lieber CS. Metabolism and metabolic effects of ethanol. *Semin Liver Dis*. 1981; 1:189
39. Feinman L, Lieber CS. Nutrition and diet in alcoholism. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th Edition, 1994. Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Sidney and Tokyo: Lea & Febiger
40. Lieber CS. Alcohol-nutrition interaction: 1984 update. *Alcoholism*. 1984; 1: 151
41. Leevy CM. Fatty Liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and the pathogenesis of fatty liver. *Am J Clin Nutr*. 1964; 15: 161
42. Lieber CS, et al. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. *J Clin Invest* 1965; 40: 1009
43. Porta EA. Nutrition and diseases of the liver and gallbladder. *Prog Food Nutr Sci*. 1975; 1: 289
44. Nelson S, Bagby G, Summer WR. Alcohol suppresses lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor activity in serum and lung. *Life Sci* 1989; 44: 673-676
45. Baraona E, et al. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. *Science* 1975; 190: 794
46. Zetterman RK et al. Alcoholic hyalin and hepatic fibrosis. *Clin Res*. 1974; 22: 559A
47. Sorrell MF, Leevy CM. Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury. *Gastroenterology*. 1972; 63: 1020
48. Kakumu S, Leevy CM. Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1977; 72: 594
49. Blum HE, Offensperger WO, Walter E, Offensperger S, Zeschnick C, Wahl A, Gerok W. Hepatitis B virus DNA in chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1987; 317: 116-117
50. Par A, Hollos I, Bagtai G et al. Serological studies of hepatitis viruses for their etiologic role in chronic liver disease. *Acta Med Acad Sci Hung*. 1980; 37: 1-15
51. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis – Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Medicine*. 1984 Feb; 76:211-220
52. Sorbi D, Boyton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatites from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(4):1018-1022
53. Grant BF, et al. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 1988; 8:12
54. Saunders JB, et al. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J (Clin Res)*. 1981; 282: 1140
55. Frezza M, et al. High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase. *N Engl J Med*. 1990; 322:95
56. Israel Y, et al. Immune response to alcohol metabolites: pathogenic and diagnostic implications. *Semin Liver Dis*. 1988;8:81
57. Maher JJ. Hepatic fibrosis caused by alcohol. *Semin Liver Dis*. 1990; 10:66
58. Dutta SK, et al. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1989; 96:510
59. Spence RAJ. The venous anatomy of the lower esophagus in normal subjects and in patients with varices: an image analysis study. *Br J Surg*. 1984; 71:739
60. Burbige EJ, Lewis DR, Halsted CH. Alcohol and the gastrointestinal tract. *Med Clin North Am*. 1984 Jan; 68(1):77-89
61. Sarfeth JJ, et al. Portal hypertension and gastric mucosal injury in rats. *Gastroenterology*. 1983;84:987

62. Fernandes N, Macedo G, Lima S, Queiróz H, Ribeiro T. Tratamento da hemorragia digestiva na hipertensão portal. *Revista de Gastreenterologia e Cirurgia*. 1998 Mai/Jun: 107
63. Fisher JE, Kane TD. Nutrition in liver disease. In: Ziegler EE, Filer LJ. *Present knowledge in Nutrition. 7th edition*. 1996. Washington: ILSI Press
64. Gastrointestinal Problems (chapter 18). In: *Clinical Nutrition* – part four
65. Kelly DA, Summerfield JA. Hemostasis in liver disease. *Semin Liver Dis*. 1987;7:182
66. Alberto L, Teixeira A. Encefalopatia hepática. *Arq Med*. 1995; 9(1): 39-49
67. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Derangements of hepatic metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition*. 1998. New York, St Louis: McGraw-Hill
68. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, Lagger NA, Lenz K, Kleinberger G. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 1990;11:387-393
69. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition*. 1997; 16:43-55
70. Addolarato G, Capristo E, Greco AV, Stefanini GK, Gasbarrini G. Influence of chronic alcohol abuse on body weight and energy metabolism: is excess ethanol consumption a risk factor for obesity or malnutrition? *J Intern Med*. 1998; 224:387-395
71. Suter PM, Schutz Y, Jequier E. The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. *N Engl J Med*. 1992 Apr; 326(15): 983-987
72. Diehl AME, Mitchell MC, Herlong HF, Potter JJ, Wachter L, Mezey E. Changes in plasma amino acids during sobriety in alcoholic patients with and without liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1986 Oct; 44: 453-460
73. Muñoz SJ. Nutritional therapies in liver disease. *Semin Liver Dis*. 1991; 11(4):278-291
74. O'Keefe SJD, Abraham R, El-Zayadi A, et al. Increased plasma tyrosine concentrations in patients with cirrhosis and fulminant hepatic failure associated with increased plasma tyrosine flux and reduced hepatic oxidation capacity. *Gastroenterology*. 1981; 81:1017-1024
75. Marchesini G, Zoli M, Angeolini A, et al. Muscle protein breakdown in liver cirrhosis and the role of altered carbohydrate metabolism. *Hepatology*. 1981; 294-299
76. John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain CJ. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *JPEN*. 1989; 13: 124-127
77. Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten CG, Pitchumani CS. Energy expenditure in chronic alcoholic with and without liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1986; 44: 323-329
78. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest*. 1983; 72:1821-1832
79. Shanbhogue RLK, Bristian BR, Jenkins RL, et al. Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal population. *JPEN*. 1987; 11: 305-308
80. Schuckit MA. Alcohol and Alcoholism. In: Fauci AS, Braunwald E, Issebacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. 1998. New York, St. Louis: McGraw-Hill
81. Perlow W, Baraona E, Lieber CS. Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics. *Gastroenterology*. 1977;72: 680-684
82. Gazzard BG, Clark ML. Alcohol and the alimentary system. *Clin Endocrinol Metab*. 1978; 7:429-445
83. Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Disorders of absorption . In: Fauci AS, Braunwald E, Issebacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. 1998. New York, St. Louis: McGraw-Hill
84. Greenberger NJ, Toskes PP, Isselbacher KJ. Acute and chronic pancreatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Issebacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition*. 1998. New York, St. Louis: McGraw-Hill
85. Bode JC, Knuppel H, Schwerk W, Loreinz-Meyer H, Durr HK. Quantitative histomorphometric study of the jejunal mucosa in chronic alcoholics. *Digestion*. 1982; 23: 265-270
86. Papa A, Tursi A, Cammarota G, Certo M, Cuoco L, Montalto M, Cianci R, Papa V, Fedeli P, Fedeli G, Gasbarrini G. Effect of moderate and heavy alcohol consumption on intestinal transit time. *Panminerva Med*. 1998 Sep; 40(3): 183-185
87. Keshavarzian A, Iber FL, Dangleis MD, Cornish R. Intestinal-transit and lactose intolerance in chronic alcoholics. *Am J Clin Nutr*. 1986 Jul; 44(1): 70-76

88. Morencos FC, Castano GH, Ramos LM, Arias MJL, Ledesma F, Romero FP. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996 Mar; 41(3): 552-556

89. Chesta J, DeFilippi C, DeFilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993; 17:828-832

90. Wegener M, Schaffstein J, Dilger U, Coenen C, Wedmann B, Schmidt G. Gastrointestinal transit of solid-liquid meal in chronic alcoholics. *Dig Dis Sci*. 1991; 36: 917-923

91. Bode C, Kolepke R, Schafer K, Bode JC. Breath Hydrogen excretion in patients with alcoholic liver disease-evidence of small intestinal bacterial overgrowth. *Z Gastroenterol*. 1993 Jan; 31(1): 3-7

92. Addolarato G, Montalto M, Capristo E, Certo M, Fedeli G, Gentiloni N, Stefanini GF. Influence of alcohol on gastrointestinal motility: lactulose breath hydrogen testing in orocecal transit time in chronic alcoholics, social drinkers and teetotaler subjects. *Hepatogastroenterology*. 1997 Jul-Aug; 44(16): 1076-1081

93. Baraona E, Julkunen R, Tannenbaum L, Lieber CS. Role of intestinal bacterial overgrowth in ethanol production and metabolism in rats. *Gastroenterology*. 1986; 90: 13-100

94. Lembcke, Kraus B, Lankish PG. Small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1985 Jun; 32(3): 149-151

95. Draper LR, Gyure LA, Hall JG, Robertson D. Effect of alcohol on the integrity of the intestinal epithelium. *Gut*. 1983; 24: 399-404

96. Robinson GM, Orrego H, Israel Y, Devenyi P, Kapur BM. Low-Molecular-weight polyethylene glycol as a probe of gastrointestinal after alcohol ingestion. *Dig Dis Sci*. 1981 Nov; 26(11): 971-977

97. Bjarnason I, Smethurst P, Levi AJ, Peters TJ. Intestinal permeability to ⁵¹Cr-EDTA in rats with experimentally induced enteropathy. *Gut*. 1985; 26: 579-585

98. Welsh FKS, Farmery SM, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ, Reynolds JV. Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*. 1998; 42: 396-401

99. Eloy R, Battinger F, Bignon JY, Ananna A, Grenier JF. Intestinal brush border enzymes and chronic alcohol alcohol ingestion. *Res Exp Med*. 1979; 175: 257-269

100. Thuluvath PJ, Triger DR. Evaluation of nutritional status by using anthropometry by using anthropometry in adults with alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 269-273

101. Norton ID, Apte MV, Dixon H, Trent RJ, Haber PS, Pirola RC, Wilson JS. Cystic fibrosis genotypes and alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998 May; 13(5): 496-499

102. Grassi M, Lazzari S, Palmisano P, Nocchi S, Fontana M, Raffa S, Antonelli M. Valutazione dell'insufficienza pancreatica esocrina nei cirrotici com il test della chimotripsina fecale. *Clin Ter*. 1994 Jun; 14(6): 501-509

103. Sternby B, Barros H, Nilsson A. *In vitro* effects of ethanol on human gastric and pancreatic lipolytic activities/enzymes. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Feb; 31(2): 146-153

104. Sherlock S. Nutrition and the alcoholic. *Lancet*. 1984 Feb: 436-438

105. Levine JA, Morgan MY. Weighed dietary intakes in patients with chronic liver disease. *Nutrition*. 1996 Jun; 12(6): 430-435

106. Glória L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitão CN, Mira FC. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(3): 485-489

107. Nijima A. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of guinea pig. *Ann NY Acad Sci*. 1982; 157: 690-700

108. Friedman MI, Sawchenko PE. Evidence for hepatic involvement in control of *ad libitum* food intake in rats. *Am J Physiol*. 1984; 427: R106-113

109. Langhans W. Role of the liver in metabolic control of eating: what we know- and what we do not know. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996; 20: 145-153

110. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 27: 346-350

111. McCullough AJ, Bugianesi E. Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(5): 734-738

112. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wilkman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr*. 1993 May; 69(3): 655-679

113. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan RC. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(5):777-783

114. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology*. 1994; 19(2): 518-533

115. Lamisse F. Méthods d'appréciation de l'état nutritionnel. *La Revue du Praticien*. 1995; 45: 1154-1157
116. Hans TS, Carter R, Currall JE, Lean ME. The influence of fat free mass on prediction of densitometric body composition by bioelectrical impedance analysis and by anthropometry. *Eur J Clin Nutr*. 1996; 50: 542-548
117. Heymsfield SB, Tighe A, Wang ZM. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger
118. Pirlich M, Selberg O, Boker K, Swarze M, Muller MJ. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1996; 24: 1422-1427
119. Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med*. 1982; 307: 597-601
120. Fisher JE. Branched chain enriched amino acid solutions in patients with liver failure: an early example of nutritional pharmacology. *JPEN*. 1990; 14(Suppl.): 249S-256S
121. Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1023-1031
122. Dominioni L, Dionigi R. Immunological function and nutritional assessment. *JPEN*. 1987; 11: 70S-72S
123. O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carreher TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immuno incompetence in patients with liver disease. *Lancet*. 1980 Sep: 615-617
124. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, et al. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN*. 1984; 8: 153-159
125. Merli M, Romiti A, Riggio O, Capoccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN*. 1987; 11(Suppl.): 130S-134S
126. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker J, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN*. 1987; 11: 8-13
127. Koehn V, Burnand B, Niquille M, Paccaud F, Magnerat P, Yersin B. Prevalence of malnutrition in alcoholic and nonalcoholic medical inpatients: a comparative anthropometric study. *JPEN*. 1993; 17(1): 35-40
128. A guide for professionals: effective applications of exchange lists for meal planning. New York: *American Diabetes Association, Inc. and American Dietetic Association*, 1977: 17-18
129. Blackburn GL, Bistrain BR, Maini BS, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN*. 1977; 1: 11-22