

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação dos níveis de gama-glutamil transpeptidase sérica em
pacientes hepatopatas e sua utilização como marcador bioquímico
para consumo de álcool.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia
para obtenção do Título de Mestre em
Toxicologia

Área de Concentração: Toxicologia

Orientada: Luciana Inácia de Alcântara

Orientador: Prof. Dr. Erikson Felipe Furtado

Ribeirão Preto
2007

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Alcântara, Luciana Inácia de
Avaliação dos níveis de gama-glutamil transpeptidase sérica em pacientes hepatopatas e sua utilização como marcador bioquímico para consumo de álcool.

Ribeirão Preto, 2007.

65 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Toxicologia.

Orientador: Furtado, Erikson Felipe.

1. GGT. 2. Alcoolismo. 3. Hepatopatia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Luciana Inácia de Alcântara

Título do trabalho: Avaliação dos níveis de gama-glutamil transpeptidase sérica em pacientes hepatopatas e sua utilização como marcador bioquímico para consumo de álcool

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia para obtenção do Título de Mestre em Toxicologia

Área de Concentração: Toxicologia

Orientador: Prof. Dr. Erikson Felipe Furtado

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Para Luísa, Laura, Carlos, Celso (*in memoriam*) e Olímpia

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Erikson Felipe Furtado pelos ensinamentos, dedicação e permanente incentivo e apoio,

Ao Dr. Turadj Fredrick Sahihi Pezeshk pelo importante auxílio na realização desta dissertação,

Ao Dr. Lincoln Luiz Yosetake pelo auxílio na coleta dos dados,

A Sra Maria Lúcia Nacarato Trevilato pela eficiência e cordialidade,

A todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e dos Ambulatórios de Gastroenterologia e Hepatites do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pela presteza e auxílio,

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para realização deste trabalho,

Aos pacientes...

RESUMO

ALCÂNTARA, L. I. **Avaliação dos níveis de gama-glutamil transpeptidase sérica em pacientes hepatopatas e sua utilização como marcador bioquímico para consumo de álcool.** 2007. 65f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

A dosagem de gama-glutamil transpeptidase sérica (GGT) tem sido amplamente utilizada como marcador bioquímico do uso de álcool. Sua utilização no rastreamento do consumo de álcool em pacientes com doença hepática diagnosticada necessita ser melhor investigada. Neste estudo foram comparados os níveis séricos de GGT ao padrão de consumo de álcool avaliado por meio do teste de rastreamento AUDIT em 126 indivíduos hepatopatas (94 homens e 32 mulheres), com idade entre 20 a 69 anos. Vinte e dois indivíduos (17,4%) obtiveram pontuação maior ou igual a 8 no AUDIT (casos positivos para suspeição de problemas relacionados ao consumo de álcool nos últimos 12 meses). Este percentual eleva-se a 32,7% nos pacientes com diagnóstico de hepatopatia associada ao uso do álcool. A gravidade da hepatopatia foi avaliada com base na classificação de Child-Pugh: 86 pacientes foram classificados como A (68,2%) e 40 como B ou C (31,8%).

Todos os pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT foram do sexo masculino e 77,3% deles tiveram diagnóstico de doença hepática associada ao uso de álcool ($p < 0,0001$). Pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT apresentaram valores médios de GGT significativamente maiores quando comparados àqueles menores que 8 ($526,9 \text{ U/L} \pm 1006,8$ versus $138,7 \text{ U/L} \pm 123$, $p < 0,00001$). O teste de correlação de Pearson indicou uma forte associação entre a elevação dos valores de GGT em pacientes hepatopatas que fazem uso de álcool e a pontuação total no AUDIT. Pacientes hepatopatas, apesar de manifestarem valores elevados de GGT, as diferenças não estiveram relacionadas à gravidade da hepatopatia. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT e idade, estado civil, situação de emprego, escolaridade, renda familiar, cor e religião.

Nossos dados sugerem que a utilização combinada do GGT e do AUDIT pode ser útil em discriminar pacientes hepatopatas usuários de álcool, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido ampla disponibilidade e baixo custo.

Palavras chave: GGT; alcoolismo; AUDIT; hepatopatia

ABSTRACT

ALCÂNTARA, L. I. **Evaluation of gamma glutamyltranspeptidase serum levels in liver disease patients and its use as alcohol consumption biochemical marker.** 2007. 65f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

The gamma glutamyltranspeptidase (GGT) has been widely employed as excessive alcohol use biochemical marker. Its utilization in screening of alcohol consumption in patients with diagnosed liver diseases must be better investigated. In this study, serum levels of GGT were compared to the pattern of alcohol consumption using the AUDIT test as alcohol screening instrument in 126 patients with liver disease (94 men and 32 women), with age ranged from 20 to 69 years old. Twenty two patients (17,4%) scored higher or equal 8 in the AUDIT (positive cases for alcohol related problems suspicion in the last 12 months). This proportion increases to 32,7% in patients with alcohol-associated liver disease. The severity of the liver damage was evaluated by the Child-Pugh classification: 86 patients were classified as A (68,2%) and 40 as B or C (31,8%).

All patients who scored 8 or higher in the AUDIT were men and had mean values of GGT significantly higher when compared to those who scored less than 8 (526,9 U/L \pm 1006,8 versus 138,7 U/L \pm 123, $p < 0,00001$). Among them 77,3% had alcohol-associated liver disease diagnosis ($p < 0,0001$). The Pearson's correlation test showed a strong association between increase of the GGT values in patients that use alcohol and total score in the AUDIT. No association between increase of GGT values and severity of liver damage was found. No statistically significance was observed also between AUDIT scores 8 or higher to age, civil status, employment situation, education, familiar earnings, race or religion.

Our data suggest that the combined use of GGT and AUDIT can be useful in discriminating liver disease patients that use alcohol, particularly in developing countries like Brazil, due to their widely availability and low costs.

Key words: GGT; alcoholism; AUDIT; liver disease

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Valores de GGT nos grupos total de pacientes (amostra A) versus pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT (amostra B) analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney (two-way). A linha horizontal corresponde à média dos valores de cada grupo analisado..... 28
- Figura 2- Curva Roc para resposta ao teste de GGT médio e AUDIT 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes da amostra	23
Tabela 2 – Idade versus variáveis sócio-demográficas do estudo analisadas pelo teste ANOVA. *Diferenças estatisticamente significantes para sexo, estado civil e situação de emprego ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ e $p = 0,004$ respectivamente)	25
Tabela 3 – Idade versus variáveis clínicas do estudo analisadas pelo teste ANOVA. *Diferenças estatisticamente significantes para cirrose e doença hepática relacionada ao uso de álcool ($p = 0,008$ e $p = 0,01$ respectivamente)	26
Tabela 4 – Distribuição percentual dos pacientes analisados segundo pontuação no AUDIT e a classificação de Child-Pugh.....	27
Tabela 5 – Média (\pm desvio-padrão), mediana e percentis 25% e 75% para os valores de GGT de todos os pacientes da amostra e daqueles com AUDIT ≥ 8	27
Tabela 6 – Comparação entre os valores GGT mínimo, GGT máximo, GGT médio em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia classificada pelo escore de Child-Pugh e diagnóstico de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico	29
Tabela 7 - Comparação entre os valores GGT mínimo menor e maior que 60U/L (GGT _{m60}) e GGT médio menor e maior que 60U/L (GGT _{med60}) em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia classificada pelo escore de Child-Pugh e diagnóstico de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado.....	29
Tabela 8 – Curva ROC: valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo, razão de probabilidade e respectivos pontos de corte. *Corresponde ao ponto indicado como o mais adequado.....	31
Tabela 9- Comparação entre os valores GGT mínimo menor e maior que 250U/L (GGT _{m250}) e GGT médio menor e maior que 250U/L (GGT _{med250}) em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia classificada pelo escore de Child-Pugh e diagnóstico de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado. *Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos).....	33
Tabela 10 – Análise da correlação de Pearson entre os valores médio (GGT _{Med}), máximo (GGT _{Max}) e mínimo (GGT _{Min}) da GGT e a pontuação total no AUDIT. Foram utilizadas como variáveis com potencial de confusão (“confoundings”), tais como, o padrão de ingestão alcoólica, avaliado pela questão número dois do AUDIT (AUDIT 2) e a idade do paciente	34
Tabela 11 – Pontuação do AUDIT em relação aos valores de GGT mínima (GGT min), máxima (GGT max) e média (GGT med) em pacientes do sexo masculino	34

Tabela 12 – Pontuação total (média e desvio padrão) no AUDIT em relação ao sexo, gravidade da hepatopatia, diagnósticos de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico e doença hepática associada ao álcool (DHAA). *Diferenças estatisticamente significantes para sexo, alcoolismo crônico e doença hepática relacionada ao uso de álcool (p=0,001, p=0,001 e p<0,0001 respectivamente)	35
Tabela 13 – Pontuação média (\pm desvio-padrão) por questão no teste AUDIT nos seus diferentes conteúdos em relação à variável sexo	35
Tabela 14 – Pontuação no AUDIT em relação a sexo, gravidade da hepatopatia, hepatite, cirrose e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado. * Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos)	36
Tabela 15- Variável sexo em comparação com gravidade da hepatopatia, diagnóstico de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado. * Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos)	36
Tabela 16 – Valores de significância das variáveis cor, escolaridade, estado civil, situação de emprego, renda familiar e religião em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT utilizando o teste de chi-quadrado. * Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos)	37
Tabela 17 – Variável doença hepática associada ao uso de álcool em relação a pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, GGTm60, GGTMed60, GGTm250, GGTMed250, gravidade da hepatopatia, diagnósticos de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado. * Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos)	38

LISTA DE ABREVIATURAS

- ALT- Alanino aminotransferase
- AST- Aspartato aminotransferase
- ATS- Avaliação de Tecnologias em Saúde
- AUDIT- Alcohol Use Disorders Identification Test
- CAGE- Cut-down Annoyed Guilty Eye-opener
- CDT- Transferrina carboidrato-deficiente
- CID-10- Classificação Internacional de doenças – versão 10
- CYP2E1- Citocromo P450 2E1
- DHAA- Doença hepática associada ao álcool
- DSM-IV - Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4a. edição
- GGT – Gama-glutamil transpeptidase
- GGTm60 – Valores mínimos de GGT maiores ou menores que 60U/L
- GGTmed60 - Valores médios de GGT maiores ou menores que 60U/L
- GGTm250 - Valores mínimos de GGT maiores ou menores que 250U/L
- GGTMed250- Valores médios de GGT maiores ou menores que 250U/L
- HBV- Hepatite por vírus B
- HCV- Hepatite por vírus C
- HLA – Antígeno de histocompatibilidade
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IL-10 – Interleucina 10
- INR – International normalized ratio
- MAST- Michigan Alcoholism Screening Test
- MCV – Volume corpuscular médio
- NASH – Esteato-hepatite não alcoólica
- FMRP-USP- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PAI-PAD - Programa de Ações Integradas para Prevenção e Atenção ao Uso de Álcool e Drogas
- ROC- Receiver Operating Characteristics
- SDA- Síndrome de Dependência ao Álcool
- TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa
- U/L – Unidades internacionais por litro
- WHO- World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1- Revisão da literatura.....	2
1.2- Critérios clínicos de uso, abuso ou dependência de álcool	3
1.3- Características das queixas usuais em serviços de saúde.....	4
1.4- Uso de álcool e doenças hepáticas	5
1.5- Fatores de risco	6
1.5.1- Hepatites virais crônicas.....	7
1.5.2- Fatores genéticos	7
1.5.3- Hepatotoxinas.....	8
1.5.4- Obesidade	8
1.5.5- Nutrição	8
1.6- Instrumentos de rastreamento	9
1.6.1- CAGE	9
1.6.2- MAST	9
1.6.3-AUDIT.....	10
1.7- Marcadores biológicos.....	10
1.7.1- Gama-glutamil-transpeptidase (GGT)	11
2. OBJETIVOS	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1- Casuística.....	18
3.2- Métodos	18
3.2.1- Instrumentos utilizados.....	18
3.3- Análise estatística	19

4. RESULTADOS	21
4.1- Características sócio-demográficas	22
4.2- Idade <i>versus</i> variáveis do estudo	24
4.3- AUDIT e gravidade da hepatopatia.....	26
4.4- Valores de GGT <i>versus</i> variáveis do estudo.....	27
4.5 – AUDIT <i>versus</i> variáveis do estudo	34
4.6- Doença hepática associada ao uso do álcool <i>versus</i> variáveis do estudo.....	37
5. DISCUSSÃO	40
5.1- Dados sócio-demográficos	41
5.2- AUDIT	42
5.3- Doença hepática associada ao uso do álcool.....	45
5.4- Gama-glutamil transpeptidase (GGT)	45
6. CONCLUSÕES	49
7. REFERÊNCIAS	51
ANEXO(S)	59

1-Introdução

1.1- REVISÃO DA LITERATURA

Não há praticamente nenhum grupo humano contemporâneo que desconheça o álcool, contudo, altos custos advêm do seu uso indiscriminado na nossa sociedade. Estatísticas americanas mostram que aproximadamente 10% dos óbitos anuais são atribuídos ao consumo do álcool (MCGINNIS; FOEGE, 1993) e aproximadamente 20% dos gastos com cuidados hospitalares é empregado no tratamento das condições e complicações decorrentes desse consumo (MERRILL; FOX; CHANG, 1993). Além disso, o álcool constitui um fator de risco importante para diversos tipos de cânceres, pancreatite crônica, cirrose hepática e acidentes automobilísticos fatais, havendo também alto grau de co-morbidade do alcoolismo com outras doenças psiquiátricas, afora os desajustes familiares e os entraves com a justiça criminal gerados pela influência dessa substância (KAMEROW; PINCUS; MACDONALD, 1986, ROOM; BABOR; REHM, 2005). As co-morbidades associadas ao uso de álcool nos homens incluem abuso de drogas e transtorno de personalidade anti-social e nas mulheres ansiedade e transtornos do humor. Alcoolistas são 7 vezes (70%) mais propensos a fazer uso de mais de 20 cigarros/dia do que a população em geral (10%), o uso de álcool está associado a 13% dos casos de câncer de mama, 74% dos casos de cirrose e 72% dos casos de pancreatite crônica. Mais de 10% dos usuários de álcool preenchem critérios diagnósticos para abuso e dependência de álcool. Em atendimento primário as prevalências de diagnósticos de abuso e dependência de álcool ao longo da vida variam respectivamente de 9 a 36% e 2 a 8%. (MONTALTO; BEAN, 2003). No 2º levantamento domiciliar sobre drogas psicotrópicas no Brasil em 2005, nas 108 maiores cidades do país, o uso na vida de álcool foi de 74,6% sendo que a estimativa de dependentes de álcool foi de 12,3%. Observou-se em todas as regiões do Brasil um maior número de dependentes de álcool do sexo masculino (SENAD, 2006).

Em 1998 o custo econômico do abuso de álcool nos Estados Unidos foi estimado em 185 bilhões de dólares (MONTALTO; BEAN, 2003). Aos custos de saúde devem ser somados os custos gerados indiretamente, pelo excesso de mortalidade e morbidade produzidos pelo álcool, por acidentes automobilísticos (18 a 75% dos acidentes de trânsito entre 1976 e 1985), acidentes de trabalho, criminalidade, violência intra e extra-familiar (39% das ocorrências policiais relativas

a conflitos familiares) e absenteísmo da escola e do trabalho (terceira causa de absenteísmo no trabalho, no Brasil) (LIMA, 1997). Existem recomendações provenientes de órgãos e grupos que trabalham com saúde para que o rastreamento de problemas relacionados ao consumo do álcool seja feito rotineiramente pelos médicos, independente da especialidade. No atendimento primário à saúde a implementação dessa rotina permite que a detecção dos problemas seja feita precocemente, possibilitando assim o desenvolvimento de intervenções mais eficazes (KRISTENSON et al., 1983).

1.2- CRITÉRIOS CLÍNICOS DE USO, ABUSO OU DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

Em 1976 foi proposto por Milton Gross e Griffith Edwards uma nova maneira de enxergar o alcoolismo, desenvolvendo o conceito de Síndrome de Dependência do Álcool (SDA) (LARANJEIRA et al., 1996). Em oposição ao conceito de alcoolismo como doença, que considerava o diagnóstico do beber excessivo dentro de uma perspectiva categorial (sim/não), a SDA considera não só a presença de uma série de sintomas como também a intensidade desses num continuum de gravidade. Além disso, a SDA faz distinção entre dependência, que seria a própria psicopatologia do beber, e os problemas relacionados com o uso de álcool, sendo que cada uma dessas dimensões varia ao longo de uma escala bidimensional contínua de gravidade. Os elementos utilizados na identificação da SDA são: estreitamento do repertório do beber, saliência do comportamento de busca do álcool, aumento da tolerância ao álcool, sintomas repetidos de abstinência, ingestão repetida do álcool a fim de aliviar ou evitar os sintomas de abstinência, sensação subjetiva de necessidade de beber, reinstalação da síndrome após abstinência. De uma maneira geral esses são também os temas levados em consideração na classificação do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) e do CID-10 (WHO, 1992).

A CID-10 oferece dez categorias diferentes para o diagnóstico dos transtornos mentais e do comportamento decorrentes do uso de diferentes grupos de substâncias psicoativas, sendo elas: álcool, opióides, canabinóides, sedativos ou hipnóticos, cocaína, outros estimulantes incluindo cafeína, alucinógenos, tabaco,

solventes voláteis, oferecendo ainda categorias para identificar o uso de múltiplas drogas e outras substâncias psicoativas ainda não classificadas na CID-10.

Para especificar as condições clínicas, podem ser usados códigos como: intoxicação aguda (complicada e não complicada), uso nocivo, síndrome de dependência, estado de abstinência, estado de abstinência com delirium, transtorno psicótico, síndrome amnésica, transtorno psicótico residual e de início tardio e outros transtornos mentais e de comportamento não especificados.

A DSM-IV classifica as mesmas categorias de substâncias, mas inclui dois critérios que são: a dependência de múltiplas substâncias (consumo repetido e dependência em 12 meses de ao menos 3 grupos de substâncias não incluindo cafeína e nicotina) e os transtornos relacionados a outras substâncias, entre elas os esteróides anabólicos, os inalantes derivados do nitrito, o óxido nitroso, o Betel, a Kava e outras drogas de prescrição (cortisol, anti-parkinsonianos e anti-histamínicos) (FULLER; CAVANAUGH, 1995; LERNER; BARR, 1990).

1.3- CARACTERÍSTICAS DAS QUEIXAS USUAIS EM SERVIÇOS DE SAÚDE

Muitos pacientes com problemas de abuso de álcool procuram inicialmente a assistência médica de um generalista, em função de doenças ou condições subseqüentes ao abuso. Entretanto, entre os clínicos gerais ainda existe um alto índice de casos de abuso e dependência do álcool que não chegam a serem diagnosticados. Isso reflete uma falta de treinamento na formação médica (KERR-CORREIA et al., 1989). No caso da dependência de álcool, o diagnóstico geralmente baseia-se no relato do próprio paciente a respeito de seu consumo de álcool o que em geral, é pouco confiável e requer um alto grau de suspeição clínica. Muitos dos sintomas clínicos podem estar presentes em outras condições dificultando assim o diagnóstico. Além disso, muitos usuários pesados de álcool apresentam boas condições de saúde, aparentemente sem sinais do uso excessivo de álcool e em geral não buscam ajuda médica (SHARPE, 2001). Estudo da Organização Mundial de Saúde observou que achados clínicos são em geral insuficientes como indicadores precoces de danos relacionados ao uso de álcool (SHARPE, 2001). Uma pesquisa realizada nos EUA mostrou que apenas 39% dos pacientes atendidos por médico nos últimos dois anos haviam sido interrogados a respeito do uso de

álcool (DEITZ et al., 1994). Estima-se que cerca de 20% dos adultos que procuram atendimento médico, tenham alguma vez apresentado problemas relacionados ao uso de álcool. Cerca de 9-20% dos pacientes admitidos em serviço de atendimento primário e 12-30% dos admitidos em serviço de internação obtiveram escores positivos em rastreamento para uso de álcool. Em serviços de emergência problemas relacionados ao álcool são detectados em até 40% dos pacientes (SILLANAUKKEE; OLSSON, 2001; HEARNE et al., 2002). Geralmente menos de 50% dos pacientes com problemas relacionados ao uso do álcool são identificados, sendo que o tratamento é oferecido em menos casos ainda (SILLANAUKKEE; OLSSON, 2001). Geralmente este paciente só é identificado quando já está sendo vítima das conseqüências do uso abusivo (COULEHAN et al., 1987). Um estudo brasileiro conduzido por Barros e col., citado por Lima, avaliou 96 pacientes diagnosticados como alcoolistas, para os quais haviam sido detectados 163 diferentes problemas clínicos como queixa inicial, obtidos através da anamnese e exame físico na primeira consulta, por um médico não psiquiatra (LIMA, 1997). Em estudo realizado na Irlanda, utilizando questionários de rastreamento para uso de álcool em pacientes admitidos para tratamento hospitalar, 36% deles obtiveram escores acima do ponto de corte em um ou mais testes. Estes pacientes com escores positivos foram examinados subsequentemente por equipe médica sendo que, 80% deles foram questionados sobre consumo de álcool e somente 46% tiveram seu consumo atual de álcool registrado. A equipe de admissão diagnosticou apenas 18% dos pacientes com problemas relacionados ao uso de álcool e uma minoria destes casos foi referenciada para seguimento (HEARNE et al., 2002). Apesar da disponibilidade de instrumentos simples de rastreamento do padrão de consumo de álcool e do baixo custo das intervenções, poucos grupos populacionais têm sido rotineiramente rastreados para o uso excessivo do álcool (HEARNE et al., 2002).

1.4- USO DE ÁLCOOL E DOENÇAS HEPÁTICAS

As doenças hepáticas relacionadas ao abuso de álcool apresentam um nível de gravidade maior que muitos cânceres apesar de atrair menor preocupação da população em geral e dos profissionais. A cirrose hepática (na maioria das vezes associada ao abuso de álcool) é a quinta causa mais comum de morte entre homens

de meia- idade nos EUA, sendo responsável por mais de 26000 mortes/ ano. Doenças hepáticas alcoólicas em fase final lideraram por mais de uma década o ranking de indicação primária para transplante de fígado nos EUA. Apenas recentemente foram suplantadas pela hepatite C crônica que também costuma coexistir com abuso de álcool. O risco de desenvolvimento de cirrose em determinada população está relacionado ao nível de consumo de álcool. Este fenômeno tem sido observado em estudos que comparam o aumento e decréscimo dos níveis de consumo de álcool em várias populações ao longo do tempo (HABER, 2003).

1.5- FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças hepáticas alcólicas incluem: quantidade de álcool consumida, gênero, fatores genéticos, obesidade, hepatites virais crônicas, ingestão de hepatotoxinas e estado nutricional. Doenças hepáticas em estágios mais avançados geralmente são observadas após um período de mais de 10 anos de consumo de álcool em níveis médios acima de 100g/dia, sendo que o risco aumenta em níveis acima de 60g/dia para homens. Dentre os consumidores pesados de álcool o risco aumenta cerca de 50%, porém não chega a alcançar 100% mesmo no mais alto nível de álcool consumido. No caso das mulheres, níveis de consumo de álcool acima de 20 a 40g/dia aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças hepáticas. A explicação para esta susceptibilidade tem sido objeto de debate. Diferenças na composição corporal entre homens e mulheres resultam numa dosagem de álcool relativamente maior nas mulheres quando comparadas a homens que consomem a mesma quantidade de álcool. Em média as mulheres têm estatura menor que os homens, têm uma porcentagem maior de gordura corporal e uma porcentagem menor de água no corpo através da qual o álcool é distribuído. Para uma determinada dose de álcool por quilo de líquido corporal, a concentração de álcool no sangue é maior nas mulheres devido às diferenças na primeira fase do metabolismo do álcool. Nesta fase o metabolismo é mais lento nas mulheres devido menor atividade da enzima álcool-desidrogenase gástrica, levando a uma maior biodisponibilidade do álcool e conseqüentemente aumentando a dosagem relativa de álcool comparada aos homens (HABER, 2003). Nas mulheres a eliminação do álcool é mais rápida do que

nos homens, possivelmente devido a uma maior massa hepática por quilograma de peso nas mulheres (KWO et al., 1998), o que pode contribuir para o aumento da hepatotoxicidade.

1.5.1- HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS

O abuso de álcool é amplamente reconhecido como um fator associado à fibrose hepática avançada em pacientes com hepatite viral crônica, particularmente hepatite C. Esta condição é mais freqüente em alcoolistas quando comparada à população em geral, o que pode ser resultado da prevalência aumentada do uso de drogas injetáveis por estes pacientes. Uma associação similar porém menos expressiva tem sido atribuída à infecção crônica pelo vírus da hepatite B em alcoolistas. Esta associação no entanto tem sido controversa, não sendo observada em todos os estudos (HABER, 2003).

1.5.2- FATORES GENÉTICOS

A observação de que a incidência de doenças hepáticas alcoólicas em gêmeos monozigóticos é 3 vezes maior que em gêmeos dizigóticos, sugere que fatores genéticos contribuem para o risco de doença hepática entre indivíduos que fazem uso abusivo de álcool (HRUBEC; OMENN, 1981). Estudos subseqüentes foram realizados na tentativa de definir genes envolvidos nesta predisposição. Estes estudos analisaram marcadores genéticos clássicos como grupo sanguíneo e antígenos de histocompatibilidade (HLA) e genes relevantes ao processo de doença, como enzimas metabolizadoras de álcool, colágeno e mais recentemente citocinas. Estudos de polimorfismos de genes relacionados a antígenos HLA e de colágeno (LUMENG; CRABB, 1994) e mutações do gene *HLE* (HABER, 2003) não encontraram associação consistente com susceptibilidade ao desenvolvimento de doença hepática associada ao álcool. Polimorfismos envolvendo genótipos das enzimas álcool-desidrogenase (codificando enzimas de alta atividade) e aldeído-desidrogenase (codificando enzimas com menor atividade), da enzima CYP2E1, do fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e interleucina 10 (IL-10) têm sido associados à doença hepática alcoólica (GROVE et al., 2000; HABER, 2003). Estes resultados

apesar de não estarem totalmente confirmados suportam a importância de fatores genéticos na susceptibilidade ao desenvolvimento desta doença.

1.5.3- HEPATOTOXINAS

O consumo crônico de álcool induz o citocromo P450 2E1 (CYP2E1), responsável pela ativação de uma série de xenobióticos a metabólitos altamente tóxicos. A interação entre uso crônico de álcool e algumas drogas ativadas pelo CYP2E1 pode aumentar a hepatotoxicidade de um grande número de compostos que incluem acetaminofen, solventes industriais, gases anestésicos, isoniazida, fenilbutazona e drogas ilícitas (p.ex: cocaína). Além de aumentar o risco de lesão hepática, esta associação pode interferir no efeito destas drogas (HABER, 2003).

1.5.4- OBESIDADE

A obesidade nos EUA é uma condição que afeta aproximadamente 20% dos adultos e cuja prevalência vem aumentando continuamente. Presença de doença hepática é uma das suas manifestações, sendo a mais freqüente a esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) reconhecida como doença hepática potencialmente progressiva. A NASH pode se assemelhar às doenças hepáticas alcoólicas em relação ao aspecto patológico do tecido hepático e mecanismos de dano. Existem evidências clínicas e experimentais da interação álcool-obesidade no fígado. Alcoolistas com índice de massa corporal aumentado por pelo menos 10 anos parecem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de doença hepática (HABER, 2003).

1.5.5- NUTRIÇÃO

A má-nutrição, independente de suas causas, pode contribuir para o desenvolvimento de danos hepáticos. Muitos alcoolistas apresentam um mau estado nutricional tanto devido a uma ingestão reduzida de nutrientes essenciais (carboidratos, proteínas e vitaminas), quanto ao metabolismo do álcool que interfere no processo de absorção, digestão e uso desses nutrientes pelo organismo (LIEBER, 2003). Em função disto, por muitos anos as doenças hepáticas alcoólicas

foram consideradas como resultado de má-nutrição, mais do que o uso de álcool por si só. Nos últimos 40 anos porém, estudos têm mostrado claramente que a administração do álcool em humanos, primatas e roedores pode levar a um dano hepático progressivo, incluindo cirrose, mesmo com dietas adequadas do ponto de vista nutricional (HABER, 2003; LIEBER, 2003). Além disso, análises epidemiológicas têm encontrado uma correlação entre consumo de álcool per capita e probabilidade de desenvolvimento de cirrose (HABER, 2003; LIEBER, 2003).

1.6- INSTRUMENTOS DE RASTREAMENTO

Existem instrumentos desenvolvidos ao longo dos últimos 30 anos que possibilitam o rastreamento do padrão de consumo de álcool segundo critérios adequados aos conceitos clínicos vigentes (DOLMAN; HAWKES, 2005). Estes instrumentos são capazes de rastrear até 80% de dependentes de álcool (SHARPE, 2001).

1.6.1- CAGE

O CAGE (*Cut-down Annoyed Guilt Eye-opener*) é um questionário com essa finalidade. Elaborado na década de 70, contém apenas 4 perguntas com respostas objetivas (sim/não) e tem sido amplamente utilizado devido a sua facilidade de aplicação e boa aceitabilidade por médicos e pacientes. Uma limitação é que o teste não diferencia problemas atuais e pregressos. Além disso, variações sutis na ordem de apresentação das questões podem alterar os índices de resposta. Entretanto, de maneira geral a sensibilidade deste teste é em torno de 0.9 para cada questão respondida positivamente o que é satisfatório (EWING, 1984). Em estudos clínicos a sensibilidade varia de 60-95% e a especificidade de 40-95% (SHARPE, 2001).

1.6.2- MAST

Outro instrumento de rastreamento utilizado é o MAST (*Michigan Alcoholism Screening Test*). Contém 25 questões relacionadas ao reconhecimento do problema de beber, comportamento de busca de ajuda e danos relacionados ao uso de álcool. Apresenta sensibilidade e especificidade de 85% (SHARPE, 2001).

1.6.3- AUDIT

Um teste de rastreamento eficiente e bem aceito é o AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), o qual foi desenvolvido como instrumento para o rastreamento de consumo de risco ou nocivo do álcool em um estudo desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde em seis países, a respeito de intervenções breves no alcoolismo. Ele é composto de 10 questões graduadas de zero a quatro e enfatiza a detecção de distúrbios atuais (último ano), avaliando consumo de álcool, comportamento etilista e problemas relacionados ao álcool (BOHN et al., 1995; HERMANSSON et al., 2000; HERMANSSON et al., 2003). Suas duas últimas questões focalizam também os problemas com álcool anteriores aos últimos doze meses. Um escore de 8 ou mais identifica distúrbios relacionados ao uso de álcool. Tem sido sugerido que pontos de corte de 13, 16, 20 ou mais melhoram a discriminação da gravidade dos distúrbios relacionados ao uso de álcool, assim como a identificação de pacientes dependentes de álcool com risco de desenvolver abstinência (DOLMAN; HAWKES, 2005). A sensibilidade e especificidade deste instrumento variam de 80-95% (SHARPE, 2001). Estudos realizados com pacientes que apresentam problemas graves relacionados ao uso de álcool têm sugerido que pontuações entre 8 e 15 representam um grau médio de problemas e pontuações iguais ou maiores que 16 têm sido associados a alto nível de problemas com álcool (BABOR et al., 2003)

1.7- MARCADORES BIOLÓGICOS

Além dos testes de rastreamento, dosagem de marcadores bioquímicos também tem sido utilizada. O uso combinado de instrumentos de rastreamento e marcadores biológicos tem sido sugerido a fim de propiciar uma maior objetividade na detecção de problemas relacionados ao uso de álcool e permitir intervenção precoce no seu desenvolvimento (MUNDLE et al., 1999a; SHARPE, 2001; MONTALTO; BEAN, 2003). Estes marcadores estão especialmente desenhados para rastreamento, diagnóstico (precoce), diagnóstico diferencial e para o monitoramento de recaídas depois do tratamento. Têm de ser avaliados o valor e a significância diagnóstica dos diferentes marcadores (BREITENFELD et al., 1998;

HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al., 1999b; FIGLIE et al., 2002).

Os marcadores bioquímicos tradicionais incluem a gama-glutamil transpeptidase sérica (GGT), aspartato-aminotransferase (AST), alanino-aminotransferase (ALT) e volume corpuscular médio (MCV). Dentre os marcadores mais recentes destaca-se a transferrina carboidrato-deficiente (CDT) cuja utilização tem sido amplamente estudada. De maneira geral seu desempenho tem sido considerado superior em relação aos marcadores tradicionais na detecção do consumo excessivo de álcool dado sua maior especificidade. (SHARPE, 2001; SALASPURO, 1999).

A utilidade dos diversos marcadores varia muito segundo os estudos, devido principalmente aos seguintes fatores:

- A heterogeneidade das populações estudadas quanto ao consumo de álcool.
- O tempo transcorrido desde a última ingestão e a realização da prova.
- Diferenças relacionadas com a presença e gravidade de uma doença hepática associada.

Até o momento não há um marcador bioquímico ideal que isoladamente possa diagnosticar com acurácia o uso excessivo de álcool (SILLANAUKEE; OLSSON, 2001; SHARPE, 2001; ANTTILA et al., 2003).

O principal marcador bioquímico que tem sido empregado rotineiramente para a avaliação diagnóstica e evolução clínica do alcoolismo é a enzima gama-glutamil-transpeptidase (GGT) (BREITENFELD et al., 1998; HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al., 1999b; FIGLIE et al., 2002).

1.7.1- GAMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASE (GGT)

A gama glutamil transpeptidase ou transferase (GGT) é uma enzima presente nas membranas celulares e nas frações microssômicas envolvidas no transporte de aminoácidos através da membrana celular. Está presente em ordem decrescente de abundância no túbulo proximal renal, fígado, pâncreas e intestino. Os níveis séricos

da GGT são principalmente de origem hepática. Sua meia-vida é de 7 a 10 dias, aumentando para 28 dias nas lesões hepáticas ligadas ao álcool (HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al, 1999b; FIGLIE et al., 2002, HOCK et al., 2005).

Em estudos do gene humano, a GGT teve sua seqüência de nucleotídeos identificada. Desse modo, puderam ser identificadas três principais formas de GGT circulantes, que, aparentemente, não são isoenzimas verdadeiras. Uma, de alto peso molecular, aparece nos soros normais, na obstrução biliar e, com mais freqüência, nos casos de neoplasia hepática. A segunda forma tem um peso molecular intermediário e apresenta duas frações: uma detectável em hepatopatias, e a outra, em obstruções das vias biliares. A terceira tem um baixo peso molecular e ainda não teve sua função definida (HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al, 1999b; FIGLIE et al., 2002).

A GGT catalisa a transferência do grupo gama glutamil de peptídios e outros compostos para outros peptídios, aminoácidos e água. Encontra-se no soro em todas as células, com exceção do músculo. Sua maior concentração é encontrada no tecido renal, mas seu significado clínico refere-se principalmente às doenças do fígado e das vias biliares, nas quais exhibe grande sensibilidade. É uma enzima álcool induzida, pois os níveis aumentados de álcool no soro refletem a indução de maior atividade da enzima (HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al, 1999b; FIGLIE et al., 2002).

Os valores são aproximadamente 50% mais elevados nos homens do que nas mulheres, e são diretamente proporcionais à massa corporal, ao consumo de álcool, café, fumo e ao nível de atividade física. Por mecanismo ainda não muito bem esclarecido pacientes com diabetes mellitus, hipertireoidismo, artrite reumatóide e doença pulmonar obstrutiva crônica freqüentemente apresentam valores aumentados de GGT. Nos períodos após infarto agudo do miocárdio, a GGT pode permanecer alterada por semanas. A elevação da GGT é observada em mais de 90% dos casos de doenças do fígado e das vias biliares, representando, portanto, a alteração laboratorial mais freqüente nessas patologias. Valores muito elevados são encontrados em obstrução biliar intra ou pós- hepática, câncer hepático, hepatite infecciosa (ex, por HBV ou HCV) e cirrose (HELANDER; TABAKOFF, 1997;

MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al., 1999b; FIGLIE et al., 2002; HOCK et al., 2005).

Apresenta-se freqüentemente elevada em alcoolistas, mesmo sem hepatopatia, na obesidade e no uso de drogas como analgésicos, anticonvulsivantes, quimioterápicos, estrogênio e contraceptivos orais.

Tem sido provavelmente o marcador bioquímico de alcoolismo mais freqüentemente utilizado devido a sua elevada sensibilidade e a facilidade da sua determinação (MONTEIRO; MASUR, 1986), porém apresenta uma especificidade relativamente baixa, pois além do alcoolismo, a GGT pode estar aumentada em diversas circunstâncias como discutido acima.

A ingestão aguda de álcool não modifica os níveis séricos da GGT nem em voluntários sadios nem em hepatopatas. Pelo contrário, uma elevação da GGT observa-se em 35 a 85 % dos alcoolistas crônicos. Em muitos casos os valores de GGT são 2 ou 3 vezes superiores ao valor normal e não é infreqüente que aumentem até 10 ou 20 vezes dependendo da intensidade do consumo de álcool e da presença ou não de uma doença hepática (HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al., 1999b; FIGLIE et al., 2002; HOCK et al., 2005)..

O mecanismo exato da elevação da GGT nos alcoolistas não é bem conhecido, mas poderia estar relacionado com um processo de indução enzimática e com uma lesão dos hepatócitos, inclusive nos casos sem uma doença hepática evidente.

A abstinência acompanha-se de uma redução progressiva dos níveis séricos de GGT, atingindo os valores normais num período de 4 a 6 semanas, sempre que não exista uma doença hepática (neste caso os valores podem permanecer discretamente elevados). Os níveis aumentam de novo ao reiniciar o consumo de álcool, pelo que sua determinação periódica é útil para o controle da abstinência dos pacientes em tratamento de desabituação (HELANDER; TABAKOFF, 1997; MUNDLE et al., 1999a; MUNDLE et al., 1999b; FIGLIE et al., 2002; HOCK et al., 2005).

Apesar da importância clínica da GGT, o seu emprego ainda é pouco disseminado no Brasil, enquanto os indicadores laboratoriais mais comumente

empregados na avaliação de hepatopatias, tais como as enzimas hepáticas aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubinas, têm sido objeto de estudo freqüente em alcoolistas (BORINI et al., 2003).

Como citado anteriormente, as dosagens de GGT sérica elevam-se sabidamente em pacientes alcoolistas crônicos, sejam eles hepatopatas ou não. No entanto, não está clara a confiabilidade desse marcador do consumo alcoólico no caso de pacientes hepatopatas, uma vez que os mesmos podem possuir níveis basais de GGT elevados devido à sua doença hepática.

2-OBJETIVOS

- 2.1- Verificar o emprego da GGT como marcador bioquímico do uso de álcool em pacientes com doença hepática diagnosticada.
- 2.2- Rastrear o padrão de consumo de álcool, por meio do AUDIT, nos pacientes participantes.
- 2.3- Avaliar a relação entre GGT e gravidade da hepatopatia e sua relação com uso de álcool, conforme a pontuação no AUDIT e registros clínicos de etilismo crônico.
- 2.4- Avaliar a relação entre as variáveis em estudo em função das características sócio-demográficas da amostra estudada, e particularmente possíveis diferenças atribuíveis a diferenças de gênero, masculino/feminino.

3.CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- CASUÍSTICA

Foram entrevistados 155 pacientes admitidos para tratamento no Ambulatório de Hepatites e no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, dos quais 126 foram elegíveis para o estudo. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (processo nº 6004/2003) (anexo 2). Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de pacientes voluntários, antes de participarem do estudo, em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 70 anos, atendidos nos ambulatórios supracitados e que possuíam ao menos duas dosagens de GGT sérica nos últimos 12 meses e classificação segundo os critérios de Child-Pugh. Não houve restrição quanto ao sexo, à classe social, econômica ou étnica. Foram excluídos também os pacientes que recusaram ou que não estavam em condições clínicas ou psiquiátricas para oferecer informações.

3.2- MÉTODOS

3.2.1- INSTRUMENTOS UTILIZADOS

AUDIT - Como instrumento de rastreamento para o uso e abuso de álcool foi utilizado o teste AUDIT, aplicado através de um questionário pelo entrevistador. Para o teste de AUDIT foram considerados como aumentados aqueles com pontuação maior ou igual a oito. Foi utilizada a versão brasileira do AUDIT desenvolvida pelo PAI-PAD/FMRP-USP e publicada no Manual do AUDIT da OMS (BABOR et al., 2003), traduzida por Corradi, Furtado e colaboradores.

Entrevista semi-estruturada – Para esse estudo foi elaborada entrevista semi-estruturada com seções dedicadas a informações de identificação e dados sócio-demográficos.

Ficha de informações de prontuário – Os dados clínicos e laboratoriais relativos aos pacientes entrevistados foram obtidos através de revisão do prontuário médico, do qual foram extraídos os resultados laboratoriais das dosagens de GGT

realizadas dentro dos doze meses anteriores a partir da coleta de dados deste projeto (foram considerados apenas os pacientes que apresentaram pelo menos duas dosagens no período, ocorrendo em poucos casos um período de poucos meses após o AUDIT, para a obtenção de uma segunda dosagem da GGT). Todas as dosagens de GGT foram realizadas pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Do prontuário também foram extraídos até três diagnósticos atribuídos ao paciente, em ordem de relevância (conforme os registros de história e evolução clínica), as medicações em uso e a classificação da gravidade da hepatopatia, de acordo com o sistema Child-Pugh (quando a classificação não era encontrada nos registros da evolução clínica, esta foi atribuída pelo pesquisador a partir dos dados laboratoriais constantes do prontuário).

A classificação prognóstica de Child-Pugh é uma escala de gravidade de doença hepática útil para a determinação da sobrevida dos pacientes hepatopatas. Ela utiliza três variáveis laboratoriais (tempo ou atividade de protrombina ou INR, albumina e bilirrubinas), igualmente rotineiras em qualquer hepatopatia crônica, e duas variáveis de avaliação subjetiva, a saber, ascite e encefalopatia hepática. Essa classificação divide os hepatopatas em Child A (5-6 pontos), Child B (7-9 pontos) e Child C (10-15 pontos). Desta forma, considera-se como inquestionavelmente graves os pacientes da classe C (maior ou igual a 10 pontos) (PUGH et al., 1973; KAMEROW; PINCUS; MACDOLNALD, 1986; KAMATH et al., 2001; MERION, 2004).

3.3- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como variáveis independentes foram analisados: positividade do AUDIT (escore ≥ 08), como indicador de consumo atual de álcool em padrão de risco; e classificação de Child-Pugh, examinada em dois grupos, sendo o primeiro formado pelos pacientes com classificação A, considerada de baixa gravidade, e o segundo grupo agregado formado pelos pacientes com classificação B e C, considerados em conjunto como de gravidade moderada a alta.

A variável dependente, a dosagem de GGT, foi analisada em função da média aritmética dos valores de GGT obtidos ao longo de doze meses, ou ainda em função do valor máximo ou mínimo de GGT obtido no período. Alternativamente, foram ainda agrupados os pacientes de acordo com suas dosagens, média ou mínima,

superior ou igual/inferior a 60U/L (valor de referência de baixo risco para complicações hepáticas) e 250 U/L (valor de corte indicado na curva ROC).

Para avaliar o desempenho do marcador GGT em relação ao AUDIT, assim como para verificar prováveis pontos-de-corte de emprego clínico para o rastreamento de pacientes com uso problemático de álcool, foi realizada a análise de curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

A relação entre níveis de GGT e AUDIT foi avaliada pelos testes de Mann-Whitney e de correlação de Pearson e entre GGT e gravidade da doença hepática pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando grupos com menos de 5 indivíduos.

A análise estatística foi realizada com o emprego do programa estatístico MINITAB 14 e Graph Pad 3.0. Para a construção e análise da curvas ROC foi utilizado o software Medcalc.

4-RESULTADOS

4.1- CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Dos 126 indivíduos elegíveis para o estudo, 94 eram do sexo masculino (74,6%) e 32 do sexo feminino (25,4%). A idade variou de 20 a 69 anos (média: 46,5). Em relação à cor, 110 pacientes (87,3%) foram considerados brancos, 10 (8%) mestiços/mulatos, 5 (4%) negros e 1 (0,7%) asiático. Quanto ao estado civil 80 (63,5%) eram casados, 42 (33,3%) solteiros/separados e 4 (3,2%) viúvos. O grau de escolaridade apresentou a seguinte distribuição: nenhum - 2 pacientes (1,6%); ensino básico (até 4 anos) - 30 pacientes (23,8%); ensino fundamental (até 8 anos) - 46 pacientes (36,5%); ensino médio/técnico - 36 pacientes (28,6%) e superior (acima de 12 anos) - 12 pacientes (9,5%). Situação de emprego atual foi possível ser analisada em 125 pacientes: ativos - 46 pacientes (36,8%), inativos - 11 pacientes (8,8%), do lar - 14 pacientes (11,2%), estudante - 2 pacientes (1,6%), aposentados - 29 pacientes (23,2%) e licenciados para tratamento 23 (18,4%). Em relação ao nível de renda familiar, foi possível a análise dos dados de 122 pacientes: 17 pacientes (14%) tinham renda de até um salário-mínimo, 93 pacientes (76,2%) até 5 salários-mínimos, 10 (8,2%) até 10 salários-mínimos e 2 (1,6%) acima de 10 salários-mínimos. Dados relativos à religião foram coletados em 123 pacientes: 73 (59,3%) se declararam praticantes, 43 (35%) como não praticantes e 7 (5,7%) se declararam sem religião. Estes dados são mostrados na tabela 1.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes da amostra.

Sexo	Masc	94 (74,6%)
	Fem	32 (25,4%)
Cor	Branco	110 (87,3%)
	Negro	5 (4%)
	Mestiço/mulato	10 (8%)
	Asiático	1 (0,7%)
Estado Civil	Casado/amasiado	80 (63,5%)
	Solteiro/separado	42 (33,3%)
	Viúvo	4 (3,2%)
Escolaridade	Nenhuma	2 (1,6%)
	Até 4 anos	30 (23,8%)
	De 4-8 anos	46 (36,5%)
	De 8-12 anos	36 (28,6%)
	Acima de 12 anos	12 (9,5%)
Situação de Emprego	Ativo	46 (36,8%)
	Inativo	11 (8,8%)
	Do lar	14 (11,2%)
	Estudante	2 (1,6%)
	Aposentado	29 (23,2%)
	Licenciado para tratamento	23 (18,4%)
Renda	Até 1 SM	17 (14%)
	De 1-5 SM	93 (76,2%)
	De 5-10 SM	10 (8,2%)
	Acima de 10 SM	2 (1,6%)
Religião	Praticante	73 (59,3%)
	Não praticante	43 (35%)
	Sem religião	7 (5,7%)

4.2- IDADE *VERSUS* VARIÁVEIS DO ESTUDO

Utilizando-se o teste de análise univariada ANOVA, a variável idade foi comparada com as variáveis: sexo, cor, estado civil, escolaridade, situação de emprego, renda, religião, gravidade da hepatopatia, pontuação menor ou maior/igual a 8 no AUDIT, valores mínimos de GGT maiores ou menores de 60U/L (GGTm60), valores médios de GGT maiores ou menores de 60U/L (GGTMed60), valores mínimos de GGT maiores ou menores de 250U/L (GGTm250), valores médios de GGT maiores ou menores de 250U/L (GGTMed250), presença de diagnóstico de cirrose hepática, hepatite, alcoolismo crônico e doença hepática relacionada ao álcool.

Diferenças significativas foram observadas em relação ao sexo, sendo que pacientes do sexo feminino apresentaram um valor médio de idade menor que os do sexo masculino (40,2 versus 48,6) ($p < 0,0001$). Em relação ao estado civil, o valor médio de idade para pacientes solteiros ou separados (40,4) foi significativamente menor ($p < 0,0001$) quando comparado aos casados ou amasiados (49,2) e viúvos (54,5). Em relação à situação de emprego, os valores médios de idade para pacientes ativos (43,5 anos) e estudantes (22,5) foram inferiores aos observados para aqueles inativos (47,4), do lar (50,8), aposentados (50,6) e licenciados para tratamento (46) ($p = 0,004$) (tabela 2). Não houve diferença significativa entre idade e as demais variáveis analisadas.

Tabela 2 – Idade versus variáveis sócio-demográficas do estudo analisadas pelo teste ANOVA.

Variável		N (%)	Média (DP)
Sexo*	Masc	94 (74,6%)	48,6 (±9,76)
	Fem	32 (25,4%)	40,2 (±14,92)
Cor	Branco	110 (87,3%)	46,3 (±11,86)
	Negro	5 (4%)	45,4 (±12,44)
	Mestiço/mulato	10 (8%)	46,5 (±11,72)
	Asiático	1 (0,7%)	62,0 (--)
Estado Civil*	Casado/amasiado	80 (63,5%)	49,2 (±9,69)
	Solteiro/separado	42 (33,3%)	40,4 (±13,21)
	Viúvo	4 (3,2%)	54,5 (±12,12)
Escolaridade	Nenhuma	2 (1,6%)	64,5 (±2,12)
	Até 4 anos	30 (23,8%)	48,5 (±12,87)
	De 4-8 anos	46 (36,5%)	46,1 (±10,3)
	De 8-12 anos	36 (28,6%)	44,7 (±11,94)
	Acima de 12 anos	12 (9,5%)	44,8 (±13,29)
Situação de Emprego*	Ativo	46 (36,8%)	43,5 (±10,55)
	Inativo	11 (8,8%)	47,4 (±13,46)
	Do lar	14 (11,2%)	50,8 (±13,93)
	Estudante	2 (1,6%)	22,5 (±0,71)
	Aposentado	29 (23,2%)	50,6 (±12,08)
	Licenciado para tratamento	23 (18,4%)	46,0 (±8,7)
Renda	Até 1 SM	17 (14%)	46 (±13,54)
	De 1-5 SM	93 (76,2%)	47 (±11,11)
	De 5-10 SM	10 (8,2%)	41,5 (±15,16)
	Acima de 10 SM	2 (1,6%)	54 (±1,41)
Religião	Praticante	73 (59,3%)	47,2 (±12,67)
	Não praticante	43 (35%)	45,4 (±9,06)
	Sem religião	7 (5,7%)	46,8 (±16,71)

*Diferenças estatisticamente significantes para sexo, estado civil e situação de emprego ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ e $p = 0,004$ respectivamente).

Valores médios de idade foram maiores em pacientes com diagnóstico de cirrose (49,2 anos) e com doença hepática relacionada ao uso de álcool (49,6) quando comparados àqueles sem estes diagnósticos (43,6 e 44,2 anos

respectivamente) ($p=0,008$ e $p:0,01$) (tabela 3). Não houve diferença significativa entre idade e as demais variáveis analisadas.

Tabela 3 – Idade versus variáveis clínicas do estudo analisadas pelo teste ANOVA.

Variável		N (%)	Média (DP)
AUDIT	<8	104 (82,6%)	46,6 ($\pm 12,37$)
	≥ 8	22 (17,4%)	45,5 ($\pm 8,91$)
Child-Pugh	A	86 (68,2%)	45,5 (± 12)
	B	36 (28,6%)	48 ($\pm 11,08$)
	C	4 (3,2%)	53,7 ($\pm 13,15$)
GGTm60	<60U/L	51 (40,5%)	44,6 ($\pm 12,95$)
	>60U/L	75 (59,5%)	47,7 ($\pm 10,88$)
GGTMed60	<60U/L	33 (26,2%)	45,8 ($\pm 13,29$)
	>60U/L	93 (73,8%)	46,7 ($\pm 11,31$)
GGTm250	<250U/L	120 (95,2%)	46,5 ($\pm 11,79$)
	>250U/L	6 (4,8%)	45,2 ($\pm 13,33$)
GGTMed250	<250U/L	103 (81,7%)	46,2 ($\pm 12,17$)
	>250U/L	23 (18,3%)	47,4 ($\pm 10,23$)
Cirrose*	Não	62 (49,2%)	43,6 ($\pm 11,59$)
	Sim	64 (50,8%)	49,2 ($\pm 11,46$)
Hepatite	Não	85 (67,5%)	47,4 ($\pm 11,67$)
	Sim	41 (32,5%)	44,4 (± 12)
Alcoolismo crônico	Não	118 (93,6%)	46,5 ($\pm 12,17$)
	Sim	8 (6,4%)	46,1 ($\pm 4,26$)
Doença hepática relacionada ao álcool*	Não	74 (58,7%)	44,2 ($\pm 13,00$)
	Sim	52 (41,3%)	49,6 ($\pm 9,08$)

*Diferenças estatisticamente significantes para cirrose e doença hepática relacionada ao uso de álcool ($p=0,008$ e $p=0,01$ respectivamente).

4.3- AUDIT E GRAVIDADE DA HEPATOPATIA

Vinte e dois indivíduos (17,4%) pontuaram acima do ponto-de-corte (≥ 8) para o AUDIT (casos positivos para suspeição de problemas relacionados ao consumo de

álcool nos últimos 12 meses). Oitenta e seis pacientes foram classificados como Child-Pugh A (68,2%) e 40 como B ou C (31,8%) (tabela 4)

Tabela 4 – Distribuição percentual dos pacientes analisados segundo pontuação no AUDIT e a classificação de Child-Pugh.

Classificação Child-Pugh	A	86 (68,2%)
	B	36 (28,6%)
	C	4 (3,2%)
AUDIT	< 8	104 (82,6%)
	≥ 8	22 (17,4%)

4.4- VALORES DE GGT *VERSUS* VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram analisados 483 valores de GGT obtidos nos últimos 12 meses de todos os 126 pacientes (média 3,8 por paciente). O valor médio de GGT nestes foi de 232,8 U/L e mediana de 101 U/L. Para os 22 pacientes que obtiveram pontuação ≥8 no AUDIT, foram analisados 84 valores de GGT (média 3,8 por paciente), com média de 647,7 U/L e mediana de 160 U/L. Estes valores são mostrados na tabela 5.

Tabela 5 – Média (\pm desvio-padrão), mediana e percentis 25% e 75% para os valores de GGT de todos os pacientes da amostra e daqueles com AUDIT ≥8.

	Total pacientes	Pacientes com AUDIT ≥8
Média (\pm DP)	232,8 (\pm 544,2)	647,7 (\pm 1178)
Mediana (mínimo-máximo)	101 (4,4-5134)	160 (4,4-5134)
Percentil 25%	55,5	66,5
Percentil 75%	204,5	507

Analisando os valores de GGT através do teste não paramétrico de Mann-Whitney (two-way), houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos valores de GGT entre os grupos: total de pacientes versus pacientes com pontuação ≥8 no AUDIT ($p=0,0005$) (Figura 1). Não houve diferença entre a distribuição de

valores para os sexos masculino e feminino, com mediana de GGT de 104,5U/L e 95 U/L respectivamente ($p=0,20$).

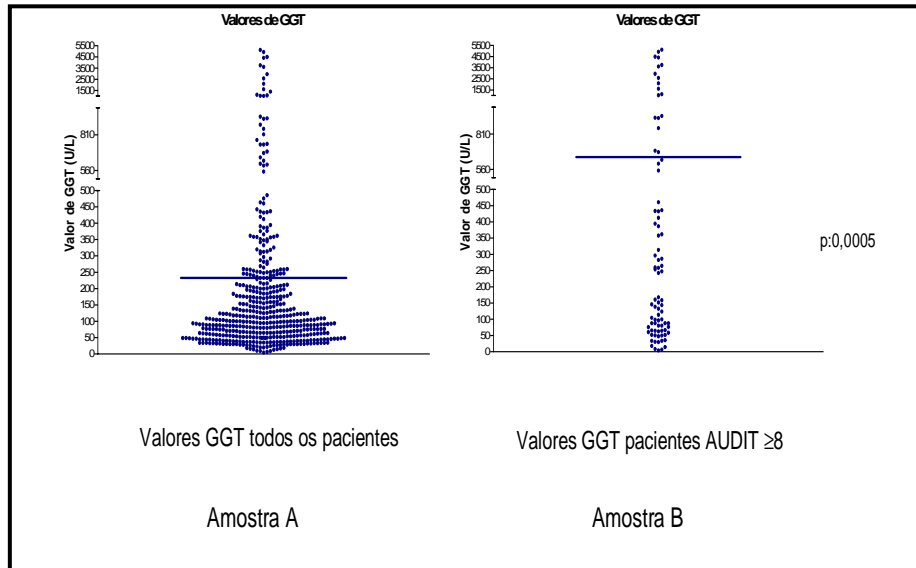


Figura 1 – Valores de GGT nos grupos total de pacientes (amostra A) versus pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT (amostra B) analisados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney (two-way). A linha horizontal corresponde à média dos valores de cada grupo analisado.

Foram realizadas ainda análises univariadas pelo teste de análise univariada ANOVA para a verificação de diferenças dos valores de GGT, mínimo, máximo e médio, comparativamente entre os grupos de pacientes que obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT, com padrão de consumo de álcool de risco, sexo, gravidade de hepatopatia moderada a alta (Child-Pugh B e C), presença de diagnósticos de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico. Significância estatística foi observada apenas para os valores de AUDIT e diagnóstico de alcoolismo crônico. Não houve associação quanto ao sexo, gravidade da hepatopatia e diagnóstico de cirrose e hepatite. Estes resultados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6 – Comparação entre os valores GGT mínimo, GGT máximo, GGT médio em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia classificada pelo escore de Child-Pugh e diagnóstico de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico.

		GGT min (média±DP)	GGT max (média±DP)	GGT médio (média±DP)
AUDIT	< 8 (104)	87,9 ± 86,3 (p=0,001)	208,4 ± 214,4 (p<0,0001)	138,7 ± 123 (p<0,0001)
	≥ 8 (22)	282,2 ± 530	773,7 ± 1351,7	526,9 ± 1006,8
Sexo	Masc (94)	130 ± 269,9 (p :0,518)	343,1 ± 706,7 (p:0,27)	227,6 ± 513,1 (p:0,371)
	Fem (32)	97,8 ± 133,7	201,4 ± 252,6	144,4 ± 173,6
Child-Pugh	A (86)	132,2 ± 290,4 (p=0,48)	347,4 ± 742,9 (p=0,291)	231,3 ± 542,3 (p=0,369)
	B/C (40)	99,6 ± 62,7	220,6 ± 199,8	153,2 ± 103,3
Cirrose	Não (62)	145,2 ± 327,4 (p=0,288)	374,2 ± 844,2 (p=0,237)	258,5 ± 622,7 (p=0,205)
	Sim (64)	99,1 ± 108,9	242,1 ± 278,5	156,1 ± 159,3
Hepatite	Não (85)	138,1 ± 291,2 (p=0,279)	351,7 ± 744,6 (p=0,251)	238,7 ± 544,6 (p=0,251)
	Sim (41)	88 ± 63,6	214,7 ± 213,4	139,7 ± 99,7
Alcoolismo crônico	Não (118)	89,4 ± 89,2 (p<0,0001)	219,1 ± 242,2 (p<0,0001)	142,9 ± 133,5 (p<0,0001)
	Sim (8)	600 ± 798,9	1605 ± 1987,5	1144,3 ± 1511,1

Quando analisados valores de GGT mínimo maiores ou menores que 60U/L (GGTm60) e GGT médio maiores ou menores que 60U/L (GGTMed60) em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia e diagnósticos de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico, diferença estatisticamente significativa foi observada apenas quando da associação GGTm60 e diagnóstico de alcoolismo crônico, conforme mostrado na tabela 7.

Tabela 7 - Comparação entre os valores GGT mínimo menor e maior que 60U/L (GGTm60) e GGT médio menor e maior que 60U/L (GGTMed60) em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia classificada pelo escore de Child-Pugh e diagnóstico de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado.

	GGTm60		p	GGTMed60		P
	<60U/L	>60U/L		<60U/L	>60U/L	
AUDIT ≥ 8	7/51 (13,7%)	15/75 (20%)	0,36	6/33 (18,2%)	16/93 (17,2%)	0,89
Sexo	14/51 (27,4%)	18/75 (24%)	0,66	9/33 (27,3%)	23/93 (24,7%)	0,77
Child-Pugh	15/51 (29,4%)	25/75 (33,3%)	0,64	7/33 (21,2%)	33/93 (35,5%)	0,13
Hepatite	18/51 (35,3%)	23/75 (30,7%)	0,58	10/33 (30,3%)	31/93 (33%)	0,75
Cirrose	25/51 (49%)	39/75 (52%)	0,74	17/33 (51,5%)	47/93 (50,5%)	0,92
Alcoolismo crônico	0/51 (0,0%)	8/75 (10,7%)	0,02*	0/33 (0,0%)	8/93 (8,6%)	0,10*

* Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos)

A avaliação através da análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para verificar o desempenho da variável GGT_{média} em relação aos valores de pontuação ≥ 8 no AUDIT. Para cada ponto de corte, a sensibilidade e a especificidade foram calculadas e o ponto de corte de 250U/L foi identificado como o mais adequado (Figura 2 e Tabela 8). Para este ponto de corte foram encontradas uma sensibilidade de 45,4 (95% IC 24,4-67,8) e especificidade de 89,4 (95% IC 81,9-94,6). A área sobre a curva ROC foi de 0,614 (p=0,09).

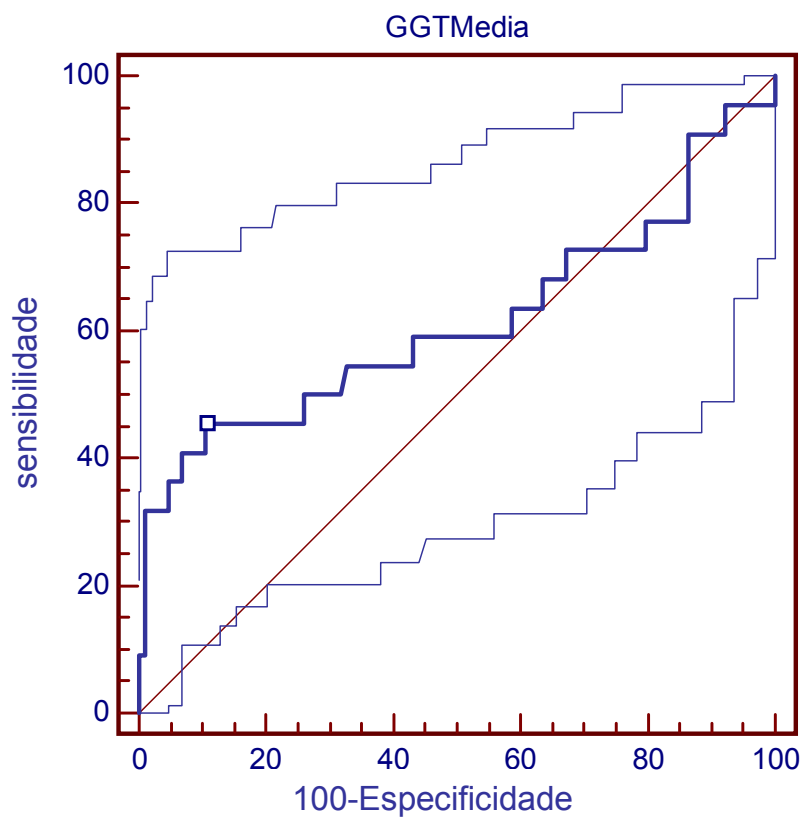


Figura 2- Curva Roc para resposta ao teste de GGT médio e AUDIT.

Tabela 8 – Curva ROC: valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo, razão de probabilidade e respectivos pontos de corte. (*) Corresponde ao ponto indicado como o mais adequado

Variável		GGTMédia						
Variável de Classificação		AUDITP						
Grupo positivo		AUDITP= 1				Tamanho da amostra = 22		
Grupo negativo		AUDITP= 0				Tamanho da amostra = 104		
Prevalência da doença (%)		17,5						
Área sob a curva ROC		0,614		Erro padrão		0,069		
95% intervalo de confiança		0,523 to 0,699						
Nível de significância P (Área=0.5)		0,0992						
Critério	Sensibilidade	95% IC	Especificidade	95% IC	RP+	RP-	VP+	VP-
>=10,7	100,00	84,4 - 100,0	0,00	0,0 - 3,5	1,00		17,5	
>10,7	95,45	77,1 - 99,2	0,00	0,0 - 3,5	0,95		16,8	0,0
>15	95,45	77,1 - 99,2	0,96	0,2 - 5,3	0,96	4,73	16,9	50,0
>19,33	95,45	77,1 - 99,2	1,92	0,3 - 6,8	0,97	2,36	17,1	66,7
>22,67	95,45	77,1 - 99,2	2,88	0,6 - 8,2	0,98	1,58	17,2	75,0
>26,5	95,45	77,1 - 99,2	3,85	1,1 - 9,6	0,99	1,18	17,4	80,0
>28,5	95,45	77,1 - 99,2	4,81	1,6 - 10,9	1,00	0,95	17,5	83,3
>31,25	95,45	77,1 - 99,2	5,77	2,2 - 12,1	1,01	0,79	17,6	85,7
>31,33	95,45	77,1 - 99,2	6,73	2,8 - 13,4	1,02	0,68	17,8	87,5
>31,48	95,45	77,1 - 99,2	7,69	3,4 - 14,6	1,03	0,59	17,9	88,9
>33	90,91	70,8 - 98,6	7,69	3,4 - 14,6	0,98	1,18	17,2	80,0
>35	90,91	70,8 - 98,6	8,65	4,0 - 15,8	1,00	1,05	17,4	81,8
>36,67	90,91	70,8 - 98,6	9,62	4,7 - 17,0	1,01	0,95	17,5	83,3
>36,8	90,91	70,8 - 98,6	10,58	5,4 - 18,1	1,02	0,86	17,7	84,6
>37	90,91	70,8 - 98,6	11,54	6,1 - 19,3	1,03	0,79	17,9	85,7
>37,2	90,91	70,8 - 98,6	12,50	6,8 - 20,4	1,04	0,73	18,0	86,7
>40,5	90,91	70,8 - 98,6	13,46	7,6 - 21,6	1,05	0,68	18,2	87,5
>41	86,36	65,1 - 96,9	13,46	7,6 - 21,6	1,00	1,01	17,4	82,4
>42	81,82	59,7 - 94,7	13,46	7,6 - 21,6	0,95	1,35	16,7	77,8
>43,75	77,27	54,6 - 92,1	13,46	7,6 - 21,6	0,89	1,69	15,9	73,7
>44	77,27	54,6 - 92,1	14,42	8,3 - 22,7	0,90	1,58	16,0	75,0
>45,33	77,27	54,6 - 92,1	15,38	9,1 - 23,8	0,91	1,48	16,2	76,2
>49,2	77,27	54,6 - 92,1	16,35	9,8 - 24,9	0,92	1,39	16,3	77,3
>50	77,27	54,6 - 92,1	17,31	10,6 - 26,0	0,93	1,31	16,5	78,3
>50,25	77,27	54,6 - 92,1	18,27	11,4 - 27,1	0,95	1,24	16,7	79,2
>50,5	77,27	54,6 - 92,1	19,23	12,2 - 28,1	0,96	1,18	16,8	80,0
>50,67	77,27	54,6 - 92,1	20,19	13,0 - 29,2	0,97	1,13	17,0	80,8
>50,8	72,73	49,8 - 89,2	20,19	13,0 - 29,2	0,91	1,35	16,2	77,8
>51,25	72,73	49,8 - 89,2	21,15	13,8 - 30,3	0,92	1,29	16,3	78,6
>52,25	72,73	49,8 - 89,2	22,12	14,6 - 31,3	0,93	1,23	16,5	79,3
>57,67	72,73	49,8 - 89,2	23,08	15,4 - 32,4	0,95	1,18	16,7	80,0
>58,8	72,73	49,8 - 89,2	24,04	16,2 - 33,4	0,96	1,13	16,8	80,6
>59,67	72,73	49,8 - 89,2	25,00	17,0 - 34,4	0,97	1,09	17,0	81,2
>59,75	72,73	49,8 - 89,2	25,96	17,9 - 35,5	0,98	1,05	17,2	81,8
>62,5	72,73	49,8 - 89,2	26,92	18,7 - 36,5	1,00	1,01	17,4	82,4
>63,8	72,73	49,8 - 89,2	27,88	19,5 - 37,5	1,01	0,98	17,6	82,9
>64,6	72,73	49,8 - 89,2	28,85	20,4 - 38,6	1,02	0,95	17,8	83,3
>64,67	72,73	49,8 - 89,2	29,81	21,2 - 39,6	1,04	0,91	18,0	83,8
>67,4	72,73	49,8 - 89,2	30,77	22,1 - 40,6	1,05	0,89	18,2	84,2
>69	72,73	49,8 - 89,2	31,73	23,0 - 41,6	1,07	0,86	18,4	84,6
>69,25	72,73	49,8 - 89,2	32,69	23,8 - 42,6	1,08	0,83	18,6	85,0
>71,2	68,18	45,1 - 86,1	32,69	23,8 - 42,6	1,01	0,97	17,6	82,9
>74,5	68,18	45,1 - 86,1	33,65	24,7 - 43,6	1,03	0,95	17,9	83,3
>75,33	68,18	45,1 - 86,1	34,62	25,6 - 44,6	1,04	0,92	18,1	83,7
>75,67	68,18	45,1 - 86,1	35,58	26,4 - 45,6	1,06	0,89	18,3	84,1
>77,33	68,18	45,1 - 86,1	36,54	27,3 - 46,6	1,07	0,87	18,5	84,4
>80,2	63,64	40,7 - 82,8	36,54	27,3 - 46,6	1,00	1,00	17,5	82,6
>81,5	63,64	40,7 - 82,8	37,50	28,2 - 47,5	1,02	0,97	17,7	83,0
>82,2	63,64	40,7 - 82,8	38,46	29,1 - 48,5	1,03	0,95	17,9	83,3
>89,75	63,64	40,7 - 82,8	39,42	30,0 - 49,5	1,05	0,92	18,2	83,7
>90,5	63,64	40,7 - 82,8	40,38	30,9 - 50,5	1,07	0,90	18,4	84,0
>90,8	63,64	40,7 - 82,8	41,35	31,8 - 51,4	1,08	0,88	18,7	84,3
>91,33	59,09	36,4 - 79,3	41,35	31,8 - 51,4	1,01	0,99	17,6	82,7
>92,67	59,09	36,4 - 79,3	42,31	32,7 - 52,4	1,02	0,97	17,8	83,0
>94	59,09	36,4 - 79,3	44,23	34,5 - 54,3	1,06	0,92	18,3	83,6
>96	59,09	36,4 - 79,3	45,19	35,4 - 55,3	1,08	0,91	18,6	83,9
>98,8	59,09	36,4 - 79,3	46,15	36,3 - 56,2	1,10	0,89	18,8	84,2
>100,3	59,09	36,4 - 79,3	47,12	37,2 - 57,1	1,12	0,87	19,1	84,5

>102,5	59,09	36,4 - 79,3	48,08	38,2 - 58,1	1,14	0,85	19,4	84,7
>102,6	59,09	36,4 - 79,3	49,04	39,1 - 59,0	1,16	0,83	19,7	85,0
>105,5	59,09	36,4 - 79,3	50,00	40,0 - 60,0	1,18	0,82	20,0	85,2
>108,5	59,09	36,4 - 79,3	50,96	41,0 - 60,9	1,20	0,80	20,3	85,5
>109	59,09	36,4 - 79,3	51,92	41,9 - 61,8	1,23	0,79	20,6	85,7
>111,5	59,09	36,4 - 79,3	52,88	42,9 - 62,8	1,25	0,77	21,0	85,9
>112,2	59,09	36,4 - 79,3	53,85	43,8 - 63,7	1,28	0,76	21,3	86,2
>113,3	59,09	36,4 - 79,3	54,81	44,7 - 64,6	1,31	0,75	21,7	86,4
>114,4	59,09	36,4 - 79,3	55,77	45,7 - 65,5	1,34	0,73	22,0	86,6
>115,2	59,09	36,4 - 79,3	56,73	46,7 - 66,4	1,37	0,72	22,4	86,8
>120,2	54,55	32,2 - 75,6	56,73	46,7 - 66,4	1,26	0,80	21,1	85,5
>120,6	54,55	32,2 - 75,6	57,69	47,6 - 67,3	1,29	0,79	21,4	85,7
>125,2	54,55	32,2 - 75,6	58,65	48,6 - 68,2	1,32	0,77	21,8	85,9
>132,8	54,55	32,2 - 75,6	59,62	49,5 - 69,1	1,35	0,76	22,2	86,1
>136,5	54,55	32,2 - 75,6	60,58	50,5 - 70,0	1,38	0,75	22,6	86,3
>137,3	54,55	32,2 - 75,6	61,54	51,5 - 70,9	1,42	0,74	23,1	86,5
>142,4	54,55	32,2 - 75,6	62,50	52,5 - 71,8	1,45	0,73	23,5	86,7
>143,6	54,55	32,2 - 75,6	63,46	53,4 - 72,7	1,49	0,72	24,0	86,8
>148	54,55	32,2 - 75,6	64,42	54,4 - 73,6	1,53	0,71	24,5	87,0
>148,8	54,55	32,2 - 75,6	65,38	55,4 - 74,4	1,58	0,70	25,0	87,2
>152,6	54,55	32,2 - 75,6	66,35	56,4 - 75,3	1,62	0,69	25,5	87,3
>154	54,55	32,2 - 75,6	67,31	57,4 - 76,2	1,67	0,68	26,1	87,5
>156,7	50,00	28,2 - 71,8	68,27	58,4 - 77,0	1,58	0,73	25,0	86,6
>156,8	50,00	28,2 - 71,8	69,23	59,4 - 77,9	1,62	0,72	25,6	86,7
>160,2	50,00	28,2 - 71,8	70,19	60,4 - 78,8	1,68	0,71	26,2	86,9
>162	50,00	28,2 - 71,8	71,15	61,4 - 79,6	1,73	0,70	26,8	87,1
>172,6	50,00	28,2 - 71,8	72,12	62,5 - 80,5	1,79	0,69	27,5	87,2
>173,2	50,00	28,2 - 71,8	73,08	63,5 - 81,3	1,86	0,68	28,2	87,4
>175	50,00	28,2 - 71,8	74,04	64,5 - 82,1	1,93	0,68	28,9	87,5
>178,6	45,45	24,4 - 67,8	74,04	64,5 - 82,1	1,75	0,74	27,0	86,5
>183,5	45,45	24,4 - 67,8	75,00	65,6 - 83,0	1,82	0,73	27,8	86,7
>185,3	45,45	24,4 - 67,8	75,96	66,6 - 83,8	1,89	0,72	28,6	86,8
>186,3	45,45	24,4 - 67,8	76,92	67,6 - 84,6	1,97	0,71	29,4	87,0
>199	45,45	24,4 - 67,8	77,88	68,7 - 85,4	2,06	0,70	30,3	87,1
>200	45,45	24,4 - 67,8	78,85	69,7 - 86,2	2,15	0,69	31,3	87,2
>201,5	45,45	24,4 - 67,8	79,81	70,8 - 87,0	2,25	0,68	32,3	87,4
>202,2	45,45	24,4 - 67,8	80,77	71,9 - 87,8	2,36	0,68	33,3	87,5
>223,8	45,45	24,4 - 67,8	81,73	72,9 - 88,6	2,49	0,67	34,5	87,6
>227	45,45	24,4 - 67,8	82,69	74,0 - 89,4	2,63	0,66	35,7	87,8
>235	45,45	24,4 - 67,8	83,65	75,1 - 90,2	2,78	0,65	37,0	87,9
>242,2	45,45	24,4 - 67,8	84,62	76,2 - 90,9	2,95	0,64	38,5	88,0
>242,6	45,45	24,4 - 67,8	85,58	77,3 - 91,7	3,15	0,64	40,0	88,1
>244,6	45,45	24,4 - 67,8	86,54	78,4 - 92,4	3,38	0,63	41,7	88,2
>246,2	45,45	24,4 - 67,8	87,50	79,6 - 93,2	3,64	0,62	43,5	88,3
>250,3	45,45	24,4 - 67,8	88,46	80,7 - 93,9	3,94	0,62	45,5	88,5
>252,6*	45,45	24,4 - 67,8	89,42	81,9 - 94,6	4,30	0,61	47,6	88,6
>256,5	40,91	20,7 - 63,6	89,42	81,9 - 94,6	3,87	0,66	45,0	87,7
>275,6	40,91	20,7 - 63,6	90,38	83,0 - 95,3	4,25	0,65	47,4	87,9
>276,4	40,91	20,7 - 63,6	91,35	84,2 - 96,0	4,73	0,65	50,0	88,0
>291,6	40,91	20,7 - 63,6	92,31	85,4 - 96,6	5,32	0,64	52,9	88,1
>291,6	40,91	20,7 - 63,6	93,27	86,6 - 97,2	6,08	0,63	56,3	88,2
>297,5	36,36	17,2 - 59,3	93,27	86,6 - 97,2	5,40	0,68	53,3	87,4
>300,6	36,36	17,2 - 59,3	94,23	87,9 - 97,8	6,30	0,68	57,1	87,5
>305	36,36	17,2 - 59,3	95,19	89,1 - 98,4	7,56	0,67	61,5	87,6
>309,5	31,82	13,9 - 54,9	95,19	89,1 - 98,4	6,62	0,72	58,3	86,8
>341	31,82	13,9 - 54,9	96,15	90,4 - 98,9	8,27	0,71	63,6	87,0
>364	31,82	13,9 - 54,9	97,12	91,8 - 99,4	11,03	0,70	70,0	87,1
>373,6	31,82	13,9 - 54,9	98,08	93,2 - 99,7	16,55	0,70	77,8	87,2
>418,8	31,82	13,9 - 54,9	99,04	94,7 - 99,8	33,09	0,69	87,5	87,3
>434,5	27,27	10,8 - 50,2	99,04	94,7 - 99,8	28,36	0,73	85,7	86,6
>481,2	22,73	7,9 - 45,4	99,04	94,7 - 99,8	23,64	0,78	83,3	85,8
>482,2	18,18	5,3 - 40,3	99,04	94,7 - 99,8	18,91	0,83	80,0	85,1
>626,6	13,64	3,1 - 34,9	99,04	94,7 - 99,8	14,18	0,87	75,0	84,4
>657,6	9,09	1,4 - 29,2	99,04	94,7 - 99,8	9,45	0,92	66,7	83,7
>989,8	9,09	1,4 - 29,2	100,00	96,5 - 100		0,91	100,0	83,9
>3272,	4,55	0,8 - 22,9	100,00	96,5 - 100		0,95	100,0	83,2
>3854	0,00	0,0 - 15,6	100,00	96,5 - 100		1,00		82,5

IC – intervalo de confiança, RP – razão de probabilidade, VP- valor preditivo

Quando analisados os valores de GGT mínimo maiores ou menores que 250U/L (GGTm250) e GGT médio maiores ou menores que 250U/L (GGTMed250) em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia e diagnósticos de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico, foi observada uma diferença estatisticamente significativa para associação GGTm250 e GGTMed250 e pontuação ≥ 8 no AUDIT e alcoolismo crônico, conforme mostrado na tabela 9.

Tabela 9- Comparação entre os valores GGT mínimo menor e maior que 250U/L (GGTm250) e GGT médio menor e maior que 250U/L (GGTMed250) em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia classificada pelo escore de Child-Pugh e diagnóstico de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado.

	GGTm250		p	GGTMed250		P
	<250U/L	>250U/L		<250U/L	>250U/L	
AUDIT ≥ 8	17/120 (14,2%)	5/6 (83,3%)	0,0005*	12/103 (11,6%)	10/23 (43,5%)	<0,0001
Sexo Masc	89/120 (74,2%)	5/6 (83,3%)	1,00*	75/103 (72,8%)	19/23 (82,6%)	0,43*
Fem	31/120 (25,8%)	1/6 (16,7)		28/103 (27,2%)	4/23 (17,4%)	
Child-Pugh	40/120 (33,3%)	0/6 (0%)	0,17*	33/103 (32%)	7/23 (30,4%)	0,88
Hepatite	40/120 (33,3%)	1/6 (16,7%)	0,66*	35/103 (33,4%)	6/23 (26,1%)	0,46
Cirrose	62/120 (51,7%)	2/6 (33,3%)	0,43*	54/103 (52,4%)	10/23 (43,5%)	0,43
Alcoolismo crônico	4/120 (3,3%)	4/6 (66,7%)	<0,0001*	3/103 (2,9%)	5/23 (21,7%)	0,005*

* Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos).

A análise de correlação de Pearson indicou uma alta correlação positiva e estatisticamente significativa, entre os valores médio, máximo e mínimo da GGT e a pontuação total no AUDIT. Com a finalidade de excluir alguma associação fortuita foram também verificadas as correlações com variáveis com potencial de confusão (“confoundings”), tais como, o padrão de ingestão alcoólica (avaliado pela questão número dois do AUDIT) e a idade do paciente. Para o padrão de ingestão foi verificada uma correlação positiva com a pontuação total no AUDIT, conforme esperado, sendo inexistente a correlação com a idade do paciente (Tabela 10).

Tabela 10 – Análise da correlação de Pearson entre os valores médio (GGTMed), máximo (GGTMax) e mínimo (GGTMIN) da GGT e a pontuação total no AUDIT. Foram utilizadas como variáveis com potencial de confusão (“confoundings”), tais como, o padrão de ingestão alcoólica, avaliado pela questão número dois do AUDIT (AUDIT 2) e a idade do paciente.

	AUDIT TOTAL	GGTMedia	GGTmax	GGTmin	AUDIT 2
GGTMédia	0,285 p=0,001				
GGTMax	0,317 p<0,0001	0,986 p<0,0001			
GGTMin	0,254 p=0,004	0,982 p<0,0001	0,950 p<0,0001		
AUDIT 2	0,817 p<0,0001	0,110 p=0,22	0,135 p=0,131	0,091 p=0,311	
Idade	-0,058 p=0,516	0,023 p=0,799	0,022 p=0,811	0,018 p=0,839	-0,080 p=0,372

Como todos os pacientes com AUDIT ≥ 8 foram do sexo masculino e para excluir o viés do gênero, analisamos também os valores de GGT média, mínima e máxima considerando apenas os pacientes do sexo masculino e diferenças estatisticamente significantes foram observadas para todos os grupos com valores de $p=0,001$, $p=0,002$ e $p=0,001$, respectivamente. Estes dados são mostrados na tabela 11.

Tabela 11 – Pontuação do AUDIT em relação aos valores de GGT mínima (GGT min), máxima (GGT max) e média (GGT med) em pacientes do sexo masculino.

	GGT min (média±DP)	GGT max (média±DP)	GGT médio (média±DP)
AUDIT < 8 (72)	83,5 ± 54,3 (p=0,002)	211,5 ± 197 (p=0,001)	136,2 ± 93,6 (p=0,001)
≥ 8 (22)	282,2 ± 530	773,7 ± 1351,7	526,9 ± 1006,8

4.5- AUDIT VERSUS VARIÁVEIS DO ESTUDO

Pontuação total no AUDIT foi analisada em relação às variáveis: sexo, gravidade da hepatopatia, presença de cirrose, hepatite, alcoolismo crônico e doença hepática associada ao uso do álcool. A pontuação total foi significativamente maior nos pacientes do sexo masculino ($p=0,001$), com diagnóstico de alcoolismo crônico ($p=0,001$) e doença hepática associada ao álcool ($p<0,0001$), quando analisados pelo teste de análise univariada ANOVA, conforme mostrado na tabela 12.

Tabela 12 – Pontuação total (média e desvio padrão) no AUDIT em relação ao sexo, gravidade da hepatopatia, diagnósticos de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico e doença hepática associada ao álcool (DHAA).

		Escore total (média ± DP)
Sexo*	Masc (94)	5,67 ± 7,88
	Fem (32)	1,03 ± 1,78
Child-Pugh	A (86)	4,03 ± 6,70
	B/C (40)	5,47 ± 8,04
Hepatite	Não (85)	4,98 ± 7,63
	Sim (41)	3,46 ± 5,99
Cirrose	Não (62)	4,37 ± 6,33
	Sim (64)	4,61 ± 7,92
Alcoolismo crônico*	Não (118)	3,95 ± 6,49
	Sim (8)	12,5 ± 11,44
DHAA*	Não (74)	2,03 ± 3,33
	Sim (52)	8,00 ± 9,39

*Diferenças estatisticamente significantes para sexo, alcoolismo crônico e doença hepática relacionada ao uso de álcool ($p=0,001$, $p=0,001$ e $p<0,0001$ respectivamente).

Quando analisada pontuação por questão no teste AUDIT em relação à variável sexo, foi observada significância estatística nas questões 2, 3, 4, 9 e 10 ($p\leq 0,05$). Para as demais foi observada uma tendência à significância ($p<0,10$), conforme mostrado na tabela 13.

Tabela 13 – Pontuação média (\pm desvio-padrão) por questão no teste AUDIT nos seus diferentes conteúdos em relação à variável sexo.

Questões	Sexo (média ± DP)		p	
	Masc (94)	Fem (32)		
Domínio 1*	1- Freqüência do uso	0,82 ± 1,34	0,37 ± 0,75	0,078
	2- Quantidade em um dia típico	0,52 ± 1,02	0,12 ± 0,33	0,034
	3- Freqüência de beber pesado	0,56 ± 1,16	0,12 ± 0,42	0,039
Domínio 2**	4- Dificuldades de controlar o uso	0,35 ± 1,01	0,00 ± 0,00	0,05
	5- Aumento da importância da bebida	0,23 ± 0,78	0,00 ± 0,00	0,094
	6- Beber pela manhã	0,26 ± 0,84	0,00 ± 0,00	0,078
Domínio 3**	7- Sentimento de culpa após uso	0,32 ± 0,94	0,03 ± 0,17	0,089
	8- Esquecimentos após o uso	0,26 ± 0,84	0,00 ± 0,00	0,089
	9- Lesões causadas pelo uso	0,62 ± 1,09	0,19 ± 0,59	0,037
	10- Preocupação de terceiros	1,72 ± 1,45	0,19 ± 0,59	<0,001

* Uso de risco

** Sintomas de dependência

*** Uso nocivo

Foi observada associação positiva entre valores de AUDIT ≥ 8 com pacientes do sexo masculino e com diagnóstico de alcoolismo crônico e uma associação negativa com diagnóstico de hepatite, conforme mostrado na tabela 14.

Tabela 14 – Pontuação no AUDIT em relação a sexo, gravidade da hepatopatia, hepatite, cirrose e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado.

	AUDIT		p
	< 8	≥ 8	
Sexo	32/104 (30,7%)	0/22 (0,0%)	0,003*
Child-Pugh	32/104 (30,7%)	8/22 (36,4%)	0,61
Hepatite	38/104 (36,5%)	3/22 (13,6%)	0,037*
Cirrose	53/104 (51%)	11/22 (50%)	0,93
Alcoolismo crônico	3/104 (2,9%)	5/22 (22,7%)	0,004*

* Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos).

Diagnóstico de hepatite esteve estatisticamente associado com o sexo feminino ($p=0,04$), enquanto os diagnósticos de cirrose e alcoolismo foram mais comuns no sexo masculino, porém sem significância estatística ($p=0,08$ e $p=0,20$ respectivamente) (tabela 15).

Tabela 15- Variável sexo em comparação com gravidade da hepatopatia, diagnóstico de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado.

	Sexo		p
	Masc	Fem	
Child-Pugh	32/94 (34%)	8/32 (25%)	0,34
Hepatite	26/94 (27,7%)	15/32 (46,9%)	0,04
Cirrose	52/94 (55,3%)	12/32 (37,5%)	0,08
Alcoolismo crônico	8/94 (8,5%)	0/32 (0,0%)	0,20*

* Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos).

Foi analisada a relação entre pontuação maior ou igual a 8 no AUDIT e as variáveis sócio-demográficas: cor (branca versus não branca), escolaridade (até 8 anos versus acima de 8 anos), estado civil (casado/amasiado versus outros),

situação de emprego (inativo versus outros), renda familiar (até 1 salário mínimo versus mais de um salário mínimo) e religião (praticante versus não praticante), utilizando-se o teste qui-quadrado. Conforme mostrado na tabela 16, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre pontuação ≥ 8 no AUDIT e as variáveis analisadas.

Tabela 16 – Valores de significância das variáveis: cor, escolaridade, estado civil, situação de emprego, renda familiar e religião em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT utilizando o teste de chi-quadrado.

Variável		AUDIT ≥ 8	p
Cor	Branca (n:110)	20 (18,2%)	0,73*
	Não Branca (n:16)	2 (12,7%)	
Escolaridade	≤ 8 anos (n:78)	13 (16,6%)	0,76
	> 8 anos (n:48)	9 (18,7%)	
Estado civil	Casado/amasiado (n:80)	13 (16,2%)	0,64
	Outros (n:46)	9 (19,6%)	
Situação de emprego	Inativo (n:11)	2 (18,2%)	1,00*
	Outros (n:114)	20 (17,5%)	
Renda	≤ 1 SM (n:17)	1 (5,8%)	0,30*
	>1 SM (n:105)	21 (20%)	
Religião	Praticante (n:73)	11 (15%)	0,32
	Não Praticante (n:50)	11 (22 %)	

* Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos).

4.6- DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA AO USO DE ÁLCOOL VERSUS VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foi analisada a relação entre doença hepática associada ao uso de álcool versus pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, GGTm60, GGTMed60, GGTm250, GGTMed250, gravidade da hepatopatia, presença de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico, utilizando-se o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram considerados como hepatopatias associadas ao uso de álcool os seguintes diagnósticos obtidos de acordo com dados do prontuário médico: cirrose hepática por álcool, hepatite por

álcool, esteatose hepática por álcool, esteato-hepatite por álcool ou hepatopatia por álcool. Conforme mostrado na tabela 17, exceto para gravidade da hepatopatia (classificação de Child-Pugh), GGTm250 e GGTMed250, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre doença hepática associada ao uso de álcool e as variáveis analisadas. Para a variável hepatite esta associação foi inversamente proporcional. A incidência de diagnóstico de hepatopatia relacionada ao uso de álcool foi significativamente maior nos indivíduos do sexo masculino ($p < 0,0001$). Importante salientar que dos 22 pacientes que obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT, 17 (77,3%) tiveram diagnóstico de doença associada ao álcool. Dos 104 com pontuação < 8 , 35 (33,6%) apresentaram diagnóstico de doença associada ao álcool. Esta diferença foi altamente significativa ($p < 0,0001$). Se considerarmos pacientes com problemas graves relacionados ao uso de álcool segundo a pontuação no AUDIT (≥ 16), dos 10 pacientes que preenchem este critério, 9 (90%) apresentaram diagnóstico de alguma hepatopatia alcoólica.

Tabela 17 – Variável doença hepática associada ao uso de álcool em relação a pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, GGTm60, GGTMed60, GGTm250, GGTMed250, gravidade da hepatopatia, diagnósticos de hepatite, cirrose e alcoolismo crônico utilizando o teste de chi-quadrado.

	Doença hepática associada ao álcool		
	Sim	Não	p
AUDIT ≥ 8	17/52 (32,7%)	5/74 (6,8%)	$< 0,0001$
Sexo Masc	50/52 (96,2%)	44/74 (59,5%)	$< 0,0001$
Fem	2/52 (3,8%)	30/74 (40,5%)	
GGTm60	37/52 (71,2%)	38/74 (51,4%)	0,02
GGTMed60	44/52 (84,6%)	49/74 (66,2%)	0,02
GGTm250	5/52 (9,6%)	1/74 (1,35%)	0,08*
GGTMed250	13/52 (25%)	10/74 (13,5%)	0,1
Child-Pugh	21/52 (40,4%)	19/74 (25,7%)	0,08
Hepatite	10/52 (19,2%)	31/74 (41,9%)	0,008
Cirrose	35/52 (67,3%)	29/74 (39,2%)	0,002
Alcoolismo crônico	8/52 (15,4%)	0/74 (0%)	0,0005*

* Utilizado teste exato de Fisher (grupo com menos de 5 indivíduos).

Utilizando o teste de análise univariada ANOVA, foi analisada também a relação entre doença hepática associada ou não ao uso de álcool versus idade, com médias de idade de 49,6 anos ($\pm 9,08$) e 44,2 anos ($\pm 13,00$) respectivamente ($p=0,01$). Quando analisamos GGT média os valores foram de 307,2U/L ($\pm 676,1$) e 135,7 ($\pm 136,9$) para os pacientes com doença hepática associada ao uso de álcool e não associada respectivamente ($p=0,03$). Dos pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT, 17/22 (77%) apresentaram concomitantemente diagnóstico de doença hepática relacionada ao uso de álcool.

5- DISCUSSÃO

Estudos têm sugerido a utilização combinada de marcadores biológicos e instrumentos de rastreamento como forma de detectar e intervir precocemente em problemas relacionados ao uso de álcool (SHARPE, 2001; MONTALTO; BEAN, 2003; HERMANSSON et al., 2003; HOCK et al., 2005; DOLMAN; HAWKES, 2005). Neste estudo foi avaliado o emprego da GGT como marcador bioquímico para consumo de álcool em hepatopatas utilizando de forma combinada o instrumento de rastreamento AUDIT.

5.1- DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Segundo dados do Censo Demográfico de 2000, as mulheres correspondem a 52,4% dos habitantes maiores de 10 anos na cidade de Ribeirão Preto (IBGE, 2000), o que difere da amostra estudada, onde apenas 25,4% dos pacientes entrevistados foram do sexo feminino. Uma provável explicação para esta diferença é de que haveria uma incidência menor de hepatopatas, especialmente associadas ao álcool, em pacientes do sexo feminino acompanhados nos ambulatórios de Gastroenterologia e Hepatites, do HCFMRP-USP.

Dados deste mesmo censo, mostram que na região administrativa de Ribeirão Preto a cor branca é predominante, correspondendo a 73,9% da população, contra 25,3% de negros e pardos (IBGE, 2000). Esta incidência é um pouco diferente da observada neste estudo, onde 87,3% dos pacientes entrevistados eram de cor branca.

Em relação à escolaridade, dos habitantes maiores de 10 anos da cidade de Ribeirão Preto, o maior percentual encontra-se na faixa de 4 a 8 anos de estudo (33,2%) (IBGE, 2000). Este dado é semelhante ao da população pesquisada, onde 36,5% declararam escolaridade de 4 a 8 anos.

A grande maioria dos pacientes analisados neste estudo apresentou renda de até 5 salários mínimos (90,2%). Este percentual é maior que aquele encontrado para a população economicamente ativa da cidade de Ribeirão Preto, que é de 66,6% (IBGE, 2000). Esta diferença provavelmente está relacionada à população alvo de atendimento dos Ambulatórios de Gastroenterologia e Hepatites do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, formada exclusivamente por pacientes usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Estudo realizado em 2302 indivíduos da população geral de Salvador (BA), encontrou que consumo excessivo de álcool esteve associado a gênero (masculino), estado civil (solteiro), nível de instrução (universitário) e classe social (níveis mais altos), não sendo encontradas diferenças em relação à idade e grupo étnico (ALMEIDA-FILHO et al., 2004). Religião tem sido descrita como fator protetor para uso de álcool (KERR-CORRÊA et al., 2006). No nosso estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre uso excessivo de álcool, quando analisado através de pontuação ≥ 8 no AUDIT, e as variáveis sócio-demográficas analisadas exceto gênero. Estas diferenças podem estar relacionadas ao fato da população desta amostra ser constituída apenas de indivíduos hepatopatas e principalmente ao número relativamente pequeno de pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT.

5.2- AUDIT

O questionário AUDIT tem sido utilizado principalmente como rastreamento do uso de álcool na população geral, em serviços de atenção primária (HERMANSSON et al., 2003; HOCK et al., 2005), internações em hospital geral (HEARNE et al., 2002; FIGLIE et al., 2000; DOLMAN; HAWKES, 2005) ou em serviços de emergência (TIJPTO et al., 2006; NEUMANN et al., 2004; THOM et al., 1999). Positividade do teste tem sido descrita entre 3-39% dos pacientes, sendo em geral maior naqueles atendidos em serviços de emergência.

No nosso estudo dos 126 pacientes da amostra analisada, 22 (17,4%) obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT indicando uso de risco ou nocivo nos últimos doze meses. Este percentual eleva-se a 32,7% nos pacientes com diagnóstico de hepatopatia associada ao uso do álcool. Trata-se de um percentual significativo considerando que são pacientes em seguimento hospitalar orientados a não fazer uso de álcool devido hepatopatia. Todos os pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT foram do sexo masculino e 77,3% deles tiveram diagnóstico de doença hepática associada ao uso de álcool ($p < 0,0001$). Pontuação total ≥ 8 no AUDIT também estiveram associadas significativamente ao diagnóstico de alcoolismo crônico ($p = 0,001$ e $0,004$ respectivamente). No único estudo encontrado utilizando o AUDIT em pacientes hepatopatas, HOCK et al. (2005) encontraram escores positivos na

maioria dos pacientes com cirrose alcoólica e alcoolismo crônico. Nas hepatopatias não relacionadas ao uso de álcool esta positividade foi muito pouco freqüente. Estes dados foram coincidentes aos nossos.

Em nosso estudo o diagnóstico de hepatite foi associado com pontuação <8 no AUDIT ($p=0,037$). Uma provável explicação para este fato se deve a prevalência deste diagnóstico no grupo de mulheres que apresentou pontuação abaixo do ponto de corte. A análise das questões de 1 a 10 do AUDIT em relação à variável sexo, mostrou que pacientes do sexo masculino obtiveram pontuações médias maiores que sexo feminino em todas as questões, sendo que foi alcançada significância estatística nas questões 2, 3, 4, 9 e 10 e tendência à significância nas demais. Estes dados quando analisados em relação aos domínios e conteúdos das questões do AUDIT, sugerem que na população estudada, os homens que obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT apresentam um padrão de consumo de álcool de risco e nocivo, com propensão à dependência alcoólica e com presença de danos já causados no passado. As mulheres no entanto, apresentam um padrão de consumo de álcool de baixo risco. Dados semelhantes foram encontrados em estudo conduzido em um hospital geral da cidade de São Paulo analisando 275 pacientes adultos. Da amostra analisada, 12,4% dos pacientes obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT, sendo 22% dos homens e apenas 3% das mulheres (FIGLIE et al., 2000). Porcentagem de escores positivos de AUDIT em mulheres tem se mostrado menor que em homens em outros estudos não envolvendo hepatopatas (NEUMANN et al., 2004; THOM et al., 1999). Tem sido sugerido que os questionários de rastreamento do uso de álcool podem ter desempenhos diferentes em homens e mulheres por várias razões. Maior estigma associado ao uso excessivo de álcool entre mulheres poderia levá-las a informar menos freqüentemente que homens tanto o consumo quanto problemas relacionados ao uso de álcool. Além disso, mulheres são menos propensas que homens a sofrerem conseqüências sociais como dificuldades econômicas, legais e no trabalho, informações estas, que podem ser “perdidas” por questionários de rastreamento que abordam tais experiências. Finalmente mulheres sofrem as conseqüências adversas do uso de álcool em níveis de consumo inferiores aos dos homens e portanto, as questões sobre consumo de álcool que identificam homens com abuso e dependência podem apresentar uma menor sensibilidade nas mulheres. Por estas razões tem sido sugerida a utilização de pontos de corte menores para mulheres que para homens (BRADLEY et al., 1998).

Do ponto de vista epidemiológico, na maioria das sociedades onde homens e mulheres fazem uso de álcool, os homens bebem mais e tem maior número de problemas relacionados ao uso de álcool que as mulheres. Estudos em países africanos, latinos e em sociedades norte-americanas mostram uma maior prevalência de uso pesado de álcool e de problemas relacionados ao uso de álcool entre homens (WILSNACK et. al., 2000; KERR-CORRÊA et. al., 2006). Os papéis sociais atribuídos a homens e mulheres influenciam de maneira significativa as diferenças relacionadas ao consumo de álcool e suas conseqüências. Os homens fazem uso de maior quantidade de álcool para demonstrar sua masculinidade ou sociabilidade. As mulheres por sua vez, têm necessidade de serem mais vigilantes com seus hábitos de beber a fim de não violar as normas sociais. Além disso, os efeitos produzidos pelo uso de álcool tornam as mulheres mais vulneráveis ao abuso sexual (WILSNACK et. al., 2000; KERR-CORRÊA et al., 2006). O consumo elevado de álcool tem sido observado em mulheres de nível educacional elevado, independentes e que trabalham fora de casa. Fatores como casamento, emprego e filhos influenciam na redução do uso de álcool e por outro lado, divórcio, desemprego e ausência de filhos contribuem para um consumo aumentado de álcool entre as mulheres (WILSNACK et. al., 2000; KERR-CORRÊA et al., 2006). Quanto ao aspecto biológico, existem diferenças entre homens e mulheres em relação ao metabolismo e concentração de álcool no sangue. O estágio inicial do metabolismo do álcool nas mulheres é mais lento, causando uma absorção de álcool elevada no sangue. As mulheres têm uma quantidade menor de água corporal o que contribui para uma maior concentração de álcool no sangue, sendo assim, as mulheres precisam ingerir quantidades menores de álcool que os homens para obter o mesmo efeito do álcool (KERR-CORRÊA et al., 2006). Com relação às co-morbidades psiquiátricas associadas ao uso de álcool, de maneira geral para mulheres são depressão e ansiedade e para homens são personalidade anti-social e dependência de outras drogas. Tem sido sugerido que mulheres com distúrbios alimentares como bulimia e anorexia apresentam uma elevada correlação com abuso de álcool (KERR-CORRÊA et al., 2006). A fim de evitar o viés do gênero, dado que somente pacientes do sexo masculino obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT, foram realizadas análises dos valores de GGT mínimo, médio e máximo e pontuação ≥ 8 no AUDIT utilizando apenas pacientes do sexo masculino. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em todos os grupos: $p=0,002$, $p=0,001$ e $p=0,001$

respectivamente. Estes resultados reforçam a associação encontrada entre elevação dos valores de GGT em pacientes hepatopatas que fazem uso de álcool e obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT.

5.3- DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA AO USO DE ÁLCOOL

Quando analisados os diagnósticos de doenças hepáticas associadas ao uso de álcool em relação às variáveis: pontuação ≥ 8 no AUDIT, sexo, gravidade da hepatopatia, presença de cirrose, hepatite, alcoolismo crônico, GGTm60, GGTMed60, GGTm250 e GGTMed250, diferenças estatisticamente significantes foram observadas em todas as variáveis exceto GGTm250, GGTMed250 e gravidade da hepatopatia. Para a variável hepatite houve associação significativa com a variável pontuação < 8 no AUDIT. Pontuações significativamente maiores no AUDIT, de forma semelhante ao encontrado neste trabalho, têm sido descritas em pacientes com cirrose hepática alcoólica e alcoolismo crônico quando comparados com bebedores sociais, portadores de hepatite e cirrose não alcoólica (HOCK et al., 2005). Para as demais variáveis não foram encontrados dados disponíveis na literatura para comparação com os nossos resultados.

5.4- GAMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE (GGT)

Na literatura muitos estudos têm avaliado a utilização de marcadores biológicos do consumo excessivo de álcool. De maneira geral, os estudos apresentam delineamentos variados e comparam o desempenho de marcadores biológicos convencionais e mais recentes como por exemplo a CDT. (MUNDLE et al., 1999a; GÓMEZ et al., 2001; FIGLIE et al., 2002; CONIGRAVE et al., 2002). No entanto, poucos estudos têm avaliado a utilização da GGT em pacientes com doenças hepáticas (MEREGALLI et al., 1995; RUBLO et al., 1997; HIETALA et al., 2006; ANTTILA et al., 2003; HOCK et al., 2005).

Neste estudo o uso combinado da GGT e AUDIT em uma amostra de pacientes hepatopatas, apresentou resultados que parecem indicar uma forte associação entre os valores de GGT em pacientes hepatopatas que fazem uso de álcool e que foram identificados positivamente pelo AUDIT. Nestes pacientes os valores médios de GGT foram até três vezes maiores que nos pacientes que não

obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT. Esta associação é ainda mais evidenciada pelos resultados da análise de correlação de Pearson que indicam uma elevação simultânea dos valores de GGT diante do crescimento da pontuação no AUDIT (indicadores de maior risco ou gravidade do uso de álcool, nos últimos doze meses).

Em relação à gravidade da hepatopatia da amostra analisada, 86 pacientes eram CHILD A (68,2%) e 40 eram B ou C (31,8%). As análises univariadas feitas para detectar diferenças dos valores de GGT em relação à gravidade da hepatopatia, não mostraram diferenças estatisticamente significantes. Isto parece indicar que, em pacientes hepatopatas, apesar de manifestarem valores elevados de GGT, as diferenças não estão relacionadas à gravidade da hepatopatia. Estudo avaliando os marcadores biológicos GGT, CDT e MCV em pacientes com doenças hepáticas relacionadas ou não ao uso abusivo de álcool observou que a elevação da GGT ocorreu independentemente da gravidade da hepatopatia (MEREGALLI et al., 1995).

Análise das variáveis GGTm60 e GGTMed60 em relação às variáveis: sexo, gravidade da hepatopatia, diagnósticos de cirrose, hepatite e alcoolismo crônico encontraram diferenças estatisticamente significantes apenas em relação à GGTm60 e alcoolismo crônico. Estes resultados sugerem que talvez o ponto de corte escolhido para os valores de GGT (60 U/L) não seja adequado para esta amostra. Este ponto de corte apresentou uma sensibilidade de 68% e uma especificidade de apenas 42%. Utilizando-se como ponto de corte valor de 250U/L para os valores mínimos (GGTm250) e médio (GGTMed250) de GGT com base na análise da curva ROC, para as mesmas variáveis, além da diferença significativa com alcoolismo crônico para GGTm250 e GGTMed250 ($p < 0,0001$ e $p = 0,005$, respectivamente), houve também diferença altamente significativa para pontuação ≥ 8 no AUDIT ($p = 0,0005$ e $p < 0,0001$, respectivamente). Apesar de uma sensibilidade relativamente baixa (45,4 %) a escolha do ponto de corte acima de 250U/L mostrou uma boa especificidade (89,4%). Sendo assim pacientes hepatopatas com valores de GGT maiores que 250U/L apresentam uma maior probabilidade de estarem fazendo uso de álcool atualmente.

Em estudos avaliando a utilização de marcadores biológicos em pacientes com doença hepática, a GGT tem apresentado sensibilidade variando de 44% a 96% e especificidade variando de 18-100% para pontos de corte entre 33 e 80 U/L

(RUBLO et al., 1997; MEREGALLI et al., 1995; SALASPURO, 1999; GÓMEZ et al., 2001; HOCK et al., 2005, HIETALA et al., 2006; ANTTILA et al., 2003).

Da amostra estudada, foram obtidos 483 valores de GGT nos últimos 12 meses (média de 3,8 por paciente) com valor médio de GGT de 232,8U/L. Dos 22 pacientes que obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT foram avaliados 84 valores de GGT (3,8 por paciente), com valor médio de 647,7U/L, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,0005$).

Quando confrontados os resultados das análises, pode-se inferir que as variações da GGT ocorrem mais provavelmente quando o paciente faz uso de álcool, o que nos leva a crer que a GGT pode ainda ser útil para discriminar pacientes hepatopatas usuários de álcool. Foi observado em pacientes com doença hepática crônica alcoólica que os valores de GGT diminuem 50% durante abstinência realizada em ambiente hospitalar, o que não ocorreu com pacientes com doença hepática crônica não alcoólica, sugerindo que apesar da GGT ser considerada um indicador de baixo desempenho na detecção de alcoolismo em doenças hepáticas, este decréscimo indicou a GGT como um marcador de boa especificidade de abuso de álcool e de etiologia alcoólica da doença hepática (PASQUALETTI et al., 1995).

Além disto, a utilização combinada do marcador biológico GGT e do instrumento de rastreamento AUDIT, que apresenta sensibilidade e especificidade elevadas, propiciou em nosso estudo uma detecção mais acurada dos pacientes hepatopatas usuários de álcool. No entanto, estudos avaliando o emprego da GGT e de outros marcadores biológicos do uso de álcool em pacientes com doenças hepáticas alcólicas e não alcólicas, indicam um desempenho prejudicado da GGT nestes grupos em função da baixa especificidade com pontos de corte abaixo de 80U/L (RUBLO et al., 1997; MEREGALLI et al., 1995; SALASPURO, 1999; GÓMEZ et al., 2001; HOCK et al., 2005, HIETALA et al., 2006; ANTTILA et al., 2003). Neste estudo a utilização de ponto de corte maior como sugerido pela curva ROC proporcionou uma elevação importante na especificidade.

Apesar da existência de uma ampla variedade de marcadores biológicos do consumo de álcool, cada um deles possui limitações relacionadas a acurácia diagnóstica (SILLANAUKKEE; OLSSON, 2001; MUNDLE et al. 1999a; ANTTILA et al., 2003). De maneira geral tem sido sugerido a utilização combinada da GGT, outros marcadores biológicos e instrumentos de rastreamento a fim de propiciar uma maior

especificidade e detecção mais acurada de problemas relacionados ao uso de álcool (SALASPURO, 1999; MUNDLE et al., 1999a; SHARPE, 2001; CONIGRAVE et al., 2002; ANTTILA et al., 2003; MONTALTO; BEAN, 2003; HOCK et al., 2005; HIETALA et al., 2006).

A GGT embora apresente especificidade relativamente baixa dada sua elevação em outras condições como doenças hepáticas, continua sendo um marcador biológico que associa sensibilidade, baixo custo e ampla disponibilidade (SHARPE, 2001; CONIGRAVE et al., 2003). Estas são características importantes principalmente para os serviços públicos de saúde de países em desenvolvimento como o Brasil. O crescimento contínuo dos gastos em saúde, o surgimento de novas tecnologias e as mudanças no perfil epidemiológico das populações, faz com que o poder público busque informações baseadas em evidências científicas a fim de priorizar as tecnologias a serem incorporadas aos sistemas de saúde. Neste sentido, a avaliação das tecnologias em saúde (ATS), definida como processo de investigação das conseqüências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias em saúde, desde a pesquisa e desenvolvimento até obsolescência, constitui-se em importante instrumento no auxílio à tomada de decisão dos gestores em saúde. A investigação de variáveis como a eficácia, efetividade, riscos, relações de custo-efetividade, custo-benefício, equidade, ética e implicações econômicas e ambientais das tecnologias em saúde vem tendo papel crescente no meio acadêmico e nas políticas públicas (Ministério da Saúde, 2006). Nossos dados sugerem que a utilização combinada do GGT e do AUDIT pode ser útil em discriminar pacientes hepatopatas usuários de álcool, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido a sua ampla disponibilidade e baixo custo.

6-CONCLUSÕES

- 6.1- Nossos dados sugerem que a utilização combinada do GGT e do AUDIT pode ser útil para identificar pacientes hepatopatas em uso atual de álcool.
- 6.2- Na amostra estudada 17,4% obtiveram pontuação ≥ 8 no AUDIT indicando consumo de risco ou nocivo de álcool. Este percentual eleva-se para 32,7% nos pacientes com diagnóstico de hepatopatia associada ao uso do álcool.
- 6.3- Não houve associação entre a elevação dos valores de GGT e gravidade da hepatopatia.
- 6.4- Pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT apresentaram valores médios de GGT significativamente maiores.
- 6.5- Pacientes do sexo masculino obtiveram pontuação no AUDIT e apresentaram diagnóstico de hepatopatia associada ao uso de álcool estatisticamente maiores que pacientes do sexo feminino. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à pontuação ≥ 8 no AUDIT e idade, estado civil, situação de emprego, escolaridade, renda familiar, cor e religião. Estes dados no entanto devem ser analisados com cautela devido ao número relativamente pequeno de pacientes com pontuação ≥ 8 no AUDIT na amostra analisada.

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA-FILHO, N., et al. Alcohol drinking patterns by gender, ethnicity, and social class in Bahia, Brazil. **Rev Saude Publica**, v.38 (1), p.45-54, 2004.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): **American Psychiatric Association**; 1994. p. 1-550.
3. ANTTILA, P. et al. A new modified gamma-%CDT method improves the detection of problem drinking: studies in alcoholics with or without liver disease. **Clin Chim Acta**, v.338 (1-2), p.45-51, 2003.
4. BABOR, T.F. et al. **AUDIT: teste para identificação de problemas relacionados ao uso de álcool. Roteiro para uso em atenção primária.** Tradução: Clarisse Mendonça Corradi; Erikson Felipe Furtado; Milton Roberto Laprega; Ricardo Gorayeb; Elaine Cristina Minto, Ribeirão Preto, PAI-PAD; 2003, 44p.
5. BOHN, M.J.; BABOR, T.F.; KRANZLER, H.R. The alcohol use disorders identification test (AUDIT): Validation of a screening instrument for use in medical settings. **J Stud Alcohol** v.56, p.423-432, 1995.
6. BORINI, P.; GUIMARÃES, R.C.; BORINA, S.B. Histopathologic and biochemical liver abnormalities in chronic asymptomatic or oligosymptomatic alcoholics: a review. **Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo**, v.58 (3), p.147-156, 2003.
7. BRADLEY, K.A.; et al. Alcohol screening questionnaires in women: a critical review. **JAMA**, v.280 (2), p.166-71, 1998.
8. BREITENFELD, D.; et al. Biological markers of alcohol related disorders. **Coll Antropol**, v.22 (Suppl), p.213-216, 1998.
9. COULEHAN, J.L.; et al. Recognition of alcoholism and substance abuse in primary care patients. **Arch Intern Med**, v.147, p.349-352, 1987.

10. CONIGRAVE, K.M.; et al. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. **Alcohol Clin Exp Res**, v.26 (3), p.332-339, 2002.
11. _____ . Traditional markers of excessive alcohol use. **Addiction**, v.98 (Suppl 2), p.31-43, 2003.
12. DEITZ, D.; et al. Prevalence of screening for alcohol use by physicians during routine physical examinations. **Alcohol Health Res World**, v.18, p.162-168, 1994.
13. DOLMAN, J.M.; HAWKES, N.D. Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients. **Alcohol Alcohol**, v.40 (6), p.515-519, 2005.
14. EWING, J.A. Detecting Alcoholism: The CAGE questionnaire. **JAMA**, v.252, p.1905-1907, 1984.
15. FIGLIE, N.B.; et al. The frequency of smoking and problem drinking among general hospital inpatients in Brazil - using the AUDIT and Fagerstrom questionnaires. **Sao Paulo Med J**, v.118 (5), p.139-143, 2000.
16. _____ . Biological markers of alcohol consumption in nondrinkers, drinkers, and alcohol-dependent Brazilian patients. **Alcohol Clin Exp Res**, v.26 (7), p.1062-1069, 2002.
17. FULLER JR, P.G.; CAVANAUGH, JR, R.M. Avaliação básica e triagem para o abuso de substâncias no consultório pediátrico. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**; v.2, p.287-305, 1995.
18. GOMEZ, A.; et al. Diagnostic usefulness of carbohydrate-deficient transferrin for detecting alcohol-related problems in hospitalized patients. **Alcohol Alcohol**, v.36 (3), p.266-270, 2001.

19. GROVE, J.; et al. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. **Gut**, v.46 (4), p.540-545, 2000.
20. HABER, P.S. Liver Disorders Related to Alcohol and Other Drug Use. In GRAHAM A.W.; et al. **Principles of Addiction Medicine**, American Society of Addiction Medicine, 2003, p.1077-1098.
21. HEARNE, R.; CONNOLLY, A.; SHEEHAN, J. Alcohol abuse: prevalence and detection in a general hospital. **J R Soc Med**, v.95 (2), p.84-87, 2002.
22. HELANDER, A.; TABAKOFF, B. Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the Pilot Study of the WHO/ISBRA Collaborative Project on state and trait markers of alcohol. International Society for Biomedical Research on Alcoholism. **Alcohol Alcohol**, v.32 (2), p.133-144, 1997.
23. HERMANSSON, U.; et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a routine workplace health examination. **Alcohol Clin Exp Res**, v.24 (2), p.180-187, 2000.
24. _____ . Screening for high-risk and elevated alcohol consumption in day and shift workers by use of the AUDIT and CDT. **Occup Med (Lond)**, v.53(8), p.518-26, 2003.
25. HIETALA, J.; et al. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. **Alcohol Alcohol**, v.41 (5), p.528-533, 2006.
26. HOCK, B.; et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. **Addiction**, v.100(10), p.1477-86, 2005.

27. HRUBEC, Z.; OMENN, G.S. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. **Alcohol Clin Exp Res**, v.5 (2), p.207-215, 1981.
28. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Dados do Censo Demográfico Brasileiro, 2000. In: **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>> acessado em 04 de dezembro de 2006.
29. KAMATH, P.S., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v.33 (2), p.464-470, 2001.
30. KAMEROW, D. B.; PINCUS, H. A.; MACDONALD, D.I. Alcohol abuse, other drug abuse and mental disorders in medical practice. **JAMA**, v.255, p.2054-2057, 1986.
31. KERR-CORRÊA, F.; et al. É possível melhorar o diagnóstico de alcoolismo ? Avaliação do ensino de Psiquiatria através de interconsultas em enfermarias de um hospital universitário. **Rev. ABP-APAL**, v.11, p.(2) 81-85, 1989.
32. _____ . Patterns of alcohol use between genders: A cross-cultural evaluation. **J Affect Disord**. 2006 PMID: 17084906 (no prelo)
33. KRISTENSON, H.; et al: Identification and intervention of heavy drinking in middle-aged men: Results and follow-up of 24-60 months of long-term study randomized controls. **Alcohol Clin Exp Res**, v.7, p.203-209, 1983.
34. KWO, P.Y.; et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. **Gastroenterology**, v.115 (6), p.1552-7, 1998.

35. LARANJEIRA, R.; NICASTRI, S. Abuso e Dependência de Álcool e Drogas. In: ALMEIDA, O. P.; DRATCU, L. & LARANJEIRA, R. (eds). In: **Manual de Psiquiatria**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996, p. 83-112.
36. LIEBER CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. **Alcohol Res Health**, v.27 (3), p.220-231, 2003.
37. LERNER, W.D.; BARR, M.A. In: **Hospital based substance abuse treatment**. New York: McGraw-Hill/Pergamon Press, 1990, 218p.
38. LIMA, M. S. Epidemiologia do Alcoolismo. In: RAMOS, S. P.; BERTOLOTE, J. M. (eds). In: **Alcoolismo Hoje**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997, p. 45-66.
39. LUMENG, L., CRABB, D.W. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. **Gastroenterology**, v.107 (2), p.572-578, 1994.
40. MERION, R.M. When Is a Patient Too Well and When Is a Patient Too Sick For a Liver Transplant. **Liver Transplantation**, v.10 (10), Suppl2 (October), p.S69–S73, 2004.
41. MCGINNIS, J.M.; FOEGE, W.H. Actual causes of death in the United States. **JAMA**, v.270, p.2202-2212, 1993.
42. MEREGALLI M, et al. Carbohydrate-deficient transferrin in alcohol and nonalcohol abusers with liver disease. **Alcohol Clin Exp Res**, v.19(6), p.1525-1527, 1995.
43. MERRILL, J.; FOX, K.; CHANG, H. The cost of substance abuse to American's Healthcare system. Report 1: Medical Hospital Costs. New York, Center on Addiction Substance Abuse of Columbia University, 81p., 1993.

44. MINISTERIO DA SAUDE. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Health Technology Assessment: institutionalization of actions in the Brazilian Ministry of Health. **Rev Saúde Pública**, v.40(4), p.743-747, 2006.
45. MONTALTO, N.J.; BEAN, P. Use of contemporary biomarkers in the detection of chronic alcohol use. **Med Sci Monit**, v.9 (12), p.285-290, 2003.
46. MONTEIRO, M.G.; MASUR, J. Valor da enzima gama-glutamil transferase sérica no diagnóstico do alcoolismo. **Eletrobrás, Temas de Saúde Ocupacional**; v.49, p.1-17, 1986.
47. MUNDLE, G.; ACKERMANN, K.; GUNTNER, A.; MUNKES, J.; MANN, K. Treatment outcome in alcohol. **Eur Addict Res**, v.5(2), p.91-96, 1999a.
48. MUNDLE, G.; ACKERMANN, K.; MUNKES, J.; STEINLE, D.; MANN, K. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. **Alcohol Alcohol**, v.34 (5), p.760-766, 1999b.
49. NEUMANN, T.; et al. Gender differences in the performance of a computerized version of the alcohol use disorders identification test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department. **Alcohol Clin Exp Res**, v.28 (11), p.1693-701, 2004.
50. PASQUALETTI, P.; et al. Diagnostic value of gamma glutamyl transpeptidase and the mean corpuscular volume in chronic hepatitis of alcoholic etiology. **Minerva Med**, v.86 (10), p.395-402, 1995.
51. PUGH, R.N.H.; et al. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg**, v.60, p.646-649, 1973.
52. ROOM R, BABOR T, REHM J. Alcohol and public health. **Lancet**, v.365(9458), p.519-30, 2005

53. RUBLO, M.; et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in male patients with liver disease. **Alcohol Clin Exp Res**, v.21 (5), p.923-927, 1997.
54. SALASPURO, M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. **Alcohol**, v.19 (3), p.261-71, 1999.
55. SECRETARIA NACIONAL ANTIDROGAS (SENAD). II Levantamento Domiciliar sobre o uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil (2005). Banco de dados preparado por CARLINI E.A. In: **Gabinete de Segurança Institucional**. Disponível em <www.obid.senad.gov.br> acessado em 08 de janeiro de 2007.
56. SHARPE, P.C. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. **Ann Clin Biochem**, v.38 (Pt 6), p.652-664, 2001.
57. SILLANAUKKEE, P.; OLSSON, U. Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase. **Clin Chem**, v.47 (4), p.681-685, 2001.
58. THOM, B.; HERRING, R.; JUDD, A. Identifying alcohol-related harm in young drinkers: the role of accident and emergency departments. **Alcohol Alcohol**, v.34 (6), p.910-915, 1999.
59. TJIPTO, A.C.; TAYLOR, D.M.; LIEW, H. Alcohol use among young adults presenting to the emergency department. **Emerg Med Australas**, v.18 (2), p.125-30, 2006.
60. WILSNACK, R.W.; et al. Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: cross-cultural patterns. **Addiction**, v.95(2), p.251-65, 2000.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mental health and behavior disorders (including disorders of psychological development. In: World Health Organization. International Classification of Diseases: ICD-10. Geneva. **World Health Organization**; 1992. p.311-387.

ANEXOS

ANEXO 1**FICHA DE REGISTRO DE DADOS**
Gama-Glutamil Transferase e Consumo Alcoólico**Entrevistador:** _____Data da coleta: _____ / _____ / _____
_____**I- Identificação:**

No. Pesquisa: _____

Iniciais do paciente: _____

II- Dados sócio-demográficos:1.Sexo: masculino feminino

2.Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

3.Biotipo e cor da pele: branca negra mestiça/mulata asiática 4.Estado civil: casado/amasiado solteiro/separado viúvo 5.Escolaridade: nenhuma
até 4 anos – Ensino Básico
4-8 anos – Ensino Fundamental
8-12 anos – Ensino Médio/Técnico
acima de 12 anos – Superior 6. Profissão: _____
(em caso de mais de uma, aquela com a qual identifica-se ou aquela de maior formação)

6.1. Código da área de atuação (marque com um “X”):

CBO 2002 - Grandes Grupos / Títulos

0

Forças Armadas, Policiais e Bombeiros Militares

1

Membros superiores do poder público, dirigentes de organizações de interesse público e de empresas e gerentes

2

Profissionais das ciências e das artes

3

Técnicos de nível médio

4

Trabalhadores de serviços administrativos

5

Trabalhadores dos serviços, vendedores do comércio em lojas e mercados

6

Trabalhadores agropecuários, florestais, da caça e pesca

7

Trabalhadores da produção de bens e serviços industriais

8

Trabalhadores da produção de bens e serviços industriais

9

Trabalhadores de manutenção e reparação

- 7.Situação de emprego: ativo inativo do lar estudante aposentado
 licenciado para tratamento
- 8.Nível de renda familiar: até 1 SM 1-5 SM 5-10 SM acima de 10 SM
- 9.Religião (praticante?): sim não

III

1 Dose = 12 g de álcool = 1 lata de cerveja = 1 cálice (120 mL) de vinho = 1 dose destilado

1 garrafa cerveja = 2 doses

1 L de pinga = 40 doses

AUDIT - TESTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE ÁLCOOL:

<p>1. Com que frequência você consome bebidas alcoólicas?</p> <p>(0) Nunca [vá para as questões 9-10] (1) Mensalmente ou menos (2) De 2 a 4 vezes por mês (3) De 2 a 3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana <input type="checkbox"/></p>	<p>6. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você precisou beber pela manhã para poder se sentir bem ao longo do dia após ter bebido bastante no dia anterior?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias <input type="checkbox"/></p>
<p>2. Quantas doses alcoólicas você consome tipicamente ao beber?</p> <p>(0) 0 ou 1 (1) 2 ou 3 (2) 4 ou 5 (3) 6 ou 7 (4) 8 ou mais <input type="checkbox"/></p>	<p>7. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Com que frequência você consome cinco ou mais doses de uma vez?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todas os dias <input type="checkbox"/></p> <p>Se a soma das questões 2 e 3 for 0, avance para as questões 9 e 10</p>	<p>8. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido à bebida?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias <input type="checkbox"/></p>
<p>4. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias <input type="checkbox"/></p>	<p>9. Você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido?</p> <p>(0) Não (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses <input type="checkbox"/></p>
<p>5. Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você, por causa do álcool, não conseguiu fazer o que era esperado de você?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos do que uma vez ao mês (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Todos ou quase todos os dias <input type="checkbox"/></p>	<p>10. Algum parente, amigo ou médico já se preocupou com o fato de você beber ou sugeriu que você parasse?</p> <p>(0) Não (2) Sim, mas não nos últimos 12 meses (4) Sim, nos últimos 12 meses <input type="checkbox"/></p>
<p style="text-align: center;">Anote aqui o resultado</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p>	

IV – Dados do prontuário do paciente

No. Registro HC: _____

1. Níveis de GGT

Data do exame					
GGT (U/L)					

2. Diagnósticos atuais do paciente (lista de problemas)

Núm	Descrição	CID-X	Data

3. Medicções em uso: _____

Gravidade de doença hepática:

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH			
Dados Clínicos e Laboratoriais	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
<u>Encefalopatia (grau)</u>	<u>Ausente</u>	1–2	3–4
<u>Ascite</u>	<u>Ausente</u>	Discreta (ou controlada com diuréticos)	Ao menos moderada apesar do uso de diuréticos
<u>Tempo de Protrombina (segundos além do controle)</u>	<4	4–6	>6
<u>Ou INR</u>	<1.7	1.7–2.3	>2.3
<u>Ou Atividade</u>	> 50%	40-50%	< 40%
<u>Albumina (EFP) (g/dL)</u>	>3.5	2.8–3.5	<2.8
<u>Bilirubinas (mg/dL)</u>	<2	2–3	>3
(A): 5–6, (B): 7–9, (C): 10–15			

Assinale com um “X”:

(A)

(B)

(C)

ANEXO 2



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

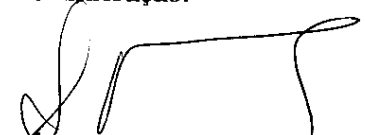
Ribeirão Preto, 20 de agosto de 2003

Ofício nº 2399/2003
CEP/SPC

Senhor Professor:

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE GAMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE SÉRICA EM PACIENTES HEPATOPATAS E SUA UTILIZAÇÃO COMO MARCADOR BIOQUÍMICO PARA CONSUMO DE ÁLCOOL”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 161ª Reunião Ordinária realizada em 18/08/2003, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 6004/2003.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.



PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
~~Coordenador do Comitê de Ética~~
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. ERIKSON FELIPE FURTADO
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos