UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

ESCOLA DE NUTRIÇÃO

PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE

MARCADORES PLASMÁTICOS DE INFLAMAÇÃO E SOBRECARGA FÉRRICA ENTRE PACIENTES ALCOOLISTAS COM OU SEM DOENÇA HEPÁTICA

MARLU OLIVEIRA COSTA DE REZENDE

Salvador

2015

MARLU OLIVEIRA COSTA DE REZENDE

MARCADORES PLASMÁTICOS DE INFLAMAÇÃO E SOBRECARGA FÉRRICA ENTRE PACIENTES ALCOOLISTAS COM OU SEM DOENÇA HEPÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Área de Concentração: Segurança Alimentar e Nutricional

Linha de Pesquisa: Bases Experimentais e Clínicas da Nutrição

Orientadora: Prof[a]. Dra. Rosângela Passos de Jesus

Salvador

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Processamento Técnico, Biblioteca Universitária de Saúde,
Sistema de Bibliotecas da UFBA

R467 Rezende, Marlu Oliveira Costa de.
Marcadores plasmáticos de inflamação e sobrecarga férrica entre pacientes alcoolistas com ou sem doença hepática/Marlu Oliveira Costa de Rezende. - Salvador, 2015.
82f. :il.

Orientadora: Profa. Dra. Rosangela Passos de Jesus.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia,Escola de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde,2015.

1. Alcoólicos. 2. Nutrição. 3. Hepatopatias. 4. Sobrecarga de Ferro. 5. Inflamação - Marcadores biológicos.I. Jesus, Rosangela Passos de.II. Universidade Federal da Bahia. Escola de Nutrição. III. Título.

CDU: 612.39

TERMO DE APROVAÇÃO

MARLU OLIVEIRA COSTA DE REZENDE

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia

MARCADORES PLASMÁTICOS DE INFLAMAÇÃO E SOBRECARGA FÉRRICA ENTRE PACIENTES ALCOOLISTAS COM OU SEM DOENÇA HEPÁTICA

Aprovada em 03 de junho de 2015

Banca Examinadora:

_____

Prof[a]. Dr. Rosângela Passos de Jesus (Orientadora)

Doutora – Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia

_____

Prof[a]. Dra. Lucivalda Pereira Magalhães Oliveira

Doutora – Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia

_____

Prof. Dr. João Felipe Mota

Doutor - Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás – FANUT

_____

Prof Dr. André de Castro Lyra

Doutor - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – FAMED

“A felicidade da nossa vida depende da serenidade da nossa consciência”. Oliver Goldsmith (médico e escritor irlandês, 1728/1730-1774)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar este trabalho e por todos os ensinamentos aprendidos ao longo de sua realização.

Agradeço a meu pai Luiz Augusto por ser minha inspiração; à minha mãe Margarete pelo apoio incondicional; à minha filha Luiza por ser a força que me impulsiona a crescer todos os dias; à meu marido Lucas pela paciência, amor e solidariedade; à minha irmã Viviane por estar sempre ao meu lado me incentivando; ao meu cunhado Ari pelo apoio durante a pesquisa; e aos meus sogros Paulo e Diva pela amizade e apoio.

À minha orientadora, professora. Dra. Rosângela Passos, por apostar em mim, me dando a oportunidade para realização do mestrado. Pelos conselhos e apoio.

À minha estatística, Dra. Andrea Prudente, por confiar em mim e por realizar esta parceria.

À Dra. Del Carmen, por abrir as portas do CATA (Hospital Irmã Dulce). Também à toda a sua equipe, em especial à enfermeira Cléa e ao enfermeiro Moacir por contribuírem para a construção e execução desta pesquisa.

Aos pacientes do CATA, por acreditarem e confiarem em mim.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde que compartilharam com amor os seus conhecimentos nos incentivando à vida acadêmica. Em especial às professoras: Ana Marlúcia - por me orientar em um momento decisivo da minha vida durante o mestrado-, Lilian Ramos e sua equipe do Núcleo de Avaliação Nutricional - pelo empréstimo de equipamentos importantes-, e Rita de Cássia e sua equipe do Núcleo de Epidemiologia e Saúde do Escolar - pelo apoio incondicional na montagem do banco de dados.

Ao ex-funcionário da Pós-Graduação Sr. José Carlos, sempre prestativo, ajudando em tudo que era necessário.

Às integrantes do projeto: Camila Abdon, Carla, Ester, Luciana, Monalisa e Tassara Moreira, pelo apoio, comprometimento e responsabilidade durante a realização do projeto.

Às minhas colegas/amigas de mestrado, principalmente Emanuelle Cruz e Alice Mesquita, pelo apoio mútuo, torcida e momentos de descontração. Em especial à colega/amiga Karine Beck pelo apoio em etapas importantes para realização desta pesquisa.

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

Meu sincero Muito Obrigada!

RESUMO

Fundamento: Marcadores laboratoriais de sobrecarga férrica e inflamação tais como: ferro, ferritina, transferrina, ácido úrico e proteína C reativa são essenciais para a completa avaliação e acompanhamento de Doenças Hepáticas Crônicas.

Objetivo: Identificar diferenças nas variáveis socioeconômicas, nos marcadores bioquímicos de inflamação e de sobrecarga férrica entre pacientes com ou sem diagnóstico de Doença Alcoólica do Fígado (DAF).

Métodos: Estudo transversal parte do projeto intitulado “Associação entre variáveis clínicas nutricionais e o maior risco para evolução da Doença Alcoólica do Fígado em indivíduos com alcoolismo”, realizado no Centro de Atendimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA) com uma amostra de 38 pacientes que foram avaliados com questionário estruturado e análise bioquímica de marcadores de sobrecarga férrica e de infamação, de acordo com a presença ou ausência de DAF.

Resultados: Alcoolistas com doença hepática apresentaram porcentagem maior ($p<0,05$) para dependência alcoólica grave, uso de outras drogas, e níveis de ferritina quando comparados com alcoolistas sem presença de doença hepática.

Conclusão: As evidências apresentadas neste estudo demonstram alterações em variáveis socioeconômicas e em marcador de inflamação e sobrecarga férrica entre pacientes alcoolistas com e sem doença hepática. Entretanto, fazem-se necessários mais estudos que corroborem com estes achados.

Palavras-chave: Alcoolismo; Fígado; Marcadores Biológicos

ABSTRACT

Background: Laboratory markers of iron overload and inflammation such as iron, ferritin, transferrin, uric acid and C-reactive protein are essential for complete evaluation and monitoring of Liver Diseases Chronicles.

Objective: Identify differences in socioeconomic variables, biochemical markers of inflammation and iron overload in patients with or without a diagnosis of Alcoholic Liver Disease (DAF).

Methods: Cross-sectional study of the project entitled "Association between dietary clinical variables and the increased risk for development of Alcoholic Liver Disease in alcoholism with individuals" held at the Centre of Care and Treatment of Alcoholics (CATA) with a sample of 38 patients who were evaluated with structured questionnaire and biochemical analysis of iron overload markers and infamação, according to the presence or absence of DAF.

Results: Alcoholics with liver disease have a higher percentage ($p < 0.05$) for severe alcohol dependence, use of other drugs, and ferritin levels compared to alcoholics without the presence of liver disease.

Conclusion: The evidence presented in this study demonstrate changes in socioeconomic variables and marker of inflammation and ferric overload among alcoholic patients with and without liver disease. However, it does so more research is necessary to corroborate with these findings. GGT

Keywords: Alcoholism; Liver; Biological markers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Protocolo do Estudo

Figura 2 – *Boxplots* dos exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA segundo a presença e ausência da doença hepática

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Valores de referência utilizados no trabalho

Tabela 1 – Variáveis socioeconômicas de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Tabela 2 – Descrição do uso de drogas avaliado, da dependência alcoólica e da prática de atividade física de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Tabela 3 – Índice de massa corporal (IMC) e nível de proteína C-reativa (PCR) de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Tabela 4 – Frequência, mediana, valores mínimos e máximos, intervalo interquartis de: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA

Tabela 5 – Frequência, mediana, valores mínimos e máximos de: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA segundo a presença e ausência da doença hepática

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT - Alanina Aminotransferase

AMP - Adenosina monofosfato

AST - Aspartato Aminotransferase

ATP - Adenosina trifosfato

CATA - Centro de Atendimento e Tratamento de Alcoolistas

DAF - Doença Alcoólica do Fígado

± DP - Desvio Padrão

GGT - gama glutamiltransferase

IMC - índice de massa corporal

LSD - Dietilamida do Ácido Lisérgico

NADH/NAD - nicotinamida adenina de nucleotídeo reduzida e oxidada

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C-reativa

RI - resistência insulínica

RNI - relação normalizada internacional

SADD - Short Alcohol Dependence Data Questionnaire

SM - Síndrome Metabólica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USG - Ultrassonografia

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO 12
2.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 14
2.1 ALCOOLISMO 14
2.2 DOENÇA ALCOÓLICA DO FÍGADO 18
2.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INFLAMAÇÃO E SOBRECARGA FÉRRICA 20
2.3.1 Metabolismo do ferro, da ferritina e da saturação de Transferrina 20
2.3.2 Ácido Úrico 22
2.3.3 Proteína C-Reativa 24
3.0 OBJETIVOS 25
3.1 OBJETIVO GERAL 25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 25
4.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS 26
5.0 RESULTADOS 36
6.0 DISCUSSÃO 46
7.0 CONCLUSÃO 49
8.0 REFERÊNCIAS 50
9.0 APÊNDICES 60
10.0 ARTIGO 67

1.0 INTRODUÇÃO

O uso abusivo de etanol é um importante problema de saúde pública em grande parte do mundo, especialmente nos países industrializados. A doença alcoólica do fígado (DAF) acomete homens e mulheres no período mais produtivo de suas vidas, tendo grande impacto social. Sua patogênese é complexa, e ainda não totalmente conhecida. A importância do consumo alcoólico ultrapassa os limites das doenças hepáticas e do trato gastrointestinal, devendo ser considerado uma doença complexa, em que praticamente todos os órgãos podem ser comprometidos (CUNHA et al., 2014).

As bebidas alcoólicas, além de serem desprovidas de vitaminas e minerais, contêm etanol, que é a droga psicoativa que fornece energia em torno de 7,1 kcal/g. O seu consumo crônico prejudica a absorção de nutrientes, provoca anemia, doença alcoólica do fígado, estresse oxidativo e imunossupressão, o que pode ser demonstrado com a alteração de muitos exames bioquímicos (SILVA, et al., 2011; BARBOSA, FERREIRA, 2011).

Em um estudo de coorte prospectivo, realizado com 1.516 casos de cirrose hepática estudados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Cassiano A. Moraes, em Vitória no Espírito Santo, demonstrou que o álcool foi fator etiológico isolado mais frequente, superando os casos relacionados aos vírus das hepatites B e C. Apesar disto, dados epidemiológicos indicam que a maioria dos alcoolistas não desenvolve cirrose, estando o aparecimento de hepatopatia na dependência de diversos fatores ligados ao individuo e ao ambiente (GONÇALVES et al., 2013).

Marcadores laboratoriais de inflamação e sobrecarga férrica tais como ferro, ferritina, transferrina, ácido úrico e proteína C reativa têm sido utilizados na avaliação e no acompanhamento de Doenças Hepáticas Crônicas. A elevação da ferritina pode estar relacionada à hemocromatose, doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular (CHC). A elevação na saturação de transferrina também é altamente sugestivo de hemocromatose. A hemocromatose contribui para acelerar o processo de fibrose em pacientes com doença alcoólica do fígado (JESUS, et al., 2012). A hiperuricemia também deve ser considerada como um fator direto relacionado com a inflamação e

patogênese da doença hepática crônica, podendo participar na progressão e na gravidade da lesão hepática (RYU et. al., 2011). A proteína C reativa, por sua vez, é um marcador sensível, porém inespecífico, de processos inflamatórios no organismo (JACOBS & DEMOTT, 2001).

Portanto, torna-se importante este estudo para possibilitar a identificação da associação entre sobrecarga férrica e marcadores de inflamação entre alcoolistas com ou sem diagnóstico de doença alcoólica do fígado.

2.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ALCOOLISMO

O termo alcoolismo, em geral, se refere ao consumo crônico e continuado ou periódico de bebidas alcoólicas, caracterizado pelo comprometimento do controle sobre a ingestão, freqüentes episódios de intoxicação, e preocupação com as conseqüências adversas. Como principal ingrediente psicoativo das bebidas alcoólicas tem-se o etanol, ou álcool etílico (C_2H_5OH), o qual possui efeito hipnótico e sedativo semelhante aos barbitúricos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010).

A dose de álcool contida nas bebidas alcoólicas varia em cada país. No Brasil, cada dose de bebida alcoólica contém de 10 a 20 g de etanol, teor que pode ser encontrado em um cálice de vinho (90 mL) ou em uma lata de cerveja (350 mL) ou em uma dose de destilados (50 mL). De acordo com o limite sugerido para o consumo de álcool pela Organização Mundial da Saúde, duas doses diárias para o homem e uma dose diária para as mulheres, não aumentam o risco de problemas orgânicos (MARQUES, RIBEIRO, 2002; WHO, 2000).

Em média dois bilhões de pessoas no mundo já fizeram uso de bebida alcoólica durante a sua vida. A frequência de consumo abusivo de álcool mostra-se quase três vezes maior nos homens do que nas mulheres, alcançando 30% dos homens e 10% das mulheres. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas por brasileiros adultos, de todas as doses anuais de álcool que são ingeridas em torno de 61% são de cerveja ou chope, 25% de vinho, 12% destilados e 2% de bebidas do tipo “ice” (UNODC, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; LARANJEIRA, et al., 2007).

Uma vez ingerido, a absorção do álcool no estômago e duodeno é bastante rápida, sobretudo se o estômago estiver vazio, pois quando há a presença de alimentos, a velocidade de absorção reduz devido ao aumento do tempo de esvaziamento gástrico. Nos indivíduos em jejum, a absorção faz-se em 15 a 20 minutos, se a bebida tem alta concentração etílica, se está gaseificada ou

quente, ocorre maior dilatação dos capilares gástricos favorecendo a absorção (VIEIRA, 2012).

O etanol é inteiramente absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo 30% no estômago, aproximadamente 65% no duodeno, imediatamente após a sua passagem pelo piloro, e o restante no cólon. A absorção do álcool ocorre por meio da passagem pelos enterócitos, atravessando a mucosa digestiva sem sofrer prévia digestão, ao contrário do que ocorre com os nutrientes. A velocidade de absorção no estômago vai depender do tipo de bebida, da concentração de etanol, do pH do meio e do estado de vacuidade ou repleção do estômago. Já no intestino delgado, a absorção é extremamente rápida, completa e independe da concentração de etanol ou da presença de alimentos (VIEIRA, 2012).

Por ser uma molécula pequena e solúvel tanto em meio aquoso como em meio lipídico, o etanol atinge os tecidos do organismo e afeta a maioria das funções vitais dos tecidos. Ele não pode ser estocado no organismo e por ser uma substância tóxica deve ser imediatamente eliminado. A eliminação do etanol faz-se apenas em 10% do total ingerido, é realizada pelos pulmões, pelo suor e pela urina. Os restantes 90% são metabolizados no fígado, quase na sua totalidade nos hepatócitos, por meio da isoenzima citocromo CYP4502E1 (VIEIRA, 2012).

O álcool pode ser oxidado por meio de três vias: a desidrogenase alcoólica (ADH), o Sistema Microssomal de Oxidação do Etanol (MEOS) ou a catalase. O álcool é transformado por meio da oxidação, em acetaldeído, que é rapidamente convertido, via outra oxidação, em acetato pela acetaldeído desidrogenase (ALDH). Esta enzima está presente na matriz e na membrana mitocondrial externa, no microssomo e no citosol dos hepatócitos. A fase final do metabolismo, o acetato é convertido em coenzima A, com desdobramento de ATP (adenosina trifosfato) para AMP (adenosina monofosfato). O AMP poderá ser convertido novamente em ATP ou em purinas e ácido úrico. O acetil Co-A poderá seguir para o ciclo do ácido cítrico originando água e dióxido de carbono. Caso este ciclo se encontre sobrecarregado, o acetil Co-A dará origem aos ácidos graxos, pela via malonil Co-A, os quais serão utilizados na síntese intracelular dos triglicerídeos, e que posteriormente irão se acumular no fígado (SANTOS; MONTEIRO, 2013).

O fígado reage relativamente rápido ao consumo de álcool e é altamente propenso aos seus danos. Entretanto, outros sistemas orgânicos também são afetados quando ocorre a ingestão excessiva de álcool, como por exemplo, a mucosa do trato gastrointestinal, que pode ser comprometida pelos efeitos irritante e inflamatório do álcool. O excesso de álcool também pode aumentar o risco para o desenvolvimento de esofagite, gastrite e úlceras pépticas, câncer de colón, pancreatite; além de propiciar um risco maior de hipoglicemia e diabetes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Os alcoolistas crônicos também possuem diminuição da secreção de ácido clorídrico, um importante regulador do crescimento da microbiota intestinal, o que contribui para a incidência de supercrescimento bacteriano jejunal, além de apresentarem permeabilidade intestinal elevada a bactérias e/ou suas toxinas. A redução da defesa imunológica pode ser consequência da desnutrição induzida pelo etanol, juntamente com os efeitos imunotóxicos diretos do álcool sobre os componentes deste sistema (MAIO et al., 2000).

A ingestão crônica de etanol altera o metabolismo das lipoproteínas, com consequente aumento da apoliproteina A e do colesterol HDL, o que pode em parte explicar o eventual efeito coronário protetor das bebidas alcoólicas. O aumento da apo C3 e a diminuição da Apo C2 induzem a baixa de atividade da lipoproteina lipase, assim, a sobrecarga hepática de triglicerídeos e VLDL, apesar da baixa da sua liberação hepatocitária e especialmente a redução da depuração plasmática das VLDL, por alteração da atividade da lipoproteína lípase explicam o aparecimento de uma hipertrigliceridemia, que se pode encontrar em aproximadamente 15% a 20% dos alcoólicos (VIEIRA, 2012).

Uma grande variedade de parâmetros bioquímicos e hematológicos são afetados pelo consumo regular de bebidas alcoólicas em excesso. Os exames de sangue mais comumente usados como biomarcadores ou marcadores de consumo de álcool são as enzimas hepáticas gama-glutamil transerase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), e alanina aminotransferase (ALT). No entanto, estes biomarcadores clássicos apresentam limitações para a adequada interpretação dos resultados. Eles indicam a existência de lesões orgânicas, mas não identificam a sua origem ou etiologia, não sendo suficientemente sensíveis para uma identificação anterior ao aparecimento das primeiras lesões orgânicas (TOFFOLO, 2012).

Os efeitos biológicos, clínicos e sociais do abuso do álcool necessitam da avaliação de biomarcadores que permitam identificar doenças ligadas ao álcool, bem como a detecção precoce de consumidores de risco. A avaliação da gravidade da dependência alcoólica pode ser feita pelo questionário *Short Alcohol Dependence Data* (SADD) desenvolvido na Inglaterra por Raistrick e cols (1983) e traduzido e validado para o Brasil por Jorge e Masur (1985) (SILLANAUKEE et al, 2000; TOFFOLO, 2012; JORGE, MASUR, 1985).

2.2 DOENÇA ALCOÓLICA DO FÍGADO

Aproximadamente 30% dos alcoolistas desenvolvem doença hepática, mas a razão pela qual alguns indivíduos são mais susceptíveis a esta complicação ainda não são completamente compreendidas. Alguns autores sugerem que a freqüência deve ser proporcional à dose total de álcool ingerida durante a vida (BUNOUT, 1999).

Existem muitas causas de doença hepática, entretanto, geralmente apresentam-se clinicamente em alguns padrões distintos, classificados como doença hepatocelular, colestática ou obstrutiva e mista. Nas doenças hepatocelulares tanto de origem viral ou alcoólica, as características de lesão hepática estão relacionadas com inflamação, estresse oxidativo e necrose. Em doenças colestáticas tais como cálculos biliares ou obstrução por neoplasia maligna, cirrose biliar primária, e algumas doenças hepáticas induzidas por drogas a inibição do fluxo biliar é predominante, enquanto nas lesões de padrão misto predominam ambas as alterações, tanto hepatocelulares quanto obstrutivas (LONGO et. al., 2012).

O álcool provoca acúmulo de triglicerídeos hepáticos, podendo induzir a esteatose e hipertrigliceridemia álcool dependente. Ressaltando que este acumulo é devido ao aumento da síntese hepática das VLDL diretamente relacionadas ao aumento da relação NADH/NAD (nicotinamida adenina de nucleotídeo reduzida e oxidada), que é responsável pelo bloqueio da oxidação dos ácidos graxos e do ciclo de Krebs. O excesso de ácidos graxos é utilizado para a síntese dos triglicerídeos (VIEIRA, 2012).

Na maioria dos casos, o diagnóstico de doença hepática requer uma anamnese detalhada, considerando os fatores de risco, a idade, o sexo, a história de exposição e comportamentos de risco associada ao exame físico, além de avaliação laboratorial e exames de imagem. A biopsia hepática apresenta-se como padrão ouro na avaliação das doenças hepáticas, atualmente é menos necessária para o diagnóstico do que para a classificação e o estadiamento da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s/d)

A DAF apresenta-se de três formas distintas: a esteatose, a hepatite e a cirrose. Frequentemente, as três lesões podem coincidir em um mesmo paciente. Entretanto, continuam representando etapas de evolução do

processo patológico. A princípio, os aspectos histológicos caracterizam infiltração gordurosa ou esteatose, posteriormente pode evoluir para necrose e inflamação, constituindo a hepatite que pode evoluir para fibrose, ou cirrose. Após alterar a estrutura do parênquima hepático, com instalação dos nódulos de regeneração fibrosa com obstrução dos canalículos biliares e fluxo sanguíneo, caracteriza a cirrose, com desenvolvimento de hipertensão portal e insuficiência hepática (GONÇALVES, C. S. et al., 2006).

Atualmente, alguns exames laboratoriais são utilizados para auxiliar no diagnóstico da Doença Hepática Crônica. Os que avaliam a função hepática são, o tempo de protrombina, fosfatase alcalina, e albumina. Já os que indicam lesão hepática são as transaminases, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), além da bilirrubina total, e bilirrubina direta. Existem ainda outros exames laboratoriais utilizados como marcadores de inflamação e sobrecarga férrica, tais como, proteína C-reativa (PCR), ácido úrico, ferro sérico, ferritina e transferrina (JESUS, et al., 2012).

2.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INFLAMAÇÃO E SOBRECARGA FÉRRICA

2.3.1 Metabolismo do ferro, da ferritina e da saturação de transferina

Em condições fisiológicas, se a taxa de saturação de transferrina estiver normal ou aumentada no sangue periférico, o ferro absorvido nos enterócitos pode ser armazenado como ferritina. Caso os valores da saturação da transferrina estiverem abaixo do normal no sangue periférico, o ferro pode ser transportado por meio da membrana basolateral via ferroportina e passar para a circulação sanguínea (LEMOS et al., 2010).

O ferro que chega a circulação sanguínea é transportado principalmente para as mitocôndrias celulares para síntese do grupo heme, com o objetivo de sintetizar a hemoglobina, sendo que o ferro adicional é armazenado como ferritina e hemossiderina. Os macrófagos reticuloendoteliais realizam a reciclagem do ferro, fagocitando os eritrócitos que perderam a flexibilidade ou que apresentam defeitos intrínsecos, digerindo-os e degradando a hemoglobina, liberando o ferro do grupo heme (MOURA et al., 1998).

O ferro proveniente dos eritrócitos é armazenado como ferritina, ou exportado pela ferroportina, e oxidado a ferro inorgânico (Fe3+) pela ceruloplasmina, a fim de facilitar a ligação ferro-transferrina. Uma quantidade considerável de ferro é liberada dos macrófagos como ferritina ou hemoglobina, mas esse mecanismo ainda não é bem elucidado. Já o ferro presente nos hepatócitos é armazenado como ferritina e hemossiderina ou exportado pela ferroportina (SANTOS et al., 2009).

Níveis elevados de ferritina também estão relacionados à sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e síndrome de ativação macrofágica (ATTERITANO, 2012). Alguns autores também afirmam que a hiperferritinemia esta associada a várias doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla e síndrome do anticorpo anti-fosfolipidio (ZANDMAN-GODDARD, 2011, BAERLECKEN, 2012b).

Em pacientes criticamente enfermos está associada com a gravidade da doença subjacente (BENNETT, 2011; DEMIRKOL, 2012). Concentrações

elevadas de ferritina, superiores a 3.000 ng/ml, foram associados com o aumento da mortalidade em pacientes críticos (CASTILLO, CARCILLO, 2009).

A ferritina é estimulada por citocinas pró inflamatórias e possui efeitos imunossupressores possivelmente mediados por seus receptores. Diferentes mecanismos podem inibir a supressão mediada por ferritina sobre o sistema imunitário e, por sua vez, esta imunossupressão prejudicada pode favorecer a perda de tolerância e desenvolvimento de doenças autoimunes (RECALCATI, 2008).

A concentração aumentada de ferritina no sangue indica processo inflamatório, sendo relacionada com a Doença Hepática, pois os hepatócitos apresentam uma grande quantidade de ferro armazenado, assim quando ocorre a sobrecarga, o fígado é o órgão mais atingido. O ferro livre participa da reação de Fenton, formando peróxidos e radicais hidroxila, que em excesso induzem ao estresse oxidativo, danificando DNA, proteínas e lipídeos, induzindo lesão e necrose hepatocelular, comprometendo assim, o funcionamento do órgão, e reduzindo a qualidade de vida destes pacientes (RUDDELL, 2009;BRINGHENTI, 2011).

A síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica é um achado frequente na população em geral, sendo detectada em aproximadamente um terço dos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica e de Síndrome Metabólica (SM). A patogênese está relacionada com alterações na regulação de transporte de ferro associada à esteatose, a resistência insulínica (RI) e a inflamação subclínica, muitas vezes com fatores genéticos predisponentes (RIVA, 2008).

Em estudos populacionais realizados tanto em países Ocidentais como em Orientais, observaram aumento das concentrações de ferritina e de ferro no organismo humano, sendo associados com RI e SM (KIM, 2011, HAAP, 2011). A condição caracterizada pela sobrecarga de ferro hepático envolvendo os hepatócitos e macrófagos, ausência de inflamação, saturação da transferrina normal, associado com características da síndrome metabólica é denominada de síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica (BARISANI,2008).

2.3.2 Ácido úrico

Em seres humanos, o ácido úrico é o produto final da oxidação das purinas (adenina e guanina). Concentrações acima do normal podem ser resultado 85% a 90% da redução da excreção do ácido úrico, 10% a 15% relacionado ao aumento da produção deste metabólito, bem como menos de 10% devido a anormalidades no metabolismo das enzimas envolvidas na síntese de nucleotídeos purínicos. Entre as causas de hiperuricemia está a ingestão excessiva de bebidas alcoólicas (PINHEIRO, 2008; PETTA et al., 2011).

Dietas ricas em purinas aumentam transitoriamente o nível sanguíneo de ácido úrico ou urato de sódio, uricemia, e aumentam a excreção renal de uratos, uricosúria. Dietas ricas em purinas incluem alimentos ricos em núcleos celulares: carnes, vísceras, crustáceos, e bebidas fermentadas. A cerveja é rica em purinas porque contém leveduras, usadas na fermentação (ALVAREZ-LARIO; MACARRON-VICENTE, 2010).

O ácido úrico é produzido pelo fígado e excretado principalmente pelos rins (65-75%) e pelo o intestino (25 -35%). Nos seres humanos o ácido úrico é sintetizado a partir da hipoxantina por meio da ação de xantina oxidase. Além da dieta rica em purinas, doenças acompanhadas por destruição celular elevada, tais como leucocitoses, leucemias e distrofias, também podem aumentar o fornecimento de ácidos nucleicos para o fígado e resultar em uma maior produção de ácido úrico (RODDY; DOHERTY, 2010).

No contexto clínico a hiperuricemia, é considerada um indicador de prognóstico de doença renal, diabetes mellitus, doença cardiovascular e inflamação, e um fator de risco independente para síndrome metabólica. A hiperuricemia eleva em 16% todas as causas de mortalidade e em 39% os casos de mortalidade cardiovascular (DE OLIVEIRA; BURINI, 2012).

Entretanto, dietas ricas em urato são consideradas protetoras contras a doença de Parkinson. Estudo tem apontado que o ácido úrico, devido às suas ligações duplas, tem excelente capacidade antioxidante e pode ser responsável por 2/3 da capacidade antioxidante total do plasma (SAUTIN; JOHNSON, 2008).

Evidências recentes demonstram que as concentrações de ácido úrico podem estar relacionados a estresse oxidativo, inflamação e resistência à insulina, alterações envolvidas com a síndrome metabólica, podendo contribuir para o desenvolvimento da Doença Hepática. A hiperuricemia deve ser considerada como um fator direto na patogênese da doença hepática crônica, podendo participar na progressão e na gravidade da lesão hepática e, por fim, no desenvolvimento da cirrose, promovendo e ampliando a inflamação do parênquima hepático (RYU et. al., 2011).

Trabalho de coorte realizado com 5.741 homens adultos na Coreia, acompanhados durante seis anos demonstrou que a *odds ratio* para a doença hepática gordurosa não alcoólica foi significativamente maior na população com ácido úrico mais elevado em comparação com a população que apresentou menor valor desse metabólito. Uma coorte retrospectiva desenvolvida com 4.954 indivíduos também demonstrou associação positiva entre a concentração de ácido úrico sérico basal e a incidência de esteatose hepática (LEE et al., 2010).

2.3.3 Proteína C-Reativa

A PCR é uma proteína sintetizada no fígado, classificada como uma proteína de fase aguda. Trata-se, pois, de uma proteína opsonizante de micro-organismos e detritos tissulares, que se eleva precocemente em vigência de processos inflamatórios (TRISTRAM, et al., 2004).

A PCR foi identifica em 1930 e recebeu esse nome porque reagia com o polissacarídeo C dos pneumococos na fase aguda da pneumonia pneumocócica. A dosagem da PCR é, portanto, determinação direta de proteínas de fase aguda e se apresenta em quadros inflamatórios, sua concentração sérica altera-se mais rapidamente e sua variação é mais ampla que a da velocidade com que os eritrócitos se sedimentam no plasma (AGUIAR et al., 2013).

É um marcador sensível, porém inespecífico, de processos inflamatórios no organismo. Concentrações estão elevadas em situações como: pós-operatórios, infecções, colagenose, infarto agudo do miocárdio e neoplasias malignas. Seus níveis basais tendem a ser mais elevados em indivíduos com índice de massa corporal acima de 25 kg/m^2 e na presença de dislipidemias (JACOBS & DEMOTT, 2001).

A PCR ultra-sensível é mais sensível do que a PCR e tem sido utilizada como marcador para risco de doenças cardiovasculares, pois na discreta inflamação das artérias durante o processo de aterosclerose observa-se que a concentração da PCR ultra-sensível muda no sangue (HENRIQUES et al., 2012).

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar diferenças nos marcadores bioquímicos de inflamação e sobrecarga férrica entre pacientes com ou sem diagnóstico de Doença Alcoólica do Fígado.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar as variáveis socioeconômicas de pacientes alcoolistas com ou sem diagnóstico de Doença Alcoólica do Fígado.

2. Comparar as concentrações séricas de Proteina C-reativa entre pacientes alcoolistas com ou sem diagnóstico de Doença Alcoólica do Fígado.

3. Comparar as concentrações de transferrina, ferritina e ferro sérico, entre pacientes alcoolistas com ou sem diagnóstico de Doença Alcoólica do Fígado.

4. Comparar as concentrações séricas de ácido úrico entre pacientes alcoolistas com ou sem diagnóstico de Doença Alcoólica do Fígado.

4.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, parte do um projeto “Associação entre variáveis clínicas nutricionais e o maior risco para evolução da Doença Alcoólica do Fígado (DAF) em indivíduos com alcoolismo”, realizado no Centro de Atendimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA).

O CATA é a primeira unidade de saúde da Bahia dedicada exclusivamente ao atendimento de alcoolistas, mantida integralmente pelo SUS, e a única do gênero no estado a trabalhar com sistema de internação. Em média são atendidos mensalmente, a nível ambulatorial, 2.000 pacientes do sexo masculino, tendo 33 leitos disponíveis para internação.

O Centro desenvolve uma série de atividades que incluem assistência psicoterápica, psiquiátrica, médico-clínica e grupal, sempre seguindo o princípio da assistência humanizada. Está localizado na cidade de Salvador-BA na Avenida Bonfim 161 Largo de Roma, e faz parte das Obras Sociais Irmã Dulce.

4.2 População

A população foi o público adulto e idoso internado para atendimento médico no CATA do dia 07 de julho à 07 de outubro de 2014. Todos os pacientes alcoolistas internados neste período foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e não inclusão do estudo.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos nesse estudo adultos e idosos com idade igual ou superior a 20 anos, de acordo com o Ministério da Saúde; em consumo elevado de álcool - acima dos parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS); internados no CATA para tratamento por no mínimo

um semana com diagnóstico ou não de DAF; e que concordaram em assinar o TCLE (APÊNDICE – A).

4.2.2 Critérios de Não Inclusão

Não foram incluídos nesse estudo os pacientes com faixa etária inferior a 20 anos; com consumo leve ou moderado de álcool; internados no CATA por um período inferior a uma semana; que possuíam diagnóstico de Doença Hepática de outras etiologias não relacionadas ao consumo de etanol ou que apresentaram diagnóstico de doenças imunossupressoras ou de caráter inflamatório; os que estavam em uso de medicamentos antiinflamatórios, e os que se negaram a assinar o TCLE; e os que se apresentaram com nível de orientação comprometido.

4.2.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que após admissão no protocolo de estudo apresentaram algum dos fatores especificados nos critérios de não inclusão, que não foram identificados anteriormente.

4.2.4 Amostra

Os pacientes internados que atenderam aos critérios de inclusão foram todos entrevistados, totalizando 123 pacientes. Estes inicialmente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e em seguida procederam a avaliação nutricional com anamnese, avaliação de exames laboratoriais e realização de Ultrassonografia (USG) de Abdome Total para triar os pacientes que já apresentavam a presença de doença hepática alcoólica.

Dos 123 pacientes que constituíram a população deste estudo, 23 foram excluídos por apresentarem posteriormente a coleta, alguns dos critérios de não inclusão. Destes 100 pacientes restantes, apenas 38 realizaram USG de abdome total, devido ao impacto financeiro da realização deste exame para um hospital filantrópico. Deste modo, esta pesquisa analisou uma amostra de conveniência composta por 38 pacientes.

Devido ao pressuposto da aleatoriedade da amostra ser condição necessária para a aplicação de alguns testes não paramétricos, o teste de aleatoriedade de uma amostra, teste dos *runs*, foi realizado. Para todas as variáveis quantitativas, tipo de variável exigida para realização do teste utilizando o programa SPSS, a hipótese nula não foi rejeitada ao nível de 5% de significância, ou seja, não existem evidências suficientes na amostra observada para rejeitar a hipótese de que ela não seja aleatória.

Um outro teste não paramétrico, o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para duas amostras independentes, foi realizado com a finalidade de determinar se a distribuição das variáveis analisadas entre os pacientes que realizaram e não realizaram a USG era diferente (SIEGEL; CASTELLAN, 2006). Para todas as variáveis a hipótese nula não foi rejeitada ao nível de 5% de significância, ou seja, não existem evidências suficientes nas duas amostras para rejeitar a hipótese de que elas provenham de distribuições (populações) diferentes. Sendo assim, os 38 pacientes que realizaram a USG foram considerados como uma amostra aleatória da população em estudo.

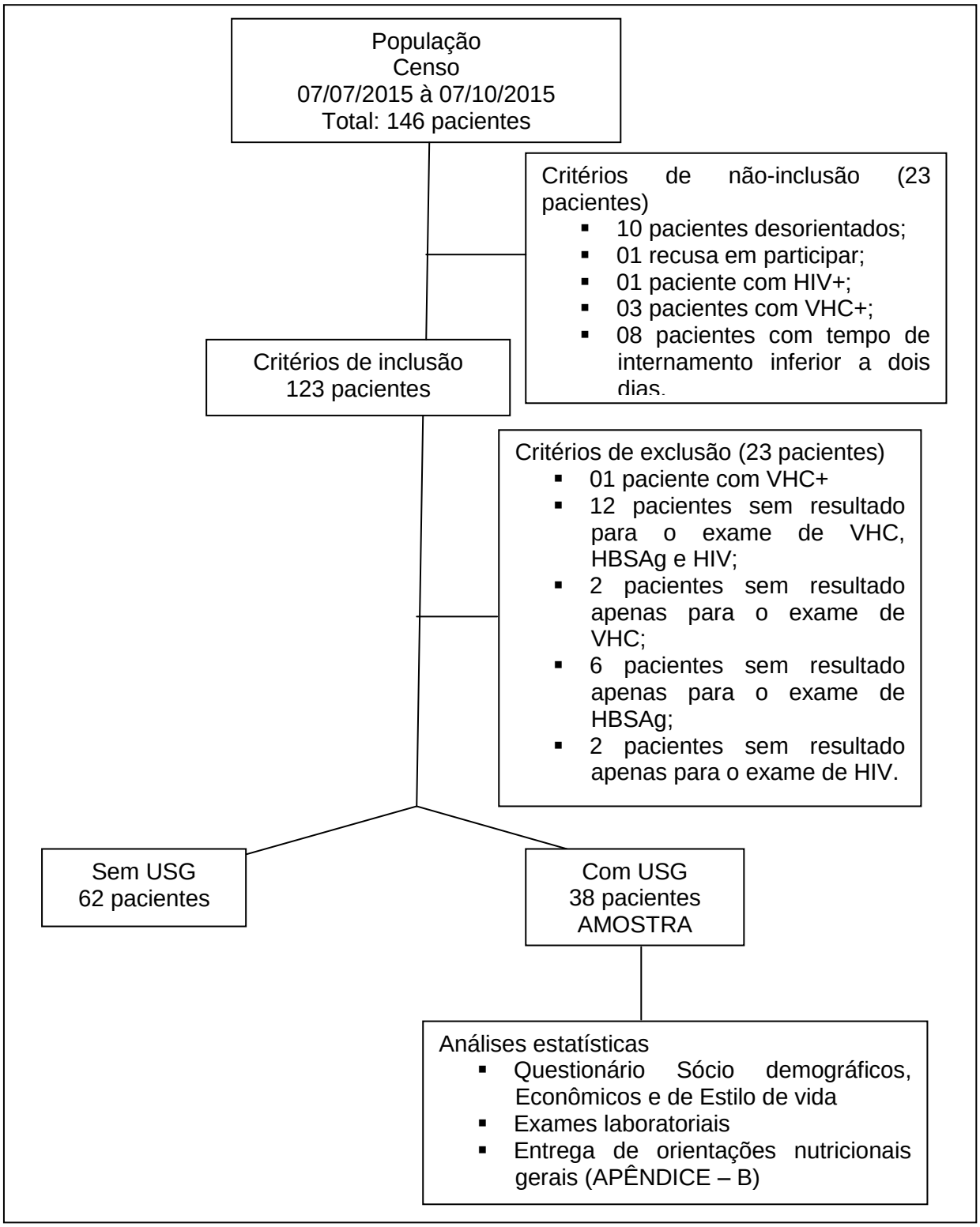


Figura 1 - Protocolo do Estudo

4.3 Indicadores Sócio demográficos, Econômicos e de Estilo de vida

Foram coletadas informações referentes à idade, situação conjugal, renda familiar mensal, escolaridade, hábito de fumar, uso de drogas, prática de atividade física, e quantidade de bebida alcoólica consumida ao longo da vida. Para caracterizar o grau de alcoolismo foi utilizado o questionário SADD - *Short Alcohol Dependence Data Questionnaire* (APÊNDICE – C).

O SADD é um instrumento que quantifica a dependência alcoólica naquele momento e serve de subsídio no acompanhamento da evolução do alcoolismo. Possui 15 itens que investigam o grau da gravidade da dependência alcoólica, classificando-a, de acordo com a pontuação, em dependência leve (1 a 9 pontos), dependência moderada (10 a 19 pontos) e dependência grave (20 a 45 pontos) (Toffolo, 2012).

Com relação ao tabagismo foram classificados como fumantes os que fazem uso do fumo, independente da frequência; ex-fumante: o que deixou de fumar há pelo menos um mês e não fumantes os que não faziam e nunca fizeram uso de qualquer tipo de fumo.

Foram considerados fisicamente ativos os indivíduos que referiram prática de atividade física de intensidade moderada pelo menos 30 minutos ao dia durante 05 dias na semana, ou atividades intensas por pelo menos 20 minutos ao dia, três vezes por semana, seguindo critérios do *American College of Sports Medicine e da American Heart Association* (HASKELL *et al.*, 2007).

Foram realizadas as medidas antropométricas de peso e altura para cálculo do IMC (índice de massa corporal) e diagnóstico antropométrico de cada paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). A balança utilizada foi a Balança Mecânica com Régua Welmy®, com capacidade para 150 kg, possuindo divisões de 100 g.

4.4 Parâmetros Bioquímicos

Todos os exames foram analisados na rede de laboratórios do CATA, sendo que a coleta sanguínea foi realizada por um profissional do referido laboratório, respeitando todas as normas de segurança e higiene. O Hospital

coleta o sangue do paciente em dois momentos, um no dia do internamento e outro com uma semana após a data de internamento.

Devido à alta rotatividade para internamento, alguns pacientes recebiam alta hospitalar antes de realizarem ou receberem o resultado do segundo exame. Alguns exames tanto da primeira coleta, quanto da segunda, às vezes não apresentavam resultados para alguns marcadores bioquímicos. Por este motivo, foi realizada a média para o valor dos exames que apresentavam resultado nas duas coletas; e os exames que só apresentavam resultado em uma das coletas foram mantidos. Estes dados foram coletados a partir da leitura dos prontuários médicos de cada paciente que concordou em participar da pesquisa.

Para cumprir com o objetivo do estudo foram analisados os exames de ferro sérico, ferritina, transferrina, índice de saturação, PCR, e ácido úrico. Para cumprir com requisitos de inclusão e não inclusão no estudo foram analisados os exames para identificar antígeno de superfície da Hepatite B (AgHBs), anticorpo contra o VHC (Anti-VHC) e anticorpos anti-HIV. E para auxiliar na avaliação da lesão e função hepática foram analisados: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total, bilirrubina direta, albumina, globulina, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, GGT, Relação GGT/Fosfatase Alcalina, Relação AST/ALT, e RNI. A tabela 1 apresenta os valores de referência para normalidade utilizados, de acordo com JESUS, et al (2014).

Quadro 1 – Valores de referência utilizados no trabalho

Exame	Valor de normalidade
Albumina	3,5 a 5 g/dL
Globulina	1,5 a 3 mg/dL
Tempo de protrombina	10 a14 segundos
RNI	Até 1,5
Ferritina	30 a 300 ng/mL
GGT	15 a 85 UI/L
Fosfatase Alcalina	40 a 130 UI/L
Relação GGT/Fosfatase Alcalina	<2,5
AST	Até 35 UI/L
ALT	Até 41 UI/L
Relação AST/ALT	0,7 a 1,4
Bilirubina Total	0,2 a 1,2 mg/dL
Bilirubina Direta	Até 0,4 mg/dL
Bilirubina Indireta	Até 0,8 mg/dL
PCR	Inferior a 6 mg/dL
Índice de Saturação	20 a 45 %
Transferrina	230 a 390 mg/dL
Ferro Sérico	30 a 160 mg/dL
Ácido Úrico	3,5 a 7,2 mg/dL

Fonte: JESUS, et al, 2014.

4.5 Ultrassonografia de Abdome

A ultrassonografia (USG) convencional, constitui o método de diagnóstico por imagem mais utilizado na avaliação do abdome, devido à inocuidade, baixo custo e fácil acesso da população. A USG apresenta grande sensibilidade para o diagnóstico de esteatose, em razão da atenuação do feixe sonoro presente no parênquima. A especificidade é, porém, relativamente baixa e está relacionada com a experiência do avaliador (SCHMILLEVITCH, 2008).

No fígado, os aspectos avaliados são: biometria, forma, contornos, disposição dos vasos intra-hepáticos e as características ecográficas do

parênquima: ecotextura, ecogenicidade e atenuação. O parênquima hepático normal apresenta, à ultrassonografia, ecotextura homogênea e ecogenicidade intermediária, sendo geralmente iso ou hiperecogênico em relação ao córtex renal e hipoecogênico em relação ao tecido esplênico. A atenuação do feixe acústico é discreta, permitindo boa identificação dos vasos intra-hepáticos e do diafragma na região posterior do fígado (MATSUOKA et al., 2011).

Considerando as características ecográficas do parênquima hepático, o diagnóstico da esteatose hepática é baseado no aumento gradativo da ecogenicidade e da atenuação do feixe sonoro, sendo que, quando presentes, as alterações texturais são discretas e de menor relevância. Estes sinais também podem estar presentes na fibrose e/ou nos processos inflamatórios hepáticos, limitando desta forma o desempenho do método ultrassonográfico para o diagnóstico da esteatose hepática (MATSUOKA et al., 2011).

Para a realização da USG abdominal os pacientes foram orientados previamente, para realizar jejum de 12 horas antes da realização do referido exame. Devido ao custo com este exame, e se tratando de uma entidade pública sem fins lucrativos, não foi possível realizar a USG em todos os pacientes internados.

4.6 Análises Estatísticas

Os dados primários usados neste estudo foram coletados por meio de formulário contendo informações socioeconômicas e de exames bioquímicos. Os dados iniciais do levantamento foram sumarizados com a utilização de tabulações simples e cruzadas e gráficos, utilizando os *softwares* estatísticos: Epi Info™ 6, IBM SPSS *Statistics Desktop for Trial* 22.0 e R em sua versão 3.2 (o R é distribuído gratuitamente e está disponível em http://www.r-project.org.br). Os testes realizados utilizaram nível de significância de 5%.

Para investigar quais variáveis estavam associadas à doença hepática, fez-se necessário buscar evidência estatística de que as variáveis possuíssem um certo grau de associação. O teste Qui-quadrado de Pearson pode ser usado para determinar se duas variáveis qualitativas (estado civil e doença hepática, por exemplo) são independentes (se a ocorrência de uma variável não afetava a ocorrência da outra). No entanto, o teste Qui-quadrado de Pearson tem limitações e outros testes, como a mesma finalidade, devem ser analisados para verificar a independência entre as variáveis. O teste exato de Fisher foi o teste alternativo utilizado, pois nem todos os pressupostos para aplicação do teste Qui-quadrado de Pearson foram válidos.

Para descrição das variáveis quantitativas foram utilizadas médias, desvios padrão, medianas, valores mínimos e máximos. Após a avaliação da normalidade para as duas amostras independentes, doentes e não doentes hepáticos, foi verificado que as mesmas não se adequam a populações com distribuições normais, mas vale ressaltar que o tamanho reduzido da amostra também pode ter influenciado esta avaliação. Logo, o teste paramétrico *t*-Student não pôde ser aplicado para comparar as médias das variáveis. Portanto, o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney ou simplesmente Mann-Whitney, alternativo ao teste *t*-Student. Porém, ao contrário do teste *t*-Student, o teste de Mann-Whitney faz comparações utilizando as medianas das variáveis (PETT, 1997).

4.7 Aspectos Éticos

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Nutrição da UFBA – Parecer n° 621.243. Os pacientes elegíveis para participarem do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido descrito em APÊNDICE – A.

Todas as informações sobre os pacientes analisados foram mantidas em sigilo, não sendo identificados como participante da pesquisa em nenhum momento.

Todos os pacientes tiveram o direito de desistir de participar desta pesquisa em qualquer etapa do mesmo, com garantia de manutenção da orientação nutricional.

5.0 RESULTADOS

Devido às análises estatísticas, as variáveis estudadas foram agrupadas em tabelas diferentes, as tabelas 1, 2, e 3 demonstram variáveis categóricas, enquanto que as tabelas 4 e 5 comportam variáveis continuas.

Na Tabela 1 são apresentadas as variáveis sócioeconômicas da amostra após a classificação de acordo com a presença ou ausência da doença hepática. A maioria dos pacientes era natural de municípios da Bahia, distantes da capital entre 41 km e 849 km, com apenas um paciente natural do estado de Alagoas. E 44,7% eram naturais de Salvador. Entre os pacientes, o tempo de uso de bebidas alcoólicas foi de no mínimo 9 e no máximo 57 anos de consumo, sendo que 36,8% iniciaram o consumo de álcool com idade menor ou igual a 15 anos. Em relação à escolaridade 73,7% tinham até o 1º grau, 52,6% estavam desempregados, e 58,3% alegaram possuir renda familiar acima de um salário mínimo.

Ainda na tabela 1 é possível observar que 68,4% dos pacientes apresentavam doença hepática. Destes, 69,3% apresentavam esteatose hepática, 7,7% eram portadores de alteração parenquimatosa hepática difusa, e 23% apresentaram hepatomegalia sem precisão do grau da doença hepática. Entre os doentes hepáticos, 53,8% não possuía companheira. Situação contrária ocorreu com os indivíduos que não eram doentes, em que 58,3% possuíam companheira.

A tabela 2 descreve o uso de drogas, a dependência alcoólica e a prática de atividade física. É possível observar que 60,5% dos indivíduos preferiam as bebidas destiladas, 89,2% dos pacientes relataram consumir bebidas alcoólicas todos os dias, 86,8% apresentavam dependência grave para o álcool avaliada pelo questionário SADD. Quanto ao uso de outras drogas associadas à dependência alcoólica, o consumo de tabaco foi a mais consumida, chegando a 65,8% de uso. Outras drogas como maconha, cocaína, heroína, crack, ou LSD (Dietilamida do Ácido Lisérgico) eram consumidas por 10,5% dos indivíduos. Apenas 7,9% consumiam tanto o tabaco quanto as outras drogas.

A tabela 3 apresenta o IMC e a PCR. Quanto ao diagnóstico antropométrico 76,3% estavam eutróficos, e o nível de proteína C-reativa estava inferior a 6 mg/dL para 70,3% dos indivíduos internados. Entretanto, observando a PCR entre doentes e não doentes verificou-se que 40% dos doentes apresentaram alteração nos valores de PCR, percentual maior quando comparado aos indivíduos não doentes que apresentaram apenas 8,3% de elevação para a proteína C-reativa.

Foi testada a associação entre a doença hepática e as variáveis listadas nas Tabelas 1, 2, e 3, sendo que, apenas as variáveis uso de drogas e dependência alcoólica, avaliada pelo SADD, indicaram associação significante com a doença hepática, ou seja, apresentaram p valor menor que 5% no teste exato de Fisher.

A tabela 4 apresenta a frequência, a mediana, os valores mínimos e máximos, e o intervalo interquartis para: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados. É possível afirmar que metade dos pacientes tinha idade de até 45 anos e consumo de etanol por dia de até 200 gramas, ou seja, dez vezes mais que o recomendado pela OMS. A mediana de tempo do uso de bebida alcoólica foi de 30 anos e a da pontuação do SADD foi de 29 pontos, demonstrando dependência elevada para bebida alcoólica em mais de 50% dos indivíduos avaliados.

Ainda em relação à tabela 4, mais da metade dos pacientes apresentaram níveis normais de albumina, globulina, RNI, fosfatase alcalina, relação GGT/ Fosfatase Alcalina, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, índice de saturação, e ferro sérico. Já os níveis de GGT, tempo de protrombina, ferritina, AST, ALT, relação AST/ALT se encontravam acima da normalidade em mais de 50% dos pacientes. E os níveis de transferrina e ácido úrico se apresentavam abaixo da normalidade em 25% e 50 % dos pacientes, respectivamente.

A tabela 5 apresenta a frequência, a mediana, os valores mínimos e máximos para: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados segundo a presença e ausência da doença hepática. Foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significante entre as medianas de pacientes com doença

hepática e sem doença hepática para as variáveis: idade, gramas de etanol consumidos por dia, tempo de uso da bebida em anos, pontuação do SADD, albumina, globulina, tempo de protrombina, RNI (relação normalizada internacional), GGT, Fosfatase Alcalina, Relação GGT / Fosfatase Alcalina, AST, ALT, relação AST / ALT, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, índice de saturação, transferrina, ferro sérico, e ácido úrico.

Entretanto, houve diferença estatisticamente significante, p valor de aproximadamente 5%, em relação ao exame de ferritina quando comparado os pacientes com ou sem doença hepática. Os doentes apresentaram ferritina acima do valor de referência, em relação aqueles pacientes não doentes, os quais apresentaram valores de ferritina normais (tabela 5).

Na Figura 2 é possível avaliar descritivamente se os marcadores bioquímicos de inflamação e sobrecarga férrica diferem entre os pacientes doentes e não doentes. Para os valores de ferritina observou-se que 75% dos doentes apresentavam os níveis de ferritina superiores a 400 ng/mL, enquanto que menos de 50% dos indivíduos sem a doença alcoólica do fígado, apresentaram aumento da ferritina. O maior valor de ferritina encontrado foi no grupo dos não doentes e foi considerado como um valor discrepante quando comparado aos níveis dos demais pacientes não doentes. Em relação à transferrina observou-se que mais de 50% dos pacientes tanto com doença hepática quanto sem doença hepática apresentam níveis de transferrina inferiores a 230 mg/dL.

Em relação ao índice de saturação de transferrina encontrou-se que mais de 75% dos pacientes tanto com doença hepática quanto sem doença hepática apresentam valores entre 20 e 40%. Em relação ao ferro sérico os resultados demonstraram que praticamente 100% dos pacientes tanto com doença hepática quanto sem doença hepática apresentam valores entre 30 e 160 mg/dL, exceto por dois pacientes, um do grupo com doença hepática e outro do grupo sem doença hepática, os quais apresentaram valores acima da normalidade e foram considerados como valores discrepantes quando comparados aos níveis dos demais pacientes. Por fim, em relação ao ácido úrico os resultados demonstraram que em torno de 70% dos doentes apresentavam os níveis de ácido úrico inferiores a 3,0 mg/dL, enquanto que

50% dos indivíduos sem a doença hepática estavam nesta mesma condição (Figura 2).

Tabela 1 – Variáveis socioeconômicas de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Variáveis	Doença Hepática			p-valor[1]
	Total n (%)	Doentes n (%)	Não doentes n (%)	
Estado civil	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,7281
Com companheira	19 (50,0)	12 (46,2)	7 (58,3)	
Sem companheira	19 (50,0)	14 (53,8)	5 (41,7)	
Escolaridade	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,6939
Até o 1º grau	28 (73,7)	20 (76,9)	8 (66,7)	
Acima do 1º grau	10 (26,3)	6 (23,1)	4 (33,3)	
Situação profissional	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,7189
Desempregado	20 (52,6)	15 (57,7)	5 (41,7)	
Aposentado/pensionista	7 (18,4)	4 (15,4)	3 (25,0)	
Empregado	11 (29,0)	7 (26,9)	4 (33,3)	
Renda familiar mensal	**36 (100)**	**25 (69,4)**	**11 (30,6)**	0,7288
Até 1 salário mínimo	15 (41,7)	11 (44,0)	4 (36,4)	
Mais que 1 salário mínimo	21 (58,3)	14 (56,0)	7 (63,6)	

[1]Teste exato de Fisher

Tabela 2 – Descrição do uso de drogas avaliado, da dependência alcoólica e da prática de atividade física de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Variáveis	Doença Hepática			p-valor[1]
	Total n (%)	Doentes n (%)	Não doentes n (%)	
Tipo de bebida	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,7281
Destilada	23 (60,5)	15 (57,7)	8 (66,7)	
Fermentada e Destilada	15 (39,5)	11 (42,3)	4 (33,3)	
Frequência do consumo	**37 (100)**	**25 (67,6)**	**12 (32,4)**	0,2823
Todos os dias	33 (89,2)	21 (84,0)	12 (100)	
> 1 vez por semana	4 (10,8)	4 (16,0)	0 (0,0)	
Tabagismo	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,6363
Sim	25 (65,8)	18 (69,2)	7 (58,3)	
Não	12 (31,6)	7 (27,0)	5 (41,7)	
Abstêmio	1 (2,6)	1 (3,8)	0 (0,0)	
Uso de drogas	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	**0,0380**
Sim	4 (10,5)	1 (3,8)	3 (25,0)	
Não	28 (73,7)	22 (84,6)	6 (50,0)	
Abstêmio	6 (15,8)	3 (11,6)	3 (25,0)	
SADD	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	**0,0272**
Dependência moderada	5 (13,2)	1 (3,8)	4 (33,3)	
Dependência grave	33 (86,8)	25 (96,2)	8 (66,7)	
Prática de atividade física	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	1,0000
Sim	12 (31,6)	8 (30,8)	4 (33,3)	
Não	26 (68,4)	18 (69,2)	8 (66,7)	

[1]Teste exato de Fisher

Tabela 3 – Índice de massa corporal (IMC) e nível de proteína C-reativa (PCR) de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Variáveis	Doença Hepática			p-valor[1]
	Total n (%)	Doentes n (%)	Não doentes n (%)	
IMC	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,4488
Baixo peso	2 (5,3)	1 (3,8)	1 (8,3)	
Adequado	29 (76,3)	19 (73,1)	10 (83,4)	
Sobrepeso	7 (18,4)	6 (23,1)	1 (8,3)	
PCR[2]	**37 (100)**	**25 (67,6)**	**12 (32,4)**	0,0642
Inferior a 6 mg/dL	26 (70,3)	15 (60,0)	11 (91,7)	
Igual ou superior a 6 mg/dL	11 (29,7)	10 (40,0)	1 (8,3)	

[1]Teste exato de Fisher

Tabela 4 – Frequência, mediana, valores mínimos e máximos, intervalo interquartis de: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA

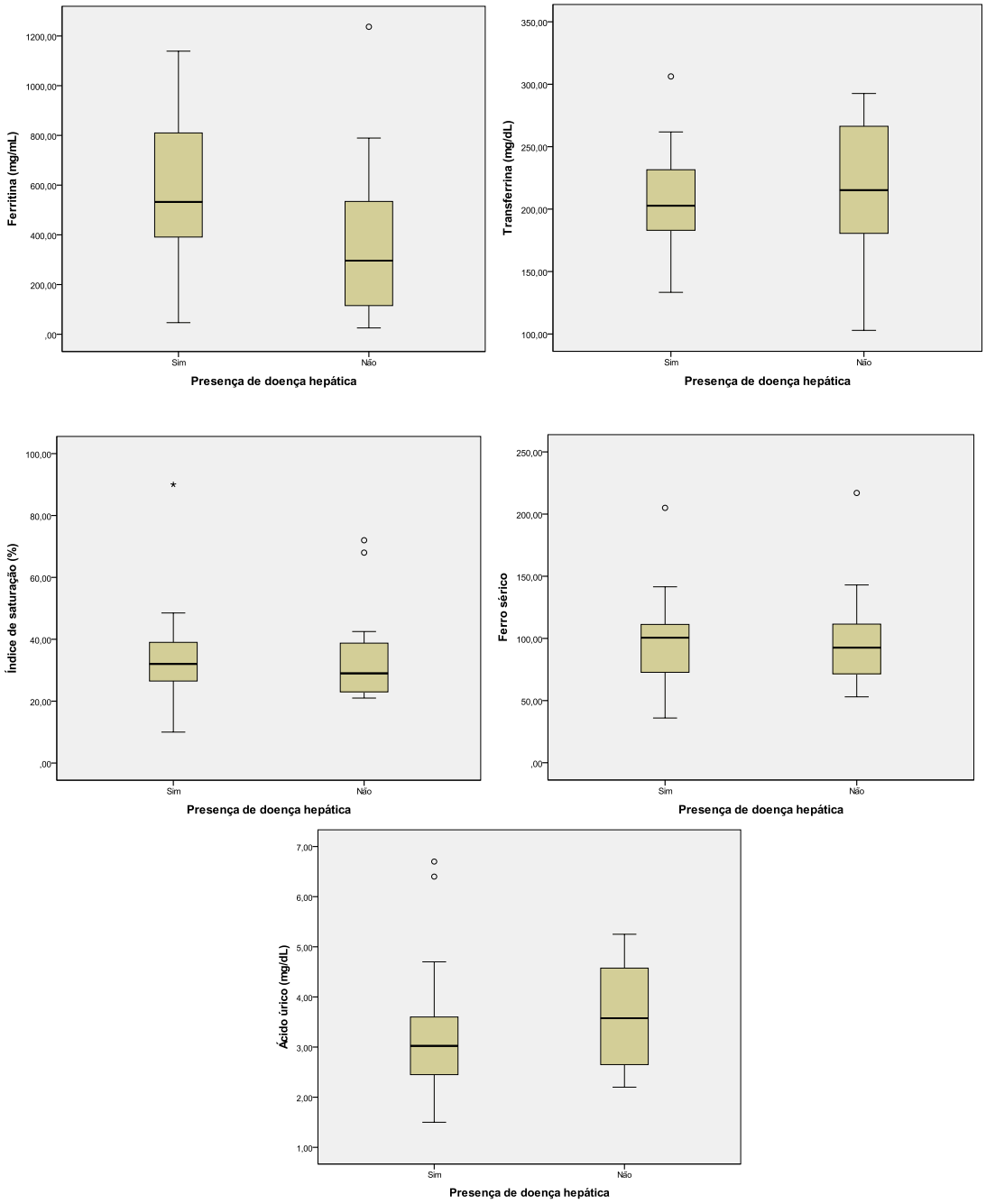
Variáveis	**n**	**Mediana (Min - Max)**	**Intervalo interquartis ($P25^o$ – $P75^o$)**
Idades (anos)	38	45,10 (28,00 - 76,00)	38,65 – 49,65
Gramas de etanol por dia (g/dia)	32	200,00 (20,00 - 1.000,00)	100,00 – 300,00
Tempo de uso da bebida (anos)	33	30,00 (9,00 - 57,00)	21,00 – 35,00
Pontuação do SADD	38	29,50 (14,00 - 42,00)	23,50 – 36,00
Albumina (g/dL)	38	4,25 (3,15 - 5,20)	3,98 – 4,52
Globulina (mg/dL)	38	2,95 (2,05 - 4,70)	2,74 – 3,32
Tempo de protrombina (segundos)	37	14,50 (13,00 - 18,40)	13,90 – 15,05
RNI	36	1,13 (0,98 - 1,51)	1,07 – 1,18
Ferritina (mg/mL)	38	475,80 (25,50 - 1.236,90)	238,89 – 684,36
GGT (UI/L)	37	168,50 (37,00 - 692,00)	76,25 – 426,25
Fosfatase Alcalina (UI/L)	37	68,00 (39,00 - 285,50)	54,25 – 81,75
Relação GGT/Fosfatase Alcalina	37	2,33 (0,47 - 11,10)	1,22 – 4,98
AST (UI/L)	38	65,25 (26,50 - 280,50)	42,25 – 108,12
ALT (UI/L)	38	48,50 (14,00 - 170,50)	31,12 – 76,12
Relação AST/ALT	38	1,49 (0,50 - 3,67)	1,06 – 1,98
Bilirubina Total (mg/dL)	38	0,58 (0,20 - 1,85)	0,35 – 0,86
Bilirubina Direta (mg/dL)	38	0,25 (0,10 - 0,70)	0,19 – 0,35
Bilirubina Indireta (mg/dL)	38	0,30 (0,10 - 1,35)	0,19 – 0,56
Índice de Saturação (%)	35	30 (10,00 - 90,00)	24,50 – 40,00
Transferrina (mg/dL)	35	210,70 (102,90 - 306,25)	182,70 – 247,45
Ferro Sérico (mg/dL)	36	100,00 (36,00 - 217,00)	71,25 – 114,25
Ácido Úrico (mg/dL)	38	3,23 (1,50 - 6,70)	2,45 – 3,92

Tabela 5 – Frequência, mediana, valores mínimos e máximos de: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA segundo a presença e ausência da doença hepática

Variáveis	**Doença Hepática**				**p-valor[1]**
	Doentes		**Não doentes**		
	n	Mediana (Min - Max)	n	Mediana (Min - Max)	
Idades (anos)	26	45,25 (29,00 - 76,00)	12	44,50 (28,00 – 69,00)	0,588
Gramas de etanol por dia (g/dia)	22	200,00 (20,00 - 742,86)	10	200,00 (60,00 - 1.000,00)	0,498
Tempo de uso da bebida (anos)	22	30,00 (10,00 – 57,00)	11	22,00 (9,00 – 50,00)	0,444
Pontuação do SADD	26	30,50 (16,00 – 41,00)	12	24,50 (14,00 – 42,00)	0,308
Albumina (g/dL)	26	4,25 (3,15 - 4,75)	12	4,38 (3,65 - 5,20)	0,176
Globulina (mg/dL)	26	2,93 (2,10 - 4,70)	12	2,98 (2,05 - 3,45)	0,693
Tempo de protrombina (segundos)	25	14,45 (13,00 - 18,40)	12	14,55 (13,40 - 15,95)	0,743
RNI	25	1,12 (0,98 - 1,51)	11	1,14 (1,05 - 1,27)	0,482
Ferritina (mg/mL)	26	532,75 (46,70 - 1.138,85)	12	296,35 (25,50 - 1.236,90)	**0,053**
GGT (UI/L)	25	216,00 (38,00 – 692,00)	12	110,75 (37,00 - 510,50)	0,143
Fosfatase Alcalina (UI/L)	25	72,50 (39,00 - 285,50)	12	67,50 (42,50 - 82,00)	0,660
Relação GGT/Fosfatase Alcalina	25	2,93 (0,49 - 11,10)	12	2,10 (0,47 - 7,71)	0,253
AST (UI/L)	26	76,50 (26,50 - 2,39)	12	44,50 (26,50 - 280,50)	0,148
ALT (UI/L)	26	51,25 (14,00 - 157,00)	12	36,25 (14,50 - 170,50)	0,822
Relação AST/ALT	26	1,53 (0,75 - 3,67)	12	1,43 (0,50 - 3,28)	0,256
Bilirubina Total (mg/dL)	26	0,58 (0,25 - 1,85)	12	0,58 (0,20 - 1,30)	0,489
Bilirubina Direta (mg/dL)	26	0,25 (0,15 - 0,70)	12	0,23 (0,10 - 0,50)	0,275
Bilirubina Indireta (mg/dL)	26	0,30 (0,10 - 1,35)	12	0,35 (0,10 - 0,90)	0,846
Índice de Saturação (%)	23	32,00 (10,00 - 90,00)	12	29,00 (21,00 - 72,00)	0,613
Transferrina (mg/dL)	23	202,65 (133,35 - 306,25)	12	215,25 (102,90 - 292,60)	0,415
Ferro Sérico (mg/dL)	24	100,50 (36,00 - 205,00)	12	92,50 (53,00 - 217,00)	1,000
Ácido Úrico (mg/dL)	26	3,03 (1,50 - 6,70)	12	3,58 (2,20 - 5,25)	0,177

[1]Teste U de Mann-Whitney para a mediana.

Figura 2 – *Boxplots* dos exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA segundo a presença e ausência da doença hepática



6.0 DISCUSSÃO

O estudo buscou demonstrar as variáveis socioeconômicas e verificar quais marcadores bioquímicos de inflamação e sobrecarga férrica diferem entre pacientes alcoolistas com e sem doença hepática. É necessário salientar que são poucos disponíveis os trabalhos publicados em revistas científicas, com resultados similares desenvolvidos com pacientes alcoolistas.

Corroborando com os dados encontrados neste estudo, em que a maioria dos pacientes iniciou o consumo de bebida alcoólica com idade menor ou igual a 15 anos, tem-se um estudo epidemiológico descritivo que demonstrou a prevalência para idade de início do consumo da bebida alcoólica entre 16 a 20 anos (CARVALHO et al., 2011). Outro estudo que investigou os padrões de consumo de álcool da população brasileira demonstra que o consumo de álcool tem acontecido cada vez mais precoce, com o consumo regular realizado em média aos 14,6 anos (LARANJEIRA et al., 2007).

Os dados apresentados nesta dissertação, como a média de idade de 45 anos e o fato de os pacientes em sua maioria estarem desempregados e sem companheira, corroboram para uma maior dependência alcoólica, de acordo com estudo epidemiológico que avaliou 54.369 adultos residentes nas capitais de estados brasileiros e no Distrito Federal, a faixa etária do maior consumo de bebidas alcoólicas, independente do padrão, encontra-se entre 18 a 44 anos de idade. Indivíduos em união estável, assim como os inseridos no mercado de trabalho, apresentam menor consumo de bebidas alcoólicas (MOURA; MALTA, 2011).

Este estudo demonstrou que a média de consumo de etanol foi de 224,21 gramas por dia por um tempo médio de 28 anos e que 68,4% dos pacientes apresentaram Doença Hepática. Resultados similares aos demonstrados em uma investigação prospectiva de Lelbach (1975), que demonstrou que a ingestão diária de 220 gramas de etanol por um período superior a 20 anos foi capaz de induzir cirrose em 50% dos casos.

Neste estudo também foi possível observar elevação nos níveis de GGT, AST, e ALT. Sendo que, o GGT apresentou uma média ainda maior para os pacientes com DAF quando comparados aos não doentes, embora sem

significância estatística. O consumo abusivo de álcool causa alterações nos níveis de alguns exames laboratoriais, entre eles se destacam o GGT, AST, ALT que se apresentam elevados, devido ao dano hepatoceular. Os níveis de ALT costumam elevar-se porque no alcoolismo há deficiência de piridoxina, co-fator necessário à síntese de ALT (DEGUTI, M. M.; GONCALVES, L. L., 2000).

Quando ocorrem lesões ou destruição das células hepáticas, há liberação destas enzimas para a circulação sanguínea. Em dano hepatocelular leve a forma predominante no soro é a citoplasmática, enquanto em lesões graves há liberação da enzima mitocondrial, elevando a relação AST/ALT. Sendo assim, quando ocorre dano hepatocelular, se observa maior relação ALT/AST. (MOTTA, 2000).

No presente estudo foram encontrados valores abaixo da normalidade para o ácido úrico em alcoolistas, sendo esta alteração ainda maior naqueles com doença hepática, embora sem significância estatística. Em alcoolistas normalmente os valores de acido úrico encontram-se elevados, com valores acima de 7 mg/dL (LONGO, 2012).

A redução nos níveis séricos do ácido úrico é observada na insuficiência hepática e pode ocorrer tanto pela redução da sua síntese como pelo aumento da sua excreção. O aumento da excreção pode ser em decorrência do maior *clearance*, tanto pelas alterações hemodinâmicas, como pelas hormonais, observada, usualmente, nos pacientes com hepatopatias crônicas (BAAKLINI; BURINI, 1993).

Este estudo evidenciou elevação nos níveis de ferritina sérica em pacientes com doença hepática. Pacientes com doenças hepáticas crônicas não associadas à hemocromatose genética, como a doença hepática alcoólica, frequentemente apresentam níveis séricos de ferro, ferritina e saturação de transferrina elevados, além de sobrecarga leve a moderada de ferro hepático. A ferritina elevada pode ser considerada como marcador potencial para selecionar pacientes para a realização de biópsia hepática e está associada à inflamação e fibrose hepática (HARRISON-FINDIK, 2010; MANOUSOU, et al., 2011).

Já em relação aos valores de transferrina observa-se que mais da metade dos pacientes tanto com doença hepática quanto sem doença hepática apresentam níveis abaixo do valor de referência. Entretanto não foi evidenciada

diferença estatística entre os dois grupos. A transferrina é necessária ao transporte de ferro e responde com mais rapidez a situações que afetam sua síntese, por exemplo, desnutrição, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca congestiva e inflamação. Normalmente aproximadamente um terço da transferrina circulante é saturada de ferro e sua concentração aumenta nas deficiências e reduz nas sobrecargas por esse metal, ocorrendo o inverso quanto a sua saturação (JESUS et al., 2012).

A PCR é uma das proteínas de fase aguda, e são aquelas que a concentração sérica, aumenta ou reduz pelo menos 25% durante estados inflamatórios. No entanto, apesar do nome, elas também podem sofrer alterações durante processos inflamatórios crônicos de diversas etiologias (AGUIAR et al., 2013).

Este estudo não apresentou resultado que demonstre alteração nos níveis de PCR, ferro sérico, e saturação de transferrina tanto em pacientes com quanto sem doença hepática. A não significância da associação entre a doença hepática e as demais variáveis pode ser explicada pelo tamanho reduzido da amostra e não, necessariamente, devido à falta de associação entre essas variáveis.

7.0 CONCLUSÃO

A partir da realização deste estudo verificou-se que pacientes alcoolistas portadores de doença hepática apresentam porcentagem maior, estatisticamente significante, para as variáveis socioeconômicas: dependência alcoólica grave e uso de outras drogas quando comparados com pacientes alcoolistas sem presença de doença hepática.

Não foram encontrados resultados diferentes, estatisticamente significantes, entre pacientes com e sem doença hepática para as variáveis: idade, tempo de uso de bebida alcoólica, teor em gramas de etanol consumidos por dia, tipo de bebida consumida, frequência de consumo, prática de atividade física, estado civil, escolaridade, situação profissional, e renda familiar.

Em relação aos marcadores bioquímicos de inflamação e sobrecarga férrica os níveis de ferritina de pacientes com doença hepática apresentaram-se mais elevados quando comparados com pacientes alcoolistas sem presença de doença hepática. Entranto, não foram encontrados resultados diferentes para os marcadores bioquímicos ferro sérico, transferrina, ácido úrico, e PCR entre os pacientes alcoolistas com e sem doença hepática.

Os efeitos biológicos, clínicos e sociais do abuso do álcool necessitam da avaliação de biomarcadores que permitam identificar doenças ligadas ao consumo de etanol. Portando, faz-se necessário que mais estudos corroborem com estes achados para que se possam associar níveis de marcadores inflamatórios e de sobrecarga férrica com o grau da Doença Alcoólica do Fígado, contribuindo para assistência nutricional adequada em alcoolistas.

8.0 REFERÊNCIAS

AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev. Assoc. Med. Bras.,** São Paulo, v. 59, n. 1, Jan./Feb. 2013.

ALVAREZ-LARIO B., MACARRON-VICENTE J. Uric acid and evolution. **Rheumatology (Oxford).** v.49, p. 2010-2015, 2010.

ATTERITANO, M. et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients.A systematic review.**Eur Rev Med Pharmacol** Sci. v. 16, p. 1414–1424, 2012

BAERLECKEN, N.T. et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. **Ann Rheum Dis.** v. 71, p. 943–947, 2012b.

BARBOSA, C. D. ; FERREIRA, C. C. D. O papel da nutrição no processo reabilitatório de dependentes de álcool. **Cadernos UniFOA**, Rio de Janeiro, ed. especial, p. 89-101, nov. 2011.

BARISANI, D. et al. Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with dysmetabolic hepatic iron overload. **J Hepatol.** v. 49, p. 123–133, 2008.

BENNETT, T.D. et al.Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. **Pediatr Crit Care Med.** v. 12, p. e233–e236, 2011.

BORGES, V. C. et al. “Insuficiência hepática aguda e crônica”. In: Waitzberg, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.** 3. ed. São Paulo, Atheneu, 2001. p. 1209-28.

BORINI, P. ; GUIMARÃES, R. C. **Indicadores bioquímicos e hematimétricos de inflamação e lesão celular em alcoolistas.** Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0041-87811999000200005>. Acesso em 09 dez 2013.

BRANDT, K.G.; SAMPAIO MAGDA, M.S.; MIUKI, C.C.J.. Importância da microflora intestinal.**Pediatria**, 2006.

BRINGHENTI, C. **Alterações nos níveis de ferritina e transferrina e sua relação com doença hepática** (Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Farmácia). Santa Catarina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2011.

BUNOUT, D. Nutritional and Metabolic Effects of Alcoholism: Their Relationship With Alcoholic Liver Disease. **Nutrition,** Chile, v. 15, n. 7/8, 1999.

CALIXTO-LIMA, L.; REIS, N. T. **Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica.** Rio de Janeiro: Rubio, 2012.

CARVALHO, D. A. et al. Hábitos alcoólicos entre universitários de uma instituição pública. **Cienc Cuid Saude**, v. 10, n. 3, p. 571-577, Jul/Set 2011.

CASTILLO, L.; CARCILLO, J. Secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. **Pediatr Crit Care Med.** v. 10, p. 387–392, 2009.

CISA – Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Padrões de consumo de álcool.** Disponível em: <http://www.cisa.org.br/artigo/236/padroes-consumo-alcool.php>. Acesso em 30 mar 2013.

CUNHA, C. M. et al. Doença Alcoólica do Fígado. In: JESUS, R. P. ; OLIVEIRA, L. P. M. ; LYRA, L. G. C. **Nutrição e Hepatologia.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2014. Capítulo 11, página 191-208.

CUPPARI, L. **Nutrição Clínica no Adulto.** 2. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2005.

DE OLIVEIRA, E.P., BURINI, R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. **Diabetol Metab Syndr.** v. 4, p. 4-12, 2012.

DEGUTI, M. M.; GONCALVES, L. L. Marcadores biologicos do alcoolismo / Biological markers on alcoholism. Arch. clin. psychiatry (São Paulo, Impr.) = Rev. psiquiatr. clín. Säo Paulo, 27(1):5-9, jan.-fev. 2000.

DEMIRKOL, D. et al. Turkish Secondary HLH/MAS Critical Care Study Group: Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? **Crit Care.** v. 16, p.R52, 2012.

ENGEL, C. et al. **Síndrome de Hipertensão Porta e Falência Hepática.** Rio de Janeiro: Mederi Editora, 2013.

ENGEL, C. et al. **Síndrome Ictérica.** Rio de Janeiro: Editora MedWriters, 2013.

GALDURÓZ J. C. F.; CAETANO R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 03-06, 2004.

GONÇALVES, C. S. et al. Hepatite Alcoólica. **JBG, J. bras. gastroenterol.**, Rio de Janeiro, v.6, n.2, p.59-68, out./dez. 2006.

GONÇALVES, P. L. et al. Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. **Clinics (**são Paulo), 2013; v. 68, n. 3, p. 291-5.

HAAP, M. et al.Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load**. J Clin Endocrinol Metab**.v. 96, p. E958–E961, 2011.

HARRISON-FINDIK D. D. Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases. **World J Hepatol**. 2010; 2(8): 302-10.

HASKELL WL, *et al*. A Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**; 39: 1423–1434, 2007.

HENRIQUES, E. N. et al. Proteína C reativa ultrassensível em indivíduos de 20 a 30 anos. **Rev Med Minas Gerais**, v. 22, n. 1, p. 26-30, 2012.

JACOBS & DEMOTT. Laboratory test handbook. 5. ed. Cleveland: Lexi-Comp, 2001.

JESUS, R. P. et al. Doença Hepática Crônica. In CALIXTO-LIMA, L. ; REIS, N. T. **Interpretação de exames laboratoriais aplicados à Nutrição Clínica.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012. Capítulo 14, página 237-267.

JORGE, M.R.; MASUR, J. - The use of the Short-Form Alcohol Dependence Data Questionnaire (SADD) in Brazilian Alcoholic Patients. ***Br J Addict*** 80: 301-305, 1985.

KIM, C.H. et al.Association of elevated sérum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. **Metabolism.**v. 60, p. 414-420, 2011.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical Impedance analysis – Part II: utilization Clinical practice. **Clinical Nutrition**. Italy, n. 23, p. 1430-1453, 2004.

LARANJEIRA R, PINSKY I, ZALESKI M, CAETANO R. Secretaria nacional Antidrogas. I Levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília: 2007.

LEE, J. W. et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. **Gut Liver**, v. 4, n.3, p. 378-83, 2010.

LELBACH W. K. Cirrhosis in alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. Ann N Y Acad Sci. 1975; 252:85-105.

LEMOS, A. et al. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. **Rev Assoc Med Bras**, v.56, n.05, p.596-9, 2010.

LOHMAN TG. Advances in body composition assessment. **Current issues in exercise science series**. Monograph n° 3, Champaign, 1992.

LONGO, D. L. et al. **Harrison´s Principles of Internal Medicine.** 18. ed. New York: Eighteenth Edition, 2012.

LONGSTRETH, G. F., Thompson WG, Chey WD, Hough-ton LA, Mearin F, Spiller RC. ROMA III - Functional bowel disorders. **Gastroenterol**; 130:1480-91, 2006.

MAIO, R.; DICHI, J. B.; BURINI, R. C. Implicações do alcoolismo e da doença hepática crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. **Arq Gastroenterol**, v. 37, n. 2, 2000.

MANOUSOU P. et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. **Liver Int.** 2011; 31(5): 730-9.

MARQUES ACPR, RIBEIRO M. Abuso e Dependência do Álcool. In: Laranjeira R, Oliveira RAN, Cuce MR, Marques BW. **Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento.** 2ªed. São Paulo: 2002.

MATSUOKA, M. W. et al. Contribuição da ultrassonografia para o diagnóstico das alterações histopatológicas presentes na hepatite C crônica, com ênfase na esteatose hepática – Parte I*. **Radiol Bras.**, v. 44, n.3, p.141–146, Mai/Jun, 2011.

MATTEONI, L. et. al. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: importância da ultra-sonografia abdominal no diagnóstico. **Gazeta Médica da** Bahia, Salvador, v. 81, n. 1, p. 7-9, 2011.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença hepática alcoólica. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, Especial Clínica Geral, Jun 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Álcool – da diversão ao vício.** Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=557>. Acesso em 30 mar 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE.**Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 1ªed. Brasília: 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2009: **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Série G. Estatística e Informação em Saúde 1ªed. Brasília: 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - DATASUS - DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **Taxa de prevalência de consumo excessivo de álcool - D.25 – 2008.** Disponível em: <http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/record.php?node=D.25&lang=pt&version=ed3>. Acesso em 30 mar 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Perícia Médica: Doença Hepática.** Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/manual_hepatopatia_grave.pdf>. Acesso em 31 mai. 2013.

MOTTA, V. T. *Bioquímica clínica: princípios e interpretações*. Editora: Médica Massau, 2000.

MOURA, E. et al. Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemocromatosis patients. **Blood,** v.92, n. 7, p. 2511-9, 1998.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta Brasileira: características sociodemográficas e tendência. **Rev. bras. epidemiol.** São Paulo, vol.14, supl.1, Sept., 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **Glossário de álcool e drogas**. 2ªed. Bertolote JM, tradutor. Brasilia: 2010.

PETT, Marjorie A. **Nonparametric statistics for health care research:** statistics for small samples and unusual distributions. Thousand Oaks: Sage, 1997. 305 p. ISBN 0803970390 (broch.)

PETTA, S. et al. Hyperuricemia is associated with histological liver demage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 34, n. 7, p. 757-66, 2011.

PINHEIRO, G. R. C. Revendo a orientação dietética na gota. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, n. 3, p. 157-61, 2008. Ref type: Magazine Article.

RECALCATI, S. et al.New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. **J Autoimmun**.v. 30, p. 84–89, 2008.

REIMERS, E. G. et. al. Prognostic value of nutritional status in alcoholics, assessed by double-energy x-ray absorptiometry. **Alcohol & Alcoholism**, Espanha, v. 43, n. 3, p. 314–319, fev. 2008.

RIBEIRO, A. C. et. al. Validação de um questionário de freqüência de consumo alimentar para população adulta. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 5, p. 553-562, set./out., 2006.

RIVA, A. et al. Revaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome.**World J Gastroenterol**.v. 14, p. 4745–4752, 2008.

RODDY, E., DOHERTY, M. Epidemiology of gout. **Arthritis Res Ther**. v.12, p. 223-230, 2010.

RUDDELL, R.G. et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. **Hepatology.** v. 49, p. 887–900, 2009.

RYU, S. et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. **Metabolism**, v. 60, n. 6, p. 860-6, 2011.

SANTOS, P. C. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 03, p.192-202, 2009.

SAUTIN, Y.Y., JOHNSON, R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**. v.27, p. 608-619, 2008.

SIEGEL, Sidney; CASTELLAN, N. John. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento.** 2. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2006. 448 p. ((Biblioteca Artmed)). ISBN 9788536307299 (broch.).

SILVA, A. B. J. et. al. Relação entre consumo de bebidas alcoólicas por universitárias e adiposidade corporal. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Minas Gerais, v. 60, n. 3, p. 210-215, jul. 2011.

SOLER, G. L. N. et al. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 94-100, mar./abr. 2008.

SCHMILLEVITCH J. Ultrassonografia com contraste para o estudo de nódulos hepáticos In: Mincis M, Editor. **Gastroenterologia & Hepatologia**. 4ª Ed. São Paulo. Casa Lemos Editorial 2008 p.75-8.

SILLANAUKEE P, MASSOT N,JOUSILAHTI P, VARTIAINEN E, SUNDVALL, OLSSSON U, et al: Dose-response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population**. Am J Epidemiol**. 2000;152(8):747-751

THAVORNCHAROENSAP, M. et. al. The economic impact of alcohol consumption: a systematic review. **Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy**, Tailândia, v. 4, n. 20, p. 1- 11, nov. 2009.

TOFFOLO, M. C. F. Escolha de alimentos durante a abstinência alcoólica: influência na fissura e no peso corporal. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.** V. 60, n. 4, p. 341-346, 2011.

TOFFOLO, M. C. F. **Perfil nutricional e bioquímico de alcoolistas frequentadores do capsad de ouro preto, minas gerais**. 177f. (Dissertação de Mestrado em Saúde e Nutrição). Ouro Preto, Universidade Federal de Ouro Preto, 2012.

TRISTRAM, G. P. et al. Imunologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention. UNODC. World Drug Report; 2008.

VIEIRA, J. M. F. **Metabolismo do etanol**. 55f. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Porto, Universidade Fernando Pessoa, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on alcohol and health.** Disponível em: <http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf>. Acesso em 30 mar 2013.

World Health Organization (WHO). International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva, 2000.

ZAMIN Jr., I. et al. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da Esteatohepatite Não-alcoólica. **Arquivos de Gastroenterologia**, Porto Alegre, v. 39, n. 1, jan./mar. 2002.

ZANDMAN-GODDARD, G. et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. **Clin Rev Allergy Immunol**. v. 44, p. 23–30, 2011.

9.0 APÊNDICES

APÊNDICE – A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Comitê de Ética em Pesquisa da ENUFBA
Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia
Rua Araújo Pinho, Nº 32, Canela – CEP: 40.110-150 – Salvador-Bahia.
Telefax (71) 3283-7702. email: cepnut@ufba.br

PROJETO DE PESQUISA: Associação entre variáveis clínicas nutricionais e o maior risco para evolução da doença alcoólica do fígado (DAF) em indivíduos com alcoolismo

Eu,..... fui convidado pela Nutricionista Marlu Oliveira Costa de Rezende, Mestranda em Alimentos, Nutrição e Saúde pela Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (ENUFBA), ou um membro de sua equipe, para participar da pesquisa acima, quando fui informado dos objetivos do trabalho, sob a coordenação da Professora Dra. Rosangela Passos de Jesus. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar diferenças no estado clínico-nutricional de pacientes que evoluem ou não com Doença Alcoólica do Fígado (DAF); A nutricionista ou um membro da sua equipe justificou que o objetivo da pesquisa decorre da necessidade de buscar variáveis, tais como marcadores inflamatórios, que contribuam para subsidiar a discussão da abordagem nutricional adequada para indivíduos com diferentes graus de DAF.

A pesquisadora esclareceu que, para conseguir os resultados da pesquisa, será necessário avaliar o resultado de alguns exames laboratoriais que serão solicitados e realizados pelo CATA, por um profissional qualificado, com todos os cuidados necessários e com o uso de material estéril e descartável, para evitar riscos de contaminação. No momento da coleta sanguínea será retirado, conforme rotina do laboratório, cerca de 10 ml de sangue, podendo gerar algum desconforto no local da picada.

A nutricionista Marlu Oliveira Costa de Rezende ou um membro da sua equipe, também leu este documento e esclareceu os seus termos, bem como deixou claro que caso deseje, terei o direito de saber os resultados das avaliações realizadas. Segundo as informações prestadas, a pesquisa consta de levantamento de meus dados pessoais e da minha família, exame de imagem (ultrassonografia abdominal) e laboratorial, avaliação do estado nutricional e da motilidade intestinal.

Fui informado ainda que todas as informações sobre a minha pessoa serão mantidas em sigilo e não poderei ser identificado como participante da pesquisa. Também fiquei ciente de que, se desejar, eu posso desistir de participar da pesquisa a qualquer momento. Quando necessário, poderei procurar a nutricionista Marlu Oliveira Costa de Rezende pelo telefone 7188255764, ou o CEPNUT, para esclarecimentos de minhas dúvidas.

COMO TENHO DIFICULDADE PARA LER (SIM.....NÃO.....), O ESCRITO ACIMA, ATESTO QUE A NUTRICIONISTA MARLU OLIVEIRA COSTA DE REZENDE, (OU UM MEMBRO DA SUA EQUIPE) LEU ESSE DOCUMENTO E ESCLARECEU AS MINHAS DÚVIDAS, E COMO TEM A MINHA CONCORDÂNCIA PARA PARTICIPAR DO ESTUDO, COLOQUEI ABAIXO A MINHA ASSINATURA.

_____

SALVADOR, DE 2014

Polegar Direito

APÊNDICE – B

Orientações nutricionais gerais

1. **Mastigue bem os alimentos**, para melhor digestão e absorção.
2. Alimente-se de forma tranqüila e **lentamente**, evite excesso de barulho, preste atenção no que come.
3. **Evite consumir leite e derivados,** quando consumir preferir os leites desnatados e queijos brancos (exemplo: ricota *temperada*, minas frescal, queijos light).
4. **Evite beber líquidos nas principais refeições,** pois os líquidos em excesso diluem os sucos digestivos, prejudicando a digestão dos alimentos.
5. **Beba água nos intervalos entre as refeições (no mínimo 2 L/dia)**.
6. **Realize preferencialmente seis refeições por dia, com intervalos de 3 em 3 horas** (café da manha, almoço, jantar e lanches entre as refeições). Evite comer demais nas refeições.
7. **Inicie as refeições com salada crua.**
8. **Use diariamente:** 1 colher de sopa de azeite de oliva EXTRA VIRGEM (não levar ao fogo).
9. **Evite excesso de sal nos alimentos**, evitando o consumo de alimentos industrializados, em conserva, aromatizantes e embutidos (calabresa, salsicha, salame e presunto). Utilize gotas de limão nas preparações para mascarar a ausência do sal.
10. **Evite consumir temperos industrializados**, pois são muito ricos em sal. Prefira os temperos naturais que são ricos em antioxidante e substancias antiinflamatórias como: cebola, alho, salsa, cebolinha, coentro, açafrão, manjericão, orégano, alecrim e outros.
11. **Evite o consumo de alimentos gordurosos,** como carnes gordurosas, alimentos fritos e embutidos. E diminua o consumo de carnes vermelhas, prefira carnes brancas como peixe, frango (retirando a pele antes do cozimento), ovos cozidos ou poche ("frito na água"), grelhados, cozidos ou assados. Use Óleos de origem vegetal arroz, milho, canola, soja.
12. **Reduza o consumo de alimentos ricos em açúcar** e carboidratos refinados, como bolachas, doces, biscoitos recheados, pão branco, arroz branco, sucos industrializados adocicados, bolos, refrigerantes, sorvetes e de uma forma geral evite produtos a base de trigo.
13. **Aumente o consumo de alimentos ricos em fibras**, como os cereais integrais (aveia, semente de gergelim, semente de linhaça), alem das raízes, pão integral, arroz integral, frutas, verduras e folhosos verdes escuros, pois favorecem ao bom funcionamento do intestino.
14. **Evite adoçantes** e produtos que os contenham, como alguns diets e lights ou outros (procurar entre os ingredientes a indicação de nomes de adoçantes ou de edulcorantes, nome científico para adoçante). O consumo de adoçantes desequilibra a regulação que o corpo faz dos níveis e do consumo de açúcar.
15. **Elimine gorduras trans da dieta.** Não consumir margarina, halvarina, gordura vegetal hidrogenada e produtos industrializados que contenham trans. Não basta

estar escrito Zero Trans no rótulo. Busque entre os ingredientes a presença de gordura vegetal ou gordura vegetal hidrogenada. Se tiver gordura vegetal interesterificada ela é menos agressiva para a saúde, mas tente evitar, sempre que possível.

16. **Diminua o consumo de glúten**, pela sua ação de irritante da mucosa intestinal. Os alimentos como: macarrão, pães, bolos, torradas, biscoitos, salgados e todos alimentos feitos com farinha de trigo. Substitua pelo macarrão de arroz (bifun), e no lugar do pão consuma beiju, inhame, aipim, cuscuz de tapioca, milho ou arroz.

17. **Exponha-se ao sol por, pelo menos, 20 minutos / dia.** Caminhar no início da manhã.

18. **Alimentos que devem ser consumidos:**

- Maçã, pêra, mamão, laranja, tangerina, abacate;
- Saladas de folhas verdes cruas;
- Tapioca, cuscuz de milho e de arroz;
- Castanha do Pará, nozes, amêndoas;
- Aveia flocos finos e arroz integral;
- Ovo cozido 02 vezes na semana (fonte de B12, B6, ácido fólico, B1).
- **Linhaça triturada (compre inteira e triture no liquidificador ate ficar pó, armazene na geladeira em recipiente escuro e consuma em uma semana. Ingerir 2 colheres de sopa/dia, adicionando em frutas, arroz, feijão ou alimento de sua preferência);**
- OBS: Prefira alimentos orgânicos (sem agrotóxicos).

19. **Para reduzir a exposição a tóxicos ambientais, deve-se:**

- Prefira manter equipamentos eletrônicos fora do quarto (televisão, computadores, celulares, etc.). Manter plantas domésticas próximas aos eletroeletrônicos;
- Não estocar produtos de limpeza e higiene na cozinha ou próximo a alimentos. Mantê-los em área ventilada. Idem para produtos estocados no banheiro ou quarto;
- Nunca aquecer plástico no microondas, especialmente filme de PVC. Um composto químico chamado Bisfenol A se libera e é absorvido pelo corpo. O Bisfenol A ativa a multiplicação de células adiposas;
- Não utilizar incenso, bom ar e outros aromatizantes, exceto óleos naturais;
- Evitar carpetes e tapetes, principalmente no quarto;
- Expor as cortinas ao sol e lavá-las com freqüência, principalmente as do quarto;
- Evite os agrotóxicos de hortaliças, consumindo orgânicos;
- Carnes na brasa acumulam hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos ativados pelo carvão que são carcinogênicos. Reduza o consumo ao máximo, especialmente se tiver histórico familiar de câncer.

APÊNDICE – C

ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS, LABORATORIAIS, NUTRICIONAIS E DE MOTILIDADE INTESTINAL

IDENTIFICAÇÃO E CONTROLE:

Nº Questionário: |_|_|_|_| Data da entrevista: _____/_____/_____

Nome _____ Data de nasc. ____/_____/_____

Endereço: _____ Bairro: _____ Cidade: _____

Tel: |_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_| Celular: |_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_|

1) Estado Civil: 1 ☐ Solteiro 2 ☐ Casado 3 ☐ Viúvo 4 ☐ Separado 5 ☐ Outro

2) Nacionalidade: 1 ☐ Brasileiro 2 ☐ Estrangeiro, qual país? → _____

3) Natural de: 1 ☐ Salvador 2 ☐ Outra cidade (especifique) → _____

4) Escolaridade:

1 ☐ Analfabeto 3 ☐ 1º grau incompleto 5 ☐ 2º grau incompleto 7 ☐ 3º grau incompleto 9 ☐ Curso Técnico 11 ☐ Pós-Graduação

2 ☐ Alfabetizado 4 ☐ 1º grau completo 6 ☐ 2º grau completo 8 ☐ 3º grau completo 10 ☐ Especialização 12 ☐ Não sabe

5) Situação Profissional: 1 ☐ Desempregado 2 ☐ Aposentado/pensionista 3 ☐ Empregado, qual profissão? _____

6) Renda familiar mensal:

1 ☐ Nenhuma renda 3 ☐ de R$ 724,01 até R$ 2.172,00 5 ☐ de R$ 4.344,01 até R$ 6.516,00 7 ☐ acima de R$ 8.688,01

2 ☐ Até R$ 724,00 4 ☐ de R$ 2.172,01 até R$ 4.344,00 6 ☐ de R$ 6.516,01 até R$ 8.688,00 8 ☐ Não sabe / Sem resposta

7) Contribui com a renda familiar mensal: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não

II. CONSUMO DE ÁLCOOL

8) Tipo de bebida que consome:

1 ☐ chopp 3 ☐ vinho 5 ☐ licor 7 ☐ conhaque 9 ☐ rum 11 ☐ vodca 13 ☐ Outro tipo de bebida (especifique)

2 ☐ cerveja 4 ☐ uísque 6 ☐ cachaça 8 ☐ tequila 10 ☐ gim 12 ☐ coquetéis → _____

9)Tipo de bebida: 1 ☐ fermentada 2 ☐ destilada 3 ☐ fermentada e destilada

10) Frequência do consumo: 1 ☐ todos os dias 2 ☐ >1x/ semana 3 ☐ 1x/ semana 4 ☐ quinzenal 5 ☐ mensal

11) Dosagem por dia (mL ou L): ☐☐☐ **12) Tempo de uso (anos):** ☐☐

SADD - Short Alcohol Dependence Data Questionnaire

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	Total
0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	0 ☐	_____
1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	1 ☐	_____
2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	2 ☐	_____
3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	3 ☐	_____

28) Pontuação do SADD: 1 ☐ De 1 a 9 2 ☐ De 10 a 19 3 ☐ Acima de 20 ☐☐

III. TABAGISMO, USO DE DROGAS E ATIVIDADE FÍSICA

29) Tabagismo: 1 ☐ Sim (passe ao 31) 2 ☐ Não (passe ao 35) 3 ☐ Abstêmio (siga 30)

30) Se abstêmio, há quanto tempo?

1 ☐ De 1 a 14 dias 3 ☐ De 1 a 5 meses 5 ☐ De 1 a 5 anos 7 ☐ Acima de 11anos
2 ☐ De 15 a 29 dias 4 ☐ De 6 a 11 meses 6 ☐ De 6 a 10 anos (passe ao 35)

31) Se sim, qual o tipo?

1 ☐ cigarros c/filtro 3 ☐ cigarro de palha 5 ☐ narguilé 7 ☐ fumo de corda
2 ☐ cigarros s/filtro 4 ☐ charutos 6 ☐ cachimbo 8 ☐ outro tipo (especifique) _____

32) Frequência do consumo: 1 ☐ todos os dias 2 ☐ >1x/ semana 3 ☐ 1x/ semana 4 ☐ quinzenal 5 ☐ mensal

33) Quantidade por dia: 1 ☐ um 2 ☐ dois 3 ☐ três 4 ☐ quatro 5 ☐ acima de quatro

34) Tipo: 1 ☐ unidades 2 ☐ carteiras

35) Usuário de Drogas: 1 ☐ Sim (passe ao 37) 2 ☐ Não (passe ao 40) 3 ☐ Abstêmio (siga 36)

36) Se abstêmio, há quanto tempo?

1 ☐ De 1 a 14 dias 3 ☐ De 1 a 5 meses 5 ☐ De 1 a 5 anos 7 ☐ Acima de 11anos
2 ☐ De 15 a 29 dias 4 ☐ De 6 a 11 meses 6 ☐ De 6 a 10 anos (passe ao 41)

37) Se sim, qual o tipo?

1 ☐ maconha 2 ☐ cocaína 3 ☐ heroína 4 ☐ crack 5 ☐ LSD 6 ☐ outro tipo (especifique) _____

38) Frequência do consumo: 1 ☐ todos os dias 2 ☐ >1x/ semana 3 ☐ 1x/ semana 4 ☐ quinzenal 5 ☐ mensal

39) Tempo de uso (anos): ☐☐

40) Prática de atividade física: 1 ☐ Sim (siga 41) 2 ☐ Não (passe ao 45)

41) Qual? _____

42) Qual tipo? 1 ☐ Aeróbica 2 ☐ Anaeróbica 3 ☐ Aeróbica e anaeróbica

43) Duração: 1 ☐ Até 30 min 2 ☐ De 30 min a 1 hora 3 ☐ De 1 a 2 horas 4 ☐ Acima de 2 horas

44) Frequência: 1 ☐ Todos os dias 2 ☐ 3 vezes por semana 3 ☐ 2 vezes por semana 4 ☐ outra (especifique) _____

IX. EXAMES LABORATORIAIS

	Data: ___/___/____	Data: ___/___/____		Data: ___/___/____	Data: ___/___/____
Glicemia	**226)** _____	**227)** _____	**Fosfatase Alcalina**	**268)** _____	**269)** _____
Triglicerídeos	**228)** _____	**229)** _____	**AST**	**270)** _____	**271)** _____
Colesterol total	**230)** _____	**231)** _____	**ALT**	**272)** _____	**273)** _____
HDL-c	**232)** _____	**233)** _____	**Mg**	**274)** _____	**275)** _____
LDL	**234)** _____	**235)** _____	**Cl**	**276)** _____	**277)** _____
Proteínas Totais	**236)** _____	**237)** _____	**P**	**278)** _____	**279)** _____
Albumina	**238)** _____	**239)** _____	**Fe Sérico**	**280)** _____	**281)** _____
Globulina	**240)** _____	**241)** _____	**Ca**	**282)** _____	**283)** _____
Eritrograma (hemácias)	**242)** _____	**243)** _____	**K**	**284)** _____	**285)** _____
Hematócrito	**244)** _____	**245)** _____	**Na**	**286)** _____	**287)** _____
Hemoglobina	**246)** _____	**247)** _____	**Ácido Úrico**	**288)** _____	**289)** _____
Plaquetas	**248)** _____	**249)** _____	**Uréia**	**290)** _____	**291)** _____
Eosinófilos	**250)** _____	**251)** _____	**Creatinina**	**292)** _____	**293)** _____
Tempo de Protrombina	**252)** _____	**253)** _____	**Bilirrubina Total**	**294)** _____	**295)** _____
PCR	**254)** _____	**255)** _____	**Bilirrubina Direta**	**296)** _____	**297)** _____
Ferritina	**256)** _____	**257)** _____	**Bilirrubina Indireta**	**298)** _____	**299)** _____
RDW	**258)** _____	**259)** _____	**Transferrina**	**300)** _____	**301)** _____
GGT	**260)** _____	**261)** _____	**Saturação de Transferrina**	**302)** _____	**303)** _____
V.D.R.L	**262)** _____	**263)** _____	**Antígeno HbsAg**	**304)** _____	**305)** _____
Anticorpo para HIV	**264)** _____	**265)** _____	**Antígeno para hepatite "C"**	**306)** _____	**307)** _____
Parasitológico de Fezes	**266)** _____	**267)** _____			

10.0 ARTIGO

ASSOCIAÇÃO ENTRE FERRITINA E DOENÇA ALCOÓLICA DO FÍGADO

Marlu O. C. Rezende[I]*, Rosângela P de Jesus[II], Andrea A. Prudente[III], Tassara A. P. Moreira[IV], Monalisa A. de Freitas[IV], Luciana Belém[IV], Carla V. F. Souza[IV], Camila A. L. Souza[IV], Ester A. Braga[V]

*Correspondências para o autor: Departamento da Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (55) 71 3283 7719; Fax: (55) 71 3283 7705 ; E-mail: marlurezende@hotmail.com

Resumo – O objetivo deste artigo foi verificar se existem diferenças nos níveis de ferritina entre pacientes que possuem ou não possuem Doença Alcoólica do Fígado. Foi realizado um estudo transversal no Centro de Atendimento e Tratamento de Alcoolistas com uma amostra de 38 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Foi verificado que pacientes alcoolistas portadores de doença hepática apresentam níveis mais elevados de ferritina, além de maior porcentagem para dependência alcoólica grave e uso de outras drogas, quando comparados com pacientes alcoolistas que não apresentam doença alcoólica do fígado. Entretanto, faz-se necessário que mais estudos corroborem com estes achados para que se possam correlacionar níveis de ferritina com o grau da Doença Alcoólica do Fígado.

I. Nutricionista; Especialista em Nutrição Clínica Funcional, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo; Estudante de Mestrado em Alimentos, Nutrição e Saúde, Universidade Federal da Bahia.

II. Nutricionista; Especialista em Nutrição Clínica Funcional, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo; Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo; Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

III. Estatística; Mestre em Biometrica e Estatística Aplicada, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

IV. Nutricionista.

V. Estudante de Nutrição, Faculdade de Tecnologia e Ciências.

INTRODUÇÃO

O uso abusivo de etanol é um importante problema de saúde pública em grande parte do mundo, especialmente nos países industrializados. A doença alcoólica do fígado (DAF) acomete homens e mulheres no período mais produtivo de suas vidas, tendo grande impacto social. Sua patogênese é complexa, e ainda não totalmente conhecida. Aproximadamente 30% dos alcoolistas desenvolvem doença hepática (CUNHA et al., 2014).

O nível aumentado de ferritina no sangue indica processo inflamatório, sendo relacionada com a Doença Hepática, pois os hepatócitos apresentam uma grande quantidade de ferro armazenado, assim quando ocorre à sobrecarga, o fígado é o órgão mais atingido. O ferro livre participa da reação de Fenton, formando peróxidos e radicais hidroxila, que em excesso induzem ao estresse oxidativo, danificando DNA, proteínas e lipídeos, induzindo lesão e necrose hepatocelular, comprometendo assim, o funcionamento do órgão, e reduzindo a qualidade de vida destes pacientes (RUDDELL, 2009;BRINGHENTI, 2011).

Sendo assim, o objetivo deste artigo foi verificar se existem diferenças nos níveis de ferritina entre pacientes que possuem e não possuem Doença Alcoólica do Fígado.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, integrante de um projeto maior intitulado “Associação entre variáveis clínicas nutricionais e o maior risco para evolução da Doença Alcoólica do Fígado (DAF) em indivíduos com alcoolismo”, realizado no Centro de Atendimento e Tratamento de Alcoolistas (CATA) localizado na cidade de Salvador, Bahia.

A população foi o público adulto e idoso internado para atendimento médico no CATA do dia 07 de julho à 07 de outubro de 2014. Todos os pacientes alcoolistas internados neste período foram verificados sobre os critérios de inclusão e não inclusão do estudo.

Foram incluídos nesse estudo adultos e idosos com idade igual ou superior a 20 anos; do sexo masculino; em consumo elevado de álcool internados no CATA para tratamento por no mínimo dois dias com diagnóstico ou não de DAF; e que concordaram em participar desta pesquisa.

Os pacientes internados que atenderam aos critérios de inclusão foram todos entrevistados, totalizando 123 pacientes. Estes primeiramente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e em seguida procederam a avaliação nutricional com anamnese, aplicação do SADD - *Short Alcohol Dependence Data Questionnaire*, avaliação de exames laboratoriais e realização de Ultrassonografia (USG) de Abdome Total.

Dos 123 pacientes que constituíram a população deste estudo, 23 foram excluídos por apresentarem, posteriormente a coleta, alguns dos critérios de não inclusão. Destes 100 pacientes restantes, apenas 38 realizaram USG de abdome total por conta do custo deste exame. Deste modo, esta pesquisa analisou uma amostra de conveniência composta por 38 pacientes.

Devido ao pressuposto da aleatoriedade da amostra ser condição necessária para a aplicação de alguns testes não paramétricos, o teste de aleatoriedade de uma amostra, teste dos *runs*, foi realizado. Para todas as variáveis quantitativas, tipo de variável exigida para realização do teste utilizando o programa SPSS, a hipótese nula não foi rejeitada ao nível de 5% de significância, ou seja, não existem evidências suficientes na amostra observada para rejeitar a hipótese de que ela não seja aleatória.

Um outro teste não paramétrico, o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para duas amostras independentes, foi realizado com a finalidade de determinar se a distribuição das variáveis analisadas entre os pacientes que realizaram e não realizaram a USG era diferente (SIEGEL; CASTELLAN, 2006). Para todas as variáveis a hipótese nula

não foi rejeitada ao nível de 5% de significância, ou seja, não existem evidências suficientes nas duas amostras para rejeitar a hipótese de que elas provenham de distribuições (populações) diferentes. Sendo assim, os 38 pacientes que realizaram a USG foram considerados como uma amostra aleatória da população em estudo.

Os dados primários usados neste estudo foram coletados por meio de formulários contendo informações socioeconômicas e de exames bioquímicos. Os dados brutos do levantamento foram sumarizados por meio de tabulações simples e cruzadas e gráficos, utilizando os softwares estatísticos: Epi Info™ 6, IBM SPSS Statistics Desktop for Trial 22.0 e R em sua versão 3.2 (o R é distribuído gratuitamente e está disponível em http://www.r-project.org.br. Os testes realizados utilizaram nível de significância de 5%.

Para investigar quais variáveis estavam associadas à doença hepática, fez-se necessário buscar evidência estatística de que as variáveis possuíssem um certo grau de associação. O teste Qui-quadrado de Pearson pode ser usado para determinar se duas variáveis qualitativas (estado civil e doença hepática, por exemplo) são independentes (se a ocorrência de uma variável não afetava a ocorrência da outra). No entanto, o teste Qui-quadrado de Pearson tem limitações e outros testes, como a mesma finalidade, devem ser analisados para verificar a independência entre as variáveis. O teste exato de Fisher foi o teste alternativo utilizado, pois nem todos os pressupostos para aplicação do teste Qui-quadrado de Pearson foram válidos.

Para descrição das variáveis quantitativas foram utilizadas medianas, valores mínimos e máximos. Após a avaliação da normalidade para as duas amostras independentes, doentes e não doentes hepáticos, foi verificado que as mesmas não se adequam a populações com distribuições normais, mas vale ressaltar que o tamanho reduzido da amostra também pode ter influenciado esta avaliação. Logo, o teste paramétrico *t*-Student não pôde ser aplicado para comparar as médias das variáveis. Portanto, o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney ou simplesmente Mann-Whitney, alternativo ao teste *t*-Student. Porém, ao contrário do teste *t*-Student, o teste de Mann-Whitney faz comparações utilizando as medianas das variáveis (PETT, 1997).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Nutrição da UFBA – Parecer n° 621.243.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 01 são apresentadas as variáveis sócioeconômicas da amostra discriminadas pela presença ou ausência da doença hepática. A maioria dos pacientes eram doentes hepáticos (68,4%): sendo que 69,3% apresentaram esteatose hepática, 7,7% alteração parenquimatosa hepática difusa, e 23% apresentaram hepatomegalia sem precisão do grau da doença hepática; com mais participantes com a escolaridade até o primeiro grau, mais especificamente primeiro grau incompleto, maior número de desempregados e com renda familiar mensal maior do que um salário mínimo. Entre os doentes hepáticos, 53,8% não possuía companheira. Situação contrária ocorreu com os não doentes em que 58,3% possuíam companheira. Entretanto esta diferença não foi estatisticamente significante.

Tabela 01 – Variáveis socioeconômicas de uma amostra de pacientes atendidos no CATA em Salvador, BA

Variáveis	**Doença Hepática**			**p-valor[1]**
	Total n (%)	**Doentes n (%)**	**Não doentes n (%)**	
Estado civil	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,7281
Com companheira	19 (50,0)	12 (46,2)	7 (58,3)	
Sem companheira	19 (50,0)	14 (53,8)	5 (41,7)	
Escolaridade	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,6939
Até o 1º grau	28 (73,7)	20 (76,9)	8 (66,7)	
Acima do 1º grau	10 (26,3)	6 (23,1)	4 (33,3)	
Situação profissional	**38 (100)**	**26 (68,4)**	**12 (31,6)**	0,7189
Desempregado	20 (52,6)	15 (57,7)	5 (41,7)	
Aposentado/pensionista	7 (18,4)	4 (15,4)	3 (25,0)	
Empregado	11 (29,0)	7 (26,9)	4 (33,3)	
Renda familiar mensal	**36 (100)**	**25 (69,4)**	**11 (30,6)**	0,7288
Até 1 salário mínimo	15 (41,7)	11 (44,0)	4 (36,4)	
Mais que 1 salário mínimo	21 (58,3)	14 (56,0)	7 (63,6)	

Uma investigação prospectiva de Lelbach (1975) mostrou que a ingestão diária de 220 gramas de etanol por um período superior a 20 anos provocou cirrose em 50% dos casos. Também observou que a média de consumo de etanol foi de 224,21 gramas por dia por um tempo médio de 28 anos; e que 68,4% dos pacientes apresentaram Doença Hepática, sendo esta em sua grande maioria diagnosticada como esteatose hepática.

É possível observar pela tabela 2 que não houve diferença estatisticamente significante, p-valor menor que 5%, entre as medianas de pacientes com doença hepática e sem doença hepática para as variáveis: idade, gramas de etanol

consumidos por dia, tempo de uso da bebida em anos, pontuação do SADD, albumina, globulina, tempo de protrombina, RNI (relação normalizada internacional), GGT, Fosfatase Alcalina, Relação GGT / Fosfatase Alcalina, AST, ALT, relação AST / ALT, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, índice de saturação, transferrina, ferro sérico, e ácido úrico.

Entretanto, foi observado que houve diferença estatisticamente significante, p-valor de aproximadamente 5%, em relação ao exame de ferritina quando comparado os pacientes doentes hepáticos e não doentes hepáticos. Os doentes apresentaram ferritina acima do valor de referência (acima de 300 ng/mL), enquanto que os pacientes não doentes apresentaram valores de ferritina normais, julgando pelas medianas.

Pacientes com doenças hepáticas crônicas não associadas à hemocromatose genética, como a doença hepática alcoólica, frequentemente apresentam níveis séricos de ferro, ferritina e saturação de transferrina elevados, além de sobrecarga leve a moderada de ferro hepático. A ferritina elevada pode ser considerada como marcador potencial para selecionar pacientes para a realização de biópsia hepática e está associada à inflamação e fibrose hepática (HARRISON-FINDIK, 2010 ; MANOUSOU, et al., 2011). Estas evidências corroboram com os resultados encontrados neste estudo para ferritina, a qual se apresentou elevada para os doentes hepáticos.

Tabela 02 – Frequência, mediana, valores mínimos e máximos de: idade, gramas de etanol por dia, tempo de uso da bebida, pontuação do SADD e exames bioquímicos realizados na amostra de pacientes internados no CATA segundo a presença e ausência da doença hepática

Variáveis	**Doença Hepática**				**p-valor[1]**
	Doentes		**Não doentes**		
	n	Mediana (Min - Max)	n	Mediana (Min - Max)	
Idades (anos)	26	45,25 (29,00 - 76,00)	12	44,50 (28,00 – 69,00)	0,588
Gramas de etanol por dia (g/dia)	22	200,00 (20,00 - 742,86)	10	200,00 (60,00 - 1.000,00)	0,498
Tempo de uso da bebida (anos)	22	30,00 (10,00 – 57,00)	11	22,00 (9,00 – 50,00)	0,444
Pontuação do SADD	26	30,50 (16,00 – 41,00)	12	24,50 (14,00 – 42,00)	0,308
Albumina (g/dL)	26	4,25 (3,15 - 4,75)	12	4,38 (3,65 - 5,20)	0,176
Globulina (mg/dL)	26	2,93 (2,10 - 4,70)	12	2,98 (2,05 - 3,45)	0,693
Tempo de protrombina (segundos)	25	14,45 (13,00 - 18,40)	12	14,55 (13,40 - 15,95)	0,743
RNI	25	1,12 (0,98 - 1,51)	11	1,14 (1,05 - 1,27)	0,482
Ferritina (mg/mL)	26	532,75 (46,70 - 1.138,85)	12	296,35 (25,50 - 1.236,90)	**0,053**
GGT (UI/L)	25	216,00 (38,00 – 692,00)	12	110,75 (37,00 - 510,50)	0,143
Fosfatase Alcalina (UI/L)	25	72,50 (39,00 - 285,50)	12	67,50 (42,50 - 82,00)	0,660
Relação GGT/Fosfatase Alcalina	25	2,93 (0,49 - 11,10)	12	2,10 (0,47 - 7,71)	0,253
AST (UI/L)	26	76,50 (26,50 - 2,39)	12	44,50 (26,50 - 280,50)	0,148
ALT (UI/L)	26	51,25 (14,00 - 157,00)	12	36,25 (14,50 - 170,50)	0,822
Relação AST/ALT	26	1,53 (0,75 - 3,67)	12	1,43 (0,50 - 3,28)	0,256
Bilirubina Total (mg/dL)	26	0,58 (0,25 - 1,85)	12	0,58 (0,20 - 1,30)	0,489

Bilirubina Direta (mg/dL)	26	0,25 (0,15 - 0,70)	12	0,23 (0,10 - 0,50)	0,275
Bilirubina Indireta (mg/dL)	26	0,30 (0,10 - 1,35)	12	0,35 (0,10 - 0,90)	0,846
Índice de Saturação (%)	23	32,00 (10,00 - 90,00)	12	29,00 (21,00 - 72,00)	0,613
Transferrina (mg/dL)	23	202,65 (133,35 - 306,25)	12	215,25 (102,90 - 292,60)	0,415
Ferro Sérico (mg/dL)	24	100,50 (36,00 - 205,00)	12	92,50 (53,00 - 217,00)	1,000
Ácido Úrico (mg/dL)	26	3,03 (1,50 - 6,70)	12	3,58 (2,20 - 5,25)	0,177

[1]Teste U de Mann-Whitney para a mediana.

CONCLUSÃO

As evidências apresentadas neste estudo demonstram que existem diferenças nos níveis de ferritina entre pacientes que possuem e não possuem Doença Alcoólica do Fígado. Observou-se que os níveis de ferritina estavam elevados em pacientes com DAF e nos alcoolistas sem doença hepática os valores de ferritina se encontravam dentro da normalidade. Entretanto, fazem-se necessários mais estudos que corroborem com estes achados.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev. Assoc. Med. Bras.,** São Paulo, v. 59, n. 1, Jan./Feb. 2013.

ATTERITANO, M. et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients.A systematic review.**Eur Rev Med Pharmacol** Sci. v. 16, p. 1414–1424, 2012

BAERLECKEN, N.T. et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. **Ann Rheum Dis.** v. 71, p. 943–947, 2012b.

BARBOSA, C. D. ; FERREIRA, C. C. D. O papel da nutrição no processo reabilitatório de dependentes de álcool. **Cadernos UniFOA**, Rio de Janeiro, ed. especial, p. 89-101, nov. 2011.

BARISANI, D. et al. Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with dysmetabolic hepatic iron overload. **J Hepatol.** v. 49, p. 123–133, 2008.

BENNETT, T.D. et al.Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. **Pediatr Crit Care Med.** v. 12, p. e233–e236, 2011.

BORGES, V. C. et al. “Insuficiência hepática aguda e crônica”. In: Waitzberg, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.** 3. ed. São Paulo, Atheneu, 2001. p. 1209-28.

BORINI, P. ; GUIMARÃES, R. C. **Indicadores bioquímicos e hematimétricos de inflamação e lesão celular em alcoolistas.** Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0041-87811999000200005>. Acesso em 09 dez 2013.

BRANDT, K.G.; SAMPAIO MAGDA, M.S.; MIUKI, C.C.J.. Importância da microflora intestinal.**Pediatria**, 2006.

BUNOUT, D. Nutritional and Metabolic Effects of Alcoholism: Their Relationship With Alcoholic Liver Disease. **Nutrition,** Chile, v. 15, n. 7/8, 1999.

CALIXTO-LIMA, L.; REIS, N. T. **Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica.** Rio de Janeiro: Rubio, 2012.

CARVALHO, D. A. et al. Hábitos alcoólicos entre universitários de uma instituição pública. **Cienc Cuid Saude**, v. 10, n. 3, p. 571-577, Jul/Set 2011.

CASTILLO, L.; CARCILLO, J. Secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. **Pediatr Crit Care Med.** v. 10, p. 387–392, 2009.

CISA – Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. **Padrões de consumo de álcool.** Disponível em: <http://www.cisa.org.br/artigo/236/padroes-consumo-alcool.php>. Acesso em 30 mar 2013.

CUNHA, C. M. et al. Doença Alcoólica do Fígado. In: JESUS, R. P. ; OLIVEIRA, L. P. M. ; LYRA, L. G. C. **Nutrição e Hepatologia.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2014. Capítulo 11, página 191-208.

CUPPARI, L. **Nutrição Clínica no Adulto.** 2. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2005.

DEGUTI, M. M.; GONCALVES, L. L. Marcadores biologicos do alcoolismo / Biological markers on alcoholism. Arch. clin. psychiatry (São Paulo, Impr.) = Rev. psiquiatr. clín. Säo Paulo, 27(1):5-9, jan.-fev. 2000.

DEMIRKOL, D. et al. Turkish Secondary HLH/MAS Critical Care Study Group: Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? **Crit Care.** v. 16, p.R52, 2012.

ENGEL, C. et al. **Síndrome de Hipertensão Porta e Falência Hepática.** Rio de Janeiro: Mederi Editora, 2013.

ENGEL, C. et al. **Síndrome Ictérica.** Rio de Janeiro: Editora MedWriters, 2013.

GALDURÓZ J. C. F.; CAETANO R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 03-06, 2004.

GONÇALVES, C. S. et al. Hepatite Alcoólica. **JBG, J. bras. gastroenterol.**, Rio de Janeiro, v.6, n.2, p.59-68, out./dez. 2006.

GONÇALVES, P. L. et al. Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. **Clinics (**são Paulo), 2013; v. 68, n. 3, p. 291-5.

HAAP, M. et al.Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load**. J Clin Endocrinol Metab**.v. 96, p. E958–E961, 2011.

HARRISON-FINDIK D. D. Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases. **World J Hepatol**. 2010; 2(8): 302-10.

HASKELL WL, *et al*. A Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**; 39: 1423–1434, 2007.

JACOBS & DEMOTT. Laboratory test handbook. 5. ed. Cleveland: Lexi-Comp, 2001.

JESUS, R. P. et al. Doença Hepática Crônica. In CALIXTO-LIMA, L. ; REIS, N. T. **Interpretação de exames laboratoriais aplicados à Nutrição Clínica.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012. Capítulo 14, página 237-267.

KIM, C.H. et al.Association of elevated sérum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. **Metabolism.**v. 60, p. 414-420, 2011.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical Impedance analysis – Part II: utilization Clinical practice. **Clinical Nutrition**. Italy, n. 23, p. 1430-1453, 2004.

LARANJEIRA R, PINSKY I, ZALESKI M, CAETANO R. Secretaria nacional Antidrogas. I Levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília: 2007.

LEE, J. W. et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. **Gut Liver**, v. 4, n.3, p. 378-83, 2010.

LELBACH W. K. Cirrhosis in alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. Ann N Y Acad Sci. 1975; 252:85-105.

LEMOS, A. et al. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. **Rev Assoc Med Bras**, v.56, n.05, p.596-9, 2010.

LOHMAN TG. Advances in body composition assessment. **Current issues in exercise science series***.* Monograph n° 3, Champaign, 1992.

LONGO, D. L. et al. **Harrison´s Principles of Internal Medicine.** 18. ed. New York: Eighteenth Edition, 2012.

LONGSTRETH, G. F., Thompson WG, Chey WD, Hough-ton LA, Mearin F, Spiller RC. ROMA III - Functional bowel disorders. **Gastroenterol**; 130:1480-91, 2006.

MAIO, R.; DICHI, J. B.; BURINI, R. C. Implicações do alcoolismo e da doença hepática crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. **Arq Gastroenterol**, v. 37, n. 2, 2000.

MANOUSOU P. et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. **Liver Int.** 2011; 31(5): 730-9.

MARQUES ACPR, RIBEIRO M. Abuso e Dependência do Álcool. In: Laranjeira R, Oliveira RAN, Cuce MR, Marques BW. Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. 2ªed. São Paulo: 2002.

MATTEONI, L. et. al. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: importância da ultra-sonografia abdominal no diagnóstico. **Gazeta Médica da** Bahia, Salvador, v. 81, n. 1, p. 7-9, 2011.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença hepática alcoólica. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, Especial Clínica Geral, Jun 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Álcool – da diversão ao vício.** Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=557>. Acesso em 30 mar 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2009: **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Série G. Estatística e Informação em Saúde 1ªed. Brasília: 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - DATASUS - DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **Taxa de prevalência de consumo excessivo de álcool - D.25 – 2008.** Disponível em: <http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/record.php?node=D.25&lang=pt&version=ed3>. Acesso em 30 mar 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Perícia Médica: Doença Hepática.** Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/manual_hepatopatia_grave.pdf>. Acesso em 31 mai. 2013.

MOTTA, V. T. *Bioquímica clínica: princípios e interpretações*. Editora: Médica Massau, 2000.

MOURA, E. et al. Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemocromatosis patients. **Blood,** v.92, n. 7, p. 2511-9, 1998.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta Brasileira: características socioeconômicas e tendência. **Rev. bras. epidemiol.** São Paulo, vol.14, supl.1, Sept., 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **Glossário de álcool e drogas**. 2ªed. Bertolote JM, tradutor. Brasilia: 2010.

PETT, Marjorie A. **Nonparametric statistics for health care research:** statistics for small samples and unusual distributions. Thousand Oaks: Sage, 1997. 305 p. ISBN 0803970390 (broch.)

PETTA, S. et al. Hyperuricemia is associated with histological liver demage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 34, n. 7, p. 757-66, 2011.

PINHEIRO, G. R. C. Revendo a orientação dietética na gota. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, n. 3, p. 157-61, 2008. Ref type: Magazine Article.

RECALCATI, S. et al.New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. **J Autoimmun**.v. 30, p. 84–89, 2008.

REIMERS, E. G. et. al. Prognostic value of nutritional status in alcoholics, assessed by double-energy x-ray absorptiometry. **Alcohol & Alcoholism**, Espanha, v. 43, n. 3, p. 314–319, fev. 2008.

RIBEIRO, A. C. et. al. Validação de um questionário de freqüência de consumo alimentar para população adulta. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 5, p. 553-562, set./out., 2006.

RIVA, A. et al. Revaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome.**World J Gastroenterol**.v. 14, p. 4745–4752, 2008.

RUDDELL, R.G. et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. **Hepatology.** v. 49, p. 887–900, 2009.

RYU, S. et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. **Metabolism**, v. 60, n. 6, p. 860-6, 2011.

SANTOS, P. C. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 03, p.192-202, 2009.

SIEGEL, Sidney; CASTELLAN, N. John. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento.** 2. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2006. 448 p. ((Biblioteca Artmed)). ISBN 9788536307299 (broch.).

SILVA, A. B. J. et. al. Relação entre consumo de bebidas alcoólicas por universitárias e adiposidade corporal. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Minas Gerais, v. 60, n. 3, p. 210-215, jul. 2011.

SOLER, G. L. N. et al. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 94-100, mar./abr. 2008.

SCHMILLEVITCH J. Ultrassonografia com contraste para o estudo de nódulos hepáticos In: Mincis M, Editor. **Gastroenterologia & Hepatologia**. 4ª Ed. São Paulo. Casa Lemos Editorial 2008 p.75-8.

SILLANAUKEE P, MASSOT N,JOUSILAHTI P, VARTIAINEN E, SUNDVALL, OLSSSON U, et al: Dose-response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population**. Am J Epidemiol**. 2000;152(8):747-751

THAVORNCHAROENSAP, M. et. al. The economic impact of alcohol consumption: a systematic review. **Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy**, Tailândia, v. 4, n. 20, p. 1- 11, nov. 2009.

TOFFOLO, M. C. F. Escolha de alimentos durante a abstinência alcoólica: influência na fissura e no peso corporal. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.** V. 60, n. 4, p. 341-346, 2011.

TOFFOLO, M. C. F. **Perfil nutricional e bioquímico de alcoolistas frequentadores do capsad de ouro preto, minas gerais**. 177f. (Dissertação de Mestrado em Saúde e Nutrição). Ouro Preto, Universidade Federal de Ouro Preto, 2012.

TRISTRAM, G. P. et al. Imunologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention. UNODC. World Drug Report; 2008.

VIEIRA, J. M. F. **Metabolismo do etanol**. 55f. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Porto, Universidade Fernando Pessoa, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on alcohol and health.** Disponível em: <http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf>. Acesso em 30 mar 2013.

World Health Organization (WHO). International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva, 2000.

ZAMIN Jr., I. et al. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da Esteatohepatite Não-alcoólica. **Arquivos de Gastroenterologia**, Porto Alegre, v. 39, n. 1, jan./mar. 2002.

ZANDMAN-GODDARD, G. et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. **Clin Rev Allergy Immunol**. v. 44, p. 23–30, 2011.