

Programa de Educação Médica Continuada



Hepatopatia Alcoólica: Patogênese e Tratamento

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Editorial

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Hepatopatia Alcoólica: Patogênese e Tratamento.

*João Galizzi Filho
Presidente*

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Hepatopatia Alcoólica: Patogênese e Tratamento



Carlos Sandoval Gonçalves* e Fausto E.L.Pereira**

*Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário C.A. Moraes e

**Departamento de Patologia do Centro de Ciências da Saúde, UFES, Vitória ES.

Introdução

O alcoolismo é quase tão antigo quanto a própria humanidade e permanece como um grave problema de saúde pública no início do século 21, especialmente nos países ocidentais industrializados e, mais recentemente, nos países em desenvolvimento, onde é causa freqüente de doença, invalidez e morte. O uso abusivo do etanol afeta de modo significativo o aparelho digestivo, mas a importância do alcoolismo ultrapassa os limites dos órgãos desse sistema e deve ser entendido como doença complexa em que praticamente todos os órgãos podem ser afetados. São comuns e graves as doenças provocadas pelo álcool: (a) no sistema nervoso (síndrome de Wernicke-Korsakoff, demência alcoólica, polineuropatia, síndrome de abstinência); (b) nos músculos esqueléticos (miopatias agudas e crônicas); (c) no sistema cardiovascular (miocardiopatia congestiva, hipertensão arterial e arritmias); (d) no sistema endócrino (aranhas vasculares, eritema palmar e perda de pêlos, doenças relacionadas à hepatopatia crônica e ao hiperestrogenismo; e atrofia testicular, perda de libido e distúrbios menstruais, relacionados à ação direta do etanol); (e) no sistema hemolinfopoiético (macrocitose, anemia hemolítica e plaquetopenia, além de alterações das células ligadas à resposta imunitária); (f) no feto, o uso abusivo do etanol pode produzir a síndrome alcoólica fetal, caracterizada por retardo de crescimento, alterações faciais e distúrbios neurológicos. Além disso, os alcoolistas têm predisposição aumentada para diversos tipos de tumor maligno, como câncer de boca, faringe, esôfago, pâncreas, cólon e carcinoma hepatocelular^(1,2,3).

De todas as complicações relacionadas ao consumo de álcool, a mais prevalente e de maior mortalidade é a hepatopatia alcoólica. É fator etiológico principal ou muito importante de cirrose hepática em grande parte do mundo. No Brasil, onde a produção de bebidas destiladas é muito grande e a mais consumida delas, a aguardente de cana, é barata e tem alto teor alcoólico, possivelmente a causa mais comum de cirrose permaneça o uso abusivo de álcool. Em 1.100 casos consecutivos de cirrose hepática, estudados prospectivamente no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Cassiano Antônio de Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, entre os anos de 1993 e 2005, com pesquisa sistemática de vírus B e C e uso de etanol, o álcool foi fator etiológico em 41,8% dos casos, suplantando os casos associados aos vírus das hepatites C e B (24,9% e 18,9%, respectivamente). Enquanto os quadros clínicos e anatomopatológicos da doença são bem conhecidos, sua patogenia é complexa, multifatorial e com muitos aspectos ainda discutíveis. E embora o tratamento seja ainda fundamentado em abstinência e em medidas sintomáticas e de suporte, novos recursos terapêuticos foram introduzidos, com reais benefícios para o paciente alcoolista. Nesta revisão, serão abordados aspectos da patogênese das lesões e do tratamento da hepatopatia alcoólica.

Patogênese

A hepatopatia alcoólica é provocada por uso abusivo e prolongado de etanol, não necessariamente ligada à dependência ao etanol, mas relacionada a outros fatores predisponentes, genéticos e ambientais (nutrição, vírus da hepatite B e C, entre outros).

O etanol é metabolizado por duas vias nos hepatócitos. É oxidado no citosol pela álcool desidrogenase (ADH), gerando acetaldeído, que é convertido em acetil-CoA pela acetaldeído desidrogenase e no retículo endoplasmático pelo CYP2E1 (citocromo P450), gerando radicais livres (radical hidroxietil, superóxido e água oxigenada). Reage com ácidos graxos, formando ésteres (facil etanol ésteres). A ADH é o principal sistema responsável pelo metabolismo do álcool em baixas concentrações, enquanto o CYP2E1 é responsável pela metabolização em altas concentrações. O sistema microsomal de oxidação do etanol, que envolve o CYP2E1, é passível de indução e bastante amplificado com o uso crônico do álcool, aumentando assim o estresse oxidativo⁽²⁾.

Os mecanismos de agressão induzidos diretamente pelo etanol estão relacionados ao estresse oxidativo e às modificações da atividade de proteínas, causadas por adição de acetaldeído e aldeídos derivados da oxidação de lipídeos. Estão envolvidos

nos processos de retenção de proteínas, esteatose, lesões mitocondriais, facilitação da apoptose, necrose, maior sensibilidade à hipóxia e alterações nos mecanismos imunitários.

Estresse oxidativo é uma situação em que há um desequilíbrio entre a quantidade de pró-oxidantes (geradores de radicais livres) e antioxidantes (removedores de radicais livres). Isso ocorre quando há maior produção de espécies reativas derivadas do oxigênio ou do nitrogênio ou menor produção de antioxidantes como catalase, glutatona peroxidase e tioredoxina. No alcoolismo crônico o estresse oxidativo tem três origens: (a) aumento da produção de radicais livres por meio do metabolismo do etanol pelo CYP2E1 e pelas mitocôndrias lesadas; (b) aumento da quantidade de NADH⁺ decorrente da oxidação do etanol e do acetaldeído; e (c) redução de antioxidantes como glutatona (depletado especialmente na mitocôndria), carotenóides e vitamina E.

Os radicais livres podem agredir o hepatócito por ação direta, interagindo com o DNA ou com os componentes das membranas. No DNA, produz lesões nos nucleotídeos que, se inadequadamente reparadas, podem ser fator de risco para agravar a doença hepática, inclusive aumentando a chance de ocorrência

do carcinoma hepatocelular. O DNA mitocondrial é particularmente suscetível à lesão, por depleção de glutatona, comum no alcoolista.

Além da ação direta, alterando moléculas e produzindo lesão celular, radicais livres produzem modificações funcionais em proteínas, especialmente nas que transmitem sinais às células, ativando algumas vias e inibindo outras. O hepatócito pode, por exemplo, tornar-se mais suscetível à apoptose ou à necrose, em razão de facilidade de ativação de vias que conduzem a esses processos⁽⁴⁾.

A ação de radicais livres é intensa sobre os lipídeos insaturados das membranas, cuja peroxidação resulta na geração de aldeídos reativos, especialmente o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal.

O acetaldeído e os aldeídos derivados da peroxidação lipídica (malondialdeído e 4-hidroxinonenal) são substâncias altamente reativas que podem se ligar com diversas proteínas celulares. As ligações com proteínas, além de produzir alterações funcionais (por exemplo, inibição dos inativadores do complemento), facilitam sua agregação e precipitação no citoplasma (formação dos corpos hialinos de Mallory) e a geração de neo-antígenos que podem desencadear auto-agressão imunitária.

As alterações das proteínas por adição de aldeídos ou por peroxidação tornam os hepatócitos mais sensíveis a outras agressões. Por isso a progressão da hepatopatia necessita de associação com outros fatores genéticos ou ambientais, que isolados não produziram lesão hepática, mas o fazem se encontram hepatócitos condicionados ou predispostos à lesão em decorrência dos efeitos do etanol⁽⁴⁾.

Ocorre alteração na função dos proteossomas, modificando um mecanismo importante de degradação de proteínas intracelulares. A redução da função proteolítica dos proteossomas pode aumentar a vida média e estabilizar proteínas que favoreçam a apoptose. Pode ainda modificar o processamento de antígenos, alterando a resposta imunitária⁽⁵⁾.

Há aumento da quantidade de homocisteína, diminuindo a regeneração da metionina, o que prejudica as reações de transmetilação do hepatócito. Isso contribui para a esteatose, por diminuição da síntese de fosfatidilcolina, e para a apoptose, por prejudicar importantes mecanismos antiapoptóticos⁽⁶⁾.

Diminui a síntese de hepcidina no hepatócito, peptídeo que normalmente reduz a absorção de ferro nos enterócitos e a liberação de ferro nos macrófagos. Desse modo há aumento da absorção de ferro, o que pode aumentar sua quantidade no hepatócito, favorecendo o estresse oxidativo^(7B).

Há aumento do estresse do retículo endoplasmático, o que aumenta o acúmulo de proteínas alteradas, favorecendo a ativação de rotas indutoras de apoptose.

As mitocôndrias são particularmente lesadas no hepatócito por ação crônica do etanol. Há modificações nas proteínas mitocondriais devido à ação direta de radicais livres e da adição de acetaldeído e malondialdeído, o que, juntamente com acil etanol ésteres, modifica a permeabilidade transicional da membrana externa, favorecendo a saída de citocromo c e outros componentes mitocondriais desencadeadores de apoptose. A elevação da produção de óxido nítrico (NO) por indução da enzima que o sintetiza (NOS) aumenta sua passagem para as mitocôndrias, onde inibe a citocromo oxidase, diminuindo a produção de ATP e favorecendo a produção de radicais livres do oxigênio e do NO (NOO*, radical peroxinitrito). Se a lesão das proteínas mitocondriais comprometer profundamente a síntese de ATP, haverá necrose. Mitocôndrias gigantes, com morfologia alterada, podem ocorrer nos hepatócitos (megamitocôndrias que aparecem como glóbulos hialinos)⁽⁹⁾.

Hipóxia relativa ocorre no uso crônico de álcool, devido ao aumento do consumo de oxigênio pelas células hepáticas, sobre-

tudo na região centrolobular, onde se verifica maior concentração do CYP2E1 e maior metabolização do etanol. Embora o etanol amplie o fluxo sanguíneo, tal aumento não compensa a demanda maior de oxigênio, agravada pela lesão mitocondrial e pela inativação parcial da monofosfato de adenosina quinase (AMPK), responsável por induzir os principais mecanismos de adaptação à falta de oxigênio. Desse modo a região central fica mais vulnerável à hipóxia, o que favorece o dano celular, inclusive a necrose hialina centrolobular^(75,76).

A esteatose hepática induzida pelo etanol é uma das primeiras lesões a se desenvolver nos hepatócitos, tendo vários mecanismos envolvidos na sua patogênese. O etanol induz o aumento da síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, devido a: (a) excesso de NADH+ originado da atividade da álcool desidrogenase e da aldeído desidrogenase; (b) aumento da expressão de enzimas lipogênicas; e (c) redução da atividade da AMPK, principal moduladora da atividade das enzimas envolvidas na lipogênese. Por outro lado, o etanol reduz a excreção das lipoproteínas, por causa das modificações da tubulina modificada pela adição de acetaldeído e malondialdeído, e a oxidação dos ácidos graxos, inibindo receptores responsáveis pela indução das enzimas que favorecem a lipoxidação (PPAR-γ e LXR).

Não se conhecem os mecanismos que favorecem a progressão da esteatose para as formas mais graves da hepatopatia. Suspeita-se de efeitos tóxicos de ácidos graxos livres, como tem sido demonstrado para as esteatoses não-alcoólicas. Alterações nos processos de esterificação podem favorecer o aumento de ácidos graxos livres no citoplasma, facilitando a lipotoxicidade por geração de radicais livres ou indução de apoptose.

A retenção de proteínas nos hepatócitos, devido à redução do transporte intracitoplasmático de vesículas em consequência da diminuição da atividade dos microtúbulos, é outra lesão precoce e freqüente na hepatopatia alcoólica. É, em parte, responsável pela hepatomegalia e pelo aumento da pressão oncolítica intracelular, com retenção de água e tumefação celular (degeneração hidrópica).

A apoptose de hepatócitos é uma importante lesão na hepatopatia alcoólica. O etanol induz apoptose por dois mecanismos básicos: (a) aumenta a expressão de receptores Fas e a de ligantes do Fas nos hepatócitos; e (b) desestabiliza a permeabilidade mitocondrial, favorecendo a liberação de citocromo c e outras proteínas pró-apoptóticas. Além de induzir apoptose, o etanol modifica proteínas intracelulares, tornando o hepatócito mais sensível a outros estímulos para apoptose, inclusive a induzida pelo TNF.

A necrose de hepatócitos e a inflamação representam um passo importante na progressão da doença hepática alcoólica. A necrose pode ser decorrente da agressão mitocondrial intensa pelos radicais livres e aldeídos reativos. Alguns admitem que os neo-antígenos gerados de proteínas modificadas pela ação de radicais livres e aldeídos reativos possam desencadear agressão auto-imunitária aos hepatócitos⁽¹⁰⁾. A inflamação, caracterizada pela exsudação de neutrófilos e monócitos, é decorrente da produção de citocinas e quimiocinas por hepatócitos e células de Kupffer, ativados pelos aldeídos reativos decorrentes do metabolismo do etanol e por endotoxinas, como descrito a seguir.

A absorção de endotoxinas tem papel patogênico importante na inflamação e fibrose na hepatopatia alcoólica. O uso crônico do etanol reduz a resposta imunitária, aumenta o número bacterianas no intestino e a permeabilidade intestinal a grandes moléculas, favorecendo a absorção de endotoxinas bacterianas. Além disso, os alcoolistas têm capacidade diminuída de neutralizar endotoxinas. Como consequência, a endotoxemia é elevada, com estímulo das células de Kupffer, que produzem citocinas, especialmente o TNF-α. Este é ativador de células estreladas, ativador autócrino das células de Kupffer e do endotélio e indutor de apop-

tose em hepatócitos. Além do TNF, há produção de quimiocinas como CXCL8 (IL-8), CCL2 (MCP1) e CCL3 (MIP1), responsáveis pelo quimiotactismo dos neutrófilos e monócitos. Demonstra-se paralelismo entre níveis de TNF- α e gravidade ou pior prognóstico da hepatopatia alcoólica. Níveis alterados de receptores de TNF- α persistem mesmo com abstinência, podendo contribuir para a atividade da doença após a retirada do etanol. Experimentalmente, a lesão causada pelo etanol é potencializada por superposição de endotoxemia e reduzida pelo uso de antibióticos que diminuem a flora intestinal^[1,2,3].

A fibrose hepática induzida pelo etanol se deve mais à produção aumentada de matriz extracelular do que à substituição de hepatócitos. É uma consequência, sobretudo, da ativação de células estreladas. Quando ativadas, transformam-se em miofibroblastos, produtores de colágeno do tipo I e outras proteínas da matriz extracelular, que se acumulam no espaço de Disse, iniciando a fibrose pericelular, que progride como fibrose septal, levando à cirrose hepática. A ativação das células estreladas é feita por citocinas como TNF- α , IL-1 e, especialmente, TGF- β [**Transforming Growth Factor beta**]. O aumento do TGF- β no tecido hepático pode ser demonstrado ainda em fase de esteatose, sem presença de hepatite, explicando assim a fibrogênese, mesmo na ausência de necrose e inflamação. As células estreladas também podem ser estimuladas diretamente pelo acetaldeído, malondialdeído e 4-hidroxinonenal, especialmente em presença de baixa concentração de glutatona. Essa fibrose pode ser reversível, dependendo da cessação dos estímulos fibrogênicos e da produção de metaloproteases capazes de remover a matriz extracelular depositada^[77]. A abstinência alcoólica pode melhorar muito o prognóstico da hepatopatia alcoólica, mesmo na fase de fibrose avançada.

A associação de etilismo crônico com infecção pelo vírus B ou C da hepatite resulta em lesões hepáticas mais graves. A fibrose é mais acentuada, a cirrose mais precoce e a incidência do carcinoma hepatocelular é aumentada nos alcoolistas infectados com o vírus C da hepatite, provavelmente por efeito aditivo das duas agressões, já que parece não haver influência significativa do etanol na replicação viral^[11]. O aparecimento do carcinoma hepatocelular é mais precoce nos portadores do vírus da hepatite B que são alcoolistas crônicos^[12].

A obesidade, avaliada pelo índice de massa corporal, é fator de risco para formas mais graves de esteatose, de hepatite alcoólica e de evolução mais rápida para cirrose hepática em alcoolistas crônicos. Observações experimentais mostram que dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados agravam as lesões hepáticas decorrentes da ingestão crônica do etanol, enquanto as ricas em ácidos graxos saturados têm efeito oposto. **A participação genética parece importante no aparecimento e na evolução da doença hepática alcoólica, mas os mecanismos pelos quais os genes influenciam o desenvolvimento das diferentes formas da doença são mal conhecidos.** O polimorfismo genético de enzimas que metabolizam o etanol e o acetaldeído condiciona o aparecimento de dependência e o desenvolvimento de cirrose. Exemplos de genes envolvidos são aqueles responsáveis por variantes de álcool desidrogenase, resultando em menor metabolização de etanol no citosol, retardando a formação de acetaldeído e favorecendo a metabolização pelo CYP2E1, via geradora de metabólitos potencialmente mais tóxicos para o fígado. Por outro lado, o polimorfismo de aldeído desidrogenase é responsável por maior sensibilidade ao álcool em populações asiáticas e em mulheres, já que o acetaldeído é o principal responsável pelo mal-estar induzido pela ingestão abusiva do etanol. Variantes do CYP2E1 podem produzir mais radicais livres, resultando em maior agressão ao hepatócito. Orientais com deficiência da enzima ALDH2 têm maior suscetibilidade à lesão hepática^[69,70]. No entanto, a associação entre polimorfismos genéticos de álcool desidrogenase, de aldeído desidrogenase e do CYP2E1 e o desenvolvimento da doença hepática alcoólica ainda é discutível. Metanálise recente sugere que não existem ainda informações suficientes para uma correlação precisa entre essas alterações genéticas e as lesões hepáticas no alcoolismo. É bem conhecida a maior suscetibilidade das mulheres à lesão tóxica produzida pelo etanol, com desenvolvimento mais rápido de lesão, com menor quantidade de álcool e menor duração do alcoolismo, fato confirmado em modelos experimentais. O principal fator de risco é a maior tendência à endotoxemia, relacionada a níveis de estrógenos. Muitos autores consideram a ingestão acima de 20 gramas diários de etanol como fator de risco para a ocorrência de doença hepática em mulheres [Figura 1]^[69,72,78,79].

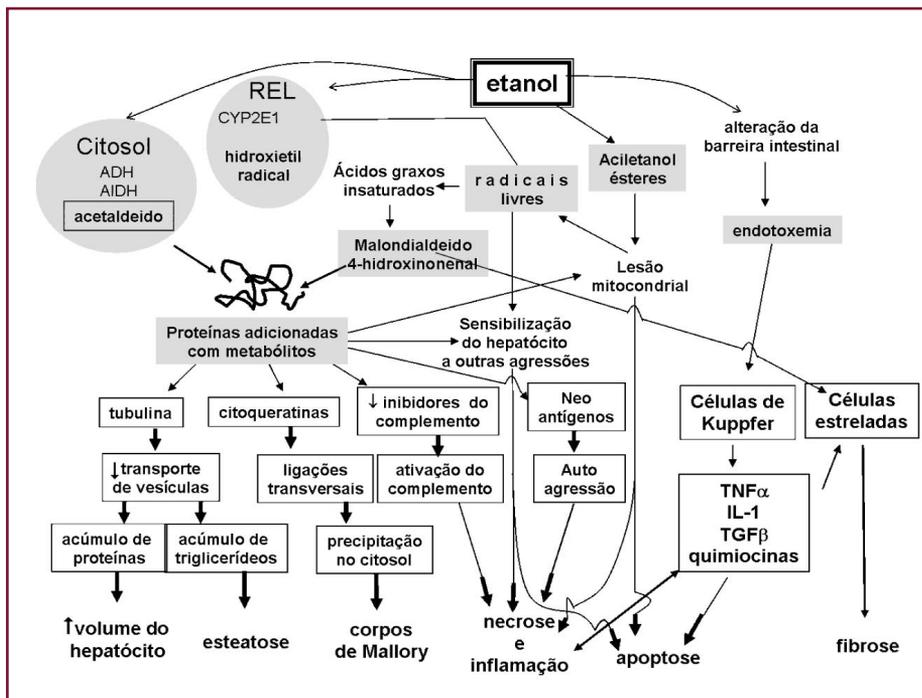


Figura1 - Esquema resumindo os principais mecanismos de agressão do fígado pelo etanol.

Tratamento

O tratamento da hepatopatia alcoólica pode ser esquematicamente dividido em: (a) abstinência alcoólica; (b) tratamento suportivo e sintomático; e (c) medidas especiais.

A abstinência em qualquer fase da doença modifica dramaticamente o prognóstico da hepatopatia alcoólica. A identificação precoce do alcoolista e o estadiamento de sua hepatopatia ajudam muito na difícil tarefa de conseguir a abstinência ou, pelo menos, uma redução significativa do consumo de álcool. O alcoolista deve ser visto como um paciente que necessita ser tratado, com cuidados, respeito e sem preconceitos. Tratado por uma equipe multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos. Quando não se dispõe de uma equipe adequada para o tratamento, o paciente deve ser encaminhado aos Alcoólicos Anônimos, associação que há décadas presta inestimáveis serviços a esses doentes.

O tratamento suportivo e sintomático requer internação hospitalar, para uma investigação completa e também para assegurar abstinência alcoólica. Indica-se aporte calórico e protéico adequado, com uma complementação vitamínica, especialmente tiamina, ácido fólico, piridoxina, vitamina A. É necessário também identificar e tratar uma série de complicações comuns aos alcoolistas, como infecções bacterianas – inclusive a peritonite bacteriana espontânea –, infecções respiratórias e urinárias, ascite, encefalopatia, hemorragia digestiva, entre outras. O diagnóstico diferencial entre síndrome de abstinência e encefalopatia deve ser feito, para que medidas adequadas sejam tomadas nas duas situações.

Medidas especiais em algumas situações específicas podem ser adotadas, entre as quais:

Emprego de corticosteróides, que podem ser úteis na hepatite alcoólica. Inibem a produção de citocinas, reduzem a quimiotaxia de leucócitos, suprimem a produção de ductos de acetaldéido, diminuem a ativação de células estreladas, aumentam a produção de colagenase, estimulam a ingestão calórica e a síntese de albumina. Na hepatite alcoólica grave, com função discriminante de Madrey (DF) maior que 32, algumas metanálises indicam aumento de sobrevivência com a medicação ao final de 28 dias (85% x 65%). A dose geralmente é de 40 mg de prednisona por 4 semanas, com retirada em 2 semanas. A queda da bilirrubinemia após 7 dias indica boa resposta à droga, e 90% desses pacientes continuam melhorando. O uso de corticosteróides seria especialmente útil nos pacientes com encefalopatia, mas sem infecção, hemorragia e insuficiência renal, o que limita a indicação. Os corticosteróides teriam ação mais efetiva nos pacientes com maior quantidade de neutrófilos no sangue periférico e no tecido hepático, que seriam os alcoolistas com maior produção de citocinas, antagonizada pela medicação. Apesar de ser a droga mais usada em casos graves, seu uso ainda é questionado por alguns autores. Embora ainda discutível, a soma de evidências sugere que os corticosteróides devem ser usados nos casos graves de hepatite alcoólica; nos casos habituais (a grande maioria dos casos), a medicação não deve ser utilizada^{13,14,15,16,17}.

A pentoxifilina, substância que inibe seletivamente fosfodiesterases e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, inclusive TNF, também tem sido utilizada no tratamento da hepatite alcoólica. Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, que utilizou a droga em hepatite alcoólica grave (DF >32), por via oral (400 mg 3x/dia), por 4 semanas, mostrou redução significativa de mortalidade, quando comparada ao placebo (24,5% x 46%). A redução de mortalidade foi obtida por diminuição da ocorrência de síndrome hepatorenal, sugerindo ação benéfica da droga nessa importante complicação renal. A medicação é bem tolerada e de baixo custo. Alguns autores sugerem seu maior uso em

hepatite alcoólica e cirrose, devido a sua ação antiinflamatória e protetora contra a síndrome hepatorenal. Mas a experiência global com a droga ainda é pequena^{1,2,3,18,19,20}.

Anticorpos anti-TNF bloqueiam o desenvolvimento de lesão produzida experimentalmente em ratos após a ingestão de etanol. O infliximabe (anticorpo monoclonal contra TNF, que bloqueia a atividade biológica da citocina) e o etanercepte (que neutraliza o TNF solúvel) têm sido usados no tratamento de hepatite alcoólica grave em alguns estudos europeus, com resultados promissores. No entanto, um estudo randomizado, com o uso de infliximabe e corticosteróides, foi suspenso por aumento de complicações infecciosas. Ao contrário da pentoxifilina, que é droga segura, a terapia anti-TNF oferece riscos, necessitando ser mais bem estudada antes de recomendada na prática. Além disso, o bloqueio da atividade do TNF teoricamente pode aumentar a tendência à infecção e diminuir a regeneração hepática^{21,22,23,24}.

A suplementação nutricional pode ser necessária. A má nutrição, muito prevalente no alcoolista crônico, é causada por distúrbios de absorção, perdas excessivas, aumento das necessidades de nutrientes e principalmente por redução de ingestão alimentar, podendo agravar a doença hepática. Embora o etanol forneça aporte calórico ao paciente, essas calorias são consideradas “calorias vazias”, desprovidas de valor biológico. A suplementação nutricional (oral ou enteral) é justificável porque a anorexia é comum nos primeiros dias de tratamento (causada por altos níveis de TNF), porque melhora significativamente o estado nutricional e a função hepática e não produz nem agrava a encefalopatia. Entretanto, estudos multicêntricos mostraram que na hepatite alcoólica grave a mortalidade imediata não foi reduzida por suplementação nutricional. Estudo piloto recente, com associação de nutrição enteral e corticosteróides, sugere que essa estratégia deve ser mais bem investigada. Do ponto de vista prático, a suplementação está indicada quando o alcoolista não ingere dieta adequada e apresenta desnutrição. Os preparados convencionais de aminoácidos, bem tolerados e mais econômicos, devem ser utilizados como primeira escolha. Deficiências em micronutrientes, como tiamina, ácido fólico, piridoxina e outros, encontradas praticamente em todo alcoolista, devem ser repostas. Em resumo: o suporte nutricional melhora os aspectos nutricionais e a função hepática, mas não reduz a mortalidade precoce do alcoolista^{19,25,26}.

O MARS® (Molecular Adsorbent Recycling System®) é um sistema de suporte da função hepática que visa ganhar tempo para a recuperação do paciente ou para a realização de transplante hepático. O sistema dialítico remove toxinas ligadas à albumina, como bilirrubinas e sais biliares. A melhora da função renal, hepática e hemodinâmica possibilita aumento de sobrevivência, podendo servir como ponte para o transplante hepático. Na hepatopatia alcoólica descompensada, os resultados ainda não são bons, com mortalidade elevada. O alto custo e a baixa disponibilidade são outras limitações do método^{19,28}.

O tratamento da síndrome hepatorenal, comum em pacientes com hepatite alcoólica grave e/ou cirróticos, contribui para a redução da alta mortalidade por essa complicação. Nos últimos anos, o avanço mais significativo nesse tratamento foi a associação entre infusão de albumina e agentes vasoconstritores esplâncnicos, o que aumentou significativamente a sobrevivência. O tratamento com terlipressina e albumina foi associado com queda da creatinina, aumento da pressão arterial e supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A infusão de terlipressina sem albumina não obteve resultado semelhante. Em pacientes com ascite e sem síndrome hepatorenal, a combinação dessas substâncias melhorou a função renal e induziu a natriurese^{2,29,30}.

Nos Estados Unidos, o transplante hepático tem nas cirroses por hepatite C e por hepatopatia alcoólica suas mais frequentes indicações. Apesar disso, o transplante em alcoolistas é ainda discutível no que se refere à dificuldade de doação de órgãos. Existem ainda os problemas de recidiva do uso abusivo de etanol (de 10% a 15%) e do maior risco de desenvolvimento de tumores malignos no tubo digestivo alto nos alcoolistas transplantados. Entretanto, muitos estudos mostram que a sobrevida desses pacientes transplantados é semelhante à de transplantados por outras indicações e que as complicações pós-transplante não são maiores, apesar de ser os alcoolistas transplantados em fase mais avançada da cirrose. O período de abstinência de 6 meses, requerido antes do transplante, praticamente inviabiliza o transplante na hepatite alcoólica, mas há relatos sobre pacientes com doença aguda descompensada transplantados com sucesso^[31,32].

Existem medidas terapêuticas de valor discutível. No quadro 1 estão relacionadas algumas medidas adotadas com maior ou menor frequência na hepatopatia alcoólica, mas sem que se tenha comprovação segura de benefício terapêutico. De todas, a que despertou maior atenção foi a fosfatidilcolina, princípio ativo da lecitina poliinsaturada de soja.

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| Anabolizantes | N-acetilcisteína |
| Propiltiuracila | Mistura de antioxidantes |
| Insulina/glucagon | Vitamina E |
| Penicilamina/colchicina | Metionina/colina |
| Silamina | Fosfatidilcolina |
| S-adenosilmetionina | |

Quadro 1 - Medidas terapêuticas de valor discutível ou não comprovado

Experimentalmente, a droga reduz a atividade do CYP 4502E1, o estresse oxidativo [com redução de 4-hidroxiacetona e de F2-isopropano] e o estímulo às células estreladas. Em macacos babuínos submetidos ao etanol, a administração da substância impediu a evolução para cirrose e reduziu a fibrose. Entretanto, em humanos, estudo recente, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, com um número significativo de alcoolistas que apresentavam fibrose ou cirrose inicial e mantinham ingestão moderada de etanol, a fosfatidilcolina não demonstrou os benefícios esperados, como redução da fibrose e melhora de prognóstico. A suplementação com fosfatidilcolina, ainda em estudo, tem aspectos promissores, mas resultados discutíveis^[1,2,19,33,34,35].

Referências Bibliográficas

- Arteel G, Marsano L, Mendez C et al. Advances in alcoholic liver disease. *Clinical Gastroenterol* 2003; 17:625-647
- Haber PS, Warner R, Seth D et al. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:1332-1344
- Lawrence L, Crabb DW. Alcoholic liver disease. *Current Opinion Gastroenterol* 2001;17:211-220
- Mandrekar P. Signaling mechanisms in alcoholic liver injury: role of transcription factors, kinases and heat shock proteins. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:4979-85.
- Osna NA, Donohue TM Jr. Implication of altered proteasome function in alcoholic liver injury. *World J Gastroenterol*. 2007;13:4931-7.
- Kharbanda KK. Role of transmethylation reactions in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:4947-54.
- Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol*. 2007;13:4925-30.
- Tavill AS, Gadri AM. Alcohol and iron. *Semin Liver Dis*. 2004;24:317-25.
- Mantena SK, King AL, Andringa KK et al. Novel interactions of mitochondria and reactive oxygen/nitrogen species in alcohol mediated liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:4967-73.
- Duryee MJ, Klassen LW, Thiele GM. Immunological response in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:4938-46.
- Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24:305-15.
- Pereira FE, Gonçalves CS, Zago Mda P. The effect of ethanol intake on the development of hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers. *Arq Gastroenterol*. 1994;31:42-6.
- Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisone. *Gastroenterology* 1996;110:1847-1853
- Mathurin P, Mendenhall CL, Canthers RL et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487
- Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ et al. Early changes in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisone. *Hepatology* 2003;38:1363-1369
- Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nature clinical Practice Gastroenterol Hepatol* 2007;4:24-34.
- Christensen E. Alcoholic hepatitis - glucocorticosteroids or not? *J Hepatol* 2002;36:547-549.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648
- Stewart SF, Day CP. The management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003;38:S2-S13
- Levitsky J, Maillard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24:233-247
- Jalan R, Williams R, Kaser A. et al. Clinical and cytokine response to anti-TNF therapy in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2001;34: A 441
- Bergheim I, McClain CJ, Arteel GE. Treatment of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005;23:275-284
- Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-455.
- Poynard T, Thabut D, Chrysostalis A, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in severe alcoholic hepatitis: are large randomized trials still possible? *J Hepatol* 2003;38:518-520
- Narayanan Menon KV, Stadheim L, Kamath PS et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:255-260
- Halsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004 24:289-304
- Alvarez NA, Cabre E, Lorenzo Zúñiga V et al. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis?
- Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I. Mars dialysis in decompensated alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007; 13:1189-1192
- Ortega R, Ginès P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948
- Krag A, Moller S, Henriksen JH et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without
- Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;36:130-137.
- Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol* 2002;36:829-831
- Mezey E. Treatment of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:210-216
- Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R et al. Veterans affairs cooperative study 391 Group. II. Veterans Affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver
- Day CP. Treatment of alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:S69-S75



Estudo Comentado

André Castro Lyra

Ursodeoxycholic Acid for Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Bayesian Approach as Sensitivity Analyses. *Am J Gastroenterol.* 2007; Apr 24.

Gong Y, Huang Z, Christensen E, Glud C

Comentários sobre o artigo *AJG* 2007;102:1799-1807

Gong et al. realizaram uma metanálise sobre o uso do ácido ursodeoxicólico (UDCA) em pacientes com cirrose biliar primária (CBP). Os autores incluíram e revisaram todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do UDCA versus placebo ou ausência de intervenção em pacientes com CBP, independentemente do fato de o estudo ser cego ou de qual fosse a língua, o ano ou o status da publicação. Os principais bancos de dados científicos foram incluídos na análise. Os objetivos primários do estudo foram avaliar a mortalidade e/ou a realização de transplante hepático. Os secundários foram detectar se ocorreu melhora em relação a prurido, fadiga, sintomas clínicos, parâmetros bioquímicos do fígado, histologia hepática, qualidade de vida, efeitos adversos e custo-eficácia com a terapia. Os autores levaram em consideração a qualidade dos estudos. Foram identificadas 863 referências; 762 foram excluídas por ter sido consideradas irrelevantes ou em duplicata; 15 ensaios clínicos randomizados, com 1.447 pacientes, foram incluídos na metanálise, um deles na forma de abstract. Nove ensaios foram considerados com elevado risco de bias e seis com baixo risco. A dose de UDCA variou de 7,7 a 15,5 mg/kg/dia, a duração dos ensaios variou de 3 a 92 meses e a porcentagem de pacientes em estágio III ou IV e/ou com sintomas da doença no momento da inclusão no estudo variou de 15% a 85%. Os resultados demonstraram que o UDCA não apresentou efeito significativo na mortalidade ou na realização de transplante hepático; no grupo UDCA, 83/713 (11,6%) pacientes faleceram ou foram submetidos ao transplante hepático, versus 89/706 (12,6%) no grupo de controle (RR 0,92, IC de 95% 0,71-1,21). Quando a mortalidade e o transplante hepático foram analisados isoladamente, da mesma forma não houve diferenças entre os grupos. O UDCA também não apresentou influência no número de pacientes com prurido (RR 0,97, IC de 95% 0,78-1,19; 5 estudos) ou no escore de prurido em 3 estudos. A fadiga, igualmente, não melhorou de forma significativa após a análise de 3 ensaios. Em contrapartida, a icterícia melhorou significativamente nos pacientes que usaram o UDCA em 2 ensaios (RR 0,35, IC de 95% 0,14-0,90). Outros parâmetros, como pressão portal (1 estudo), sangramento de varizes esofágicas (4 ensaios) e encefalopatia hepática (2 estudos), não apresentaram melhora com o uso do UDCA. Com relação aos parâmetros bioquímicos, os pacientes que utilizaram o UDCA apresentaram melhora significativa nos níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT, AST, ALT, colesterol total e imunoglobulina M ($p < 0,001$ para todas as variáveis). Não houve efeito significativo do uso do UDCA no estágio da histologia hepática (RR 0,78, IC de 95% 0,57-1,06; 5 ensaios), fibrose (RR 0,88, IC de 95% 0,57-1,38; 1 ensaio) ou lesão ductular exuberante. Somente 2 estudos avaliaram a qualidade de vida e nenhum mos-

trou diferenças entre os grupos. Os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo do UDCA (RR 1,74, IC de 95% 1,10-2,75; 11 estudos), particularmente ganho de peso, entre outros, como diarreia, náusea e vômito.

Essa é mais uma metanálise que avaliou o uso do ácido ursodeoxicólico (UDCA) nos pacientes com cirrose biliar primária. A mediana da duração dos ensaios incluídos foi de 2 anos. Os resultados dessa metanálise não demonstraram benefício do uso da droga em pacientes com CBP em termos de mortalidade e/ou transplante hepático e na melhora histológica do fígado. Os resultados prévios a respeito da utilização da UDCA em indivíduos com CBP têm sido controversos. Algumas análises combinadas de estudos demonstraram retardo da progressão da fibrose hepática nos pacientes em estágios I e II que receberam UDCA por pelo menos 2 anos; outras mostraram melhora da sobrevida em pacientes em estágios avançados da doença, em contraste com o estudo atual. A maioria das investigações, incluindo a atual, demonstra melhora das enzimas hepáticas. Por outro lado, algumas metanálises prévias, em concordância com o presente estudo, não observaram benefícios com a terapia. É provável que as diferenças encontradas entre os diversos estudos tenham relação com a metodologia utilizada para a análise e o tempo de acompanhamento dos pacientes. A sobrevida dos pacientes com CBP é prolongada com e sem o uso do UDCA, de forma que é necessário um tempo longo de avaliação da população de estudo, provavelmente maior do que 2 anos. É válido ressaltar que a maioria dos estudos, incluindo o atual, detectou melhora significativa das enzimas hepáticas e das bilirrubinas com a terapia medicamentosa. Estudos prévios sugerem que os níveis de bilirrubina se correlacionam positivamente com um pior prognóstico da CBP, de forma que seria lógico raciocinar que uma queda em seus níveis teria relação com a melhora da doença. Adicionalmente, parece coerente raciocinar que uma melhora dos níveis de aminotransferases estaria associada a uma redução do grau de inflamação e agressão hepática. Portanto, está ocorrendo uma dissociação entre os resultados dos marcadores substitutos de lesão hepática e os de sobrevida. Como, no momento, não há outra droga disponível para o tratamento da CBP e pelo fato de os estudos originais e de metanálises demonstrarem resultados controversos, até mesmo opostos, seria difícil deixar de recomendar o uso do UDCA para esses pacientes em consequência do estudo atual. Entretanto, a presente metanálise mostra que o assunto ainda não está esgotado, que essa terapia ainda é controversa e que os benefícios que eventualmente possa vir a proporcionar para os pacientes com CBP ainda não estão bem definidos.

Referências

- Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005 Feb;128(2):297-303.
- Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2003 Jul;39(1):12-6.
- Poupon RE, Bonnand AM, Chrétien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1999 Jun;29(6):1668-71.
- Bonnand AM, Heathcote EJ, Lindor KD, Poupon RE. Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis.
- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 Sep;113(3):884-90.

- Lindor KD, Thorneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996 May;110(5):1515-8.
- Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1529-38.
- Chan CW, Gungor F, Feudjo M, Rigamonti C, Vlachogiannakos J, Carpenter JR, Burroughs AK. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Feb 1;21(3):217-26.
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet.* 1999 Sep 25;354(9184):1053-60.
- Simko V, Michael S, Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994 Mar;89(3):392-8.