

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Suyan Gehlm Ribeiro dos Santos

**Influência do etilismo no desfecho
clínico de pacientes internados em
centro de referência para doenças
hepáticas e gastrointestinais**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2016**

Suyan Gehlm Ribeiro dos Santos

Influência do etilismo no desfecho clínico de pacientes internados em centro de referência para doenças hepáticas e gastrointestinais

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gabriela Perdomo Coral

**Porto Alegre
2016**

Catálogo na Publicação

Gehlm Ribeiro dos Santos, Suyan

Influência do etilismo no desfecho clínico de pacientes internados em centro de referência para doenças hepáticas e gastrointestinais / Suyan Gehlm Ribeiro dos Santos. -- 2016.

86 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2016.

Orientador(a): Gabriela Perdomo Coral .

1. Etilismo. 2. Hepatopatia. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Suyan Gehlm Ribeiro dos Santos

**Influência do etilismo no desfecho clínico de pacientes internados em
centro de referência para doenças hepáticas e gastrointestinais**

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Hepatologia. Área de Concentração: Hepatologia.

Banca Examinadora:

Data de Aprovação: ___/___/____.

Porto Alegre
2016

Dedico a Deus por me proporcionar a chance de evolução e a minha mãe por ser onipresente e incansável. Esta dissertação é o resultado de muita dedicação e amor a minha profissão. Sou grata ao amor recebido de todas as pessoas que foram presentes nesta etapa.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Davi Pio dos Santos** e **Tatiana Gehlm Ribeiro** por todo amor, carinho e educação, em especial a minha mãe, por ter aberto mão de diversas necessidades para que eu tivesse uma educação digna e, mesmo em seus piores momentos, sempre esteve ao meu lado, me apoiando, me incentivando nas dificuldades, repetindo inúmeras vezes que seu orgulho e amor eram infinitos por mim. Se hoje eu avanço na minha vida profissional e pessoal, devo tudo a minha mãe, que é o maior exemplo.

Aos meus familiares, em especial aos meus avós maternos e ao meu irmão, que sempre estiveram presentes e interessados na minha caminhada e não mediram esforços para me ajudar a realizar meus sonhos.

À minha orientadora, **Dr^a Gabriela Perdomo Coral**, pelo afincamento e por toda a dedicação em todo o período do nosso estudo, com o qual aprendi muito, e pelo seu vasto conhecimento. Sou grata por todo o ensinamento, pelo carinho e por toda a paciência recebidos.

À banca examinadora, por dispor seu tempo em contribuir com o nosso estudo e com meu crescimento profissional.

Ao laboratório de Microbiologia, da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em especial a minha chefe, **Ivana Gottardo Rocha** e aos meus colegas, **Tatiane Fanfa**, **Aline Slockky**, **Taylor Moura** e **Elvira**, pelo entendimento, auxílio e carinho prestado.

À Sr^a **Luciani Spencer**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, por todo seu carinho e dedicação.

Aos meus amigos, em especial a **Talita Baptista**, **Giórgia Marasca** e a **Priscilla Vaccaro**, por entenderem a minha ausência e prestarem apoio, auxílio e muito carinho.

Às bolsistas de iniciação científica, **Marcela Guimarães** e **Bibiana Boger** pelo auxílio e dedicação.

Ao arquivo do hospital Santa Clara da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelo empenho prestado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia e aos seus coordenadores, por possibilitarem a realização do experimento.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, que me proporcionou a realização de um curso de Pós-Graduação de reconhecida qualidade.

RESUMO

Introdução: O alcoolismo é um problema de saúde de significativa relevância em nível mundial e brasileiro, além disso, ele está relacionado a uma mortalidade elevada. O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência do etilismo e de sua influência no prognóstico dos pacientes internados em um centro de referência.

Metodologia: Estudo retrospectivo, que incluiu todos os pacientes internados entre janeiro de 2009 e dezembro de 2014 na enfermaria de gastroenterologia e hepatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

Foram analisados 578 pacientes. Os desfechos clínicos, as condições associadas, as infecções e a mortalidade entre os pacientes etilistas e não etilistas foram avaliados com base em registros médicos

Resultados: Dos 578 pacientes avaliados, 340 (58,8%) eram do gênero masculino e 238 (41,2%) do gênero feminino. A média de idade foi de 54,1 anos ($\pm 11,3$), variando de 15 a 92 anos. Cento e setenta e cinco pacientes (30,3%) eram etilistas. A cirrose hepática foi mais prevalente nos pacientes etilistas 86,9% ($p < 0,001$), assim como as infecções 67,4% ($p < 0,001$), destacando-se a peritonite bacteriana espontânea e a infecção do trato respiratório. A infecção pelo vírus da hepatite C esteve presente em 55,4% dos etilistas. O etilismo esteve associado à cirrose hepática ($p < 0,001$), à ascite ($p < 0,001$), à encefalopatia hepática ($p < 0,001$), à hemorragia digestiva alta ($p < 0,001$), à infecção ($p < 0,001$) e à mortalidade ($p = 0,024$) na análise multivariada.

Conclusão: Neste estudo, o etilismo piorou o prognóstico de pacientes internados, especialmente por aumentar o risco de infecção e óbito.

Palavras-Chave: etilismo, hepatopatia, infecção e mortalidade.

ABSTRACT

Background & Aims: Excessive alcohol consumption is a public health concern worldwide and has been associated with high mortality rates. This study aimed to determine the prevalence of alcohol consumption and its influence on the prognosis of hospitalized patients in a tertiary care hospital. **Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of all patients admitted between January 2009 and December 2014 to the gastroenterology and hepatology wards of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a referral center for gastrointestinal and liver disease in southern Brazil. Data on clinical outcomes, associated conditions, infections, and mortality were collected and compared between alcoholic and nonalcoholic patients. **Results:** The sample consisted of 578 patients; 340 (58.8%) were men. Mean patient age was 54.1 years (SD, 11.3 years; range, 15-92 years). One hundred seventy-five patients (30.3%) were classified as alcoholic. Liver cirrhosis (86.9%) and infections (67.4%) were more prevalent in alcoholic patients ($P < 0.001$). Spontaneous bacterial peritonitis and respiratory tract infection accounted for most of the infections. In alcoholic patients, 55.4% were infected with hepatitis C virus. Excessive alcohol consumption was associated with cirrhosis ($P < 0.001$), ascites ($P < 0.001$), hepatic encephalopathy ($P < 0.001$), upper gastrointestinal bleeding ($P < 0.001$), infection ($P < 0.001$), and mortality ($P = 0.024$) in multivariate analysis. **Conclusions:** In the present study, excessive alcohol consumption was associated with a poorer prognosis in hospitalized patients, increasing the risk of infection and death.

Keywords: alcohol consumption, liver disease, infection, mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Espectro da DHA. Influência dos fatores genético e ambiental.....	19
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da amostra e desfecho clínico dos pacientes.....	59
Tabela 2 - Análise de Regressão de Poisson multivariada para avaliar a interferência do etilismo nos desfechos	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACLF	<i>Acute on chronic liver failure</i>
ADH	Álcool Dehidrogenase
ALT	Alanina aminotransferase
APA	Associação Americana de Psiquiatria
AST	Aspartato aminotransferase
BAC	<i>Blood Alcohol Concentration</i>
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CHILD	<i>Child-Turcotte-Pugh</i>
DHA	Doença Hepática Alcoólica
DSM-4	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V
EASL	Associação Europeia para o Estudo do Fígado
EH	Encefalopatia Hepática
EUA	Estados Unidos da América
FDM	Função Discriminante de Maddrey
GAHS	<i>Glasgow Alcoholic Hepatitis Score</i>
GGT	Gama-glutamil transpeptidase
HA	Hepatite Alcoólica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgA	Imunoglobulina A
ITU	Infecção do trato urinário
Lille	<i>Lille Model</i>
LPS	Lipopolissacarídeos
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
NAD	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NADH	Forma reduzida do Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NIAAA	Instituto Nacional de Abuso do Álcool e Alcoolismo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>

SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SUS	Sistema Único de Saúde
TLR4	<i>Toll-like receptor-4</i>
TP	Tempo de protrombina
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VCM	Volume corpuscular médio
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	15
1.1 Considerações gerais	15
1.2 Padrão de ingestão do álcool.....	16
1.3 Metabolismo do etanol.....	17
1.4 Doença hepática alcoólica (DHA)	18
1.5 Hepatite alcoólica (HA)	21
1.6 Cirrose alcoólica e suas complicações	23
1.7 Carcinoma hepatocelular (CHC).....	24
1.8 DHA e infecção	24
1.9 DHA e mortalidade	27
2. JUSTIFICATIVA	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo Geral	30
3.2 Objetivos Específicos	30
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
5. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	40
6. ARTIGO EM INGLÊS	61
7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	86

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Considerações gerais

O Consumo excessivo de álcool é um problema de saúde pública mundial. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2011, o álcool foi responsável por cerca de 2,5 milhões de mortes por ano em todo o mundo (1). Em um relatório atualizado (2014), o etilismo foi responsável por 3,3 milhões de mortes e por 5,1% de todas as doenças (2). Atualmente ele é considerado uma das principais causas de doença hepática crônica nos países ocidentais (3).

A Europa consome 25,7% do total de álcool consumido em todo o mundo (2). Nos Estados Unidos (EUA), o abuso de álcool ocasionou em torno de 88 mil mortes por ano entre 2006-2010, encurtando em média 30 anos de vida das pessoas que morreram, sendo também responsável por uma a cada 10 mortes entre adultos de 20 a 64 anos (4). Um estudo americano, avaliando 43.000 adultos, evidenciou que três a cada 10 adultos consomem bebidas alcoólicas em quantidade suficiente para desenvolver hepatopatia (5).

Segundo dados da OMS, as taxas de ingestão alcoólica do gênero masculino são quatro vezes maiores que as do gênero feminino, quando considerada a ingestão semanal. Consequentemente, 6,2% de todas as mortes de homens são atribuíveis ao álcool, em comparação com 1,1% dos óbitos do sexo feminino (1).

Estima-se que, no Brasil, 7,29% dos homens e 1,41% das mulheres acima de 15 anos possuam diagnóstico de algum transtorno relacionado ao consumo de álcool (1). Um estudo brasileiro recente demonstrou mudanças no padrão do consumo de álcool em seis anos, de 2006 a 2012. Em 2006 71% da população avaliada afirmou ingerir até quatro doses em uma única ocasião, e 29% afirmaram beber 5 ou mais doses. Em 2012 houve um aumento de 10% na população que ingeria de 5 ou mais doses em uma única ocasião, tanto em homens quanto em mulheres. Em 2006 a prevalência de pessoas que consumiam bebidas alcoólicas pelo menos uma vez por semana foi de 42%, e 58% bebiam menos que uma vez por semana. Já em 2012, a proporção de pessoas que consumiam bebidas alcoólicas pelo menos uma vez por semana aumentou para 53%, evidenciando um crescimento de 11 pontos percentuais em seis anos, e demonstrando também uma atual piora no padrão de abuso de álcool no Brasil (6).

A dependência do álcool (também chamada de alcoolismo ou síndrome da dependência de álcool) é definida como um grupo de reações comportamentais, cognitivas e fisiológicas que se desenvolvem com o uso repetido de álcool em que três ou mais dos seguintes sinais e sintomas são encontrados: um forte desejo/compulsão de consumir bebida alcoólica, dificuldade em controlar seu uso que, apesar das consequências deletérias, persiste na sua utilização, prioriza o uso do álcool em relação as outras atividades e obrigações e tem aumento da tolerância e dos sintomas de abstinência quando diminui ou interrompe o consumo (7).

O diagnóstico de alcoolismo na 5ª edição do Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V*) da Associação Americana de Psiquiatria (APA) agrupa os transtornos relacionados ao abuso e à dependência alcoólica no mesmo capítulo, nominado *Addictive Disorder* (8,9). Eles são definidos como um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam que o indivíduo continua usando a substância ignorando problemas significativos, cuja gravidade varia de acordo com o número de sintomas (leve, moderada e grave) (8), diferentemente da versão anterior (DSM-IV), em que havia distinção entre abuso e dependência de álcool, com critérios específicos para cada um. Inclui-se na nova versão o critério de fissura (“*craving*”), que é o forte desejo ou urgência de consumir álcool (10,11).

1.2 Padrão de ingestão do álcool

Indivíduos do gênero masculino, com ingestão moderada de álcool, consomem até 2 *drinks* por dia, e os do gênero feminino consomem um *drink* por dia, não demonstrando aumento de risco de dano aos órgãos em comparação com indivíduos que não ingerem bebidas alcoólicas (12). Um *drink* padrão é representado por 350mL de cerveja, 148mL de vinho e 45mL de destilado e corresponde, em média, a 13g de álcool (13).

O consumo de álcool, considerado de risco, também pode ser definido com uma média de quinze ou mais doses por semana, ou cinco ou mais doses em uma única ocasião para homens, e oito ou mais doses por semana, ou quatro ou mais doses em uma única ocasião, para mulheres e indivíduos com mais de 65 anos (14). Outro padrão deletério para o organismo é o *binge drinking*. De acordo com o Instituto Nacional de Abuso do Álcool e Alcoolismo (NIAAA) *binge drinking* é definido

como um padrão de consumo de álcool cujo nível da concentração no sangue (*Blood Alcohol Concentration* - BAC) atinge 0,08% mg/dL. Essa concentração geralmente corresponde a cinco ou mais *drinks* em uma única ocasião para homens e 4 ou mais *drinks* para mulheres em aproximadamente duas horas (13).

Postula-se que o tipo de bebida alcoólica consumida possa influenciar no risco de hepatopatia. Num estudo que incluiu mais de 30.000 pessoas na Dinamarca, foi demonstrado que o ato de beber cerveja ou destilados foi relacionado a um maior risco de desenvolver uma doença hepática quando comparado ao consumo de vinho (15). Outro estudo que avaliou o risco de cirrose alcoólica em 55.917 indivíduos também sugere que o vinho possa estar associado com menor risco de cirrose em relação as outras bebidas (16).

1.3 Metabolismo do etanol

O etanol é uma molécula pequena, hepatotóxica, que se difunde facilmente através das membranas celulares por difusão passiva. Portanto, quanto maior a concentração de álcool, maior é o gradiente e mais rápida é a absorção. O pico de álcool no sangue é mais elevado se o etanol for ingerido em dose única, possivelmente porque o gradiente de concentração está mais alto. A presença de alimentos no estômago retarda o esvaziamento gástrico e, assim, reduz a absorção de álcool (17,18).

O álcool é absorvido pelo trato gastrointestinal, onde 90% é metabolizado no fígado por vias oxidativas e não oxidativas. A principal via metabólica envolvida na biotransformação do etanol é a oxidação em acetaldeído. Essa via oxidativa envolve 3 enzimas: ADH (álcool desidrogenase), citocromo P4502E1 (CYP2E1) e catalase. A ADH converte o etanol em acetaldeído e outros metabolitos no citosol. Essa reação resulta na formação de NADH; o aumento da relação NADH/NAD favorece o acúmulo de triglicérides hepáticos (17,19).

A CYP2E1, predominantemente localizada no retículo endoplasmático, também contribui para a oxidação do álcool em acetaldeído, particularmente após a ingestão aguda em altas doses ou ingestão crônica de etanol, produzindo espécies altamente reativas de oxigênio (ROS). Além disso, a exposição crônica de etanol também depleta a glutathione (protetora) favorecendo a lesão por *stress* oxidativo no hepatócito. A CYP2E1 é expressa principalmente na zona 3, de localização

perivenular (veia centro-lobular) motivo pelo qual as alterações histológicas secundárias ao uso de álcool localizam-se preferencialmente nesta área (17–19).

1.4 Doença hepática alcoólica (DHA)

A DHA compreende três estágios: esteatose hepática, esteato-hepatite alcoólica e cirrose hepática. Os pacientes com cirrose podem evoluir para descompensação e/ou carcinoma hepatocelular (CHC) (19,20). A esteatose hepática é a primeira lesão induzida pelo etanol, é caracterizada pelo acúmulo de gordura (principalmente triglicérides, fosfolipídios e ésteres de colesterol) nos hepatócitos (3). Inicialmente esse acúmulo situa-se em região centro lobular, mas pode progredir e envolver todo o parênquima hepático (21).

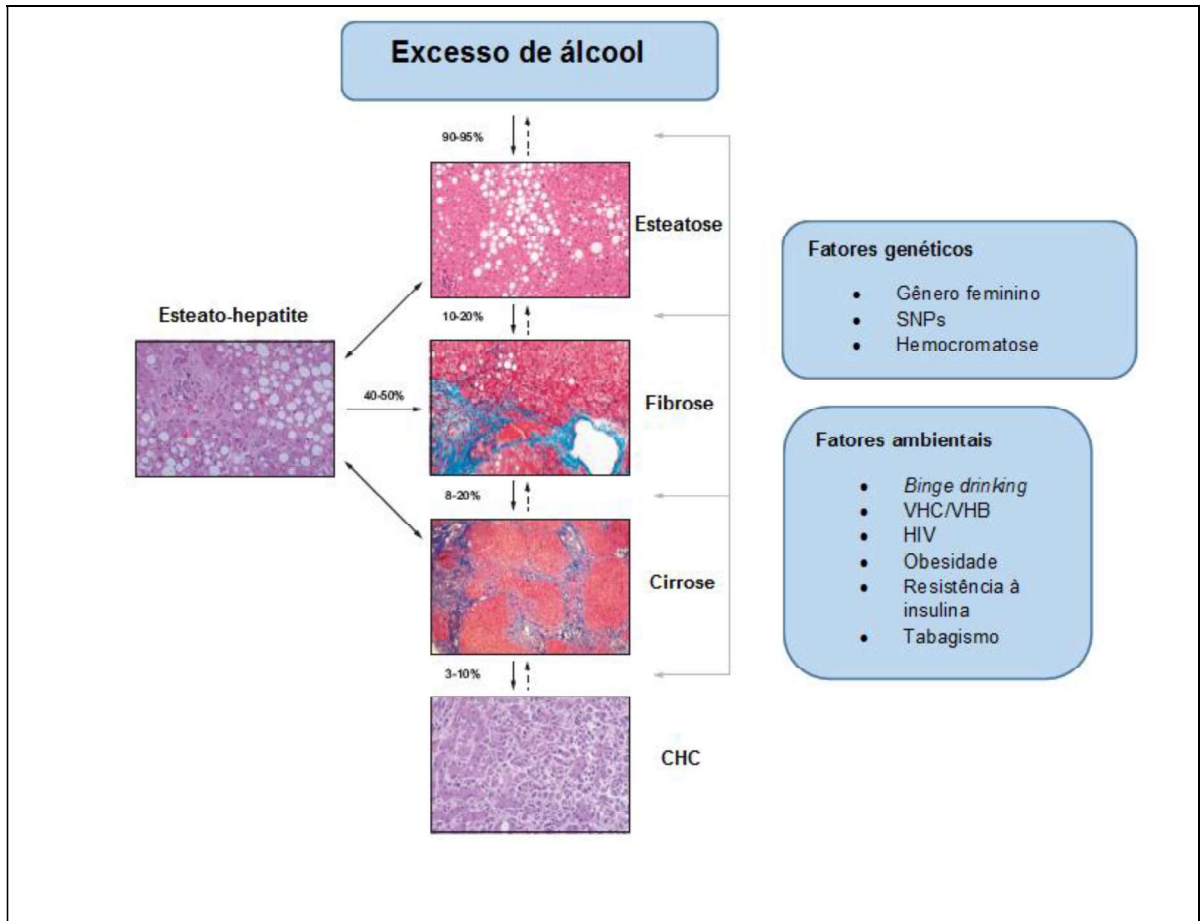
As lesões iniciais podem regredir após a cessação do álcool em indivíduos que não tenham outros fatores de risco, tais como: resistência à insulina e/ou obesidade, enquanto as lesões inflamatórias e a balonização hepatocitária, causadas pela hepatite alcoólica, podem persistir por vários meses, mesmo após a retirada do álcool (19).

O padrão áureo para o diagnóstico de esteato-hepatite alcoólica é a biópsia hepática. Entretanto, exames de sangue de rotina, tais como volume corpuscular médio (VCM), gama-glutamil transpeptidase (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) podem estar alterados na DHA. A enzima AST frequentemente está elevada de 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade; em cerca de 70% dos pacientes a relação AST/ALT é superior a dois (22). Dependendo da gravidade da hepatopatia pode ser observada uma diminuição da albumina sérica, prolongamento do tempo de protrombina (TP) e trombocitopenia (3,23).

Os mecanismos de hepatotoxicidade alcoólica são complexos e multifatoriais. Dentre os fatores que influenciam o dano hepático induzido pelo álcool, incluem-se: dose, duração, tipo de bebida, padrões de ingestão, gênero e etnia. Indivíduos que consomem doses altas de etanol desenvolvem esteatose em 90-95% dos casos, destes, 10-20% progridem para fibrose, 8-20% para cirrose e 3-10% para CHC. Etilismo ativo é um fator de risco para a progressão do dano hepático, o desenvolvimento de cirrose é geralmente micronodular, podendo também ser mista (micronodular e macronodular) (23,24).

Além disso, outros fatores associados como obesidade, resistência à insulina, tabagismo, co-infecção viral (VHC/VHB/HIV) e fatores genéticos (polimorfismos genéticos e hemocromatose) estão relacionados ao pior prognóstico da doença alcoólica (12,22) (Figura 1).

Figura 1. Espectro da DHA. Influência dos fatores genético e ambiental.



Fonte: adaptado de (EASL Clinical Practical Guidelines, 2012).

A absorção e o metabolismo do álcool são diferentes entre o gênero feminino e o masculino. A maior concentração de gordura corporal das mulheres auxilia no aumento da absorção e distribuição do álcool, atingindo assim concentrações mais elevadas no sangue (22,25). Além disso, as mulheres possuem menor atividade da ADH gástrica, resultando no aumento da absorção do etanol (21). Rehm *et al.*, em uma meta-análise, avaliando o consumo de álcool como um fator de risco para cirrose hepática, demonstraram que as mulheres são mais suscetíveis ao desenvolvimento de cirrose hepática em comparação com os homens com a mesma quantidade de álcool consumido (26).

A literatura tem demonstrado associação entre tabagismo e alcoolismo, além disso o tabagismo pode estar associado à progressão da DHA (27–30). Daepfen *et al.*, estudando 1005 alcoolistas, demonstraram que 65,5% eram tabagistas atuais, 16,6% ex-tabagistas e apenas 17,9% não-tabagistas. Esse estudo demonstrou uma associação estatisticamente positiva entre o tabagismo e a gravidade da dependência alcoólica (28). Pessione *et al.*, avaliando os fatores preditivos de sobrevida em 5 anos de pacientes com cirrose e etilismo, demonstraram uma associação entre tabagismo e mortalidade (30). Mukaiya *et al.*, em estudo caso-controle, avaliando 208 pacientes com hepatopatia crônica, demonstraram que o risco de CHC entre os pacientes que fumavam e bebiam álcool cronicamente foi 17,9% maior quando comparados ao grupo controle (sem álcool ou tabagismo) (31).

Estudos sugerem que a ingestão crônica de álcool possa aumentar a viremia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em células mononucleares do sangue periférico (32) e no epitélio oral (33). A ingestão aguda de álcool também pode aumentar a replicação do HIV em sangue periférico (34). Samet *et al.* avaliaram a relação entre o consumo de álcool e o HIV em 349 pacientes. O consumo de álcool foi associado com maiores níveis de *ribonucleic acid* (RNA) e contagem de células CD4 mais baixas nos pacientes tratados com terapia antirretroviral altamente ativa (35).

Da mesma forma, a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é maior nos etilistas em comparação com a população geral (36–38). Na literatura pode variar entre 2% a 51% (38,39). Em revisão sistemática, Veleiro *et al.* demonstraram uma prevalência de 16,32% (38), enquanto na população geral é próxima a 2% (37,39–41). Postula-se que o álcool piore a evolução da hepatite crônica pelo VHC por efeito sinérgico, aumentando a replicação viral e alterando a resposta imune do hospedeiro (39,42). Tsui *et al.* demonstraram que, nos pacientes etilistas, a infecção pelo VHC aumenta em 4,4% a mortalidade em comparação aos pacientes etilistas sem essa infecção (37). A infecção pelo VHC e a doença hepática alcoólica são as duas principais causas de transplante hepático em países desenvolvidos (39).

Outro fator que pode estar relacionado à progressão da DHA é um polimorfismo de base única (SNP) no gene PNPLA3 (substituição do aminoácido isoleucina por metionina na posição 148), uma proteína expressa no fígado e envolvida no metabolismo lipídico. Este polimorfismo está associado à progressão

da doença hepática, principalmente da esteato-hepatite (43,44). A associação desse polimorfismo com a progressão de fibrose está especialmente associada ao consumo de álcool considerado de risco (> 30 g/dia) (45).

1.5 Hepatite alcoólica (HA)

Descrita pela primeira vez em 1961, a hepatite alcoólica é uma síndrome clínica que se destaca tanto pela frequência quanto pela gravidade (46,47). Um estudo Brasileiro que avaliou alcoolistas submetidos à biópsia hepática demonstrou 27,1% de prevalência desta complicação (47). É definida histologicamente por esteatose associada à injúria hepatocelular. Há um infiltrado predominantemente misto no parênquima, particularmente em região centrolobular associado à tumefação/ balonização do hepatócito (23).

Em geral, os sintomas da hepatite alcoólica podem incluir febre, anorexia, dor abdominal, distensão, náuseas e vômitos. O consumo de álcool de forma contínua e em grande quantidade (cerca de 100 g/dia) pode ocasionar sintomas como a encefalopatia hepática (EH) e a insuficiência hepática nos casos graves (48,49). Altamirano *et al.*, avaliando 175 pacientes com HA demonstraram uma correlação entre mortalidade por HA e consumo de mais de 120 g/dia de álcool (50).

A idade típica de apresentação é de 40 a 60 anos e, embora o gênero feminino seja um fator de risco independente para a hepatite alcoólica, a prevalência nos homens é maior, uma vez que a frequência de alcoolismo neles também é maior. Nos casos graves a mortalidade pode chegar a 40% em 6 meses, e frequentemente é secundária à falência hepática, sepse e/ou síndrome hepatorrenal (49).

Com o objetivo de identificar os pacientes que evoluem com maior risco de morte precoce, são utilizados escores prognósticos. Dentre estes, o modelo mais utilizado é a Função Discriminante de *Maddrey* (FDM). Este, quando maior que 32, indica alta mortalidade e discrimina os pacientes que se beneficiam do tratamento com corticosteroides, uma vez que os pacientes sem tratamento apresentam uma mortalidade de 50 a 65% em um mês (51).

Outro escore utilizado é o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), este, quando superior a 18, associa-se a uma mortalidade de 20% no período aproximado de 90 dias. Um estudo retrospectivo em 73 pacientes diagnosticados com HA

demonstrou que MELD foi o único preditor independente de mortalidade. A pontuação MELD de 21 teve uma sensibilidade e uma especificidade de 75% para prever a mortalidade em 90 dias (52,53). Srikureja *et al.* avaliaram as pontuações dos escores MELD, *Child-Turcotte-Pugh* (CHILD) e a FDM no prognóstico intra-hospitalar de 202 pacientes com hepatite alcoólica. A pontuação na admissão e na primeira semana do MELD foram associadas de forma independente com a mortalidade intra-hospitalar (53,54).

O *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score* (GAHS) também é um escore tradicionalmente utilizado nesses pacientes. Forrest *et al.* analisaram as variáveis relacionadas ao pior prognóstico em 241 pacientes com HA. As variáveis identificadas (idade, contagem de leucócitos, ureia, tempo de protrombina e bilirrubina) foram incluídas no score e validadas em uma coorte de 195 pacientes. Aqueles com Glasgow maior que 9 tiveram pior prognóstico. Nesse estudo o GAHS teve melhor acurácia em prever a evolução em 28 e 84 dias da admissão quando comparado ao FDM (55). Num estudo subsequente, o mesmo grupo de autores estudaram a eficácia do escore em identificar os pacientes que se beneficiariam do tratamento com corticoide. Foi demonstrado que os pacientes com GAHS igual ou maior do que 9 tinham melhor sobrevida quando tratados (56).

Por outro lado, o *Lille Model* constitui-se num modelo dinâmico utilizado para avaliar resposta ao tratamento no sétimo dia de terapia com corticosteroide. A sobrevida em 6 meses é de 25% naqueles com *Lille score* >0,45 e de 85% naqueles com *Lille score* <0,4531 (48,57).

Em pacientes com hepatite alcoólica aguda grave que não respondem à terapia médica o risco de morte precoce é elevado, o que torna necessário considerar a indicação de um transplante hepático (58). Embora a doença hepática alcoólica tenha se tornado uma das indicações mais comuns para transplante hepático, a maioria dos centros transplantadores exige no mínimo seis meses de abstinência alcoólica, o que impede essa modalidade terapêutica nesse subgrupo (59). Neste sentido, o estudo de Mathurin e colaboradores (58) comparou os resultados do transplante hepático em 26 pacientes, com o primeiro episódio de hepatite alcoólica aguda grave sem resposta ao medicamento, com um grupo controle não submetido ao transplante. Nesse estudo, a média do escore MELD dos pacientes transplantados foi de 34, e a taxa de sobrevida em 6 meses foi

significativamente maior em comparação aos não transplantados: $77\pm 8\%$ e $23\pm 8\%$ respectivamente (58).

1.6 Cirrose alcoólica e suas complicações

A cirrose alcoólica é a oitava causa mais comum de mortalidade nos EUA. (19). Nader *et al.*, em estudo brasileiro, avaliando o impacto da doença hepática no país, demonstrou que a cirrose hepática foi a principal causa de admissão hospitalar e de mortalidade por hepatopatia. Neste estudo, a etiologia alcoólica foi a segunda em frequência (60). A evolução para cirrose é maior em mulheres que ingerem 20g de álcool por dia durante um período de 10 anos ou mais. Nos homens, esse risco está associado com a ingestão de 60 a 80 g/dia durante o mesmo período (23). O risco relativo de cirrose aumenta em indivíduos que ingerem mais de 25 g/dia de etanol (12). De acordo com uma meta-análise, pacientes que ingerem 12 a 24g/dia de etanol possuem um risco elevado de mortalidade por cirrose hepática (26).

Pacientes com cirrose compensada podem ser assintomáticos durante anos, dificultando o diagnóstico precoce (61). De fato, Walker *et al.*, avaliando 1201 pacientes com CHC, demonstraram que em 24,6% dos casos o diagnóstico de cirrose foi feito somente após o aparecimento do CHC (62). Geralmente a descompensação que ocorre primeiro é a ascite, seguida de sangramento de varizes, EH e icterícia (19,63). A ascite é caracterizada pelo excesso de líquido da cavidade peritoneal causada pela hipertensão portal predominantemente (20).

A EH é uma das principais causas de mortalidade do paciente com cirrose. Jepsen *et al.* avaliaram 466 pacientes com cirrose alcoólica, destes, 24% dos pacientes não desenvolveram complicações; 55% tiveram ascite; 6% tiveram sangramento de varizes; 4% tiveram ascite e sangramento de varizes e 11% tiveram EH. A mortalidade em um ano foi 17% nos pacientes sem complicações, 20% após sangramento de varizes, 29% após ascite, 49% após ascite e sangramento por varizes hemorrágicas e 64% após EH (63).

A DHA é uma das mais frequentes indicações que levam ao transplante hepático. De acordo com o *guideline* da Associação Americana para o Estudo do Fígado (AASLD), os pacientes com cirrose hepática devem ser encaminhados para transplante quando desenvolvem evidência de disfunção hepática (*Child- Turcotte - Pugh* > 7 e MELD > 10) ou quando apresentam sua primeira complicação maior, tais

como ascite, hemorragia por varizes ou EH (59). Em relação a etiologia alcoólica, um estudo retrospectivo da base de dados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) 2004-2010 demonstrou que pacientes com cirrose alcoólica tem sobrevida semelhante no pós transplante quando comparados a outras etiologias (64).

1.7 Carcinoma hepatocelular (CHC)

O CHC é outra complicação frequente da cirrose hepática (65,66) É o sétimo tipo de câncer mais comum e a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo (61). Segundo o Sistema Único de Saúde (SUS), a incidência de câncer de fígado no Brasil, no município de São Paulo, foi de 2,07/100.000 habitantes. Destes, 37% eram etilistas e 71,2% tinham cirrose (67). A AASLD recomenda vigilância para CHC em pacientes cirróticos cujo risco anual é superior a 1,5%. A Cirrose alcoólica se enquadra como um fator de risco evidente para o CHC (68).

Nos EUA, a taxa de hospitalização aproximada para CHC relacionado com cirrose alcoólica é de 8-9 /100.000 internações por ano, em comparação com cerca de 7/100.000 por ano para VHC (69). Existem alguns mecanismos que contribuem para o desenvolvimento do CHC, principalmente na DHA; dentre eles, estão a formação de acetaldeído, que é um agente cancerígeno com propriedades mutagênicas, a indução da CYP2E1 estimulada pelo uso crônico do etanol, que metaboliza muitos dos compostos pró-carcinógenos das bebidas alcoólicas e o efeito imunossupressor do álcool. Estudos demonstram que existe uma sinergia entre o VHC e o álcool na predisposição para o CHC (39,42,70). O aumento dos níveis de lipopolissacarídeos (LPS) em pacientes com DHA pode ser um cofator para carcinogênese em pacientes infectados pelo VHC (3).

1.8 DHA e infecção

O consumo excessivo de álcool, tanto agudo quanto crônico, pode alterar a integridade da mucosa intestinal principalmente por diminuir a produção de mucina e por reduzir as proteínas de adesão (*tight junctions*) situadas entre as células epiteliais da mucosa intestinal, o que conseqüentemente aumenta a permeabilidade celular (71–74). Essas alterações permitem um aumento de circulação de antígenos luminiais, tais como bactérias e endotoxinas, nomeadamente de LPS, que são

componentes das bactérias gram-negativas no intestino (17,71). Os LPS estimulam e sensibilizam as células de *Kupffer* via receptor *toll-like* 4 (TLR4), resultando na ativação de mediadores inflamatórios tais como IL-1 β e TNF α . A ativação dessa cascata inflamatória pode resultar em morte hepatocitária por necrose ou apoptose, estimulando a produção de matriz extracelular com conseqüente formação de fibrose. (75).

Parlesak *et al.* avaliaram a permeabilidade intestinal e concentrações de endotoxina plasmática em 54 pacientes com DHA e 30 controles saudáveis. Foi demonstrado um incremento significativo da permeabilidade intestinal nos pacientes com DHA, assim como as concentrações de endotoxinas encontradas no plasma desses pacientes foram cinco vezes mais elevadas em comparação com os controles saudáveis (72). Corroborando esses achados, um estudo recente demonstrou que a ingestão aguda de álcool elevou os níveis séricos de endotoxinas até mesmo em indivíduos saudáveis. Nesse estudo, as mulheres apresentaram níveis séricos de álcool e de endotoxemia mais elevados que os homens (76).

Estudos demonstram que 30% a 50% dos cirróticos apresentam infecções bacterianas na admissão hospitalar ou a desenvolvem durante a mesma (77,78). Estas são responsáveis por até 25% das mortes nessa população de pacientes (77,79). As infecções mais frequentemente descritas nessa população de doentes são: a infecção do trato urinário (ITU), a pneumonia, a infecção de pele e tecido celular subcutâneo e a peritonite bacteriana espontânea (PBE) (80–82). A hepatopatia crônica está associada a uma disfunção do sistema imune, do sistema retículo endotelial e da disfunção hemodinâmica. Somado a isso, o fígado cirrótico possui menor capacidade em remover endotoxinas e bactérias resultante da hipertensão portal e circulação colateral, da diminuição da atividade bactericida das células fagocíticas, da diminuição da atividade opsônica e de uma redução do complemento e dos níveis de proteína c (83–85). Essa imunodeficiência pode ser agravada pela desnutrição e pelo alcoolismo (86). Um estudo demonstrou uma diminuição da função do macrófago em pacientes com cirrose alcoólica (87).

Rosa *et al.*, em estudo que incluiu 382 pacientes internados por cirrose hepática, demonstrou uma prevalência de infecção bacteriana de 33.5%. A infecção foi mais frequente nos pacientes com etiologia alcoólica da hepatopatia (88). Mathurin *et al.* avaliaram pacientes cirróticos nos quais a etiologia alcoólica correspondeu à quase totalidade (95.4% da amostra). Nessa casuística, as

infecções ocorreram em 46.9%. As mais frequentes foram a PBE (23,3%), a ITU (21,7%) e a pneumonia (17,8%). Esses autores demonstraram que a mortalidade hospitalar foi significativamente maior nos pacientes infectados(89).

Da mesma forma, Mattos *et al.* avaliaram 541 internações hospitalares em 426 pacientes com cirrose hepática, demonstrando uma prevalência de infecções bacterianas de 25%, sendo as mais frequentes a ITU (31,1%), a PBE (25,9%) e a pneumonia (25,2%). A etiologia alcoólica esteve presente em 35,4% da casuística. Nesse estudo a presença de infecção também foi mais frequentemente associada à etiologia alcoólica (85).

Ximenes *et al.*, em um estudo recente, avaliaram retrospectivamente 149 pacientes cirróticos admitidos na unidade de emergência de um hospital terciário brasileiro. A etiologia alcoólica correspondeu a 53% da amostra e as infecções bacterianas foram encontradas em 48,3% da amostra, sendo 37,5% por PBE, 27,8% por ITU e 15,3% por pneumonia. As variáveis independentemente relacionadas com infecção foram a contagem de linfócitos igual ou menor que 900/mm e a proteína C reativa maior que 59.4 mg/L (90).

A elevada prevalência de ITU em pacientes cirróticos pode estar relacionada ao volume urinário residual e à possível disfunção vesical (85,91). Além disso, os pacientes cirróticos internados frequentemente são submetidos à colocação de sonda vesical de demora para controle de diurese. Outro mecanismo que pode predispor a maior risco de infecção é a perda do controle esfinteriano, secundários à EH (85).

A PBE é uma das infecções que mais frequentemente acomete os pacientes com cirrose e ascite, e sua prevalência na literatura gira em torno de 5,7% a 27,8 (77,80,90,92). Coral *et al.* avaliaram 1030 internações de pacientes com cirrose e ascite, encontrando uma prevalência de 11,1% de PBE nos pacientes internados (92). O principal fator desencadeador do surgimento da PBE parece ser a translocação bacteriana por quebra da barreira mucosa intestinal. A infecção no líquido de ascite é viabilizada pela diminuição de sua capacidade em destruir as bactérias em decorrência do comprometimento da atividade bactericida e opsônica do mesmo (93,94).

Com relação a maior susceptibilidade à infecção pulmonar, tem-se demonstrado que a ingestão aguda ou crônica de álcool pode alterar o nível de consciência, causando uma diminuição do reflexo da tosse e de fechamento da

epiglote, considerados mecanismos naturais de defesa do organismo contra as infecções respiratórias. Desta forma, o etilista pode ter um risco aumentando de aspiração da flora oral que o predispõe à pneumonia e empiema. Esse processo pode ser agravado pela diminuição da mobilização dos neutrófilos e resposta deficiente das citocinas (95). Além disso, o etilismo crônico está associado a alterações na flora da orofaringe, tendo sido demonstradas bactérias gram-negativas nesses pacientes (96,97). Outras infecções que acometem os pacientes com cirrose são as infecções de pele e subcutâneo e as bacteremias (98).

1.9 DHA e mortalidade

Estima-se que a DHA seja responsável por 40% da mortalidade por cirrose hepática (99), constituindo-se na maior causa de morbidade e mortalidade por doença mundialmente passível de prevenção (100). Em estudo realizado nos EUA, a mortalidade anual por DHA foi de 4.4 por 100.000 habitantes, enquanto a mortalidade por hepatopatia crônica pelo VHC foi de 2.9 por 100.000 habitantes (101).

Na Europa, Vitor *et al.*, em estudo recente, incluindo 97 hospitais de Portugal, demonstraram que a cirrose alcoólica foi a causa mais comum de hospitalização, e que a CH foi a principal causa de mortalidade (102). Da mesma forma, em estudo populacional, avaliando causas de mortalidade em dezesseis países da América, o álcool foi um importante fator de risco, sendo a doença hepática responsável por 63% dos óbitos (103).

Um estudo longitudinal, entre 2000-2010, avaliou uma coorte de 909 pacientes com dependência de álcool admitidos para desintoxicação, demonstrando uma mortalidade geral de 12.9% durante a internação. Destes, 37,4% faleceram por doença hepática (36).

No Brasil, Garcia *et al.*, analisando os registros do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde do Brasil (2010-2012), demonstraram 5380 óbitos por condições, doenças e lesões relacionadas ao álcool. A hepatopatia foi a principal causa de mortalidade (55,3%), e a mortalidade no gênero masculino foi 8,7 vezes maior do que a do gênero feminino na amostra geral, mas quando avaliada a amostra da região sul, a mortalidade no gênero masculino foi 10 vezes maior (104).

Além disso, pacientes cirróticos compensados podem apresentar uma descompensação aguda, a síndrome de insuficiência hepática crônica agudizada (*acute on chronic liver failure* - ACLF), que está associada com uma mortalidade de até 90% em um mês em casos graves (105,106). Moreau *et al.*, em estudo multicêntrico, avaliando 1343 pacientes com ACLF, demonstraram que estes eram mais jovens, tinham mais frequentemente etiologia alcoólica e maior prevalência de infecção bacteriana grave (107).

2. JUSTIFICATIVA

O alcoolismo é um problema de saúde de significativa relevância mundial e em nosso País. O abuso de álcool pode levar a doenças hepáticas com prognóstico reservado, tais como hepatite alcoólica e cirrose hepática. Não foram encontrados estudos em nosso meio sobre a influência do álcool na evolução e prognóstico de pacientes durante a internação hospitalar. Devido à falta de dados na literatura sobre a prevalência do alcoolismo e de doenças hepáticas alcoólicas entre os pacientes internados em uma enfermaria de Gastroenterologia, este estudo é importante na medida em que os dados possam incrementar os cuidados gerais e tratamento futuro a esse subgrupo de pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

✓ Identificar a prevalência de etilismo em pacientes internados num centro de referência para doenças hepáticas e gastrointestinais

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Comparar a mortalidade dos pacientes etilistas com a dos pacientes não etilistas;
- ✓ Comparar os desfechos clínicos nos dois grupos avaliados;
- ✓ Avaliar a prevalência da hepatite alcoólica;
- ✓ Avaliar o perfil do paciente etilista.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2011 Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf. Accessed 2016 May 18.
2. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2014 Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/. Accessed 2016 May 18.
3. Gao, Bin and Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutics Targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572–85.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Fact Sheets-Alcohol Use And Health. Available at: <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>. Accessed 2016 Jan 16.
5. National Institutes of Health. Rethinking Drinking. NIH Publ. 2015;1–16.
6. Ronaldo Laranjeira et al. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012. *Inst Nac Ciência e Tecnol para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drog*. 2012;85.
7. Babor TF, Higgins-Biddle JC. Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking: A Manual for Use in Primary Care. *World Heal Organ*. 2001;1-52.
8. The American Psychiatric Association (APA). Substance-related and addictive disorders. *Am Psychiatr Publ*. 2013, 1-2.
9. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. A Comparison Between DSM – IV and DSM – 5. NIH Publication. 2015, 13–7999.
10. Deborah A. Dawson, Risë B. Goldstein and BFG. NIH Public Access. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;141(4):520–9.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. American Psychiatric Publishing. 2013, 31-947.
12. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):38–46.
13. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA Council Approves Definition of Binge Drinking, 2004 (3):1-4.
14. Friedmann PD. Alcohol Use in Adults. *N Engl J Med*. 2013;368(4):365–73.

15. Becker U, Gronbak M, Johansen D, Sorensen TIA. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology*. 2002;35(4):868–75.
16. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015;62(5):1061–7.
17. Nassir F, Ibdah J a. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2136–42.
18. Williams J, Ding W-X. A Mechanistic Review of Mitophagy and Its Role in Protection against Alcoholic Liver Disease. *Biomolecules*. 2015;5(4):2619–42.
19. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group; 2015;12(4):231–42.
20. Morrison D, Sgrillo J, Daniels LH. Managing alcoholic liver disease. *Nursing (Lond)*. 2014;44(11):30–41.
21. Mincis M, Minicis R. Artigo de Revisão Álcool e o Fígado. *GED gastroenterol endosc.dig*. 2011;2(4):152–62.
22. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. European Association for the Study of Liver. *J Hepatol*. 2012;57:399–420.
23. O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307–28.
24. MacSween RN, Scott AR. Hepatic cirrhosis: a clinico-pathological review of 520 cases. *J Clin Pathol*. 1973;26(12):936–42.
25. Frezza, M.; Padova, C.D.; Pozzato, G.; Terpin, M., Baraona, E.; Lieber C. High Blood Alcohol Levels In Women: The Role Of Decreased gastric Alcohol Dehydrogenase Activity And First-Pass Metabolism. *New Engl J Med*. 1990;322(2):95–9.
26. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437–45.
27. Mckee SA, Ph D. How Can We Use Our Knowledge of Alcohol-Tobacco interactions to reduce alcohol use? *Rev Clin Psychol*. 2013;9:649–74.
28. Daepfen J, Smith TOML, Danko GP, Gordon L, Landi NA, Nurnberger JI, et al. Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):171–5.

29. Mason BJ, Leher P. Effects of Nicotine and Illicit Substance Use on Alcoholism Treatment Outcomes and Acamprosate Efficacy. *J Addict Med.* 2009;3(3):164–71.
30. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003;23(1):45–53.
31. Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(24):2328–32.
32. Liu X, Zha J, Nishitani J, Chen H, Zack JA. HIV-1 infection in peripheral blood lymphocytes (PBLs) exposed to alcohol. *Virology.* 2003;307(1):37–44.
33. Zheng J, Yang OO, Xie Y, Campbell R. Ethanol Stimulation of HIV Infection of Oral Epithelial Cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(4):1445–53.
34. Bagasra O, Kajdacsy-balla A, Lischner HW, Pomerantz RJ. Alcohol Intake Increases Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Author (s): Omar Bagasra , Andre Kajdacsy-Balla , Harold W . Lischner and Roger J . Pomerantz Published by : Oxford University Press Sta. *J Infect Dis.* 2016;167(4):789–97.
35. Samet JH, Horton NJ, Traphagen ET, Lyon SM, Freedberg KA. Alcohol consumption and HIV disease progression: are they related? *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(5):862–7.
36. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Zuluaga P, Rivas I, Tor J, et al. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(10):e607.
37. Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol.* 2006;44(2):262–6.
38. Novo-veleiro I, Calle C De, Domínguez-quibén S, Pastor I, Marcos M, Laso F. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Alcoholic Patients : Cohort Study and Systematic Review. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(5):564–9.
39. Novo-Veleiro, Ignacio et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4):1411-1420.

40. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 (1):10–5.
41. Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR a, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(60): 1-12.
42. Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Update on Alcohol and Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(4):228–33.
43. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, et al. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6969–78.
44. Stickel F, Hampe J, Trépo E, Datz C, Romeo S. PNPLA3 genetic variation in alcoholic steatosis and liver disease progression. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(3):152–60.
45. Müller T, Buch S, Berg T, Hampe J, Stickel F. Distinct, alcohol-modulated effects of PNPLA3 genotype on progression of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011;55(3):732–3.
46. Beckett a G, Livingstone a V, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. *Br Med J*. 1961;2(5260):1113–9.
47. Gonçalves, C.S.; Gomes, M.P.Z.; Gonçalves, P.L.; Gonçalves, L.L.; Pereira FEL. Hepatite alcoólica. *J Bras Gastroenterol*. 2006;6(2):59–68.
48. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):717–36.
49. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2758–69.
50. Altamirano J, Higuera-de laTijera F, Duarte-Rojo A, Martínez-Vázquez M a, Abrales JG, Herrera-Jiménez LE, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1472–80.
51. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1847–53.
52. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD

- accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):353–8.
53. Coral GP, Tovo C V., Pranke M de A, de Mattos AA. Prognostic Indexes for Alcoholic Hepatitis. *Int Arch Med*. 2015;8(223):1–8.
 54. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;42(5):700–6.
 55. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54(8):1174–9.
 56. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56(12):1743–6.
 57. Matos L, Batista P, Monteiro N, Henriques P, Carvalho A. Hepatite alcoólica aguda - Artigo de revisão. *J Port Gastreenterologia*. 2013;20(4):153–61.
 58. Mathurin, P.; Moreno, C.; Samuel, D.; Dumortier, J.; Salleron, J.; Durand, F.; Castel, H.; Duhamel, A.; Pageaux, G.P.; Leroy, V.; Dharancy, S.; Louvet, A.; Boleslawski, E.; Lucidi, V.; Gustot, T.; Francoz, C.; Letoublon, C.; Castaing, D.; Belghiti, J.; Do JCE. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790–800.
 59. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1407–32.
 60. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GAN. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014;34(6):844–9.
 61. Yang J, Roberts L. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):448–58.
 62. Walker M, El-Serag HB, Sada Y, Mittal S, Ying J, Duan Z, et al. Cirrhosis is under-recognised in patients subsequently diagnosed with hepatocellular cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):621–30.
 63. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675–82.
 64. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo Y-F. Outcomes

- after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology*. 2012 55(5):1398–405.
65. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2011;365(12):1118–27.
 66. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):35–50.
 67. Gomes, Marcos António; Priolli, Denise Gonçalves; Tralhão, José Guilherme; Botelho MF. Carcinoma hepatocelular : epidemiologia , biologia , diagnóstico e terapias. *Rev Assoc médica Bras*. 2013;9(5):514–24.
 68. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD PRACTICE GUIDELINE. *Hepatology*. 2005;42(5):1208–36.
 69. El-Serag HB, Mason a C. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med*. 2000;160(21):3227–30.
 70. Kwon SY, Ahn MS, Chang HJ.. Clinical significance of hepatitis C virus infection to alcoholics with cirrhosis in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(11):1282–6.
 71. Szabo G. Gut–Liver Axis in Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;148(1):30–6.
 72. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol*. 2000;32(5):742–7.
 73. Elamin E, Jonkers D, Juuti-Uusitalo K, van IJzendoorn S, van IJzendoorn S, Troost F, et al. Effects of ethanol and acetaldehyde on tight junction integrity: In vitro study in a three dimensional intestinal epithelial cell culture model. *PLoS One*. 2012;7(4):1-9.
 74. Wood S, Pithadia R, Rehman T, Zhang L, Plichta J, Radek KA, et al. Chronic Alcohol Exposure Renders Epithelial Cells Vulnerable to Bacterial Infection. *PLoS One*. 2013;8(1) 1-12.
 75. Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in ALD / AAH and NAFLD / NASH. *Hepatology*. 2016;1–39.
 76. Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS One*. 2014;9(5):8–12.

77. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993, 18(3):353–8.
78. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1991;100(2):477–81.
79. Navasa M, Follo a, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola a, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1996;111(4):1011–7.
80. Aller R, de Luis DA, Boixeda D, Arocena C, Martín de Argila C, Moreira V. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical study, microbiological findings and clinical course. *Rev española enfermedades Dig organo Of la Soc Española Patol Dig.* 1997;89(3):174–85.
81. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1066–70.
82. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21(1):257–75.
83. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Elsevier Inc.; 2011;9(9):727–38.
84. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):26–42.
85. Mattos A A., Coral GP, Menti E, Valiatti F e Kramer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(1):80–5.
86. Bunchorntavakul C. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8(6):307-21.
87. Gomez Francisco, Pedro Ruiz ADS. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 1994;331(17):1122–8.
88. Rosa H, Arruda B. Bacterial Infection in Cirrhotic Patients and Its Relationship With Alcohol. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(5):5–8.
89. Mathurin S, Chapelet A, Spanevello V, Sayago G, Balparda C, Virga E, et al. [Infections in hospitalized patients with cirrhosis]. *Med (B Aires).*

- 2009;69(2):229–38.
90. Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MMAA, et al. Patients with cirrhosis in the ED: Early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med*. Elsevier Inc.; 2016;34(1):25–9.
 91. Bercoff E, Déchelotte P, Weber J, Morcamp D, Denis P BJ. Urinary tract infection in cirrhotic patients, a urodynamic explanation. *Lancet*. 1985;1:987.
 92. Coral G, Mattos AA De, Damo DF, Viégas AC. Prevalência E Prognóstico Da Peritonite Bacteriana Espontânea. *Arq Gastroenterol*. 2002;(3):158–62.
 93. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1985;5(4):634–7.
 94. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1988;8(3):632–5.
 95. Kim AC, Epstein ME, Gautam-Goyal P, Doan T-L. Infections in Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):783–803.
 96. Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: A review. *World J Crit care Med*. 2016;5(1):27–35.
 97. Fuxench-López Z, Ramírez-Ronda CH. Pharyngeal flora in ambulatory alcoholic patients: prevalence of gram-negative bacilli. *Arch Intern Med*. 1978 138(12):1815–6.
 98. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2012;4(5):158–68.
 99. Kim WR, Brown RS, Terrault N a, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002;36(1):227–42.
 100. Abenavoli L, Milic N, Rouabhia S, Addolorato G. Pharmacotherapy of acute alcoholic hepatitis in clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 7;20(9):2159–67.
 101. Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1782–7.

102. Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes. BioMed Central*; 2016;62 (9):1-8.
103. Gawryszewski VP, Monteiro MG. Mortality from diseases, conditions and injuries where alcohol is a necessary cause in the Americas, 2007-09. *Addiction*. 2014;109(4):570–7.
104. Garcia LP, Rolim L, Freitas S, Pinheiro V, Carmen E. Uso de álcool como causa necessária de morte no Brasil , 2010 a 2012. 2015;38(4):418–24.
105. Louvet A. Restoration of bactericidal activity of neutrophils by myeloperoxidase release: A new perspective for preventing infection in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*.2016; 64(5): 1041–1048.
106. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62(1):243–52.
107. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology. Elsevier Inc.*; 2013;144(7):1426–37.

5. ARTIGO EM PORTUGUÊS

(Elaborado segundo as normas da revista *Liver International*)

Influência do etilismo no desfecho clínico de pacientes internados em centro de referência para doenças hepáticas e gastrointestinais

Suyan Gehlm Ribeiro dos Santos¹, Marcela Menuci Guimarães², Bibiana de Souza Boger³, Gabriela Perdomo Coral⁴

¹ Biomédica, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Estudante do curso de Graduação de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Estudante do curso de Graduação de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Professora Adjunta de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Dados para correspondência:

Gabriela Perdomo Coral

Rua Annes Dias, 135, 7º andar

90020-090 - Porto Alegre, RS - Brasil

gabrielacoral@ufcspa.edu.br

Tel.: +55-51-3214.8158, Ramal 8158

Fax: +55-51-3214.8080

Número total de palavras: 3185

Número de figuras e tabelas: 02

Lista de abreviaturas e siglas:

Acute-on-chronic liver failure (ACLF)

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Cirrose hepática (CH)

Diabetes mellitus (DM)

Doença hepática alcoólica (DHA)

Encefalopatia hepática (EH)

Hemorragia digestiva alta (HDA)

Hepatite alcoólica (HA)

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Infecção do trato urinário (ITU)

Peritonite bacteriana espontânea (PBE)

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)

Sistema Único de Saúde (DATASUS)

Vírus da hepatite C (VHC)

Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Divulgação financeira: Os autores não têm relações financeiras relevantes para este artigo.

Conflito de interesses: Os autores não têm conflito de interesses.

RESUMO

Introdução: O alcoolismo é um problema de saúde de significativa relevância em nível mundial e brasileiro, além disso, ele está relacionado a uma mortalidade elevada. O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência do etilismo e de sua influência no prognóstico dos pacientes internados em um centro de referência.

Metodologia: Estudo retrospectivo, que incluiu todos os pacientes internados entre janeiro de 2009 e dezembro de 2014 na enfermaria de gastroenterologia e hepatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). Foram analisados 578 pacientes. Os desfechos clínicos, as condições associadas, as infecções e a mortalidade entre os pacientes etilistas e não etilistas foram avaliados com base em registros médicos.

Resultados: Dos 578 pacientes avaliados, 340 (58,8%) eram do gênero masculino e 238 (41,2%) do gênero feminino. A média de idade foi de 54,1 anos ($\pm 11,3$), variando de 15 a 92 anos. Cento e setenta e cinco pacientes (30,3%) eram etilistas. A cirrose hepática foi mais prevalente nos pacientes etilistas 86,9% ($p < 0,001$), assim como as infecções 67,4% ($p < 0,001$), destacando-se a peritonite bacteriana espontânea e a infecção do trato respiratório. A infecção pelo vírus da hepatite C esteve presente em 55,4% dos etilistas. O etilismo esteve associado à cirrose hepática ($p < 0,001$), à ascite ($p < 0,001$), à encefalopatia hepática ($p < 0,001$), à hemorragia digestiva alta ($p < 0,001$), à infecção ($p < 0,001$) e à mortalidade ($p = 0,024$) na análise multivariada.

Conclusão: Neste estudo, o etilismo piorou o prognóstico de pacientes internados, especialmente por aumentar o risco de infecção e óbito.

Palavras-Chave: etilismo, hepatopatia, infecção e mortalidade.

Pontos Chaves:

- Estudos sobre a influência do álcool na evolução e no prognóstico de pacientes após internação hospitalar em enfermarias de gastroenterologia e hepatologia são escassos no Brasil;
- Além dos resultados sobre a prevalência do etilismo em nosso meio, este estudo permitiu avaliar os desfechos clínicos, as condições associadas, as infecções e a mortalidade;
- A presente casuística evidencia que a hepatopatia grave e suas complicações, encontradas nesta população de pacientes, podem estar associadas à elevada prevalência de etilismo;
- O presente estudo demonstra um aumento no risco de infecção e mortalidade nos pacientes internados em uma enfermaria de gastroenterologia e hepatologia.

INTRODUÇÃO

O consumo excessivo de álcool é um problema de saúde pública mundial, resultando em cerca de 3,3 milhões de mortes por ano. A Europa consome 25,7% do total de álcool consumido em todo o mundo (1). Nos Estados Unidos (EUA), o abuso de álcool ocasionou em torno de 88 mil mortes por ano entre 2006 - 2010, encurtando em média 30 anos de vida e sendo responsável por uma em cada 10 mortes entre adultos de 20 a 64 anos (2). Estima-se que, no Brasil, 7,29% dos homens e 1,41% das mulheres, acima de 15 anos, possuam diagnóstico de algum transtorno relacionado ao consumo de álcool (3).

A ingestão excessiva de álcool é um importante fator de risco para hepatopatia crônica e descompensações (4–6). Além disso, pacientes cirróticos compensados podem apresentar uma descompensação aguda, a síndrome de insuficiência hepática crônica agudizada (*acute on chronic liver failure* - ACLF), que está associada a uma mortalidade de até 90% em um mês em casos graves (7,8). Moreau *et al.*, em um estudo multicêntrico, avaliando 1343 pacientes com ACLF, demonstrou que estes eram mais jovens, tinham com maior frequência a etiologia alcoólica e uma maior prevalência de infecção bacteriana grave (9).

Estima-se que a doença hepática alcoólica (DHA) seja responsável por 40% da mortalidade por cirrose hepática (10), constituindo-se na maior causa de morbidade e mortalidade por doença mundialmente passível de prevenção (11). Em estudo realizado nos EUA, a mortalidade anual por DHA foi de 4.4 a cada 100.000 habitantes, enquanto a mortalidade pelo vírus da hepatite C (HCV) foi de 2.9 a cada 100.000 habitantes (12).

Nader *et al.*, em estudo brasileiro avaliando o impacto da doença hepática no país, demonstraram que a cirrose hepática (CH) foi a principal causa de admissão hospitalar e de mortalidade. Neste estudo, a etiologia alcoólica foi a segunda em frequência (13).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi identificar a prevalência de etilismo em pacientes internados e sua influência nos desfechos clínicos e na mortalidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo retrospectivo que avaliou todos os pacientes internados na enfermaria de gastroenterologia e hepatologia da Irmandade da Santa Casa de

Misericórdia de Porto Alegre no período de 2009 a 2014. Para efeito de comparação, os pacientes foram divididos em dois grupos, pacientes etilistas e não etilistas.

Foram estudadas as seguintes variáveis: dados sócio-demográficos: gênero e idade, número de internações em seis anos; condições associadas: tabagismo, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e vírus da imunodeficiência humana (HIV); desfechos clínicos: CH, ascite, encefalopatia hepática (EH), hemorragia digestiva alta (HDA), icterícia, carcinoma hepatocelular (CHC), hepatite alcoólica (HA), insuficiência renal e infecção. Quando a infecção esteve presente, foi identificado o sítio da infecção: peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção do trato respiratório, infecção do trato urinário (ITU), hemocultura positiva e infecção de pele e subcutâneo. Óbito e suas causas também foram avaliados.

Em relação aos etilistas, também foi coletado o consumo de álcool (dose/g) diário e semanal e o tipo de bebida consumida (cachaça, cerveja, vinho, vodka, conhaque e whisky).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão; as categóricas, por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste *t-student* foi aplicado. Na comparação de proporções, o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado. Para o controle de fatores que possam levar à dúvida, a análise de Regressão de Poisson Multivariada foi aplicada. A medida de efeito utilizada foi a Razão de Prevalência (RP) em conjunto com o intervalo de 95% de confiança. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

A amostra geral foi constituída por 578 pacientes, sendo 340 (58,8%) do gênero masculino e 238 (41,2%) do gênero feminino. A média de idade foi de 54,1 anos ($\pm 11,3$), variando entre 15 e 92 anos.

Em relação aos dois grupos estudados, como se observa na tabela 1, 175 pacientes (30,3%) eram etilistas e 403 não etilistas (69,7%). A média de idade foi de 55,2 ($\pm 9,3$) e 54,4 ($\pm 1,4$), respectivamente ($p = 0,409$). Os etilistas eram predominantemente do gênero masculino, 164 pacientes (93,7%). Ao analisar o

número de internações, observou-se que os pacientes etilistas foram internados com maior frequência do que os não etilistas ($p = 0,001$).

Foi possível identificar a quantidade em gramas de álcool ingerido em 64 pacientes etilistas (36,5%). A média diária de álcool ingerida foi de 193g (mediana de 165g) e a semanal 1351g. Em 84 pacientes etilistas (48,3%) foi possível identificar o tipo de bebida consumida. Dentre elas, a cachaça (20%) foi a mais frequente, seguida pela cerveja (15%), vodca (6,8%), vinho (4,5%), conhaque (1%) e uísque (1%). A HA esteve presente em 22 pacientes etilistas (12,6%).

Em relação às condições associadas, o tabagismo foi mais prevalente nos etilistas (28%), quando comparado aos não etilistas (3,2%) ($p < 0,001$). Da mesma forma, a HAS e a infecção pelo VHC foram mais frequentes nos etilistas. Por outro lado, a presença de DM e de infecção pelo HIV não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos, conforme detalhado na tabela 1.

Na amostra geral, 388 pacientes (67,12%) tinham CH. Destes, em 166 deles (42,8%) a etiologia era o VHC, em 94 (24,2%), era VHC e álcool, em 58 (14,9%), era álcool isolado e em 70 (18,1%), outras etiologias. Quando avaliados os desfechos clínicos, a CH foi observada com maior frequência no grupo dos etilistas, com 152 pacientes (86,9%) em comparação aos não etilistas, 236 (58,7%) ($p < 0,001$), tabela 1. A associação entre etilismo e CH permaneceu estatisticamente significativa mesmo em análise multivariada, em que foi controlada a influência do VHC, tabela 2.

Da mesma forma, as complicações da CH foram mais frequentemente observadas nos etilistas. A ascite foi a complicação mais frequente (59,4% *versus* 25,8% $p = < 0,001$), seguida da EH (36,6% *versus* 13,9% $p = < 0,001$), da icterícia (33,7% *versus* 1,5% $p = < 0,001$), da CHC (33,1% *versus* 22,1% $p = 0,007$) e da HDA (32,0% *versus* 8,7% $p = < 0,001$), tabela 1.

As infecções também ocorreram com maior frequência nos pacientes etilistas (67,4% *versus* 26,8% $p < 0,001$). Quando analisados os sítios de infecção, observa-se na tabela 1 que apenas a infecção do trato respiratório ($p < 0,001$) e a PBE ($p < 0,001$) foram mais frequentes nesse grupo. Em relação a insuficiência renal, houve uma tendência de associação entre esta e o etilismo (22,3% *versus* 15,4% $p = 0,059$).

Na amostra geral, ocorreram 48 óbitos (8,3%). No grupo dos etilistas a mortalidade foi de 22 em 175 pacientes (12,6%), enquanto no grupo dos não etilistas foi de 26 em 403 pacientes (6,5%) ($p = 0,057$). Nos pacientes etilistas os óbitos

foram 11 por sepse (50%), 5 por CHC avançado (22,8%), 2 por HDA (9%), 3 por insuficiência hepática (13,7%) e 1 por edema agudo de pulmão (4,5%). Entre as causas de morte citadas anteriormente, inclui-se três pacientes com HA (dois faleceram por insuficiência hepática e um por sepse), o que correspondeu a 14% dos óbitos nos etilistas.

Para controlar os fatores de confusão em relação ao etilismo e aos desfechos clínicos, foi realizada uma análise multivariada, tabela 2. Quando ajustados para gênero, idade e tabagismo observou-se que todos os desfechos (CH, ascite, EH, HDA, infecção, insuficiência renal e óbito), exceto o CHC, foram estatisticamente significativos. Após a inclusão da variável VHC neste modelo, a análise demonstrou que os pacientes etilistas tiveram 1,37 vezes mais chances de ter cirrose hepática ($p < 0,001$); 2,16 vezes mais chances de desenvolver ascite; 2,27 vezes mais chances de desenvolver EH ($p < 0,001$); 2,78 vezes mais chances de apresentar HDA ($p < 0,001$); 2,57 vezes mais chances de desenvolver infecção ($p < 0,001$) e 2,21 vezes mais chances de evoluir para óbito ($p = 0,024$). Portanto, o etilismo se manteve como um fator preditor para os desfechos, exceto para o CHC ($p = 0,295$) e para a insuficiência renal ($p = 0,084$).

DISCUSSÃO

O consumo excessivo de álcool é uma das principais causas de doença hepática no mundo (5,6,14). Na Europa, Vitor *et al.* em estudo recente, incluindo 97 hospitais de Portugal, demonstraram que a cirrose alcoólica foi a causa mais comum de hospitalização e que a CH foi a principal causa de mortalidade (15). Da mesma forma, em estudo populacional avaliando causas de mortalidade em dezesseis países da América, o álcool foi um importante fator de risco, sendo a doença hepática responsável por 63% dos óbitos (16). No Brasil, Nader *et al.* avaliaram os dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre 2001 e 2010, demonstrando que a doença hepática foi a oitava causa de morte no país, sendo a CH a principal causa de admissão hospitalar. A etiologia alcoólica foi a segunda etiologia mais frequente da cirrose. Além disso, a Região Sul obteve as maiores taxas de internação hospitalar por doença hepática (13).

Rosón *et al.*, em estudo de coorte que incluiu 21 hospitais na Espanha e 1039 hospitalizações, demonstraram que 12% dos pacientes internados na clínica médica apresentavam consumo abusivo de álcool (17). Em nossa casuística, avaliando 578

pacientes, 30% dos pacientes eram etilistas, este achado provavelmente estava relacionado à amostra de pacientes internados em centros de referência para doenças hepáticas e gastrointestinais, ressaltando a importância do etilismo e sua identificação em nosso meio. O etilismo, no presente estudo, esteve estritamente associado ao gênero masculino, de acordo com a literatura (18–20). Segundo Fleischmann *et al.*, o consumo de bebida alcoólica no gênero masculino é quatro vezes maior do que no gênero feminino, quando considerada a ingestão semanal (3).

Com relação à frequência de reinternações nesses pacientes, Berman *et al.* analisaram 554 admissões hospitalares de pacientes com doença hepática avançada, eles demonstraram que destes, 112 (20%) foram readmitidos em 30 dias. A taxa de admissão relacionada ao álcool foi de 18,1% (P = 0,018) (21). Da mesma forma, no estudo atual, foi demonstrada uma prevalência de internações nesse subgrupo de pacientes.

A bebida mais consumida entre os pacientes etilistas no nosso estudo foi a cachaça. O Brasil é um dos principais produtores mundiais de destilados, sendo a aguardente de cana a bebida mais fabricada devido ao seu baixo custo de produção, podendo ser consumida em grande quantidade pela população de baixa renda, além de conter um alto teor alcoólico (22). No presente estudo, a média de ingestão de álcool diária encontrada entre os pacientes etilistas foi de 193 gramas. Essa dose elevada pode ser uma das explicações pela qual houve maior prevalência de CH e suas complicações, incluindo mortalidade nesse subgrupo de pacientes. De acordo com uma meta-análise, pacientes que ingerem 12 a 24 g/dia de etanol possuem um risco elevado de mortalidade por CH (23,24).

Além da hepatopatia crônica, o consumo de álcool pode ocasionar HA, uma complicação potencialmente grave, de instalação aguda e com prognóstico reservado em pacientes etilistas (25,26). Na presente casuística, 22 pacientes (12,6%) apresentaram HA. Altamirano *et al.*, avaliando 175 pacientes com HA, demonstraram uma correlação entre mortalidade por HA e consumo de mais de 120 g/dia de álcool (27).

Algumas condições relacionadas ao etilismo podem piorar o prognóstico da doença hepática (28). Pessione *et al.*, avaliando os fatores preditivos de sobrevida em cinco anos de pacientes com CH e etilismo, demonstraram associação entre tabagismo e mortalidade (29). Na presente casuística, o tabagismo foi mais

frequente nos etilistas, como evidenciado em outros estudos (19,28). Por outro lado, no estudo atual, a mortalidade foi associada ao etilismo, mesmo quando controlado o efeito do tabagismo em análise multivariada.

No presente estudo, também foi encontrada uma associação entre etilismo e a presença de HAS nos pacientes internados. Essa relação foi demonstrada em coorte japonesa que incluiu 3900 homens com idade entre 20-59 anos. A ingestão de álcool maior ou igual a 200 g/semana foi associada ao aumento da pressão arterial comparada aos controles (30).

A prevalência de infecção pelo VHC é maior nos etilistas comparada à população geral (31–33). Na literatura pode variar entre 2% a 51% (33,34). Em uma revisão sistemática, Veleiro *et al.* demonstraram uma prevalência de 16,32% (33), enquanto na população geral é próxima a 2% (32,34–36). O álcool piora a evolução da hepatite crônica pelo VHC por efeito sinérgico, aumentando a replicação viral e alterando a resposta imune do hospedeiro (34,37). Tsui *et al.* demonstraram que, nos pacientes etilistas, a infecção pelo VHC aumenta 4,4% a mortalidade, comparada aos pacientes etilistas sem essa infecção (32). Corroborando a literatura, no presente estudo a infecção pelo VHC foi mais frequente nos pacientes etilistas. Entretanto, a mortalidade foi maior nos etilistas comparada aos não etilistas, mesmo em análise multivariada, considerando a infecção pelo VHC como um provável fator de confusão.

Com relação à CH, o presente estudo demonstrou uma associação com o etilismo, mesmo após ajuste para gênero, idade, tabagismo e infecção pelo VHC. O risco relativo de CH aumentou em indivíduos que ingerem mais de 25 g/dia de etanol (38). Num estudo recente, que avaliou a probabilidade de cirrose alcoólica em 55.917 indivíduos, foi demonstrado um maior risco nos homens que ingeriam bebida diariamente, em comparação a 2-4 dias por semana (39).

A hipertensão portal e suas manifestações (ascite, EH e HDA) são complicações frequentes da CH (40,41). Em nossa casuística, a ascite esteve presente em aproximadamente 36% indivíduos, sendo mais frequente nos etilistas, mesmo quando ajustada para o VHC. A EH (presente em 20,76% da amostra) e a HDA (presente em 15,74% da amostra) também se mantiveram associadas ao etilismo numa análise multivariada. Jepsen *et al.* avaliaram o prognóstico da ascite, HDA e EH em 466 pacientes com cirrose alcoólica. Assim como no presente estudo, a ascite foi a complicação mais frequente. Por outro lado, a mortalidade em um ano

foi maior nos pacientes com EH (64%), em comparação aos pacientes com ascite (29%) e com HDA (20%) (42).

O CHC é outra complicação frequente da CH (43,44), motivo pelo qual todo o paciente cirrótico deve ser submetido a um rastreamento com ecografia semestral (45). Mancebo *et al.*, estudando 450 pacientes com cirrose alcoólica Child A ou B, demonstraram uma incidência anual de CHC de 2,6% (46). Existe uma sinergia entre o VHC e o álcool na predisposição para o CHC (34,37,47). Carrilho *et al.* conduziram um estudo brasileiro para avaliar as características do CHC em nosso meio. Neste estudo, que avaliou 29 centros e 1405 pacientes, 98% dos casos estavam associados à CH. O fator etiológico mais frequente foi a infecção pelo VHC (54%) e a etiologia alcoólica foi a terceira em frequência (14%) (48). No presente estudo, 147 pacientes (25,4%) tinham diagnóstico de CHC e, embora tenha sido demonstrada maior frequência nos etilistas em comparação aos não etilistas, quando controlados os possíveis fatores de confusão, essa associação não foi significativa.

A despeito dos recentes avanços (terapia antiviral, melhor manejo da hipertensão portal e transplante hepático) no tratamento dos pacientes com CH, as infecções bacterianas continuam sendo frequentes e acometem aproximadamente 30% dos pacientes, além de aumentar a mortalidade. Além disso, recentemente a incidência de bactérias resistentes tem aumentado, principalmente em pacientes hospitalizados (49). A hepatopatia crônica está associada a uma disfunção do sistema imune, do sistema retículo endotelial e da disfunção hemodinâmica. Somado a isso, o fígado cirrótico possui menor capacidade de remover endotoxinas e bactérias resultantes da hipertensão portal, da circulação colateral e da diminuição da atividade bactericida das células fagocíticas e da diminuição da atividade opsonica, e há uma redução do complemento e dos níveis de proteína C (50–52). Essa imunodeficiência pode ser agravada pela desnutrição e pelo alcoolismo (49). Um estudo demonstrou uma redução da função do macrófago em pacientes com cirrose alcoólica (53).

Na presente casuística, as infecções ocorreram em 39,1% dos casos, sendo mais frequentes nos etilistas (67,4%), quando comparada aos não etilistas (26,8%). As infecções mais frequentes foram: a PBE, a infecção respiratória e a ITU, o que está de acordo com a literatura (52,54). Em nosso meio, Mattos *et al.* avaliaram 541 internações de pacientes com CH e encontraram uma prevalência de infecção de

25%. As mais frequentes foram: a ITU em 31,1%, a PBE em 25,9% e a pneumonia em 25,2%. Em relação à presença de infecção, e sua associação com a etiologia da cirrose, observou-se maior frequência da etiologia alcoólica nos pacientes infectados (68,9%), quando comparada a outras causas de hepatopatia (30,4%) ($p = 0,021$) (52).

A PBE é uma das infecções mais prevalentes nos pacientes com CH (49,55). Ximenes *et al.*, em um estudo recente, avaliaram retrospectivamente 149 pacientes cirróticos em um hospital terciário brasileiro, neles a etiologia alcoólica correspondeu a 53% da amostra. As infecções bacterianas foram encontradas em 48,3% da amostra, sendo 37,5% por PBE, 27,8% por ITU e 15,3% por pneumonia (54).

A ingestão aguda ou crônica de álcool pode alterar o nível de consciência, causando uma diminuição do reflexo da tosse e de fechamento da epiglote, considerados mecanismos naturais de defesa do organismo contra as infecções respiratórias. Desta forma, o etilista pode ter um risco aumentando de aspiração da flora oral que predispõem à pneumonia e empiema. Esse processo pode ser agravado pela diminuição da mobilização dos neutrófilos e de uma resposta deficiente das citocinas (56). Além disso, o etilismo crônico está associado às alterações na flora da orofaringe, tendo sido demonstradas bactérias gram-negativas nesses pacientes (57,58). A elevada prevalência de ITU em pacientes cirróticos, frequentemente naqueles com presença de ascite, pode estar relacionada ao volume urinário residual e a uma possível disfunção vesical (52,59).

Com relação à mortalidade, os etilistas Rivas *et al.* avaliaram uma coorte de 686 etilistas internados para desintoxicação, observando uma taxa de mortalidade de 11,4% num segmento médio de 3,1 anos. Esses autores demonstraram que a principal causa de óbito nesse grupo de pacientes foi a hepatopatia (29%) (24).

No Brasil, Garcia *et al.*, analisando os registros do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde do Brasil (2010-2012), encontraram 55.380 óbitos por condições, doenças e lesões relacionadas ao álcool. A hepatopatia foi a principal causa de mortalidade (55,3%), sendo que no gênero masculino foi 8,7 vezes maior do que no gênero feminino, em amostra geral. Quando avaliada a amostra da região sul, a mortalidade no gênero masculino foi 10 vezes maior (60).

Por outro lado, o ACLF é uma disfunção aguda, com alta mortalidade e frequente nos pacientes com cirrose, podendo ocorrer em aproximadamente 30%

dos internados (61). No estudo de Moreau *et al.*, onde foram avaliados 1343 pacientes, a mortalidade em 28 dias foi 15 vezes maior nos que tinham essa complicação. Neste estudo a principal etiologia foi a cirrose alcoólica (9).

Neste estudo, a mortalidade geral foi de 48 óbitos (8,3%), sendo significativamente maior nos pacientes etilistas (12,6%) comparados aos não etilistas (6,5%). A HA representou apenas 14% dos óbitos nos etilistas, portanto não parece ter influenciado na diferença de mortalidade entre etilistas e não etilistas. Além disso, a doença aumentou o risco de óbito em 2,21, mesmo após análise multivariada.

O estudo apresenta algumas limitações, a principal é o fato de ser retrospectivo. Além disso, não pode ser descartado um viés de aferição em favor dos pacientes etilistas.

Em conclusão, a presente casuística demonstra que o etilismo foi frequentemente encontrado nesta população de pacientes, sendo um fator preditor de hepatopatia grave e suas complicações, além de aumentar o risco de infecção e a mortalidade dos pacientes internados.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2014 Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/. Accessed 2016 May 18.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Fact Sheets-Alcohol Use And Health. Available at: <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>. Accessed 2016 Jan 16.
3. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2011 Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgs_ruprofiles.pdf. Accessed 2016 May 18
4. Kyu-Ho Han, Naoto Hashimoto MF. Relationships among alcoholic liver disease, antioxidants, and antioxidant enzymes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):37-49.
5. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12 (4): 231-242.
6. Gao, Bin and Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutics Targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572–85.
7. Louvet A. Restoration of bactericidal activity of neutrophils by myeloperoxidase release: A new perspective for preventing infection in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*.2016; 64(5): 1041–1048.
8. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62(1):243–52.
9. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology. Elsevier Inc.*; 2013;144(7):1426–37.
10. Kim WR, Brown RS, Terrault N a, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002; 36: 227–42.
11. Abenavoli L, Milic N, Rouabhia S, Addolorato G. Pharmacotherapy of acute alcoholic hepatitis in clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(9):2159–

- 67.
12. Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1782–7.
 13. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GAN. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int.* 2014;34(6):844–9.
 14. European Association for the Study of Liver Diseases. Clinical Practical Guidelines EASL Clinical Practical Guidelines : Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol.* 2012;57:399–420.
 15. Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes. BioMed Central;* 2016;62 (9):1-8.
 16. Gawryszewski VP, Monteiro MG. Mortality from diseases, conditions and injuries where alcohol is a necessary cause in the Americas, 2007-09. *Addiction.* 2014;109(4):570–7.
 17. Rosón B, Monte R, Gamallo R, Puerta R, Zapatero A, Fernández-Solá J, et al. Prevalence and routine assessment of unhealthy alcohol use in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21(5):458–64.
 18. Park JK, Lee CH, Kim IH, Kim SM, Jang JW, Kim SH, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Impact of Bacterial Infection in Hospitalized Patients with Alcoholic Liver Disease. *J Korean Med Sc.* 2015;30(5):598–605.
 19. Otete HE, Orton E, Fleming KM, West J. Alcohol-attributable health care attendances up to 10 years prior to diagnosis of alcoholic cirrhosis: a population based case control study. *Liver Int.* 2015;36(4):538-46.
 20. Ronaldo Laranjeira et al. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012. *Inst Nac Ciência e Tecnol para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drog.* 2012;85.
 21. Berman K, Tandra S, Forssell K, Vuppalanchi RAJ, Jr JRB, Nguyen J, et al. Incidence and Predictors of 30-Day Readmission Among Patients Hospitalized for Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol. Elsevier Inc.* 2011;9(3):254–9.
 22. Gonçalves, C.S.; Gomes, M.P.Z.; Gonçalves, P.L.; Gonçalves, L.L.; Pereira FEL. Hepatite alcoólica. *J Bras Gastroenterol.* 2006;6(2):59–68.

23. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437–45.
24. Rivas I, Sanvisens A, Bolao F, Fuster D, Tor J, Pujol R, et al. Impact of Medical Comorbidity and Risk of Death in 680 Patients with Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37:221–7.
25. Torok NJ. Update on Alcoholic Hepatitis. *Biomolecules.* 2015;5(4):2978–86.
26. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2758–69.
27. Altamirano J, Higuera-de laTijera F, Duarte-Rojo A, Martínez-Vázquez M a, Abrales JG, Herrera-Jiménez LE, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1472–80.
28. Singal AK, Anand BS. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2013;2(2):53–6.
29. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003;23(1):45–53.
30. Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, et al. Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens.* 2005;23(8):1485–90.
31. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Zuluaga P, Rivas I, Tor J, et al. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(10):e607.
32. Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol.* 2006;44(2):262–6.
33. Novo-veleiro I, Calle C De, Domínguez-quibén S, Pastor I, Marcos M, Laso F. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Alcoholic Patients : Cohort Study and Systematic Review. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(5):564–9.
34. Novo-Veleiro, Ignacio et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1411-20.
35. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C:

- considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):10–5.
36. Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR a, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(60): 1-12.
 37. Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Update on Alcohol and Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(4):228–33.
 38. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2015;62(1S):38–46.
 39. Askgaard G, Grønbæk M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2015;62(5):1061–7.
 40. Morrison D, Sgrillo J, Daniels LH. Managing alcoholic liver disease. *Nursing.* 2014;44(11):30–41.
 41. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481–8.
 42. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675–82.
 43. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2011;365(12):1118–27.
 44. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5):35–50.
 45. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol. Elsevier, Inc;* 2015;13(12):2140–51.
 46. Mancebo A, Diéguez MLG, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Clin Gastroenterol Hepatol. Elsevier Inc.;* 2013;11(1):95–101.
 47. Kwon SY, Ahn MS, Chang HJ. Clinical significance of hepatitis C virus infection to alcoholics with cirrhosis in Korea. *J Gastroenterol Hepatol.*

- 2000;15(11):1282–6.
48. Carrilho Flair Jose, Luciana Kikuchi, Fernanda Branco CSG, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *AntivirTher.* 2013;65(12):1285-90.
 49. Bunchorntavakul C. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8(6):307-21.
 50. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Elsevier Inc.; 2011;9(9):727–38.
 51. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):26–42.
 52. Mattos A A., Coral GP. Menti E, Valiatti F e Kramer C. Infecção bacteriana no paciente cirrótico. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(1):80–5.
 53. Gomez Francisco, Pedro Ruiz ADS. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 1994;331(17):1122–8.
 54. Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MMAA, et al. Patients with cirrhosis in the ED: Early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med.* Elsevier Inc.; 2016;34(1):25–9.
 55. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2012;4(5):158–68.
 56. Kim AC, Epstein ME, Gautam-Goyal P, Doan T-L. Infections in Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):783–803.
 57. Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: A review. *World J Crit care Med.* 2016;5(1):27–35.
 58. Fuxench-López Z, Ramírez-Ronda CH. Pharyngeal flora in ambulatory alcoholic patients: prevalence of gram-negative bacilli. *Arch Intern Med* 1978;138(12):1815–6.
 59. Bercoff E, Déchelotte P, Weber J, Morcamp D, Denis P BJ. Urinary tract infection in cirrhotic patients, a urodynamic explanation. *Lancet.* 1985;1:987.
 60. Garcia LP, Rolim L, Freitas S, Pinheiro V, Carmen E. Uso de álcool como causa necessária de morte no Brasil , 2010 a 2012. 2015;38(4):418–24.

61. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038–47.

Tabela 1 - Características da amostra e desfecho clínico dos pacientes.

Variáveis*	Etilistas (n=175; 30,3%)	Não etilistas (n=403; 69,7%)	P
Características da amostra – n (%)			
Idade (anos)	55,2 ± 9,3	54,4 ± 14,6	0,409
Gênero			<0,001
Masculino	164 (93,7)	176 (43,7)	
Feminino	11 (6,3)	227 (56,3)	
Nº de internações em 6 anos			<0,001
1	102 (58,3)	323 (80,1)	
2 ou mais	73 (41,7)	80 (19,9)	
Condições associadas – n (%)			
Tabagismo	49 (28,0)	13 (3,2)	<0,001
DM	46 (26,3)	77 (19,1)	0,068
HAS	62 (35,4)	93 (23,1)	0,003
VHC	97 (55,4)	178 (44,2)	0,016
HIV	5 (2,9)	6 (1,5)	0,322
Desfechos clínicos - n (%)			
Cirrose hepática	152 (86,9)	236 (58,7)	<0,001
Ascite	104 (59,4)	104 (25,8)	<0,001
EH	64 (36,6)	56 (13,9)	<0,001
HDA	56 (32,0)	35 (8,7)	<0,001
Icterícia	59 (33,7)	6 (1,5)	<0,001
CHC	58 (33,1)	89 (22,1)	0,007
Hepatite alcoólica	22 (12,6)	-	-
Insuficiência Renal	39 (22,3)	62 (15,4)	0,059
Infecção	118 (67,4)	108 (26,8)	<0,001
Sítio da infecção – n (%)			
PBE	104 (59,4)	47 (11,7)	<0,001
Respiratório	33 (18,9)	25 (6,2)	<0,001
Urinário	16 (9,1)	39 (9,7)	0,963
Hemocultura positiva	8 (4,6)	9 (2,2)	0,207
Pele/subcutâneo	8 (4,6)	10 (2,5)	0,285
Óbito – n (%)			
	22 (12,6)	26 (6,5)	0,057

* descritas por média ± desvio padrão ou n (%)

Tabela 2 - Análise de Regressão de Poisson multivariada para avaliar a interferência do etilismo nos desfechos

Desfechos	RP ajustado* (IC 95%)	P	RP ajustado** (IC 95%)	P
Cirrose hepática	1,45 (1,29 – 1,64)	<0,001	1,37 (1,23 – 1,52)	<0,001
Ascite	2,27 (1,76 – 2,94)	<0,001	2,16 (1,67 – 2,79)	<0,001
EH	2,40 (1,63 – 3,53)	<0,001	2,27 (1,54 – 3,35)	<0,001
HDA	2,88 (1,77 – 4,67)	<0,001	2,78 (1,70 – 4,54)	<0,001
CHC	1,29 (0,93 – 1,78)	0,129	1,18 (0,86 – 1,62)	0,295
Infecção	2,67 (2,09 – 3,40)	<0,001	2,57 (2,00 – 3,29)	<0,001
IRC	1,55 (1,02 – 2,35)	0,042	1,47 (0,95 – 2,23)	0,084
Óbito	2,36 (1,23 – 4,53)	0,010	2,21 (1,11 – 4,40)	0,024

* ajustado para idade, gênero e tabagismo; ** ajustado para idade, gênero, tabagismo e VHC *RP = Razão de prevalência

6. ARTIGO EM INGLÊS

Alcohol consumption influences clinical outcome in patients admitted to a referral center for gastrointestinal and liver disease

Suyan Gehlm Ribeiro dos Santos,¹ Marcela Menuci Guimarães,² Bibiana de Souza Boger,³ Gabriela Perdomo Coral⁴

¹ Biomedical Scientist, Master's Student at the Graduate School of Medicine: Hepatology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Undergraduate medical student, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Associate Professor of Gastroenterology and of the Graduate Program in Hepatology, UFCSPA, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author

Gabriela Perdomo Coral

Rua Annes Dias, 135, 7º andar

90020-090 - Porto Alegre, RS

Brazil

gabrielacoral@ufcspa.edu.br

Tel.: +55-51-3214.8158, Extension 8158

Fax: +55-51-3214.8080

Word count: 3183

Number of figures and tables: 2

List of abbreviations

Acute-on-chronic liver failure (ACLF)

Alcoholic liver disease (ALD)

Hepatitis C virus (HCV)

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Human immunodeficiency virus (HIV)

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB)

Urinary tract infection (UTI)

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

ABSTRACT

Background & Aims: Excessive alcohol consumption is a public health concern worldwide and has been associated with high mortality rates. This study aimed to determine the prevalence of alcohol consumption and its influence on the prognosis of hospitalized patients in a tertiary care hospital. **Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of all patients admitted between January 2009 and December 2014 to the gastroenterology and hepatology wards of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a referral center for gastrointestinal and liver disease in southern Brazil. Data on clinical outcomes, associated conditions, infections, and mortality were collected and compared between alcoholic and nonalcoholic patients. **Results:** The sample consisted of 578 patients; 340 (58.8%) were men. Mean patient age was 54.1 years (SD, 11.3 years; range, 15-92 years). One hundred seventy-five patients (30.3%) were classified as alcoholic. Liver cirrhosis (86.9%) and infections (67.4%) were more prevalent in alcoholic patients ($P < 0.001$). Spontaneous bacterial peritonitis and respiratory tract infection accounted for most of the infections. In alcoholic patients, 55.4% were infected with hepatitis C virus. Excessive alcohol consumption was associated with cirrhosis ($P < 0.001$), ascites ($P < 0.001$), hepatic encephalopathy ($P < 0.001$), upper gastrointestinal bleeding ($P < 0.001$), infection ($P < 0.001$), and mortality ($P = 0.024$) in multivariate analysis. **Conclusions:** In the present study, excessive alcohol consumption was associated with a poorer prognosis in hospitalized patients, increasing the risk of infection and death.

Keywords: alcohol consumption, liver disease, infection, mortality.

Abstract word count: 222

Key points:

- Studies investigating the influence of alcohol consumption on the outcome and prognosis of patients admitted to gastroenterology and hepatology wards are scarce in Brazil.
- In addition to the results on the prevalence of alcohol consumption in patients admitted to a referral center for gastrointestinal and liver disease in Brazil, this study provides data on clinical outcomes, associated conditions, infection and mortality rates.
- This study showed that severe liver disease and its complications may be associated with a high prevalence of alcohol consumption.
- An increased risk of infection and mortality was found in alcoholic patients admitted to gastroenterology and hepatology wards.

INTRODUCTION

Excessive alcohol consumption is a public health concern worldwide. Harmful use of alcohol causes approximately 3.3 million deaths every year, and Europe consumes 25.7% of the total alcohol consumed worldwide [1]. In the United States, alcohol abuse led to approximately 88,000 deaths each year from 2006-2010, shortening life-span by an average of 30 years and causing 1 in 10 deaths among adults aged 20-64 years [2]. In Brazil, approximately 7.29% of men and 1.41% of women aged 15 years and older have been diagnosed as having alcohol use disorders [3].

Excessive alcohol intake is a major risk factor for chronic liver disease and decompensation [4-6]. In addition, patients with compensated cirrhosis may develop acute decompensation, a syndrome called acute-on-chronic liver failure (ACLF) that is associated with a mortality rate of 90% at one month in severe cases [7, 8]. Moreau *et al.*, in a multicenter study involving 1343 patients with ACLF, showed that these patients were younger and more frequently alcoholic and had a higher prevalence of severe bacterial infections than patients without ACLF [9].

Alcoholic liver disease (ALD) accounts for 40% of all deaths from cirrhosis [10] and is a major preventable cause of morbidity and mortality worldwide [11]. In the United States, in 2003, ALD-related mortality was 4.4 per 100,000 persons, while death rates attributable to hepatitis C virus (HCV) infection were 2.9 per 100,000 persons [12].

In Brazil, Nader *et al.* conducted a study to assess the national impact of liver diseases on hospital admissions and mortality and found that cirrhosis was the leading cause of hospitalization and death in patients with liver disease. Alcoholism was the second most common cause of cirrhosis in the country [13].

Despite the importance of this issue, studies investigating the influence of alcohol abuse on the outcome and prognosis of patients admitted to gastroenterology and hepatology wards are scarce in Brazil. Therefore, the aim of the present study was to determine the prevalence of alcohol consumption among hospitalized patients in a tertiary care hospital and its influence on clinical outcomes and mortality.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a cross-sectional study with retrospective medical record review of all patients who were admitted between January 2009 and December 2014 to the gastroenterology and hepatology wards of Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, a tertiary care hospital and referral center for gastrointestinal and liver disease located in Porto Alegre, a city in southern Brazil. The study was approved by the institutional review board (IRB No. 906,377). Informed consent was waived due to the non-interventional design of the study and retrospective nature of data collection.

For comparison purposes, patients were categorized according to their alcohol consumption as alcoholic (alcohol consumption of more than 20 g/day for women and 40 g/day for men based on their medical records) and nonalcoholic patients. The following data were collected from all patients: sex and age, number of hospitalizations in the past 6 years, associated conditions, smoking status, diabetes mellitus, high blood pressure, HCV or human immunodeficiency virus (HIV) infection, clinical outcomes (liver cirrhosis, ascites, hepatic encephalopathy, upper gastrointestinal bleeding [UGIB], jaundice, hepatocellular carcinoma [HCC], alcoholic hepatitis, renal failure, and infection), and death. If present, infection was classified according to the infection site as spontaneous bacterial peritonitis (SBP), respiratory tract infection, urinary tract infection (UTI), positive blood cultures, and cutaneous or

subcutaneous infections. Data on daily and weekly alcohol intake (dose/g) and type of beverage consumed (sugarcane liquor, beer, wine, vodka, brandy, and whiskey) were collected from alcoholic patients.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were expressed as mean (SD), and categorical variables as absolute frequencies and percentages. Mean values were compared between groups using Student's *t* test, and percentages were compared using Pearson's chi-square test. Multivariate Poisson regression was used to control for potential confounders. Prevalence ratios (PR) with 95% confidence intervals were used as effect measures. The level of significance was set at 5% ($P \leq 0.05$), and all analyses were performed using SPSS, version 21.0.

RESULTS

The sample consisted of 578 patients, 340 (58.8%) men and 238 (41.2%) women. Mean patient age was 54.1 years (SD, 11.3 years; range, 15 to 92 years).

The characteristics of the sample stratified based on alcohol consumption (alcoholic vs nonalcoholic patients) and their clinical outcomes are shown Table 1. Of the total sample, 175 (30.3%) patients were classified as alcoholic and 403 (69.7%) as nonalcoholic. The mean (SD) age of alcoholic patients was 55.2 (9.3) years and of nonalcoholic patients was 54.4 (1.4) years ($P = 0.409$). Most alcoholic patients were men ($n = 164$; 93.7%). Alcoholic patients were readmitted more frequently than nonalcoholic patients ($P = 0.001$).

In the alcoholic group, detailed data on alcohol intake was available for 64 (36.5%) patients, who consumed a mean of 193 g of alcohol per day (SD, 179 g; median, 161 g; range, 23.78 to 992 g). Data on the type of beverage consumed was available for 84 (48.3%) patients. Most of these patients consumed sugarcane liquor

(20.0%), followed by beer (15.0%), vodka (6.8%), wine (4.5%), brandy (1.0%), and whiskey (1.0%).

Twenty-two alcoholic patients had alcoholic hepatitis (12.6%). Regarding associated conditions, smoking was more prevalent in alcoholic than in nonalcoholic patients (28.0% vs 3.2%; $P < 0.001$). While high blood pressure and HCV infection were also more common in alcoholic patients, the presence of diabetes mellitus and HIV infection did not differ statistically between groups (Table 1).

Overall, 388 patients (67.12%) were diagnosed as having liver cirrhosis. The etiology was HCV infection in 166 cases (42.8%), HCV infection and alcoholism in 94 cases (24.2%), alcoholism alone in 58 cases (14.9%), and other etiologies in 70 cases (18.1%). The analysis of clinical outcomes showed that liver cirrhosis was more common in alcoholic patients ($n = 152$; 86.9%) than in nonalcoholic patients ($n = 236$; 58.7%) ($P < 0.001$) (Table 1).

Complications associated with cirrhosis were also more frequent in alcoholic than in nonalcoholic patients. Ascites was the most common complication (59.4% vs 25.8%; $P < 0.001$), followed by hepatic encephalopathy (36.6% vs 13.9%; $P < 0.001$), jaundice (33.7% vs 1.5%; $P < 0.001$), HCC (33.1% vs 22.1%; $P = 0.007$), and UGIB (32.0 vs 8.7%; $P < 0.001$) (Table 1).

Infections were also more frequent in alcoholic than in nonalcoholic patients (67.4% vs 26.8%; $P < 0.001$). However, the analysis of infection sites revealed that only respiratory tract infections ($P < 0.001$) and SBP ($P < 0.001$) were significantly more frequent in the alcoholic group ($P < 0.001$). Renal failure showed a trend toward an association with alcohol consumption (22.3% vs 15.4%; $P = 0.059$) (Table 1).

The overall mortality rate was 8.3% (48 of 578 patients). Twenty-two (of 175) patients (12.6%) died in the alcoholic group, while 26 (of 403) patients (6.5%) died in

the nonalcoholic group ($P = 0.057$) (Table 1). Among alcoholic patients, 11 died of sepsis (50.0%), 5 of advanced HCC (22.8%), 2 of UGIB (9.0%), 3 of liver failure (13.7%), and 1 of acute pulmonary edema (4.5%). Among alcoholic patients who died, 3 had alcoholic hepatitis (2 died of liver failure and 1 of sepsis), accounting for 14.0% of deaths in this group.

Table 2 shows the results of the multivariate Poisson regression analysis for the influence of alcohol consumption on outcomes. When the regression model was adjusted for sex, age, and smoking, all outcomes (liver cirrhosis, ascites, hepatic encephalopathy, UGIB, infection, renal failure, and death) except HCC were significantly associated with alcohol consumption. The association between alcohol consumption and liver cirrhosis remained statistically significant after controlling for HCV infection, when alcoholic patients were 1.37 times more likely to have cirrhosis than nonalcoholic patients ($P < 0.001$). In addition, alcoholic patients were 2.16 times more likely to develop ascites ($P < 0.001$), 2.27 times more likely to develop hepatic encephalopathy ($P < 0.001$), 2.78 times more likely to have UGIB ($P < 0.001$), 2.57 times more likely to develop infections ($P < 0.001$), and 2.21 times more likely to die ($P = 0.024$). Alcohol consumption remained an independent predictive factor for all outcomes except for HCC ($P = 0.295$) and renal failure ($P = 0.084$).

DISCUSSION

Excessive alcohol consumption is a major cause of liver disease worldwide [5, 6, 14]. In a recent European study involving 97 hospitals in Portugal, alcoholic cirrhosis was the leading cause of hospitalization and liver cirrhosis was the main cause of death in patients with liver disease [15]. Similarly, in a population-based study of 16 countries across the Americas, alcohol was an important risk factor for mortality and 63% of all deaths were due to liver diseases [16]. In Brazil, Nader *et al.*

reviewed the data from the public health system database between 2001 and 2010 and found that liver diseases were the eighth leading cause of death and liver cirrhosis was the most common cause of hospital admissions in the country. Alcoholism was the second leading cause of cirrhosis. The highest rates of hospitalization for liver disease were found in southern Brazil [13].

In a cohort study performed at 21 hospitals in Spain, of a total sample of 1039 inpatients, 12% had a history of alcohol abuse [17]. In the present study, of a total sample of 578 patients, 30% were alcoholic. This increased rate is probably a reflection of our selected sample, which consisted of patients admitted to a referral center for gastrointestinal and liver disease, thus highlighting the high incidence of alcoholism and the importance of its detection in hospitalized patients. In the present study, excessive alcohol consumption was closely associated with males, which is consistent with the literature [18-20]. Weekly alcohol intake has been reported to be 4 times higher among males than among females [3].

Regarding hospital readmission rates, Berman *et al.* analyzed 554 admissions of patients with advanced liver disease and found that 112 (20%) were readmitted to the hospital within 30 days of discharge. Patients with ALD had a readmission rate of 18.1% ($P = 0.018$) [21]. Similarly, in the present study, the hospitalization rate was higher in patients with ALD than in nonalcoholic patients.

The most commonly consumed alcoholic beverage in the present study was sugarcane liquor. Brazil is one of the largest producers of distilled liquors in the world. Due to its low production cost, sugarcane liquor is the most widely produced liquor in the country, thus being consumed in large quantities by individuals of low socioeconomic status despite its high alcohol content [22]. In the present study, mean daily alcohol consumption was 193 g in alcoholic patients. This high

consumption of alcohol may have contributed to the higher prevalence of liver cirrhosis and its complications, including mortality, in this group of patients. Results from a meta-analysis showed that consumption of 12 to 24 g of alcohol per day is associated with an increased risk of death due to liver cirrhosis [23, 24].

In addition to chronic liver disease, alcohol consumption may also cause alcoholic hepatitis, a potentially severe complication with an acute onset and poor prognosis in alcoholic patients [25, 26]. In the present study, 22 patients (12.6%) had alcoholic hepatitis. Altamirano *et al.* evaluated 175 patients with alcoholic hepatitis and reported that consumption of more than 120 g of alcohol per day was associated with mortality in patients with this condition [27].

Some alcohol-related conditions can aggravate the prognosis of liver disease [28]. Pessione *et al.*, evaluating 5-year predictive factors in hospitalized patients with excessive alcohol intake and cirrhosis, found an association between smoking and mortality [29]. In the present study, smoking was more common in alcoholic patients, which is consistent with previous studies [19,28]. However, mortality remained associated with excessive alcohol consumption even after controlling for smoking in the multivariate analysis.

In the present study, excessive alcohol consumption was also associated with high blood pressure in hospitalized patients. A similar association was also identified in a Japanese cohort of 3900 men aged 20-59 years. An alcohol intake of 200 g or more per week was associated with increased blood pressure in drinkers compared with non-drinkers [30].

The prevalence of HCV infection is higher in alcoholic patients than in the general population [31-33], ranging from 2 to 51% [33, 34]. In a systematic review, Veleiro *et al.* reported a prevalence of 16.32% of HCV infection in patients with

excessive alcohol use [33], while, in the general population, the prevalence was approximately 2% [32, 34-36]. Alcohol has a negative impact on the progression of chronic HCV infection due to a synergistic effect that increases viral replication and alters the immune response [34, 37]. Tsui *et al.* showed that, in patients with alcohol-related problems, HCV infection can increase mortality by 4.4% compared with patients without HCV infection [32]. In agreement with the literature, HCV infection was more frequent in alcoholic patients in the present study. However, mortality was higher in alcoholic than in nonalcoholic patients in the multivariate analysis when HCV infection was considered a potential confounder.

In the present study, liver cirrhosis remained associated with excessive alcohol consumption even after controlling for patient age, sex, smoking status, and HCV infection. Individuals who consume more than 25 g of alcohol per day have an increased relative risk of cirrhosis [38]. A recent study investigating the risk of alcoholic cirrhosis among 55,917 participants found that, in men, the risk of developing alcoholic cirrhosis was higher in daily drinkers than in those drinking 2-4 days/week [39].

Portal hypertension and its manifestations (ascites, hepatic encephalopathy, and UGIB) are common complications of liver cirrhosis [40, 41]. In the present study, approximately 36% of the sample had ascites, being more frequent in alcoholic patients even after adjusting for HCV infection. Hepatic encephalopathy (present in 20.76% of the sample) and UGIB (present in 15.74% of the sample) also remained associated with excessive alcohol consumption in the multivariate analysis. Jepsen *et al.* examined the prognosis associated with ascites, UGIB, and hepatic encephalopathy in 466 patients with alcoholic cirrhosis. As in the present study, ascites was the most common complication of cirrhosis; however, 1-year mortality

was higher in patients with hepatic encephalopathy (64%) than in patients with ascites (29%) or UGIB (20%) [42].

HCC is another common complication of liver cirrhosis [43, 44], and this is the reason why all patients with cirrhosis must undergo ultrasound examination every 6 months [45]. Mancebo *et al.*, investigating 450 patients with alcoholic cirrhosis of Child-Pugh class A or B, reported an annual incidence of HCC of 2.6% [46]. Alcohol consumption and HCV infection have a synergistic effect on the predisposition to HCC [34, 37, 47]. Carrilho *et al.*, in a study to update HCC epidemiology in Brazil, evaluated data from 29 centers, for a total of 1405 patients, and found that HCC was associated with liver cirrhosis in 98% of cases. HCV infection was the main etiology of cirrhosis (54%), while excessive alcohol use was the third most common etiology (14%) [48]. In the present study, 147 patients (25.4%) had a diagnosis of HCC and, although this condition was more common among alcoholic patients, this association was no longer significant after controlling for potential confounders.

Despite recent advances in the treatment of cirrhosis (antiviral therapy, liver transplantation, and improved management of portal hypertension), bacterial infections remain an important complication that affects approximately 30% of patients, leading to increased mortality. The incidence of resistant bacteria has increased, especially in hospitalized patients [49]. Chronic liver disease is associated with immune system and reticuloendothelial dysfunction and hemodynamic alterations. In addition, the cirrhotic liver is less able to remove endotoxins and bacteria due to portal hypertension and collateral circulation, decreased bactericidal activity of phagocytic cells, decreased opsonic activity, and reduced levels of C-reactive protein and complement [50-52]. This immunodeficiency can be aggravated

by malnutrition and alcoholism [49]. A recent study showed that macrophage function is impaired in patients with alcoholic cirrhosis [53].

In the present study, the overall infection rate was 39.1%. Infections were more frequent in alcoholic (67.4%) than in nonalcoholic (26.85) patients, with a prevalence of SBP, respiratory tract infections, and UTI, which is consistent with previous studies [52, 54]. Mattos *et al.* reviewed 541 admissions of patients with liver cirrhosis and found an infection rate of 25%. UTI was the most common infection (31.1%), followed by SBP (25.9%) and pneumonia (25.2%). Infected patients were more likely to have alcohol-related liver disease (68.9%) as compared to other etiologies (30.4%) ($P = 0.021$) [52].

SBP is one of the most prevalent infections in patients with liver cirrhosis [49, 55]. Ximenes *et al.*, in a recent study conducted in a tertiary care hospital in Brazil, retrospectively evaluated 149 patients with cirrhosis and found that excessive alcohol consumption was the etiology of cirrhosis in 53% of cases. Bacterial infections were diagnosed in 48.3% of patients, with SBP accounting for 37.5% of cases, UTI for 27.8%, and pneumonia for 15.3% [54].

Both acute and chronic alcohol intake can lead to an altered level of consciousness, reducing the cough reflex and the reflex closure of the epiglottis, which are considered natural mechanisms of defense against respiratory infections. Therefore, patients with excessive alcohol consumption may be at increased risk of aspiration of oral bacteria, which predisposes to pneumonia and empyema. This process can be aggravated by reduced neutrophil mobilization and impaired cytokine response [56]. Chronic alcohol use is also associated with changes in the oropharyngeal flora, and gram-negative bacilli have been found in alcoholic patients [57, 58]. The increased prevalence of UTI in patients with cirrhosis, especially in

those with ascites, may be associated with residual urine volume and possible bladder dysfunction [52, 59].

Regarding mortality in alcoholic patients, Rivas *et al.* evaluated a cohort of 686 inpatients admitted for detoxification and reported a mortality rate of 11.4% after a mean follow-up of 3.1 years—the main cause of death was liver disease (29%) [24]. In Brazil, Garcia *et al.* reviewed the data from the Mortality Information System of the Brazilian Ministry of Health between 2010 and 2012 and identified 55,380 deaths attributable to alcohol-related conditions, diseases or injuries. Liver disease was the main cause of death (55.3%) and the overall mortality rate was 8.7 times higher in males than in females; however, when the southern region was analyzed separately, mortality was 10 times higher in males than in females [60].

ACLF is an acute dysfunction associated with high mortality that is frequent in patients with cirrhosis, occurring in approximately 30% of hospitalized patients [61]. Moreau *et al.* collected data from 1343 hospitalized patients with cirrhosis and found that the 28-day mortality rate was 15 times higher in patients who developed ACLF than in those without ACLF. The main etiology was alcoholic cirrhosis [9].

In the present study, the overall mortality rate was 8.3%. There were significantly more deaths in the alcoholic group (12.6%) than in the nonalcoholic group (6.5%). Because alcoholic hepatitis accounted for only 14% of deaths in patients with excessive alcohol consumption, it does not appear to have influenced the difference in mortality rates between alcoholic and nonalcoholic patients. Excessive alcohol use increased the risk of death by 2.21 times, even after the multivariate analysis.

The main limitation of the present study is its retrospective design. In addition, a sampling bias in favor of alcoholic patients cannot be ruled out.

In conclusion, the present study showed that excessive alcohol consumption was a frequent finding among patients admitted to a referral center for gastrointestinal and liver disease. Excessive alcohol use was also a predictor of severe liver disease and its complications, increasing the risk of infection and death in hospitalized patients.

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2014 Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/. Accessed 2016 May 18.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Fact Sheets - Alcohol Use and Your Health. 2016 Available at: <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>. Accessed 2016 May 18.
- [3] World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2011 Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf. Accessed 2016 May 18.
- [4] Han KH, Hashimoto N, Fukushima M. Relationships among alcoholic liver disease, antioxidants, and antioxidant enzymes. *World J Gastroenterol* 2016;22:37-49.
- [5] Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:231-42.
- [6] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-85.
- [7] Louvet A. Restoration of bactericidal activity of neutrophils by myeloperoxidase release: A new perspective for preventing infection in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1006-7.
- [8] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-52.

- [9] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.
- [10] Kim WR, Brown RS, Jr., Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-42.
- [11] Abenavoli L, Milic N, Rouabhia S, Addolorato G. Pharmacotherapy of acute alcoholic hepatitis in clinical practice. *World J Gastroenterol* 2014;20:2159-67.
- [12] Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, Pedersen R, Shah VH, Kim WR. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1782-7.
- [13] Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 2014;34:844-9.
- [14] EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
- [15] Vitor S, Marinho RT, Gira J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes* 2016;62(9):1-8.
- [16] Gawryszewski VP, Monteiro MG. Mortality from diseases, conditions and injuries where alcohol is a necessary cause in the Americas, 2007-09. *Addiction* 2014;109:570-7.
- [17] Roson B, Monte R, Gamallo R, Puerta R, Zapatero A, Fernandez-Sola J, et al. Prevalence and routine assessment of unhealthy alcohol use in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:458-64.

- [18] Park JK, Lee CH, Kim IH, Kim SM, Jang JW, Kim SH, et al. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *J Korean Med Sci* 2015;30:598-605.
- [19] Otete HE, Orton E, Fleming KM, West J. Alcohol-attributable healthcare attendances up to 10 years prior to diagnosis of alcoholic cirrhosis: a population based case-control study. *Liver Int* 2016;36:538-46.
- [20] Ronaldo Laranjeira et al. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012. Inst Nac Ciência e Tecnol para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drog. 2012;85.
- [21] Berman K, Tandra S, Forssell K, Vuppalachchi R, Burton JR, Jr., Nguyen J, et al. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:254-9.
- [22] Gonçalves CS, Gomes MPZ, Gonçalves PL, Gonçalves LL, Pereira FEL. [Alcoholic hepatitis]. *J Bras Gastroenterol* 2006;6:59–68.
- [23] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437-45.
- [24] Rivas I, Sanvisens A, Bolao F, Fuster D, Tor J, Pujol R, et al. Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37 Suppl 1:E221-7.
- [25] Torok NJ. Update on Alcoholic Hepatitis. *Biomolecules* 2015;5:2978-86.
- [26] Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
- [27] Altamirano J, Higuera-de laTijera F, Duarte-Rojo A, Martinez-Vazquez MA, Abraldes JG, Herrera-Jimenez LE, et al. The amount of alcohol consumption

negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1472-80.

[28] Singal AK, Anand BS. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2013;2:53-56.

[29] Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.

[30] Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, et al. Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005;23:1485-90.

[31] Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Zuluaga P, Rivas I, Tor J, et al. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e607.

[32] Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol* 2006;44:262-6.

[33] Novo-Veleiro I, Calle Cde L, Dominguez-Quiben S, Pastor I, Marcos M, Laso FJ. Prevalence of hepatitis C virus infection in alcoholic patients: cohort study and systematic review. *Alcohol Alcohol* 2013;48:564-9.

[34] Novo-Veleiro I, Alvela-Suarez L, Chamorro AJ, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:1411-20.

[35] Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 1:S10-5.

- [36] Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13(60): 1-12.
- [37] Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Update on Alcohol and Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2:228-33.
- [38] Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62 (1):38-46.
- [39] Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, Tjonneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62:1061-7.
- [40] Morrison D, Sgrillo J, Daniels LH. Managing alcoholic liver disease. *Nursing* 2014;44:30-40.
- [41] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
- [42] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.
- [43] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
- [44] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
- [45] Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2140-51.

- [46] Mancebo A, Gonzalez-Diequez ML, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:95-101.
- [47] Kwon SY, Ahn MS, Chang HJ. Clinical significance of hepatitis C virus infection to alcoholics with cirrhosis in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1282-6.
- [48] Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:1285-90.
- [49] Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016;8:307-21.
- [50] Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:727-38.
- [51] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
- [52] Mattos AAd, Coral GP, Menti E, Valiatti F, Kramer C. [Bacterial infection in cirrhotic patients]. *Arq gastroenterol* 2003;40:11-15.
- [53] Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;331:1122-8.
- [54] Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MM, et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med* 2016;34:25-9.
- [55] Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012;4:158-68.

- [56] Kim AC, Epstein ME, Gautam-Goyal P, Doan TL. Infections in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012;16:783-803.
- [57] Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: A review. *World J Crit Care Med* 2016;5:27-35.
- [58] Fuxench-Lopez Z, Ramirez-Ronda CH. Pharyngeal flora in ambulatory alcoholic patients: prevalence of gram-negative bacilli. *Arch Intern Med* 1978;138:1815-6.
- [59] Bercoff E, Dechelotte P, Weber J, Morcamp D, Denis P, Bourreille J. Urinary tract infection in cirrhotic patients, a urodynamic explanation. *Lancet* 1985;1:987.
- [60] Garcia LP, Freitas LRS, Gawryszewski VP, Duarte EC. Uso de álcool como causa necessária de morte no Brasil , 2010 a 2012. *Rev Panam Salud Publica* 2015;38:418-424.
- [61] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038-47.

TABLES

Table 1. Patient characteristics and clinical outcomes.

Variables	Alcoholic (<i>n</i> = 175; 30.3%)	Nonalcoholic (<i>n</i> = 403; 69.7%)	<i>P</i>
Sample characteristics			
Age (years) – mean ± SD	55.2 ± 9.3	54.4 ± 14.6	0.409
Sex – <i>n</i> (%)			<0.001
Male	164 (93.7)	176 (43.7)	
Female	11 (6.3)	227 (56.3)	
Hospitalizations in the past 6 years – <i>n</i> (%)			<0.001
1	102 (58.3)	323 (80.1)	
2 or more	73 (41.7)	80 (19.9)	
Associated conditions – <i>n</i> (%)			
Smoking	49 (28.0)	13 (3.2)	<0.001
Diabetes mellitus	46 (26.3)	77 (19.1)	0.068
High blood pressure	62 (35.4)	93 (23.1)	0.003
HCV infection	97 (55.4)	178 (44.2)	0.016
HIV infection	5 (2.9)	6 (1.5)	0.322
Clinical outcomes – <i>n</i> (%)			
Cirrhosis	152 (86.9)	236 (58.7)	<0.001
Ascites	104 (59.4)	104 (25.8)	<0.001
HE	64 (36.6)	56 (13.9)	<0.001
UGIB	56 (32.0)	35 (8.7)	<0.001
Jaundice	59 (33.7)	6 (1.5)	<0.001
HCC	58 (33.1)	89 (22.1)	0.007
Alcoholic hepatitis	22 (12.6)	-	-
Renal failure	39 (22.3)	62 (15.4)	0.059
Infection	118 (67.4)	108 (26.8)	<0.001
Infection site – <i>n</i> (%)			
SBP	104 (59.4)	47 (11.7)	<0.001
Respiratory tract	33 (18.9)	25 (6.2)	<0.001
Urinary tract	16 (9.1)	39 (9.7)	0.963
Positive blood culture	8 (4.6)	9 (2.2)	0.207
Cutaneous/subcutaneous	8 (4.6)	10 (2.5)	0.285
Death – <i>n</i> (%)	22 (12.6)	26 (6.5)	0.057

HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; HIV, human immunodeficiency virus; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; UGIB, upper gastrointestinal bleeding.

Table 2. Results of multivariate Poisson regression analysis for the influence of alcohol consumption on clinical outcomes.

Outcomes	PR adjusted* (95%CI)	P	PR adjusted** (95%CI)	P
Liver cirrhosis	1.45 (1.29 – 1.64)	<0.001	1.37 (1.23 – 1.52)	<0.001
Ascites	2.27 (1.76 – 2.94)	<0.001	2.16 (1.67 – 2.79)	<0.001
HE	2.40 (1.63 – 3.53)	<0.001	2.27 (1.54 – 3.35)	<0.001
UGIB	2.88 (1.77 – 4.67)	<0.001	2.78 (1.70 – 4.54)	<0.001
HCC	1.29 (0.93 – 1.78)	0.129	1.18 (0.86 – 1.62)	0.295
Infection	2.67 (2.09 – 3.40)	<0.001	2.57 (2.00 – 3.29)	<0.001
Renal failure	1.55 (1.02 – 2.35)	0.042	1.47 (0.95 – 2.23)	0.084
Death	2.36 (1.23 – 4.53)	0.010	2.21 (1.11 – 4.40)	0.024

HCC, hepatocellular carcinoma; HE, hepatic encephalopathy; PR, prevalence ratio;

UGIB, upper gastrointestinal bleeding.

* adjusted for age, sex, and smoking status.

** adjusted for age, sex, smoking status, and hepatitis C virus.

7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em conclusão, o presente estudo evidenciou uma prevalência de etilismo em 30% dos pacientes internados.

A mortalidade foi maior nos pacientes etilistas como demonstrado em análise multivariada.

Com relação aos desfechos clínicos, a cirrose hepática foi mais frequentemente observada no grupo dos etilistas, assim como suas complicações: ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva e infecções.

A prevalência de hepatite alcóolica encontrada foi de 12,6%.

Quanto ao perfil do paciente etilista, foi demonstrado mais frequentemente: uma associação com gênero masculino, um maior número de internações em seis anos, tabagismo, HAS e co-infecção com VHC.

São perspectivas futuras continuar estudando os efeitos do etanol nos desfechos clínicos e no prognóstico da DHA.