

Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Manejo da Doença Hepática Alcoólica

Associação Europeia para o Estudo do Fígado^{*,†}

Introdução

A doença hepática alcoólica (DHA) é a causa mais comum de doença hepática avançada na Europa. No entanto, o investimento na investigação da DHA tem sido limitado, apesar do impacto significativo da DHA na saúde dos Europeus. Esta disparidade é refletida pela pontuação ETOh – a relação entre a taxa de mortalidade estimada e o número de ensaios focados numa determinada doença. A pontuação ETOh para a DHA é de 358, em comparação com 1,4 para a hepatite B, 4,9 para a hepatite C e 15,2 para a cirrose biliar primária [1].

Nos últimos anos, contudo, os mecanismos que estimulam a progressão da doença e a história natural da DHA têm sido melhor definidos e novas metas terapêuticas têm sido identificadas [2]. Além disso, uma investigação clínica significativa tem criado um claro enquadramento para a avaliação de novas terapêuticas, em particular, em doentes com esteatohepatite alcoólica (EHA).

A DHA é uma doença complexa, cujo manejo bem sucedido depende da integração de todas as competências em saúde pública, epidemiologia, comportamento aditivo e lesões de órgãos induzidas por álcool. Tanto a intervenção primária para reduzir o abuso de álcool como a intervenção secundária para evitar a morbilidade e mortalidade associadas ao álcool dependem da ação coordenada de equipas multidisciplinares estabelecidas a nível local, nacional e internacional.

Estas orientações baseiam-se maioritariamente nas questões levantadas durante a conferência monotemática da EASL sobre DHA realizada em Atenas, em 2010. As orientações têm três objetivos principais: (1) fornecer recomendações clínicas aos médicos; (2) salientar o facto de que o álcool pode causar várias hepatopatias (esteatose, esteatose hepática, cirrose), sendo que todas podem coexistir no mesmo doente; (3) identificar áreas de interesse para futuras pesquisas, incluindo ensaios clínicos.

As evidências e recomendações apresentadas nestas orientações foram classificadas de acordo com o sistema de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise das Recomendações (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, GRADE) [3]. A força das recomendações reflete, assim, a

qualidade da evidência subjacente. Os princípios do sistema GRADE já foram enunciados. A qualidade da evidência nestas recomendações de orientação clínica (ROCs) foi classificada num de três níveis: alta (A), moderada (B) ou baixa (C). O sistema GRADE proporciona dois graus de recomendação: forte (1) ou fraco (2) (Tabela 1). As ROCs consideram a qualidade da evidência deste modo: quanto mais alta a qualidade da evidência, maiores serão as probabilidades de ser necessária uma recomendação forte; quanto maior a variabilidade nos valores e preferências, ou quanto maior a incerteza, maiores serão as probabilidades de ser necessária uma recomendação mais fraca.

Peso da DHA

Peso das doenças e lesões relacionadas com o álcool

O consumo de álcool é responsável por 3,8% da mortalidade global e por 4,6% dos anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI) perdidos devido a morte prematura [4]. O peso atribuível na Europa, com 6,5% de todas as mortes e 11,6% dos AVAI atribuíveis ao álcool, é a maior proporção do total de problemas de saúde e mortes prematuras devido ao álcool de todas as regiões da OMS [4,5]. No âmbito do peso da doença, a Europa mostra uma diferença particularmente grande entre os sexos, sendo as mortes atribuíveis ao álcool na ordem dos 11,0% e 1,8% para os homens e para as mulheres, respetivamente. Os jovens representam uma quantidade desproporcional deste peso da doença, com uma mortalidade associada ao álcool superior a 10% e 25% para os jovens do sexo feminino e masculino, respetivamente [6].

Peso da DHA na Europa

O peso da cirrose hepática alcoólica compensada na população geral e nos grandes consumidores de álcool não é devidamente conhecido. O desenvolvimento de métodos não invasivos para detetar fibrose hepática significativa (por exemplo, elastografia, marcadores séricos) deve ajudar a elucidar essa questão. Um estudo recente realizado em França indica que o abuso de álcool é responsável por até um terço dos casos de fibrose hepática [7]. O melhor indicador alternativo de comparação para o peso da DHA é a mortalidade por cirrose hepática como um todo, embora, conforme discutido mais adiante, isto tenha as suas limitações. As taxas de mortalidade por cirrose hepática variam consideravelmente entre os vários países europeus [8], havendo uma variação 15 vezes superior entre as taxas nacionais mais altas e mais baixas [9]. Porém, a Europa está essencialmente dividida em dois, sendo que os Países do Leste Europeu tendem a ter taxas mais elevadas do que os outros Países [8].

As tendências temporais na mortalidade por cirrose hepática nos últimos 30 anos mostram padrões muito heterogêneos entre os países.

Palavras-chave: Doença hepática alcoólica; orientações da EASL; patogénese; diagnóstico; tratamento.

Recebido a 4 de abril de 2012; aceite a 4 de abril de 2012

*Correspondência: EASL Office, 7 rue des Battoirs, CH 1205 Genève, Suíça.

Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu.

[†]Colaboradores: **Presidentes:** Philippe Mathurin; Antoine Hadengue; Ramon Bataller. **Membros das Recomendações de Orientação Clínica:** Giovanni Addolorato; Patrizia Burra; Alastair Burt; Juan Caballeria; Helena Cortez-Pinto; Chris P. Day; Ewan H. Forrester; Antoni Gual; David A. Leon; Anna Lligón; Peter Jepsen; Sebastian Mueller; Georges-Philippe Pageaux; Tania Roskams; Helmut K. Seitz; Felix Stickel. **Representante do Conselho Diretivo da EASL:** Mark Thursz. **Revisores:** Sylvie Naveau; Tim Morgan; Frederik Nevens.

Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tabela 1. Classificação da evidência e recomendações (adaptado a partir do sistema GRADE).

Classificação da evidência	Notas	Símbolo
Alta qualidade	É muito improvável que pesquisa adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Qualidade moderada	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa	B
Qualidade baixa ou muito baixa	É muito provável que mais investigação tenha um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito e é provável que altere a estimativa. Qualquer estimativa do efeito é duvidosa	C
Classificação das recomendações	Notas	Símbolo
Recomendação forte indicada	Os fatores que influenciam a força da recomendação incluem a qualidade da evidência, os custos e os presumíveis resultados com importância para o doente	1
Recomendação mais fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou maior incerteza: é mais provável que uma recomendação fraca esteja indicada A recomendação é feita com menos certeza; custo ou aproveitamento de recursos mais elevado	2

Cerca de metade dos países da Europa, incluindo a Áustria, França, Alemanha, Itália, Portugal e Espanha, bem como dois países da Europa de Leste (a Hungria e a Roménia), sofreram quedas acentuadas na mortalidade por cirrose hepática [9], enquanto que os países ocidentais da Finlândia, Irlanda e Reino Unido [10], bem como um maior número de países da Europa de Leste, incluindo a Estónia [11], Lituânia, Polónia e Rússia, têm taxas cada vez mais altas. Em termos das entradas hospitalares relacionadas com o álcool, por exemplo, paralelamente à tendência ascendente na mortalidade por cirrose hepática, as entradas nos hospitais gerais [12] e nas unidades de cuidados intensivos de doentes com DHA têm aumentado acentuadamente no Reino Unido [13].

Limitações para estimar o peso da DHA

A extensão da variação internacional e das tendências na DHA é difícil de determinar. Na maioria dos países, existem dados sobre a mortalidade por doença hepática, pelo que a mortalidade por cirrose hepática é frequentemente utilizada como o indicador de eleição. No entanto, não é possível separar de forma fiável a mortalidade por cirrose alcoólica e cirrose não alcoólica. Numa proporção indeterminada de mortes em que o álcool é o fator-chave, o médico que certifica a morte pode optar por não mencionar explicitamente o álcool no certificado de óbito [14]. A extensão deste viés é desconhecida, mas é provável que varie por país, sexo, idade e época. Por este motivo, em geral, coloca-se a ênfase na análise da mortalidade por cirrose hepática, independentemente de estar especificada como alcoólica ou não [15]. Estes fatores, em conjunto, significam que, neste momento, as nossas melhores estimativas sobre a variação internacional do peso da DHA, com base na mortalidade por cirrose hepática como um todo, têm de ser interpretadas com cautela. Há uma clara necessidade de realizar estudos epidemiológicos em larga escala para determinar a prevalência da DHA compensada na população em geral e o peso da DHA como uma causa de cirrose.

Tipos de álcool e padrões de consumo

Os países europeus variam consideravelmente em termos do consumo de álcool per capita, do tipo de bebida predominante e do hábito de os consumidores de álcool ingerirem quantidades substanciais em ocasiões esporádicas (consumo excessivo esporádico) [6]. A fim de propor uma definição consensual, o Instituto Nacional de Abuso do Álcool e Alcoolismo dos EUA define episódios de consumo excessivo esporádico como o consumo de cinco ou mais bebidas (para os homens) ou de quatro ou mais bebidas (para as

mulheres) num período de cerca de 2 h [16]. Estas diferenças no tipo e padrão de consumo tendem a cair numa divisão Este-Oeste [17]. Apesar de o consumo de álcool per capita estar fortemente correlacionado com as taxas de mortalidade por cirrose hepática em vários países [18], continua a haver dúvidas sobre se essas outras dimensões do comportamento do consumo de álcool numa população estão relacionadas com o risco [19,20]. Há vários aspetos a considerar. Em primeiro lugar, o tipo de bebida é mais importante do que o volume de etanol consumido [21]? Em segundo lugar, o ato de beber até à intoxicação (ou seja, o consumo excessivo esporádico) confere um risco particular? Em terceiro lugar, qual é o contributo para o peso da DHA induzida pelo consumo de bebidas que possam conter substâncias hepatotóxicas além do etanol [20,22,23]? Este último tipo de bebida inclui as aguardentes de fruta, que são frequentemente consumidas na Hungria, por exemplo [24], bem como bebidas alcoólicas fabricadas em casa que são consumidas na Rússia [25] e outras partes da antiga União Soviética [26].

Limiar de risco do consumo de álcool para cirrose hepática

Um aspeto importante da política de saúde pública sobre o álcool tem sido a tentativa de estabelecer um limiar seguro para o consumo. Esta tentativa gira à volta da hipótese de o consumo moderado de álcool ser cardioprotetor [27,28]. Este efeito positivo do álcool, se verdadeiro, pode então compensar a grande variedade de consequências negativas para a saúde do consumo de álcool, ainda que seja moderado. Para muitas doenças individuais, como a cirrose hepática, porém, não há nenhuma razão a priori para acreditar que existe um limiar de segurança, dado que o risco parece aumentar acentuadamente com a quantidade de álcool consumido. Numa meta-análise dos níveis de consumo diário em relação à cirrose, os doentes que ingeriam 25 g de etanol por dia corriam um maior risco de cirrose do que os não consumidores de álcool [29]. Uma meta-análise mais recente detetou um maior risco de mortalidade por cirrose hepática entre os homens e mulheres que bebem 12–24 g de etanol por dia [30]. De facto, entre as mulheres, constatou-se também um aumento significativo nas que bebem até 12 g/dia. Estes níveis de consumo (<25 g/dia) são consideravelmente mais baixos do que a maioria das recomendações de saúde pública para níveis de consumo globalmente seguros. Portanto, a evidência humana até à data sugere que, se existir um limiar, ele é muito baixo e pode até ser difícil de detetar devido às limitações na medição do consumo abaixo das 10–12 g por dia.

Deve salientar-se que nenhuma das meta-análises foi capaz de distinguir entre os efeitos do consumo diário e os efeitos do consumo

excessivo esporádico.

Nesta medida, pouco se sabe sobre limites aplicáveis ao consumo excessivo esporádico. São necessários mais estudos clínicos e experimentais para definir o papel do consumo excessivo esporádico na patogênese da DHA e os seus mecanismos subjacentes. Por fim, o risco de cirrose está quase certamente relacionado com o período de tempo durante o qual um indivíduo bebeu regularmente e não simplesmente com a quantidade habitualmente consumida.

Por outro lado, existem alguma evidência clínica de que a cessação do consumo de álcool em qualquer ponto da história natural da doença reduz os riscos de progressão da doença e de ocorrência de complicações relacionadas com a cirrose.

Implicações na saúde pública

Ainda que permaneçam incertezas sobre o peso exato e as tendências da DHA na Europa, não há dúvida de que, em muitos países é muito substancial e/ou está a aumentar. Embora seja essencial melhorar o tratamento disponível, o desenvolvimento de políticas baseadas na população para reduzir os níveis de consumo nocivo é uma prioridade. Em termos mais amplos, há um crescente reconhecimento dos pesados impactos sociais, económicos e na saúde impostos pelo consumo abusivo de álcool, pelo que se torna urgente implementar políticas para reduzir os malefícios causados pelo álcool [31]. Várias meta-análises avaliaram a eficácia e o custo-eficácia de diferentes políticas alvo [32]. As políticas mais rentáveis são aquelas que reduzem a disponibilidade de bebidas alcoólicas, quer através das políticas que estabelecem os preços ou as horas e os locais de venda quer através da implementação de leis que estabelecem uma idade mínima de compra.

Afirmações

- (1) O abuso de álcool é uma das principais causas de doença hepática evitável em todo o mundo.
- (2) O consumo de álcool per capita está fortemente correlacionado com as taxas de mortalidade por cirrose hepática em vários países. Qualquer política baseada na evidência na Europa, precisa de implementar medidas preventivas destinadas a reduzir o consumo de álcool ao nível da população.
- (3) O padrão do consumo excessivo esporádico está a tornar-se cada vez mais predominante, sobretudo entre os jovens, mas o seu impacto na doença hepática é desconhecido.

Recomendações

- O consumo de álcool em excesso deve ser abordado através de políticas baseadas em preços (**Recomendações A1**)
- Devem impor-se restrições quanto ao número de vendedores de bebidas alcoólicas com vista a controlar o consumo de álcool (**Recomendações A1**)
- A publicidade direta ou indireta a bebidas alcoólicas deve ser proibida (**Recomendações A1**)
- É preciso disponibilizar instituições de cuidados primários, em larga escala, para tratar as perturbações de consumo de álcool (**Recomendações A1**)

Sugestões para futuros estudos

- (1) Estudos epidemiológicos de larga escala com recurso a méto-

dos não invasivos devem estabelecer a prevalência de todas as formas de doença hepática alcoólica na população em geral.

- (2) Estudos que avaliam o impacto, a curto e longo prazo, do consumo excessivo esporádico no desenvolvimento e na gravidade da DHA são particularmente necessários.

Manejo do abuso de álcool e da dependência de álcool

Um grande número de cidadãos europeus consome álcool. A Europa tem o maior consumo de álcool per capita (11 litros de álcool puro por ano na população com ≥ 15 anos de idade). Quinze por cento dos Europeus (58 milhões de cidadãos) consome excessivamente (>40 g por dia nos homens e >20 g por dia nas mulheres), havendo uma maior proporção entre os homens e os jovens.

O abuso de álcool e a dependência de álcool devem ser encarados como diferentes formas da mesma perturbação, tal como reconhecido na nova versão preliminar do DSM-V. O abuso de álcool não é reconhecido como perturbação no sistema ICD-10 e, aliás, a OMS utiliza os termos “consumo perigoso e arriscado de álcool”, em vez de “abuso de álcool”. O termo “consumidor de álcool de risco” é frequentemente utilizado para definir as pessoas que bebem excessivamente.

Os hábitos de consumo de álcool têm de ser avaliados por rotina nos doentes com doença hepática, o que tem que ser feito com métodos que já provaram a sua fiabilidade [16]. Há uma tendência comum para medir o consumo de álcool em gramas por dia ou gramas por semana. Os cálculos são geralmente feitos pela contagem de unidades de bebida padrão [33]. O teor de uma bebida padrão pode diferir de país para país, mas, na Europa, a maioria dos países já fixou a sua unidade de bebida padrão como um teor de etanol de 8–10 g. Mesmo que as medições em unidades de bebida padrão possam perder precisão, elas são fiáveis, poupam tempo e são particularmente úteis em ambientes clínicos com muito movimento.

Instrumentos de rastreio para detetar o abuso e a dependência de álcool

É possível utilizar questionários sobre a quantidade e frequência do consumo, bem como diários retrospectivos (análise cronológica retrospectiva), para calcular os hábitos de consumo dos doentes. Os primeiros são geralmente preferidos pela sua simplicidade, mas têm de incluir dados relativos tanto aos dias úteis como aos fins de semana. Uma boa alternativa aos questionários sobre a quantidade e frequência do consumo é o recurso a instrumentos de rastreio para avaliar o consumo de risco e a dependência de álcool. Existem muitos métodos já validados e traduzidos para muitas línguas, mas o AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) continua a ser o “padrão-ouro”. Desenvolvido pela OMS em 1982, já provou ter um bom nível de sensibilidade e especificidade em contextos clínicos em diferentes países [34]. O AUDIT é composto por 10 perguntas que exploram o consumo (1–3), a dependência (4–6) e problemas relacionados com o álcool (7–10) (Tabela 2). Há dois valores-limite: um para a dependência e outro para o consumo de risco. Foram desenvolvidas versões mais curtas. O AUDIT C inclui apenas as três primeiras perguntas do AUDIT e é fiável para o rastreio de “consumo de risco” [35,36]. O NIAAA (Instituto Nacional de Abuso do Álcool e Alcoolismo dos EUA) recomenda o uso da terceira pergunta do AUDIT (Quantas vezes bebe seis ou mais bebidas numa única ocasião?) como pergunta de rastreio única, à qual se deve seguir o resto do AUDIT completo caso a resposta seja positiva [16].

Recomendações de Orientação Clínica

Tabela 2. Questionário AUDIT [36]. Para pontuar o questionário AUDIT, é preciso somar as pontuações de cada uma das 10 perguntas. Um total ≥ 8 para os homens até 60 anos de idade ou de ≥ 4 para as mulheres, adolescentes ou homens com mais de 60 anos de idade é considerado um teste de rastreio positivo

Perguntas	0	1	2	3	4
1. Com que frequência bebe uma bebida com álcool?	Nunca	Mensalmente ou menos	2 a 4 vezes por mês	2 a 3 vezes por semana	4 ou mais vezes por semana
2. Quantas bebidas com álcool costuma consumir num dia típico em que esteja a beber?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou mais
3. Com que frequência consome 5 ou mais bebidas numa única ocasião?	Nunca	Menos de mensalmente	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase diariamente
4. No último ano, com que frequência não conseguia parar de beber depois de ter começado?	Nunca	Menos de mensalmente	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase diariamente
5. No último ano, com que frequência não fez o que seria normalmente de esperar por causa da bebida?	Nunca	Menos de mensalmente	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase diariamente
6. No último ano, com que frequência precisou de uma bebida de manhã para se sentir capaz	Nunca	Menos de mensalmente	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase diariamente
7. No último ano, com que frequência se sentiu culpado ou sentiu remorsos depois de ter bebido?	Nunca	Menos de mensalmente	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase diariamente
8. No último ano, com que frequência foi incapaz de se lembrar do que aconteceu na noite anterior por causa da bebida?	Nunca	Menos de mensalmente	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase diariamente
9. Já ficou ferido ou já feriu alguém por causa da bebida?	Não		Sim, mas não no último ano		Sim, no último ano
10. Já algum familiar, amigo, médico ou profissional de saúde esteve preocupado com o seu consumo de álcool ou sugeriu que reduzisse o seu consumo?	Não		Sim, mas não no último ano		Sim, no último ano

Rastreio de doentes com perturbações psiquiátricas

Os alcoólicos têm uma elevada comorbilidade psiquiátrica. Em geral, os inquiridos à população de alcoólatras mostram uma elevada prevalência de perturbações de ansiedade, transtornos afetivos e esquizofrenia [37]. A ansiedade e os transtornos afetivos podem ser independentes ou concomitantes com a dependência de álcool. As perturbações independentes precisam de tratamento específico, ao passo que as perturbações concomitantes podem desaparecer uma vez que o doente esteja desabitado do álcool.

Os alcoólicos têm um maior risco de desenvolver outras dependências, incluindo a nicotina. Os alcoólicos tendem a ser fumadores mais pesados e o tratamento da dependência de nicotina exige um apoio mais intensivo [38]. Os alcoólicos que sejam policonsumidores de drogas são difíceis de tratar e devem ser sistematicamente encaminhados para tratamento especializado.

Os dados sugerem que a dependência de álcool surge até 5 anos antes de o doente ser encaminhado para tratamento especializado. Deve dar-se especial atenção à coordenação entre hepatologistas e especialistas em dependência (psiquiatras, psicólogos e assistentes sociais), a fim de reduzir o intervalo de tempo entre o aparecimento de sinais de dependência de álcool e o encaminhamento. Dado que o tabagismo e o abuso de álcool são sinérgicos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cancro, incluindo o CHC, os hepatologistas são incentivados a promover e auxiliar a cessação do tabagismo entre os doentes com DHA [39].

Manejo da síndrome de abstinência alcoólica

A síndrome de abstinência alcoólica (SAA) é uma patologia médica grave que afeta doentes dependentes de álcool que, subitamente, interrompem ou diminuem o consumo de álcool. A SAA ligeira ou moderada costuma desenvolver-se 6–24 horas após a última bebida e os sintomas podem incluir aumento da pressão arterial e

da frequência cardíaca, tremores, hiperreflexia, irritabilidade, ansiedade, cefaleias, náuseas e vômitos.

Estes sintomas podem evoluir para formas mais graves de SAA, caracterizadas por delirium tremens, convulsões, coma, paragem cardíaca e morte [40]. As pontuações de gravidade da SAA são potencialmente úteis no tratamento de doentes. Contudo, essas pontuações não estão validadas de forma adequada, neste momento, sobretudo no contexto de DHA.

As benzodiazepinas são consideradas o tratamento “padrão-ouro” para a SAA, dada a sua eficácia na redução dos sintomas de abstinência e do risco de convulsões e/ou delirium tremens [41,42]. As benzodiazepinas de ação prolongada (p. ex., diazepam, clordiazepóxido) proporcionam maior proteção contra convulsões e delírio, mas as benzodiazepinas de ação curta e de ação intermédia (p. ex., lorazepam, oxazepam) são mais seguras nos doentes idosos e naqueles com disfunção hepática [43]. Na Europa, também se utiliza o clometiazol para tratar a SAA [44].

Tendo em conta os efeitos secundários das benzodiazepinas em doentes com doença hepática avançada e o potencial de abuso, realizaram-se estudos de investigação preliminares para identificar novos medicamentos para a SAA, tais como clonidina, atenolol, carbamazepina, ácido valproico, gama-hidroxibutirato, topiramato, baclofeno, gabapentina e pregabalina [45]. Apesar de não existir evidência suficiente a favor da sua utilização, o topiramato e o baclofeno são promissores dado o potencial para serem utilizados primeiro para a SAA [46,47] e depois para prevenir recaídas.

Tratamento médico da dependência de álcool em doentes com DHA

A abstinência do álcool representa uma meta importante nos doentes com DHA dado que a abstinência melhora os resultados clínicos de todos os estádios da DHA. No passado, o dissulfiram era o único fármaco disponível para o alcoolismo. O dissulfiram

é um fármaco eficaz para o consumo de álcool [48]; no entanto, o dissulfiram deve ser evitado em doentes com DHA grave devido à possibilidade de hepatotoxicidade [49]. Mais recentemente, a crescente compreensão da neurobiologia do alcoolismo tem levado ao desenvolvimento de agentes farmacológicos eficazes que podem complementar tratamentos psicossociais, em particular, a naltrexona [50] e o acamprosato [51]. Tanto a naltrexona como o acamprosato estão aprovados para tratar o alcoolismo; todavia, estes fármacos não foram testados em doentes com cirrose. O antagonista de opióides naltrexona tem sido intensamente avaliado, sobretudo na formulação oral [52]. Um ensaio de larga escala também mostrou a eficácia de uma formulação intramuscular de naltrexona no alcoolismo [53]. Dado o potencial de hepatotoxicidade, a naltrexona não foi testada em doentes com DHA e a sua utilização nesta população não é recomendada. O acamprosato é um modulador do sistema recetor glutamatérgico e uma meta-análise de 24 ensaios controlados e aleatorizados confirmou a sua eficácia como terapêutica para o consumo de álcool [54]. Com base em alguns ensaios clínicos, o ácido gama-hidroxibutírico foi aprovado em alguns países da Europa (Itália e Áustria) para o tratamento do alcoolismo, mas é necessária mais investigação, tendo em conta o risco de abuso de ácido gama-hidroxibutírico [55].

Entre outros compostos, o topiramato, o ondansetrom e o baclofeno parecem ser os fármacos mais promissores para o alcoolismo [56]. O topiramato é um medicamento anticonvulsivante, que demonstrou segurança e eficácia na redução de consumo pesado de álcool [57]. Houve também uma redução nos níveis de enzimas hepáticas em doentes tratados com topiramato [58]; porém, o topiramato não foi testado em doentes com DHA. O antagonista do 5-HT₃ ondansetrom tem demonstrado que reduz o consumo de álcool, mas este efeito foi limitado aos alcoólicos de “início precoce” [59]. Alguns estudos sugerem que o baclofeno, um agonista do recetor GABAB, aumenta a taxa de abstinência e previne recaídas em doentes dependentes de álcool [60]. Além disso, até à data, o baclofeno representa a única terapêutica farmacológica para o consumo de álcool testada em alcoólicos com doença hepática significativa. O baclofeno pode representar uma terapêutica promissora para doentes dependentes de álcool com DHA. Um ensaio clínico demonstrou a segurança e eficácia do baclofeno na promoção da abstinência de álcool em cirróticos alcoólicos [61], mas são necessários estudos confirmatórios em doentes cirróticos.

O efeito das intervenções curtas

As intervenções curtas são muitas vezes realizadas através de entrevistas motivacionais [62]. A entrevista motivacional é uma técnica que pretende ser isenta de julgamento e de confrontação. O seu sucesso depende em grande medida da apresentação de opiniões objetivas em função das informações fornecidas pelo médico. A técnica envolve o reconhecimento de que as pessoas que frequentam uma sessão de aconselhamento, avaliação ou programa de prevenção podem estar em diferentes níveis de prontidão para alterar os seus padrões de consumo de álcool. A técnica tenta aumentar a consciência de um doente para os potenciais problemas causados, consequências sofridas e riscos enfrentados como resultado dos padrões de consumo de álcool. Uma meta-análise encontrou evidência do impacto positivo das intervenções curtas no consumo de álcool e na morbilidade e mortalidade associadas ao álcool [62]. A mais recente análise crítica de Cochrane mostra que as intervenções curtas são eficazes em reduzir o consumo numa média de 57 g por semana nos homens [63]. A evidência é menos conclusiva nas mulheres e populações com menos de 16 anos de idade. Uma intervenção curta deve ter pelo menos as componentes definidas no modelo dos cinco “A’s” (em inglês): questionar o consumo (Ask), aconselhar como parar ou reduzir (Advice),

avaliar a vontade (Assess), ajudar a parar ou reduzir (Assist) e preparar o seguimento (Arrange).

Quando se acrescenta uma componente motivacional a intervenções curtas, a sua eficácia melhora [64]. Os componentes essenciais de uma abordagem motivacional são uma atitude de empatia e uma abordagem de colaboração que respeite a autonomia do doente e lhes incute formas de alcançar os objetivos acordados.

Recomendações

- Os hábitos de consumo de álcool dos doentes têm de ser avaliados por rotina pelos médicos com ferramentas que já tenham provado a sua fiabilidade (**Recomendação A1**)
- O AUDIT é o teste de rastreio “padrão-ouro” para o abuso e dependência de álcool (**Recomendação B1**)
- Nos doentes com síndrome de abstinência aguda e DHA, as benzodiazepinas são o tratamento de eleição (**Recomendação A1**)
- Nos doentes com DHA, a ingestão mantida de álcool está associada a progressão da doença, pelo que a recomendação mais eficaz para esses indivíduos é a abstinência total de álcool (**Recomendação A1**)
- Deve recorrer-se por rotina a intervenções motivacionais curtas no tratamento médico de perturbações relacionadas com o consumo de álcool (**Recomendação A1**)
- Nos doentes dependentes de álcool sem DHA avançada, o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato, aliados a aconselhamento, reduzem o consumo de álcool e previnem recaídas (**Recomendação A1**)
- Estes fármacos não podem ser recomendados em doentes com DHA avançada devido aos potenciais efeitos secundários (**Recomendação B1**)
- Nos doentes com DHA avançada, estudos recentes sugerem que o baclofeno é seguro e eficaz para prevenir recaídas de consumo de álcool (**Recomendação B2**)

Sugestões para futuros estudos

- (1) A realização de estudos de colaboração por equipas multidisciplinares compostas por epidemiologistas, especialistas em dependência e hepatologistas é fortemente incentivada.
- (2) O impacto das intervenções curtas no prognóstico de DHA avançada deve ser avaliado.
- (3) São necessários mais estudos que testem fármacos ansiolíticos no contexto de DHA avançada.

Patogénese da DHA

O espectro da DHA inclui esteatose simples, esteatohepatite alcoólica (EHA), fibrose progressiva, cirrose e o desenvolvimento de cancro hepatocelular (CHC). Apesar de muitos indivíduos que consomem mais de 60 g de álcool por dia (por exemplo, 1/2 garrafa de vinho ou mais de 1 litro de cerveja) desenvolverem esteatose, apenas uma minoria dos doentes com esteatose progride para EHA e 10–20% acaba por desenvolver cirrose [65].

Fatores genéticos e não genéticos modificam tanto a suscetibilidade individual como o percurso clínico da DHA [2]. Os mecanismos da DHA não são completamente compreendidos. A maioria dos estudos foram realizados em roedores com ingestão de álcool crónica (por exemplo, o modelo de Tsukamoto-French ou a dieta de Lieber-DiCarli). No entanto, estes modelos basicamente indu-

Recomendações de Orientação Clínica

zem doença hepática moderada e fibrose não grave ou o desenvolvimento de lesões hepáticas. Até agora, poucos estudos foram realizados em fígados de doentes com DHA. Estes estudos translacionais são necessários para desenvolver novas terapêuticas direcionadas para esses doentes [2]. A patogênese varia nos diferentes estádios da doença.

Fígado gordo alcoólico

Há quatro principais fatores patogénicos: (1) Aumento da geração de NADH causado pela oxidação de álcool, favorecendo a síntese de ácidos gordos e triglicerídeos e inibindo a β -oxidação mitocondrial de ácidos gordos [66]. (2) Influxo hepático reforçado de ácidos gordos livres a partir do tecido adiposo e de quilomícrons a partir da mucosa intestinal [66]. (3) Inibição mediada por etanol da atividade da quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) [67], que resulta no aumento da lipogénese e na diminuição da lipólise pela inibição do recetor α ativado por proliferação de peroxissoma (PPAR α) [68] e pela estimulação da proteína 1c de ligação ao elemento regulador do esterol (SREBP1c) [69]. (4) Lesões nas mitocôndrias e microtúbulos por acetaldeído resultam numa redução da oxidação de NADH e na acumulação de VLDL, respetivamente [66].

Esteatohepatite alcoólica

Os fígados gordos alcoólicos podem desenvolver inflamação parenquimatosa (principalmente por células PMN) e lesão hepatocelular, um pré-requisito da evolução para fibrose e cirrose. Em casos de episódios graves de EHA em doentes com doença avançada, a EHA pode causar danos profundos no fígado e aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, estando associada a um prognóstico desfavorável [70]. Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento de efeitos tóxicos induzidos por acetaldeído na EHA (1) Ele liga-se a proteínas [71] e ao ADN [72], resultando em alterações funcionais e adutos de proteínas, que ativam o sistema imunitário através da formação de auto-antígenos. Também induz danos mitocondriais e prejudica a função da glutatona, originando stress oxidativo e apoptose [73]. (2) Geração de espécies reativas de oxigénio (EROs) e a resultante peroxidação lipídica com formação de adutos de ADN [74]. As principais fontes de EROs incluem o MEOS CYP2E1-dependente, o sistema mitocondrial de transporte de eletrões da cadeia respiratória, a citocromo redutase dependente de NADH e a xantina oxidase [75,76]. Além disso, o consumo de álcool crónico aumenta a expressão do CYP2E1, que metaboliza o etanol em acetaldeído e estabelece um paralelo entre a geração de EROs e radicais hidroxietil [77].

(3) Citocinas pró-inflamatórias. Os metabolitos de álcool e as EROs estimulam as vias de sinalização, como o NF κ B, STAT-JAK e JNK, nas células hepáticas residentes, dando origem à síntese local de mediadores inflamatórios como o TNF α e as quimiocinas CXC (por exemplo, a interleucina-8), bem como a osteopontina [78]. O abuso de álcool também resulta em alterações na microflora do cólon e no aumento da permeabilidade intestinal, originando níveis séricos elevados de lipopolissacarídeos [79] que induzem actividade inflamatória nas células de Kupffer através do CD14/TLR4 [80]. O resultante meio inflamatório no fígado alcoólico dá origem a infiltração de PMN, formação de EROs e danos hepatocelulares. (4) Compromisso da via da ubiquitina-proteassoma originando lesões hepatocelulares e inclusões hepáticas de citoqueratinas agregadas (i.e., corpos de Mallory-Denk) [81].

Progressão da fibrose

Os doentes com EHA podem desenvolver fibrose progressiva [82]. Na DHA, o tecido fibrótico está normalmente localizado em áreas pericentrais e perissinusoidais. Nos estádios avançados, bandas de colagénio tornam-se evidentes e ocorre desenvolvimento de fibrose em ponte. Esta patologia precede o desenvolvimento de nódulos de regeneração e de cirrose hepática. Os mecanismos celulares e moleculares da fibrose na DHA não são completamente compreendidos [83]. Os metabolitos do álcool, como o acetaldeído, podem ativar diretamente as células estreladas hepáticas (CEHs), as principais células produtoras de colagénio no fígado lesionado. As CEHs também podem ser ativadas por estimulação parácrina por hepatócitos danificados, células de Kupffer ativadas e células PMN infiltrantes. Estas células libertam mediadores de fibrogénese, tais como fatores de crescimento (TGF β 1, PDGF), citocinas (leptina, angiotensina II, interleucina-8 e TNF α), mediadores solúveis (óxido nítrico) e EROs. O mais importante é que as EROs estimulam as vias de sinalização intracelulares pró-fibrogénicas em CEHs, incluindo o ERK, PI3K/AKT e JNK [84]. Também aumentam a expressão do TIMP-1 e diminuem a actividade das metaloproteínases, promovendo assim a acumulação de colagénio. Outras células que não as CEHs também podem sintetizar colagénio na DHA. Essas células incluem os fibroblastos portais e as células derivadas da medula óssea. Se outros novos mecanismos, como a transição epitélio-mesenquimal dos hepatócitos, também desempenham ou não um papel na fibrose hepática ainda está a ser investigado [85].

Sugestões para futuros estudos

- (1) São necessários modelos experimentais de DHA grave com lesão hepatocelular e fibrose.
- (2) São necessários estudos translacionais com amostras de doentes humanos de diferentes estádios de DHA para identificar novos alvos terapêuticos.
- (3) Devem realizar-se estudos que avaliem a regeneração hepática na DHA grave.

Fatores de risco para progressão da doença hepática alcoólica

Os fatores de risco para progressão da fibrose na DHA foram avaliados através de dois tipos de abordagem: (1) comparação da prevalência de fatores de risco em doentes com e sem DHA fibrótica; (2) avaliação longitudinal recorrendo a histologia sequencial. Os fatores de risco para progressão da fibrose podem ser encarados como fatores do hospedeiro e ambientais ou fatores genéticos e não genéticos. Os fatores não genéticos ou ambientais que potencialmente modulam o desenvolvimento de DHA incluem a quantidade e o tipo de bebida alcoólica, a duração do abuso e os padrões de consumo. O sexo, a etnia e condições coexistentes, como a síndrome metabólica, sobrecarga de ferro e infeção pelos vírus de hepatite crónica, são importantes fatores genéticos ou do hospedeiro, respetivamente (Fig. 1). Cada vez mais, reconhece-se o contributo dos fatores genéticos do hospedeiro para o risco de DHA.

Há uma clara relação entre a quantidade de álcool e a probabilidade de desenvolver DHA. A esteatose alcoólica pode observar-se em 60% dos indivíduos que bebem >60 g de álcool por dia e o risco de desenvolver cirrose é mais alto em doentes com um consumo diário acima de 120 g de álcool por dia [86,87]. No entanto, quantidades mais baixas de ingestão diária de álcool também podem originar lesão hepática significativa em alguns indivíduos. O consumo de >40 g de álcool por dia aumenta o risco de progressão para cirrose hepática para 30% em doentes com fígado gordo alcoólico sem complicações e para 37% nos doentes com fibrose

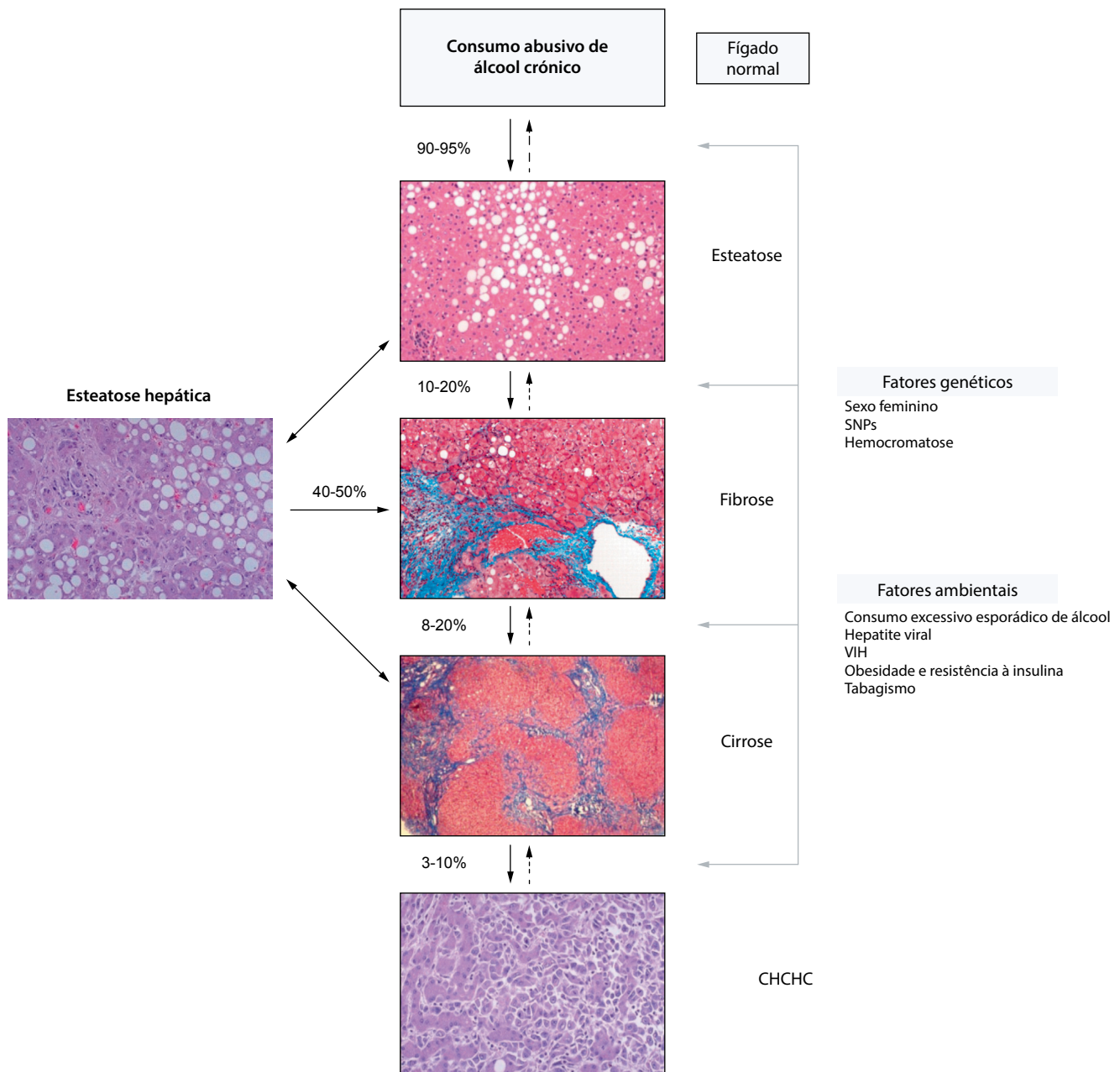


Fig. 1. História natural da doença hepática alcoólica (DHA). O espectro da DHA é composto por esteatose, esteatose hepática, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular sobreposto. Tanto os fatores ambientais como os genéticos são conhecidos por modificar a progressão da DHA (adaptado de [2] com a permissão da American Gastroenterological Association).

alcoólica estabelecida [65]. Se o tipo de bebida alcoólica consumida, por exemplo, vinho por oposição a cerveja ou bebidas destiladas, afeta ou não o risco de DHA ainda é uma questão debatida [88,89] e não está claro se o efeito de diferentes bebidas no risco de doença é direto ou se está relacionado com fatores confusionais, como a dieta. Os padrões de consumo variam consideravelmente nos doentes com DHA e podem influenciar o risco de DHA. Enquanto estudos anteriores indicavam que o consumo excessivo esporádico de álcool aumenta o risco de DHA [90,91], os dados de um estudo prospectivo recente realizado num único centro sugerem que os recentes aumentos na mortalidade relacionada com o fígado no Reino Unido são resultado de um forte consumo diário ou regular e não tanto devido ao consumo excessivo episódico ou esporádico [92].

O consumo fora das refeições aumenta o risco de DHA, em comparação com o consumo apenas às refeições [87,93]. Contudo, os dados que estabelecem se os padrões de consumo afetam a probabilidade de evolução de DHA são escassos e as informações sobre o consumo de álcool são em grande parte limitadas à quantidade

total de consumo [16]. Vários estudos têm demonstrado que a ingestão de cafeína parece proteger contra a cirrose em grandes consumidores de álcool, com uma relação dose/resposta claramente invertida [94–96]. Porém, o mecanismo subjacente a esta correlação é desconhecido.

Estudos realizados com seres humanos têm demonstrado que as mulheres são mais suscetíveis aos efeitos hepatotóxicos do álcool e desenvolvem DHA mais rapidamente do que os homens quando o consumo diário de álcool é igual [86,97–100].

A fisiopatologia por trás deste aumento de sensibilidade ao álcool ainda não é totalmente compreendida, mas está provavelmente relacionada com os estrogénios e respetivo impacto sinérgico no stress oxidativo e na inflamação [101]. Além disso, as mulheres que bebem quantidades iguais de álcool apresentam níveis de etanol no sangue superiores aos dos homens. Essa diferença deve-se possivelmente a níveis gástricos de álcool desidrogenase mais elevados, resultando num metabolismo de primeira passagem do álcool mais rápido nos homens [102] ou a um menor volume de distribuição do álcool nas mulheres em comparação com os homens.

Há diferenças notáveis na prevalência da DHA e na mortalidade

Recomendações de Orientação Clínica

associada entre diferentes grupos étnicos [103–105]. As taxas de mortalidade mais elevadas de doentes cirróticos alcoólicos masculinos ocorrem entre os hispânicos brancos, seguido dos negros não hispânicos, brancos não hispânicos e negros hispânicos. Nas mulheres, a ordem é mulheres negras não hispânicas, brancas hispânicas, brancas não hispânicas, negras hispânicas [106]. No entanto, ainda não está claro se as diferenças étnicas nas taxas de cirrose alcoólica e DHA são devido a diferenças genéticas ou a diferenças na quantidade e tipo de álcool consumido ou se estão relacionadas com diferenças socioeconômicas e no acesso a cuidados médicos.

O fator de risco mais significativo para progressão da fibrose relacionado com a dieta parece ser a obesidade, sendo que vários estudos mostram que a obesidade é o fator de risco mais importante que determina o risco de cirrose em grandes consumidores de álcool [107,108]. A sinergia entre obesidade e consumo abusivo de álcool reflete presumivelmente mecanismos semelhantes de doença tanto para DHA como para o fígado gordo gordo não alcoólico, juntamente com os efeitos fibrogênicos diretos de uma maior massa de tecido adiposo (através de elevados níveis de noradrenalina, angiotensina II e leptina e baixos níveis de adiponectina).

Inúmeros estudos caso-controlo, transversais e estudos de coorte têm demonstrado de forma inequívoca que a coexistência de consumo excessivo de álcool e de infeção crônica pelo vírus da hepatite C leva a uma aceleração do aparecimento de lesão hepática [109–113]. A partir destes dados pode concluir-se que os indivíduos com hepatite C crônica que bebem mais de 30–50 g por dia aumentam o respetivo risco de desenvolver fibrose cerca de 4 vezes. Porém, um estudo chegou mesmo a quantificar o risco de cirrose como 30 vezes maior em doentes com hepatite C que consomem álcool em excesso [114].

O ferro nas biópsias hepáticas também tem sido associado a fibrose no contexto de DHA [108] e ao aumento de mortalidade no contexto de cirrose alcoólica [115]. Valores elevados de ferro sérico não são incomuns em doentes com DHA, mais do que nos consumidores excessivos de álcool sem doença hepática [115]. No entanto, não existe uma clara associação com a mutação C282Y do gene HFE. Alguns estudos têm descrito uma associação com a mutação H63D [116,117]. Certamente que o álcool e o ferro podem atuar sinergicamente para produzir stress oxidativo e assim potenciar lesão hepática progressiva.

Estudos com gémeos têm indicado a importância da suscetibilidade genética na DHA, demonstrando que os gémeos monozigóticos têm uma maior taxa de concordância para cirrose relacionada com álcool do que os gémeos dizigóticos [118,119]. Esses estudos sugerem que fatores genéticos podem representar até 50% da suscetibilidade individual para DHA. Na tentativa de identificar eventuais modificadores genéticos de risco de DHA, um grande número de estudos caso-controlo de genes candidatos baseados em hipóteses têm sido realizados. Esses estudos comparam as frequências alélicas e/ou genotípicas de certas variantes genéticas (i.e., polimorfismos de nucleotídeo único; SNP) entre cirróticos alcoólicos e alcoólatras sem doença hepática ou controlos saudáveis.

Na maioria das publicações, os genes candidatos escolhidos foram aqueles associados ao metabolismo do álcool, fibrogénese/fibrose ou à resposta inflamatória. Uma meta-análise reviu os estudos sobre associações entre SNPs na codificação de genes para a álcool desidrogenase, a aldeído desidrogenase e o citocromo P450 2E1 e obteve 50 estudos caso-controlo entre 1990 e 2004 [120]. Embora houvesse associações significativas entre determinadas variantes genéticas e o risco de alcoolismo, não foi detetada qualquer associação global de qualquer dos SNPs testados com cirrose alcoólica. Estudos sobre uma possível associação entre DHA e a variação genética da resposta antioxidante, citocinas, e outras também não conseguiram confirmar, de uma forma robusta, qualquer das variantes genéticas como fator de risco para DHA em coortes independentes [121]. Porém, recentemente, dois estudos caso-controlo de genes candidatos realizados com alcoólicos determinaram uma associação significativa entre o risco de cirrose alcoólica e o ser portador do genótipo PNPLA3 rs738409 (GG) em indivíduos mestiços [122] e caucasianos [123].

Sugestões para futuros estudos

- (1) Estudos de associação generalizada de genomas em larga escala deverão identificar os determinantes genéticos envolvidos na suscetibilidade individual para desenvolvimento de DHA.
- (2) A interação entre fatores genéticos e ambientais deve ser investigada.
- (3) São necessários estudos adicionais para identificar os fatores que influenciam a regressão da doença após a cessação do consumo e os resultados a longo prazo em doentes abstinentes.

Diagnóstico de DHA

Características histológicas da DHA

O espectro morfológico da DHA abrange quatro grupos de lesões elementares: (A) esteatose com um predomínio de macrovesículas, associada ou não a uma mistura variável de microvesículas, (b) lesão dos hepatócitos muitas vezes descritas como balonização, (c) um infiltrado inflamatório que predomina nos lóbulos, e (d) um grau variável de fibrose e distorção lobular que pode progredir para cirrose [124]. Num determinado indivíduo, pode ocorrer uma única lesão ou qualquer combinação de lesões elementares [125,126].

A prevalência e a distribuição de lesões histológicas entre consumidores abusivos de álcool não são devidamente conhecidas. Numa grande série de 1407 doentes internados por alcoolismo ou DHA submetidos a biópsia hepática, 14% dos doentes apresentavam fígado normal, 28% esteatose pura, 20% fibrose (com ou sem esteatose), 8,5% hepatite alcoólica e 29% cirrose [107]. Devem realizar-se estudos adicionais com grandes consumidores assintomáticos.

Entre as lesões histológicas da DHA, a esteatose macrovesicular é o padrão de lesão hepática induzida pelo álcool mais precoce e mais observado [127]. Se a simples esteatose é uma patologia benigna ou se pode evoluir para formas mais graves de DHA é uma questão de debate. Alguns estudos sugerem que a esteatose já não deve ser considerada uma patologia benigna visto que pode ocorrer cirrose após uma mediana de 10,5 anos em 10% dos doentes com diagnóstico histológico de esteatose simples, sem evidência de fibrose ou esteatohepatite alcoólica [128]. Outros estudos também sugeriram que a esteatose, um achado comum em consumidores ativos, está associada a uma progressão mais rápida da fibrose.

A esteatohepatite alcoólica é definida pela coexistência de esteatose, balonização dos hepatócitos e de um infiltrado inflamatório com neutrófilos polimorfonucleares (PMN). A presença de corpos de Mallory-Denk, e de megamitocôndrias, embora não seja específica da esteatohepatite alcoólica, está frequentemente associada às lesões elementares descritas acima. No entanto, a presença destas lesões num doente com DHA sugere um consumo ativo.

O desenvolvimento de fibrose é um acontecimento-chave na DHA, uma vez que é um pré-requisito para a progressão para cirrose. A progressão da fibrose varia de acordo com as lesões histológicas da DHA [128–131,99,132]. A hepatite alcoólica, a esteatose e a extensão da fibrose são fatores preditivos independentes de progressão da fibrose. Entre essas lesões, os doentes com EHA apresentam o maior risco de progressão de fibrose levando ao desenvolvimento de cirrose em pelo menos 40% dos casos [129,130,99,133–135]. A persistência da EHA durante um longo período pode acelerar a progressão da fibrose [135]. A fase final da fibrose é a cirrose micronodular, que pode ocasionalmente ser um misto de micronodular e macronodular [126]. A avaliação do grau de fibrose deve ser realizada com técnicas especiais, como a coloração com corante tricrómico ou vermelho sirius. A coloração com reticulina é aconselhável para avaliar tanto a extensão da fibrose como a arquitetura lobular. Embora se utilizem métodos semiquantitativos, como a escala Metavir, eles não estão validados no contexto da DHA.

O diagnóstico histológico de DHA exige uma biópsia do fígado. Pode ser feita por via percutânea na maioria dos doentes e requer uma abordagem transjugular em doentes com uma contagem de plaquetas baixa e/ou um tempo de protrombina prolongado. No entanto, a biópsia hepática é um procedimento invasivo com morbilidade significativa. Portanto, não é recomendado para todos os doentes com

suspeita de DHA. As indicações precisas para uma biópsia hepática não estão bem estabelecidas na prática de rotina. Contudo, está indicada em doentes com formas agressivas de DHA, como a esteatose hepática grave que exija terapêuticas específicas (por exemplo, corticosteróides e/ou pentoxifilina), e em doentes com outros cofatores suspeitos de contribuírem para doença hepática. No contexto dos ensaios clínicos, recomenda-se a avaliação da histologia do fígado através de biópsia hepática. É importante notar que a avaliação da histologia hepática permite uma melhor previsão dos resultados para o doente. Desse modo, também permite que o prognóstico de mortalidade a longo prazo dos doentes com DHA seja classificado de acordo com a gravidade das lesões histológicas [136]. Um aumento de mortalidade de pelo menos 50% é observado em doentes com diagnóstico histológico de EHA ou cirrose, em comparação com os doentes apenas com esteatose alcoólica [137].

Diagnóstico clínico de DHA

A maioria dos doentes com formas moderadas de DHA estão assintomáticos e essas formas só podem ser detetadas por métodos de rastreio apropriados. Alguns doentes podem apresentar sinais sugestivos de efeitos nocivos do álcool, tais como hipertrofia parotídea bilateral, perda de massa muscular, desnutrição, sinal de Dupuytren e sinais de neuropatia periférica simétrica. Nos doentes com cirrose, a maioria dos achados físicos não são específicos de etiologia. No entanto, alguns sinais, como a ginecomastia e as aranhas vasculares extensas, podem ser mais frequentes nas pessoas em que o álcool é a principal causa de doença hepática.

O diagnóstico de DHA é frequentemente uma suspeita perante documentação de consumo de álcool em excesso >30 g/d e a presença de alterações clínicas e/ou biológicas sugestivas de lesão hepática. Contudo, o rastreio de DHA é difícil, dado que uma proporção significativa dos doentes com características histológicas de DHA não apresenta quaisquer sintomas clínicos. Análises sanguíneas de rotina, tais como o volume globular médio (VGM), gamaglutamiltranspeptidase (GGT), transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) e transaminase glutamicopirúvica (TGP), podem indicar DHA precoce, ao passo que se pode pensar em DHA avançada se houver diminuição da albumina, tempo de protrombina prolongado, aumento dos níveis da bilirrubina ou trombocitopenia.

Apesar de não haver um marcador laboratorial único que estabeleça definitivamente um consumo crónico de álcool, a transferrina deficiente em carboidratos (CDT) e a GGT são os marcadores mais utilizados para detetar consumo de álcool anterior [138]. Com efeito, a sensibilidade da CDT (69%) e da GGT (73%) para a deteção de um consumo diário de etanol > 50 g é mais alta do que a da AST (50%), ALT (35%) e MCV (52%) [139]. A especificidade da CDT foi de 92%, em comparação com 75%, 82%, 86% e 85% para a GGT, AST, ALT e MCV, respetivamente [139]. Dado que a medição da GGT é fácil e barata, continua a ser o marcador mais utilizado para a deteção precoce do consumo abusivo de álcool crónico [140]. O nível de GGT é geralmente mais alto nos doentes com DHA, em comparação com os doentes que têm outras doenças hepáticas. No entanto, a atividade da GGT sérica perde a sua especificidade para o álcool na doença hepática mais avançada, porque a sua atividade é elevada em doentes com fibrose extensa, independentemente da causa [141,142]. Mais recentemente, foi demonstrado que a atividade da GGT sérica é influenciada não só pela quantidade de álcool consumido, mas também pelo índice de massa corporal (IMC) e pelo sexo [143].

A elevação da aspartato-aminotransferase (AST) pode ser observada em todas as formas de DHA com uma sensibilidade de 50% e uma especificidade na ordem dos 80%. Os níveis de AST estão raramente acima das 300 UI/ml, ao passo que os níveis séricos de alanina-aminotransferase (ALT) são normalmente inferiores. A relação AST/ALT é tipicamente superior a 1 [144,145], apesar de este achado não ser nem específico nem sensível e também de ter sido demonstrado que é um marcador indireto de fibrose avançada [146].

Testes não invasivos para estimar fibrose hepática

Marcadores séricos

Estão agora disponíveis vários novos testes sanguíneos que combinam diferentes biomarcadores de fibrose. Embora esses testes tenham sido inicialmente concebidos para doentes com hepatite C, alguns parecem ser eficientes em doentes com DHA. Contudo, poderá ser necessário considerar diferentes valores-limite (cutoffs) quando se utilizam esses biomarcadores para DHA, em vez de hepatite C.

O índice da relação aspartato-aminotransferase (AST)/plaquetas (APRI) foi avaliado em grandes consumidores de álcool. Avaliou-se um total de 1308 indivíduos de dois estudos sobre DHA, havendo uma biópsia do fígado disponível de 781 doentes não cirróticos e um historial de descompensação em 527 doentes [147]. Em 507 doentes com fibrose confirmada por biópsia, a sensibilidade do APRI para fibrose significativa foi de 13,2% e a especificidade foi de 77,6%. Vinte por cento dos doentes foram mal classificados. Consequentemente, a utilização do APRI pode ser limitada no diagnóstico de fibrose em muitos doentes.

O FibroTest® é um biomarcador sérico de fibrose que combina alfa-macroglobulina, haptoglobina, GGT, ApoA1 e bilirrubina, ajustado à idade e ao sexo [141]. Parece ter elevado potencial de diagnóstico para a deteção de fibrose significativa em doentes com DHA. Num estudo de 221 doentes consecutivos com DHA comprovada por biópsia, o valor médio do FibroTest® variou entre 0,29 nos doentes sem fibrose e 0,88 nos doentes com cirrose e a respetiva AUROC para o diagnóstico de cirrose foi de 0,95 [148]. O FibrometerA®, que combina PT, alfa-2-macroglobulina, ácido hialurónico e a idade, tem uma exatidão de diagnóstico semelhante na DHA [149].

Na fase de validação, a curva AUROC do Fibrometer® foi de 0,892 nos doentes em geral e de 0,962 nos doentes com DHA. O Hepascore® combina bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, alfa-2-macroglobulina, idade e sexo. As exatidões de diagnóstico do FibroTest®, Fibrometer® e Hepascore® foram comparadas em doentes com DHA [136]. Os valores de diagnóstico do FibrometerA® e do Hepascore® não diferiram dos valores do FibroTest® para fibrose avançada (AUROCs na ordem de 0,80) e cirrose (AUROCs na ordem de 0,90), e foram significativamente superiores aos dos biomarcadores não patenteados (APRI, Forns, FIB4). A combinação de qualquer destes testes foi inútil na melhoria do desempenho em termos de diagnóstico [136].

Além do seu desempenho em termos de diagnóstico no rastreio de fibrose, os testes não invasivos podem ser úteis para prever a mortalidade relacionada com o fígado, conforme mostrado num estudo de doentes com DHA acompanhados durante mais de 8 anos, em que a sobrevida esteve correlacionada com uma pontuação basal de fibrose não invasiva [136]. O ELF®, um painel de imunoensaios automáticos sensíveis para detetar constituintes da matriz e mediadores da remodelação da matriz no soro [150], também pode prever resultados clínicos em doentes com doença hepática crónica na fase de seguimento de longa duração [151]. No entanto, a sua utilidade não foi totalmente avaliada em grandes coortes de doentes alcoólicos.

Elastografia transitória (Fibroscan®)

Tem sido demonstrado que a medição da rigidez hepática (MRH) é uma ferramenta fiável para avaliar a fibrose hepática em doentes com DHA [152–157]. Nos doentes com DHA, a rigidez hepática está correlacionada com o grau de fibrose. Nos estudos que não consideraram a presença de EHA como potencial fator confundidor, os valores de cutoff da fibrose F3 e F4 foram consideravelmente superiores, em comparação com os doentes com hepatite viral. A este respeito, vários estudos têm demonstrado que os doentes com cirrose alcoólica tinham valores de rigidez hepática bastante mais elevados do que os doentes com cirrose viral, sugerindo que a etiologia pode afetar fortemente a quantidade de fibrose no mesmo estágio. No entanto, um estudo recente indicou que a EHA coexistente aumenta acentuadamente a MRH em doentes com DHA, independentemente do estágio da fibrose [152,158].

A existência de inflamação, colestase ou congestão hepática pode interferir na MRH, independentemente da fibrose [159]. Dado que

Recomendações de Orientação Clínica

todas estas condições podem ocorrer durante a DHA, a MRH deve ser sempre interpretada no contexto dos achados clínicos, imagiológicos e laboratoriais. Foi proposta uma árvore de decisão, que considera esses parâmetros, para a utilização da elastografia transitória em grandes consumidores de álcool [158]. É importante notar que os valores da rigidez hepática elevados em doentes com DHA e níveis séricos da ASAT >100 U/l devem ser interpretados com precaução devido à possibilidade de a rigidez hepática ser falsamente elevada como resultado da EHA sobreposta [152]. Além disso, o consumo de álcool também pode modificar a MRH, conforme demonstrado pela diminuição da rigidez hepática nos abstêmios e pelo seu aumento nos que têm recaídas [152,160].

Técnicas de imagiologia hepática

As técnicas de imagiologia, como a ecografia, a ressonância magnética e a TAC (tomografia axial computadorizada), podem permitir a detecção de fígado gordo, ajudar a excluir outras causas de doença hepática crônica e contribuir para a avaliação de doença hepática avançada e respetivas complicações, independentemente da etiologia [161]. No entanto, os estudos imagiológicos não desempenham um papel na definição do álcool como a etiologia específica da doença hepática.

A esteatose pode ser despistada através de ecografia, TAC e ressonância magnética. Entre estes métodos, a ecografia tem provavelmente a menor sensibilidade e especificidade, sobretudo quando a esteatose é inferior ao limiar de 20–30%. A imagiologia por ressonância magnética e a espectroscopia por RM são métodos fiáveis para avaliar a quantidade de esteatose, mas a padronização das características de sequência não está estabelecida e o seu custo e disponibilidade são restritivos [162,163].

Na prática clínica, a ecografia pode ser proposta em grandes consumidores de álcool como um procedimento de rastreio para a esteatose [164]. A ecografia também pode ser útil na detecção de sinais de estádios avançados de DHA, como o dismorfismo hepático, colaterais portossistêmicos e esplenomegalia.

Recomendações

- Pode suspeitar-se da presença de DHA com base em parâmetros clínicos, biológicos e ecográficos. Não obstante, a histologia é necessária para confirmar o diagnóstico e a avaliação da gravidade da DHA
(Recomendação B1)
- A biópsia do fígado deve ser considerada em doentes com formas agressivas de DHA que exijam intervenções específicas, em doentes com suspeita de cofatores que contribuam para doença hepática e no contexto de estudos clínicos
(Recomendação B1)

Sugestões para futuros estudos

- (1) Estudos longitudinais com recurso a métodos não invasivos devem avaliar a progressão da doença, tanto nos grandes consumidores persistentes como após a abstinência.
- (2) Novos sistemas de pontuação histológica que integrem a esteatose, a esteatohepatite e a fibrose devem ser especificamente desenvolvidos para doentes com DHA.
- (3) São necessários estudos no futuro para propor e validar um algoritmo de diagnóstico, incluindo biópsia do fígado e testes não invasivos.

Hepatite alcoólica (esteatohepatite alcoólica)

Definição, incidência e diagnóstico

A hepatite alcoólica é uma síndrome clínica, ou seja, início recente

de icterícia e/ou ascite num doente com consumo abusivo de álcool. Historicamente, era referida como “hepatite alcoólica aguda”. Embora a apresentação clínica possa surgir de forma abrupta, o termo “aguda” não é recomendado, uma vez que é uma exacerbação de uma doença hepática crônica subjacente e geralmente tem um percurso prolongado. A EHA, uma doença definida histologicamente, é a causa predominante desta síndrome, que também pode resultar de infeção, esteatose microvesicular em grande escala, migração de cálculos, lesão hepática induzida por fármacos, etc. A EHA é definida pela coexistência de esteatose, degeneração balonizante dos hepatócitos e de um infiltrado inflamatório com PMNs. As lesões que definem a esteatohepatite não alcoólica não diferem, na sua essência, daquelas descritas na esteatose hepática não alcoólica. A EHA, porém, está geralmente associada a um percurso clínico e lesões histológicas mais graves do que a EHNA.

A incidência anual de EHA continua a ser maioritariamente desconhecida. Um estudo dinamarquês retrospectivo baseado em códigos de diagnóstico estimou a incidência entre 24 e 46 por milhão nas mulheres e homens, respetivamente [165]. No que diz respeito à sua prevalência, um estudo em larga escala com recurso a biópsias sistêmicas em 1604 doentes alcoólicos, sintomáticos ou não, mostrou que a prevalência da EHA era de 20% dos casos [107]. Nos doentes sintomáticos, incluindo aqueles com doença hepática descompensada, a prevalência de EHA não é devidamente conhecida, em parte porque a maioria dos centros baseiam-se em critérios clínicos e não consideram a biópsia hepática transjugular como prática rotineira no manejo de doentes com DHA descompensada. O facto de se basearem apenas em critérios clínicos acarreta um risco de 10–50% de classificar os doentes erroneamente com ou sem EHA [166–168]. Num recente estudo de coortes prospectivo com 250 doentes, observou-se EHA grave histológica comprovada em 6% dos doentes com descompensação hepática crônica e em 25% dos doentes que desenvolveram insuficiência hepática aguda-sobre-crônica durante a hospitalização [169].

A icterícia progressiva é a principal característica de apresentação da EHA sintomática. Pode estar associada a febre com ou sem infeção, perda de peso e malnutrição, bem como a um fígado doloroso e de grandes dimensões. Nos casos graves, a EHA pode induzir descompensação hepática com ascite, encefalopatia e hemorragia gastrointestinal. No que diz respeito aos testes biológicos, os níveis de AST aumentam normalmente para 2–6 vezes o limite superior do intervalo normal, com uma relação AST/ALT superior a 2, sendo que bilirrubinemia e neutrofilia são também frequentemente observadas. Dependendo da gravidade, a albumina sérica pode estar diminuída, o tempo de protrombina prolongado e o rácio internacional normalizado (INR) pode estar aumentado. Os doentes com formas graves de EHA são propensos a desenvolver infeção bacteriana e insuficiência renal aguda devido à síndrome hepatorenal Tipo 1 [170].

Modelos de prognóstico na esteatohepatite alcoólica

Foram concebidos modelos de prognóstico para identificar doentes com EHA em alto risco de morte prematura 1–2 meses após a hospitalização. A função discriminante (FD) de Maddrey foi a primeira pontuação a ser desenvolvida e continua a ser a mais utilizada. Formas graves de EHA são definidas como FD ≥ 32 [171,172]. Na ausência de tratamento, a sobrevida espontânea a 1 mês dos doentes com uma FD ≥ 32 tem oscilado entre 50% e 65% [172,173].

Outras pontuações de prognóstico, como o MELD (modelo para doença hepática terminal), o GAHS (Glasgow ASHScore) e a pontuação ABIC (idade, bilirrubina sérica, INR e pontuação da creatinina sérica), têm sido propostos no contexto da EHA. Os estudos iniciais que testaram essas pontuações sugerem uma maior exatidão na previsão do resultado após 28 dias e 90 dias do que a FD, mas ainda falta uma validação externa e o cutoff proposto dessas pontuações tem de ser testado noutra população que não aquela em que as pontuações foram inicialmente desenvolvidas [174–177].

É importante salientar que a definição efetiva de “formas graves” apenas se baseia em duas categorias (grave versus não grave) e no risco de mortalidade prematura. No entanto, uma proporção de doentes classificados como tendo “EHA não grave” morre em momentos posteriores (ou seja, até 6 meses). A pontuação ABIC classificou os doentes em função de um risco de morte baixo, intermédio e alto

[174]. Essa classificação vai permitir a avaliação de medicamentos e ajudar a calcular o tamanho da amostra para esse efeito.

Uma melhoria precoce na função hepática tem um grande impacto na mortalidade a curto prazo [254]. Vários estudos têm demonstrado a utilidade da repetição dos testes e do cálculo de pontuações de prognóstico [175–177]. Por exemplo, uma variação de >2 pontos na pontuação MELD na primeira semana demonstrou uma previsão de mortalidade intra-hospitalar [177]. Uma observação semelhante foi obtida com a pontuação Lille, que inclui a redução da bilirrubina sérica ao 7º dia de tratamento [178].

Com base numa recente meta-análise de dados individuais dos doentes utilizando 2 novos valores de cutoff da pontuação Lille, foi possível definir três grupos de prognóstico com previsão da sobrevida aos 6 meses [179].

Manejo da EHA

Medidas gerais

Independentemente da gravidade, a abstinência é a pedra angular da terapêutica e o tratamento precoce do abuso ou dependência de álcool é necessário em todos os doentes com EHA. A malnutrição é frequente e o estado nutricional deve ser avaliado. Considerando-se o potencial risco de encefalopatia de Wernicke, recomenda-se um suplemento de vitaminas do complexo B. Independentemente da encefalopatia hepática, uma ingestão diária de proteínas de 1,5 g/kg de peso corporal deve ser assegurada. A deficiência de vitaminas lipossolúveis deve ser compensada.

Os doentes com formas sintomáticas de EHA desenvolvem frequentemente insuficiência renal aguda, o que afeta negativamente a sobrevida [170]. As causas mais frequentes de insuficiência renal aguda são a síndrome hepatorenal Tipo 1 e a necrose tubular, enquanto a glomerulonefrite ou a nefrite intersticial são pouco comuns [180]. As formas graves de EHA devem ser consideradas um fator de risco de nefropatia induzida por meio de contraste radiológico. São recomendadas medidas destinadas a prevenir o desenvolvimento de insuficiência renal. Elas incluem a expansão do volume, se necessário, e o tratamento precoce da síndrome hepatorenal.

As infeções são frequentes e difíceis de diagnosticar nestes doentes, visto que os critérios da SIRS são comuns no momento da entrada hospitalar e podem refletir o estado inflamatório associado ao episódio de EHA ou uma infeção bacteriana em curso. Aconselha-se uma colheita sistemática de amostras de fluidos corporais e uma monitorização clínica rigorosa para a deteção precoce de infeções. Na ausência de evidências científicas, os critérios para iniciar a administração empírica de antibióticos, embora seja amplamente utilizada, continuam a ser debatidos. Nos doentes com EHA grave, o rastreio de infeções no momento da entrada hospitalar é particularmente necessário porque um quarto dos doentes estão infetados nessa altura [181]. Os doentes com EHA grave e deterioração clínica ou biológica durante a sua permanência no hospital revelam um risco de infeção ainda maior, pelo que devem ser avaliados repetidamente.

Terapêuticas específicas em formas graves de esteatohepatite alcoólica

As seguintes recomendações aplicam-se apenas a formas graves de EHA, conforme definido pela utilização das pontuações de prognóstico acima indicadas que preveem um elevado risco de morte prematura (Tabela 3, Fig. 2).

Corticosteroides

Metanálises da literatura produziram resultados inconsistentes que podem ser maioritariamente atribuídos às grandes variações na gravidade da doença [182]. Três metanálises concluíram que o efeito de sobrevida dos corticosteroides se limitou a doença grave [183–185], ao passo que meta-análises de Cochrane questionaram a eficácia dos corticosteroides na HA [186,187]. A meta-análise de Cochrane mais recente reportou que os corticosteroides reduziram significativamente a mortalidade no subgrupo de ensaios que envolveram doentes com uma FD de pelo menos 32 ou encefalopatia hepática [187]. A análise de dados individuais dos cinco ensaios controlados e aleatorizados mais recentes [168,172,173,188,189] mostrou que os

doentes incluídos no tratamento com corticosteroides tiveram uma maior taxa de sobrevida aos 28 dias do que os doentes incluídos no braço sem corticosteroides [179].

A maioria dos estudos indica que apenas uma proporção limitada dos doentes com formas graves de EHA beneficia dos corticosteroides. Deste modo, uma identificação precoce dos não respondedores aos corticosteroides é importante para definir regras de paragem [190] e limitar a exposição desnecessária [178]. Por exemplo, após 7 dias de corticosteroides, uma pontuação Lille superior a 0,45 prevê uma resposta inadequada [178]. Nos maus respondedores, a interrupção dos corticosteroides é recomendada, sobretudo naqueles classificados como respondedores nulos (pontuação Lille >0,56) [179]. Nos maus respondedores, uma mudança precoce para pentoxifilina [191] ou o uso de um sistema de recirculação adsorvente molecular (MARS) parece não modificar o resultado. Dão necessários, urgentemente, novos tratamentos para os maus respondedores. Nestes doentes, o transplante de fígado precoce pode ser considerado após um rigoroso processo de seleção [192].

A aplicabilidade da terapêutica com corticosteroides está limitada por preocupações com o aumento dos riscos de sepsis e hemorragia gastrointestinal. Os doentes com hemorragia gastrointestinal [184] ou síndrome hepatorenal poderão reagir menos ao tratamento com esteroides do que os doentes sem essas complicações. Nessas circunstâncias, o resultado nos doentes pode estar relacionado com essas complicações, em vez da EHA. Até agora, no casos de EHA grave, a infeção tem sido tradicionalmente encarada como contraindicação para o tratamento com corticosteroides, embora falem dados específicos. Nos doentes com sepsis, a pentoxifilina pode ser considerada terapêutica de primeira linha. No entanto, um estudo recente sugere que o tratamento com corticosteroides não pode ser excluído em doentes com infeção após terapêutica antibiótica adequada [181].

Pentoxifilina

A pentoxifilina foi avaliada em doentes com EHA pelas suas propriedades antioxidantes e anti-TNF. Quando comparado com o placebo, os doentes com HA grave (FD ≥ 32) tratados com pentoxifilina apresentaram uma taxa de sobrevida mais elevada aos 6 meses. Este benefício em termos da sobrevida não foi acompanhado de alterações significativas na função hepática, mas esteve relacionado com uma redução acentuada na incidência da síndrome hepatorenal [193]. Um ensaio controlado e aleatorizado realizado posteriormente com doentes com cirrose, relacionada ou não com DHA, também apoiou o efeito preventivo da pentoxifilina na síndrome hepatorenal [194]. Contudo, uma análise da sensibilidade limitada ao subgrupo de doentes com HA grave (FD ≥ 32) não mostrou uma diferença significativa na sobrevida entre os doentes tratados com pentoxifilina e os doentes tratados com placebo.

Um estudo de comparação da pentoxifilina com corticosteroides apresentou melhores resultados nos doentes tratados com pentoxifilina, o que estava relacionado com a prevenção da síndrome hepatorenal [195]. Um recente ensaio controlado e aleatorizado, realizado em larga escala com 270 doentes com HA grave, que testava a combinação de prednisolona e pentoxifilina (PTX) não mostrou qualquer benefício em comparação com corticosteroides em monoterapia [196].

Agentes anti-TNF

Um estudo piloto aleatorizado com doentes com EHA grave mostrou que uma dose única de infliximab em combinação com corticosteroides foi bem tolerada e associada a uma melhoria significativa na pontuação de Maddrey ao 28º dia de tratamento [197]. Contudo, o tamanho deste estudo não permitiu a comparação com um grupo de controlo [198]. No entanto, a eficácia do agente anti-TNF α não foi confirmada em dois ensaios controlados e aleatorizados que testaram doses múltiplas de infliximab [199] ou etanercept [200]. Na verdade, o tratamento anti-TNF α foi associado a uma maior probabilidade de ocorrência de infeções graves e mortes. Pode especular-se que o bloqueio repetido ou excessivo do TNF afeta negativamente a regeneração do fígado.

Recomendações de Orientação Clínica

Tabela 3. Comparação dos elementos que constituem 5 instrumentos de prognóstico na hepatite alcoólica (adaptado de [254]).

	Bilirrubina	PT/INR	Creatinina/ ureia	Leucócitos	Idade	Albumina	Variação na bilirrubina do dia 0 ao dia 7
Pontuação de Maddrey	+	+	-	-	-	-	-
Pontuação MELD	+	+	+	-	-	-	-
Pontuação GAHS	+	+	+	+	+	-	-
Pontuação ABIC	+	+	+	-	+	+	-
Pontuação Lille	+	+	+	-	+	+	+

Pontuação de Maddrey, função discriminante de Maddrey; GAHS, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (pontuação de hepatite alcoólica de Glasgow); pontuação ABIC (pontuação da idade, bilirrubina sérica, INR e creatinina sérica); pontuação MELD (modelo para doença hepática terminal).

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína é uma substância antioxidante e repõe as reservas de glutatona nos hepatócitos. Num ensaio controlado e aleatorizado com N-acetilcisteína em monoterapia versus placebo não houve evidências de um efeito significativo [201]. Noutro ensaio aleatorizado, a N-acetilcisteína em monoterapia revelou-se inferior aos corticosteroides em termos da sobrevida a curto prazo [173]. Mais recentemente, um ensaio controlado e aleatorizado determinou que os doentes tratados com terapêutica combinada (corticosteroides e N-acetilcisteína) tiveram uma melhor sobrevida a 1 mês do que os doentes tratados com corticosteroides em monoterapia [202]. As taxas de síndrome hepatorenal e de infeção foram menores em doentes tratados com corticosteroides e N-acetilcisteína. Porém, não houve diferença significativa na sobrevida aos 6 meses entre os dois grupos, que era o objectivo primário planeado. Portanto, a terapia com corticosteroides e N-acetilcisteína poderá ter efeitos sinérgicos. Esta estratégia e a questão da duração ótima da administração de N-acetilcisteína devem ser avaliadas em estudos adicionais.

Nutrição entérica

A malnutrição devido a ingestão calórica deficiente e aumento do catabolismo é frequente em doentes com EHA. A ingestão proteico-calórica recomendada é muitas vezes difícil de concretizar por via oral numa parte significativa dos doentes com EHA.

Um ensaio controlado e aleatorizado de comparação entre a nutrição entérica e os corticosteroides não mostrou qualquer diferença na taxa de mortalidade aos 28 dias [203]. No entanto, as mortes ocorreram mais cedo com a nutrição entérica, ao passo que a terapêutica com esteroides foi associada a uma maior taxa de mortalidade nas semanas que se seguiram ao período de tratamento. Provavelmente, a nutrição entérica merece ser testada em combinação com corticosteroides.

Outras terapias

Não existem estudos aleatorizados que avaliem um suporte hepático extracorporeal, embora estudos piloto tenham reportado melhorias nos parâmetros das perturbações circulatórias, hepáticos e renais. Nenhum destes estudos tem um tamanho de amostra suficiente para tirar quaisquer conclusões a respeito do uso destes sistemas como opção terapêutica em doentes com formas graves de EHA [204].

Três ensaios controlados e aleatorizados não apresentaram efeitos significativos do propiltiouracilo na sobrevida a curto prazo de doentes com EHA [205–207]. Dois estudos não apresentaram qualquer efeito da colchicina na sobrevida a curto prazo [208,209].

Deste modo, a avaliação do propiltiouracilo ou da colchicina já não é recomendada em futuros estudos que avaliem a sobrevida a curto prazo.

Necessidade de futuros estudos

O tratamento da EHA permanece controverso e é um dos principais desafios na DHA [170]. A sobrevida a curto prazo tem sido o principal resultado dos estudos que avaliam o tratamento em formas gra-

ves de EHA. No entanto, assumindo um erro unilateral ou bilateral tipo I $\leq 0,5$ e uma potência $\geq 80\%$, esta abordagem exige tamanhos de amostra enormes e irrealistas. Para superar esta limitação, poderá ser relevante considerar objetivos alternativos, incluindo marcadores precoces de mau resultado e/ou combinações de critérios.

Tem-se recolhido pouca informação terapêutica sobre doentes com risco de morte intermédio que estão atualmente dispensados da maioria dos ensaios clínicos. Portanto, os estudos com conceções e objetivos adequados devem concentrar-se nesta população de doentes.

Recomendações

- O início da descompensação na DHA deve levar os médicos a suspeitar de EHA sobreposta (**Recomendação B1**)
- Embora a presença de EHA possa ser suspeita por motivos clínicos e bioquímicos, um diagnóstico definitivo de EHA exige uma biópsia do fígado (**Recomendação A1**)
- Os sistemas de pontuação disponíveis devem ser utilizados para identificar doentes com EHA grave em risco de morte prematura, i.e., num prazo de 1–3 meses (**Recomendação A1**)
- A função renal e a incidência de infeções devem ser cuidadosamente monitorizadas em doentes com EHA grave (**Recomendação A1**)
- A terapêutica de primeira linha em doentes com EHA grave inclui corticosteroides ou, em caso de sepsia, pentoxifilina (**Recomendação B1**) (Fig. 2)
- É necessário identificar uma não resposta precoce aos esteroides e considerar regras para a interrupção da terapêutica (**Recomendação B1**) (Fig. 2)
- A N-acetilcisteína pode ser útil em doentes com EHA grave que recebem corticosteroides (**Recomendação B2**)

Sugestões para futuros estudos

- (1) O desenvolvimento de métodos não invasivos para o diagnóstico de EHA é de grande interesse.
- (2) A utilização de outros objetivos primários que não seja a mortalidade a curto prazo deve ser incentivada para facilitar o teste de novas terapias em doentes com EHA.
- (3) Os estudos futuros também devem focar os doentes com EHA de gravidade intermédia, uma vez que estes doentes apresentam mortalidade substancial aos 6 meses.
- (4) Os estudos translacionais devem identificar os padrões moleculares, incluindo inflamação do fígado e sinalização da regeneração, associados a diferenças nos resultados.

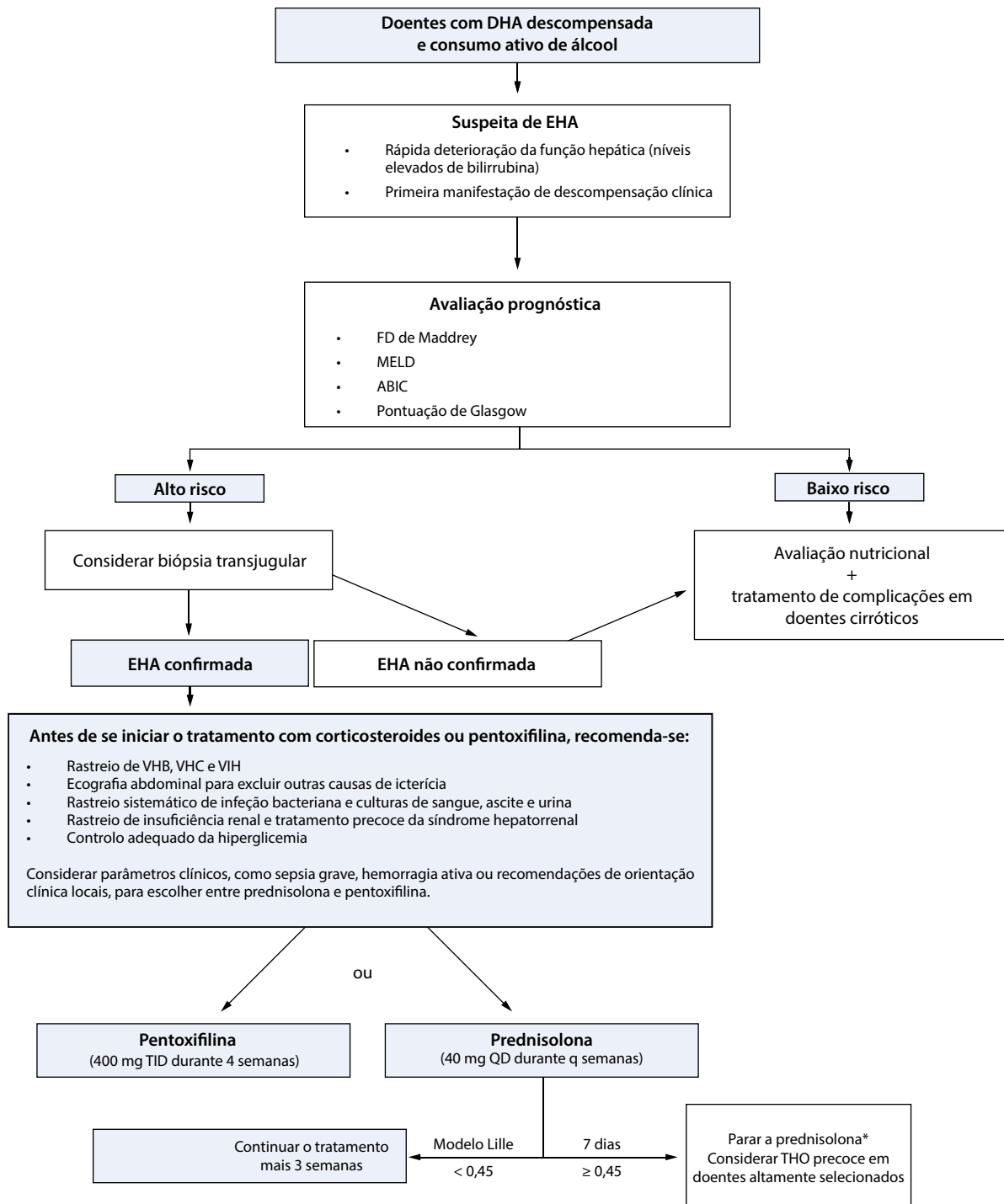


Fig. 2. Algoritmo terapêutico para o tratamento de doentes com esteatohepatite alcoólica (EHA). * Uma pontuação Lille $\geq 0,45$ a indicar ausência de resposta e aumento dos riscos de infeção e morte. Nos doentes sem resposta, a interrupção dos corticosteroides é recomendada, sobretudo naqueles classificados como respondedores nulos (pontuação Lille $> 0,56$).

Cirrose alcoólica

Percurso clínico

A DHA progressiva pode levar à cirrose alcoólica, que é definida pela ocorrência de fibrose extensa e nódulos regenerativos. Nalguns doentes, o abuso de álcool coexiste com outras causas conhecidas de doença hepática, como a hepatite C e a infeção pelo vírus B, como agente etiológico da cirrose hepática. Tal como acontece com outras etiologias, os doentes com cirrose alcoólica são propensos a desenvolver descompensações clínicas devido à hipertensão portal e insuficiência hepática e estão em risco de desenvolver CHC [210]. O percurso clínico da cirrose alcoólica é influenciado pelo padrão de consumo de álcool. Assim, períodos de consumo excessivo de álcool podem levar a EHA sobreposta e às posteriores exacerbações clíni-

cas, enquanto que a abstinência prolongada pode compensar uma cirrose anteriormente complicada.

Estudos de base populacional indicam que apenas cerca de um terço dos doentes com cirrose alcoólica são hospitalizadas antes da descompensação [210,211] e, no primeiro ano, posteriormente, esses doentes têm um risco aproximado de 20% de desenvolver ascite, um risco de 6% de hemorragia variceal e um risco de 4% de encefalopatia hepática [211,212]. A ascite é tipicamente a primeira manifestação [211,212], mas outras complicações, como a icterícia, hemorragia variceal e encefalopatia hepática, também são predominantes [70,211,212]. É importante notar que os doentes com cirrose alcoólica são particularmente propensos a infeções bacterianas [213]. A incidência de CHC em doentes com cirrose alcoólica varia entre 7%

Recomendações de Orientação Clínica

a 16% [214] após 5 anos e 29% após 10 anos. Por isso, a vigilância de CHC deve ser realizado conforme recomendado para qualquer doente com cirrose do fígado. É importante notar que os doentes com cirrose alcoólica devem ser submetidos a rastreio de danos induzidos por álcool noutros órgãos, incluindo o coração (miocardiopatia alcoólica), rins (nefropatia induzida por IgA), sistema nervoso (envolvimento central e periférico) e pâncreas (pancreatite crónica). É importante notar que, nos doentes com função cognitiva alterada, a existência de demência alcoólica, síndrome de abstinência e encefalopatia de Wernike devem ser excluídas. Os doentes com cirrose alcoólica são frequentemente desnutridos. Aconselha-se uma avaliação clínica e analítica cuidadosa do estado nutricional, devendo assegurar-se uma nutrição adequada. Em casos graves, a ajuda de um nutricionista é recomendada.

Estudos de base populacional que acompanham doentes desde o diagnóstico hospitalar de cirrose alcoólica têm apresentado riscos de mortalidade a 1 e 5 anos na ordem dos 30% e 60%, respetivamente [211]. Entre as complicações que definem cirrose descompensada, a encefalopatia hepática está associada à taxa de mortalidade mais elevada [211]. Na maioria dos centros, a pontuação MELD é utilizada para estabelecer o prognóstico e colocar os doentes na lista de espera de THO (transplante hepático ortotópico). No ambiente da unidade de cuidados intensivos, a mortalidade dos doentes com cirrose alcoólica é melhor prevista com sistemas de pontuação desenvolvidos para os cuidados intensivos do que com sistemas desenvolvidos para doença hepática [215].

A persistência do abuso de álcool após o diagnóstico é o fator mais importante que aumenta o risco de complicações e morte [216]. Nestes doentes, o desenvolvimento de episódios sobrepostos de EHA acarreta um mau prognóstico. Por fim, o tabagismo foi identificado como um preditor de mortalidade [217] e outras comorbilidades aumentam o risco de morte tanto relacionada como não relacionada com cirrose [218].

Tratamento

A atual abordagem clínica da cirrose alcoólica centra-se na abstinência do álcool, numa terapêutica nutricional agressiva rica em calorias e proteínas [219] e na profilaxia primária e secundária de complicações da cirrose. A gestão das descompensações clínicas é dificultada pela baixa adesão do doente, sobretudo daqueles que estão a consumir ativamente. O abuso de álcool deve ser tratado por especialistas em dependência e o tratamento inclui terapêutica motivacional e fármacos ansiolíticos. Nestes doentes, o uso do dissulfiram não é recomendado devido à potencial hepatotoxicidade. Estudos recentes sugerem que o baclofeno é útil e seguro em doentes com doença hepática avançada [61].

Várias terapêuticas específicas já foram testadas em doentes com cirrose alcoólica, incluindo S-adenosil-L-metionina (S-AMe), propiltiouracilo, colchicina, esteroides androgénicos/anabólicos e simimarina. Estas terapêuticas não revelaram qualquer efeito benéfico consistente no resultado para o doente.

Recomendações

- A abstinência do álcool reduz os riscos de complicações e mortalidade em doentes com cirrose alcoólica e representa um alvo terapêutico importante (Recomendação A1)
- A identificação e manejo de cofatores, incluindo obesidade e resistência à insulina, malnutrição, tabagismo, sobrecarga de ferro e hepatite vírica, são recomendadas (Recomendação B1)
- Recomendações gerais de rastreio e tratamento de complicações de cirrose devem ser aplicadas aos doentes com cirrose alcoólica (Recomendação A1)
- Ainda nenhuma terapêutica farmacológica específica para a cirrose alcoólica demonstrou eficácia inequívoca (Recomendação A1)

Sugestões para futuros estudos

- (1) É necessário avaliar melhor o papel da S-adenosil metionina na cirrose alcoólica.

Transplante do fígado

Tendências em transplante do fígado na doença hepática alcoólica

A doença hepática alcoólica é uma das causas mais comuns de cirrose e uma das indicações mais comuns para THO na Europa e nos EUA [220–222]. A relutância em transplantar fígados em alcoólicos deriva em parte da visão de que os alcoólicos são responsáveis pela sua doença e que uma recaída pode danificar o aloenxerto. Uma sondagem de opinião na Grã-Bretanha mostrou que os médicos de família acreditam que, dada a escassez de doadores de órgãos, os doentes alcoólicos devem ter menos prioridade do que outros candidatos, mesmo quando estes têm menos hipóteses de obter um bom resultado com o transplante [223]. A convicção de que o alcoolismo é auto-infligido deve ser conciliada com as fortes evidências que apoiam influências genéticas e ambientais na dependência de álcool diagnosticada pelo sistema de diagnóstico DSM-IV [224].

Contudo, as taxas de enxerto e sobrevida entre os doentes alcoólicos após THO são semelhantes às observadas após o transplante por outras etiologias da doença hepática [225–227]. Entre os períodos de 1988–1995 e 1996–2005, observou-se um aumento significativo (8,3%) na proporção de doentes transplantados por doença hepática alcoólica [228].

Indicações e contraindicações

Cirrose alcoólica

A maioria dos programas exige um período de 6 meses de abstinência antes da avaliação de doentes alcoólicos. O período de abstinência de 6 meses visa: (a) permitir que alguns doentes recuperem da sua doença hepática, bem como obviar à necessidade de THO; e (b) identificar subconjuntos de doentes suscetíveis de manter a abstinência após o THO. Não obstante, os dados relativos à utilidade da regra dos 6 meses como preditor de sobriedade de longo prazo são controversos. O benefício da sobrevida relacionado com o THO parece estar limitado aos doentes com descompensação avançada (ou seja, 11–15 pontos na pontuação de Child-Pugh) [229]. Por outro lado, um estudo controlado e aleatorizado demonstrou que a colocação imediata na lista de espera de transplante do fígado não demonstrou um benefício de sobrevida, em comparação com o tratamento padrão para cirrose alcoólica no estágio B de Child-Pugh (i.e., Child-Pugh 69). Além disso, a colocação imediata na lista de espera de transplante aumentou o risco de cancro extrahepático [230].

Hepatite alcoólica

Um número substancial de doentes com hepatite alcoólica grave não consegue recuperar, apesar da abstinência e tratamento médico [231]. Não obstante, se não houver uma melhoria substancial após 3 meses de tratamento médico, incluindo abstenção do consumo de álcool, as hipóteses de uma recuperação espontânea dos doentes com EHA e cirrose são poucas [232]. A opinião clássica de peritos europeus e norte-americanos que considera a EHA uma contraindicação para o transplante foi recentemente contestada por um estudo caso-controlo que mostra uma melhoria inequívoca na sobrevida em doentes que receberam transplante precoce [192]. Os investigadores concluíram que, apesar do facto de o THO precoce em doentes com HA grave, que não tiveram sucesso com o tratamento médico, melhorar a sobrevida, ele contraria a regra da abstinência de 6 meses [192]. Estes resultados apoiam a futura avaliação do THO em doentes cuidadosamente selecionados com HA grave que não respondem ao tratamento médico. No entanto, o THO precoce é apenas relevante numa pequena minoria de doentes [192].

Avaliar a gravidade da doença hepática e definir o tempo de espera para transplante do fígado

Na cirrose alcoólica no estágio B de Child-Pugh, a colocação imediata na lista de espera de THO não mostrou um benefício de sobrevida, em comparação com o tratamento padrão [230].

Na maioria dos centros, a pontuação MELD é principalmente utilizada para determinar prioridades nos doentes que aguardam THO [233]. A pontuação MELD também pode ser utilizada para estimar o benefício da sobrevida após o THO [233]. A DHA não influencia o benefício da sobrevida no transplante hepático [234].

Estudos anteriores não conseguiram demonstrar que outras manifestações clínicas de descompensação hepática, como a hemorragia variceal, encefalopatia hepática, manifestação inicial de ascite ou peritonite bacteriana espontânea, eram preditores independentes da sobrevida além da pontuação MELD [235]. Não obstante, o aparecimento de qualquer uma destas situações num alcoólatra abstinente deve levar o médico assistente a considerar o encaminhamento para um centro de transplante.

*Avaliação do doente alcoólico para THO**A regra dos 6 meses*

Nos doentes com doença hepática alcoólica, deve realizar-se uma avaliação psicossocial para estabelecer a probabilidade de abstinência a longo prazo após o transplante hepático. É prática comum avaliar o abuso e a dependência de álcool de acordo com os critérios de diagnóstico bem estabelecidos, como, por exemplo, o sistema de diagnóstico DSM-IV [224]. Dado que o abuso e a dependência de álcool podem estar associados a perturbações da personalidade, depressão, ansiedade, policonsumo de drogas e outros transtornos psiquiátricos, poderá ser necessário levar a cabo uma avaliação psiquiátrica [236]. O papel do tempo de abstinência pré-transplante, a chamada “regra de 6 meses”, como preditor da abstinência pós-transplante ainda é discutível [237–241]. Há, porém, um subgrupo de doentes com doença hepática em fase terminal e dependência de álcool que poderão ser identificados antes do THO como tendo probabilidades de permanecerem abstinentes após o THO. Nesse caso, é obrigatória uma abordagem multidisciplinar que avalie a adequabilidade, não só médica, mas também psicológica, do transplante hepático.

Avaliação médica do candidato alcoólico

A investigação pré-transplante deve avaliar a função pancreática, função renal, estado nutricional, bem como detetar neuropatia, miopatia e cardiomiopatia centrais e periféricas [242–245]. A elevada prevalência da dupla exposição ao álcool e ao tabaco justifica um rastreio adicional para aterosclerose e doença isquêmica do coração. É também crucial excluir qualquer doença neoplásica ou condições pré-neoplásicas, uma vez que esses doentes parecem ter uma maior incidência de determinadas doenças malignas após THO, sobretudo nas vias aéreas superiores e no trato gastrointestinal superior [242].

*Seguimento e manejo pós-THO**Recaída*

Nos estudos sobre o uso de álcool após THO, o termo “recaída” é definido como qualquer ingestão de álcool. Esta definição contrasta com os estudos da literatura sobre medicina do vício, em que o sucesso é definido em termos de uma redução relativa do consumo e as recaídas como a retoma de um forte consumo de álcool. Alguns estudos que avaliaram a recaída no consumo de álcool após THO por cirrose alcoólica têm reportado uma ampla variedade de frequências (10–50%) num período de seguimento até 5 anos [227,241]. Estes dados têm muitos defeitos. Em primeiro lugar, conforme mencionado, está a utilização da expressão “qualquer consumo” para definir “recaída”. Outra ressalva com estas estimativas refere-se à dificuldade de obter dados precisos sobre o comportamento do consumo de bebidas alcoólicas. A maioria dos estudos documenta o consumo de álcool após o transplante através de uma análise retrospectiva dos testes de despistagem de rotina, questionários ou entrevistas com os doentes e/ou familiares durante o seguimento. Há um risco substancial de que

esses métodos possam subestimar os verdadeiros hábitos de consumo do doente, em parte devido à retrospeção, mas também devido à pressão exercida sobre o doente para negar o consumo. Pensa-se que entre 33% e 50% dos recetores de transplante alcoólicos começam a beber novamente após o transplante e que cerca de 10% retomam um forte consumo maioritariamente no primeiro ano após o transplante [246].

Poucos estudos têm tentado tratar o alcoolismo no contexto do THO e os recetores de THO alcoólicos geralmente recusam tratamentos dirigidos ao alcoolismo [247].

Um estudo caso-controlo constatou que os doentes alcoólicos que aguardam THO têm menos desejo de consumir álcool e menos motivação para o tratamento do que os alcoólicos sem a opção de transplante, apesar de terem historiais de consumo semelhantes [248].

Complicações extra-hepáticas

A incidência de acontecimentos cardiovasculares é mais alta nos doentes transplantados por doença hepática alcoólica, em comparação com os doentes transplantados por outras causas de doenças do fígado (8% versus 5,3%) [228]. É também provável que a incidência de doença renal crónica, diabetes mellitus, hipertensão e outras componentes da síndrome metabólica possa ser mais alta após o transplante por doença hepática alcoólica do que por outras indicações. Para melhorar ainda mais os resultados a longo prazo, é necessário mais vigilância e gestão pró-ativa [249].

O risco de neoplasias malignas de novo aumenta de 6% antes do THO para 55% 15 anos após o THO. Estas neoplasias malignas também são responsáveis por um risco significativo de morte tardia [242,250,251]. A incidência de tumores de novo como causa de morte foi pelo menos duas vezes maior nos doentes transplantados por doença hepática alcoólica, em comparação com outras indicações [228]. Após o THO, não houve diferenças entre os doentes, com ou sem recaída no consumo de álcool, em termos da adesão ao tratamento medicamentoso, incidência de rejeição ou adesão aos check-ups [252]. Os doentes transplantados por doença hepática alcoólica voltam a inserir-se na sociedade e levam vidas ativas e produtivas, apesar de parecer menos provável que se envolvam em atividades sociais estruturadas do que os doentes transplantados por doença hepática não alcoólica [253].

Sobrevida

Com base numa análise recente baseada em dados do ELTR (Registo Europeu de Transplantes Hepáticos), demonstrou-se que a sobrevida dos doentes a 1, 3, 5 e 10 anos após o primeiro transplante foi de 84%, 78%, 73% e 58%, respetivamente, em doentes com doença hepática alcoólica. Esta taxa de sobrevida foi significativamente mais alta do que nos recetores com doença hepática relacionada com VHC e VHB e doentes com cirrose criptogénica [228]. A incidência de mortes por todas as causas sociais, incluindo suicídio, foi duas vezes mais alta nos doentes transplantados por doença hepática alcoólica, em comparação com outras indicações [228].

Recomendações

- O transplante hepático confere um benefício de sobrevida nos doentes com DHA classificada como Child-Pugh C e/ou MELD ≥ 15 (**Recomendação A1**)
- Um período de 6 meses de abstinência antes de colocar os doentes em lista de espera obvia a um THO desnecessário nos doentes que vão melhorar espontaneamente (**Recomendação A1**)
- O rastreio regular de doenças cardiovasculares e neoplasias é particularmente importante antes e depois do TH (**Recomendação A1**)
- Os fatores de risco para doenças cardiovasculares e neoplasias, em particular o tabagismo, devem ser controlados (**Recomendação B1**)

Sugestões para futuros estudos

- (1) São necessários estudos que avaliem os efeitos de novos regimes imunossupressores no risco de ocorrência de doenças cardiovasculares e neoplasias de novo.
- (2) Nos doentes com EHA grave que não respondem ao tratamento médico, o THO precoce tem de ser melhor avaliado em doentes cuidadosamente selecionados.

Divulgações

Christopher Day recebeu honorários da Abbot pela realização de palestras e trabalhou como consultor para a empresa e foi pago pelos seus serviços de consultoria.

Philippe Mathurin recebeu apoios à investigação do Ministério da Saúde francês e trabalhou como consultor para a Norgine Ltd. e Conatus Pharmaceuticals Inc. e foi pago pelos seus serviços de consultoria.

Mark Thursz recebeu honorários da Abbot pela realização de palestras.

Giovanni Addolorato trabalhou como consultor para a Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC e D&A Pharma e foi pago pelos seus serviços de consultoria. Recebeu honorários da D&A Pharma pela realização de palestras.

Todos os outros colaboradores e revisores declararam não ter nada a revelar.

Agradecimentos

O Conselho Diretivo da EASL e os colaboradores gostariam de agradecer a Ross Piper, PhD pela sua redação médica e ajuda editorial.

Referências

- [1] Shah VH. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 2009;51:1483–1484.
- [2] Gao B, Battaller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572–1585.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *Br Med J* 2008;336:1049–1051.
- [4] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.
- [5] WHO, European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
- [6] Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
- [7] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2010;60:977–984.
- [8] Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010;16:193–201.
- [9] Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.
- [10] Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006;367:52–56.
- [11] Parna K, Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol* 2010;45:548–551.
- [12] Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1979–2005, with particular reference to alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2008;43:416–422.
- [13] Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary

analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008;13:40–44.

- [14] Bell G, Cremona A. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:95.
- [15] Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada. *Addiction* 2003;98:1267–1276.
- [16] Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.
- [17] Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and Eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol* 2007;42:465–473.
- [18] Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96:S19–S33.
- [19] Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613–617.
- [20] Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:426–436.
- [21] Gill J, Tsang C, Black H, Chick J. Can part of the health damage linked to alcohol misuse in Scotland be attributable to the type of drink and its low price (by permitting a rapid rate of consumption)? A point of view. *Alcohol Alcohol* 2010;45:398–400.
- [22] Lang K, Vali M, Szucs S, Adany R, McKee M. The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. *Alcohol Alcohol* 2006;41:446–450.
- [23] McKee M, Szucs S, Sarvary A, Adany R, Kiryanov N, Saburova L, et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1884–1888.
- [24] Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in central and Eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction* 2005;100:536–542.
- [25] Gil A, Polikina O, Koroleva N, McKee M, Tomkins S, Leon DA. Availability and characteristics of nonbeverage alcohols sold in 17 Russian cities in 2007. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:79–85.
- [26] Lachenmeier DW, Samokhvalov AV, Leitz J, Schoeberl K, Kuballa T, Linskiy IV, et al. The composition of unrecorded alcohol from eastern Ukraine: is there a toxicological concern beyond ethanol alone? *Food Chem Toxicol* 2010;48:2842–2847.
- [27] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zamboni A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505–1523.
- [28] Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:499–506.
- [29] Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381–392.
- [30] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–445.
- [31] Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet* 2009;373:2247–2257.
- [32] Anderson P, Chisholm D, Fuhr DC. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce the harm caused by alcohol. *Lancet* 2009;373:2234–2246.
- [33] Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. *Br J Addict* 1991;86:43–47.
- [34] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. *Addiction* 1993;88:791–804.
- [35] Bush K, Kivlahan DR, McDonell MS, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998;158:1789–1795.
- [36] Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders

- identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591–596.
- [37] Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US. Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992;107:663–668.
 - [38] Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1107–1115.
 - [39] Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159–1162.
 - [40] Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abuse* 2002;23:83–94.
 - [41] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD005063.
 - [42] Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405–1412.
 - [43] McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854–862.
 - [44] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal; *JAMA* 1997;278:144–151.
 - [45] Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside Jr J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am J Fam Physician* 2004;69:1443–1450.
 - [46] Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *Am J Med* 2006;119:13–18.
 - [47] Leggio L, Kenna G, Swift R. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106–1117.
 - [48] Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010;16:2076–2090.
 - [49] Forns X, Caballeria J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994;21:853–857.
 - [50] Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715–721.
 - [51] Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010;16:2098–2102.
 - [52] Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–2017.
 - [53] Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1617–1625.
 - [54] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
 - [55] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:675–686.
 - [56] Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:855–876.
 - [57] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1641–1651.
 - [58] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1188–1199.
 - [59] Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010;167:630–639.
 - [60] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010;16:2113–2117.
 - [61] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, doubleblind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
 - [62] University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR); 2009.
 - [63] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301–323.
 - [64] Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41:328–335.
 - [65] Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
 - [66] Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: Galanter M, editor. The consequences of alcoholism. New York: Plenum Press; 1998. p. 97–134.
 - [67] You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568–577.
 - [68] Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004;40:972–980.
 - [69] Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717–724.
 - [70] Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210–216.
 - [71] Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991;87:1367–1374.
 - [72] Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroğlu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 2005;33:3513–3520.
 - [73] Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349–360.
 - [74] Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:453–461.
 - [75] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006;65:278–290.
 - [76] Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517–544.
 - [77] Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998;28:564–571.
 - [78] Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:306–320.
 - [79] Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261–268.
 - [80] Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605–G611.
 - [81] Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:23–29.
 - [82] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–218.
 - [83] Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211–221.

- [84] Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:825–852.
- [85] Firrincieli D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:523–528.
- [86] Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025–1029.
- [87] Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845–850.
- [88] Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868–875.
- [89] Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmes JL, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2002;37:618–621.
- [90] Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:131–136.
- [91] Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998;59:122–124.
- [92] Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction* 2009;104:587–592.
- [93] Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423–2426.
- [94] Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657–664.
- [95] Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190–1195.
- [96] Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27:438–443.
- [97] Loft S, Olesen KL, Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1251–1256.
- [98] Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:80–82.
- [99] Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33–42.
- [100] Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S–45S.
- [101] Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010;16:1377–1384.
- [102] Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95–99.
- [103] Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217–232.
- [104] Stewart SH, Connors GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers. *J Natl Med Assoc* 2007;99:564–569.
- [105] Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995;30:675–680.
- [106] Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181–1187.
- [107] Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108–111.
- [108] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635–638.
- [109] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874–880.
- [110] Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegno L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13:297–302.
- [111] Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Pignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;27:1717–1722.
- [112] Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997;26:776–779.
- [113] Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805–809.
- [114] Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120–124.
- [115] Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:106–111.
- [116] Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, Ziol M, Chapel F, Imbert-Bismut F, et al. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gut* 2000;46:277–282.
- [117] Ropero Gradilla P, Villegas Martinez A, Fernandez Arquerio M, Garcia Agundez JA, Gonzalez Fernandez FA, Benitez Rodriguez J, et al. C282Y and H63D mutations of HFE gene in patients with advanced alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:156–163.
- [118] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207–215.
- [119] Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific end points of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528–1533.
- [120] Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43:352–361.
- [121] Stickel F, Osterreicher CH. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006;41:209–224.
- [122] Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21–23.
- [123] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2010;53:86–95.
- [124] MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221–232.
- [125] Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37–53.
- [126] Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 1994;2:303–313.
- [127] Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:119–129.
- [128] Telli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- [129] Galambos JT, Shapira R. Natural history of alcoholic hepatitis. *J Clin Invest* 1973;52:2952–2962.

- [130] Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364–372.
- [131] Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982;83:777–785.
- [132] Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627–630.
- [133] Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1972;63:1026–1035.
- [134] Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;2:241–244.
- [135] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047–1054.
- [136] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97–105.
- [137] Bouchier IA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992;16:290–297.
- [138] Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477–1486.
- [139] Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103–1108.
- [140] Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1252–1253.
- [141] Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [142] Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397–1402.
- [143] Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351–1354, quiz 1448–1449.
- [144] Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–838.
- [145] Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6:608–614.
- [146] Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336–339.
- [147] Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1500–1508.
- [148] Naveau S, Raynard B, Ratzu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:167–174.
- [149] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [150] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.
- [151] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
- [152] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
- [153] Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna J, Ziol M, de Le 'dinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062–1068.
- [154] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188–1198.
- [155] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1146–1153.
- [156] Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Starkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575–582.
- [157] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
- [158] Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010;2:49–67.
- [159] Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861–866.
- [160] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan ((R)) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566–570.
- [161] Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Lervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1508–1513.
- [162] d'Assignies G, Ruel M, Khiaat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009;19:2033–2040.
- [163] Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009;58:1724–1730.
- [164] Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- [165] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
- [166] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:691–696.
- [167] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103–1111.
- [168] Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507–512.
- [169] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2011;59:1561–1569.
- [170] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758–2769.
- [171] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193–199.
- [172] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [173] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784–790.

- [174] Dominguez M, Rincon D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
- [175] Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353–358.
- [176] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
- [177] Srikrishna W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. Meld is a better prognostic model than Child–Turcotte–Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700–706.
- [178] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [179] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [180] Moreau N, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- [181] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541–548.
- [182] Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066–3067.
- [183] Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223–228.
- [184] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
- [185] Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? *Hepatology* 1990;12:619–621.
- [186] Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.
- [187] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167–1178.
- [188] Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombra JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36–42.
- [189] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
- [190] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–1369.
- [191] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is ineffective in non-responder to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465–470.
- [192] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [193] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [194] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [195] Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Bakshi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613–1619.
- [196] Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011;54:391A.
- [197] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448–455.
- [198] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582–589.
- [199] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–1397.
- [200] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aql B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953–1960.
- [201] Moreno C, Langlet P, Hittlet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117–1122.
- [202] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chate-lain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
- [203] Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Baneres F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:715–720.
- [204] Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24–31.
- [205] Halle P, Pare P, Kaptein K, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982;82:925–931.
- [206] Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421–1427.
- [207] Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1978;76:105–115.
- [208] Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990;99:811–818.
- [209] Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nussgens BV. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:551–555.
- [210] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [211] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [212] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343–1350.
- [213] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [214] N'kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062–1068.
- [215] Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al.

- Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108–2116.
- [216] Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:858–863.
- [217] Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45–53.
- [218] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Co-morbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214–220.
- [219] Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357–373.
- [220] European Liver Transplant Registry. <<http://www.eltr.org>>; 2011 [cited 2011 November].
- [221] Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg* 1998;4:S51–S57.
- [222] US Transplant.org. <<http://www.ustransplant.org/default.aspx>>; 2011 [cited 2011 November].
- [223] Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ* 1998;317:172–175.
- [224] Hasin D, McCloud S, Li Q, Endicott J. Cross-system agreement among demographic subgroups: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 diagnoses of alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1996;41:127–135.
- [225] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231–1243.
- [226] Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001;34:716–722.
- [227] Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418–427.
- [228] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [229] Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Mantion G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multicentre group. *J Hepatol* 1999;30:1130–1137.
- [230] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153–161.
- [231] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [232] Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93–98.
- [233] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DL, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307–313.
- [234] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.
- [235] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [236] Walter M, Scholler G, Moyzes D, Hildebrandt M, Neuhaus R, Danzer G, et al. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1239–1241.
- [237] Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis* 2000;32:249–256.
- [238] Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, Rome H, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1337–1342.
- [239] Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001;6:301–308.
- [240] Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:302–307.
- [241] Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793–798.
- [242] Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003;16:639–641.
- [243] Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958;24:358–367.
- [244] Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Zentralbl Chir* 1995;120:435–438.
- [245] Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23:474–479.
- [246] Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.
- [247] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Alterman AI, Calarco JS, O'Brien CP, et al. Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. *Psychosomatics* 2001;42:110–116.
- [248] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Volpicelli JR, Calarco JS, Lucey MR. Drinking behavior and motivation for treatment among alcohol-dependent liver transplant candidates. *J Addict Dis* 2001;20:105–119.
- [249] Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving 10 years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;25:360–367.
- [250] Duvoux C, Delacroix I, Richardet JB, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418–421.
- [251] Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaier IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84–91.
- [252] Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13:129–135.
- [253] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [254] Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56:S39–S45. liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.