

CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO COM DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Aspectos Psicossociais

Diogo TELLES-CORREIA

RESUMO

Uma das principais indicações para transplante hepático é a Doença Hepática Alcoólica (DHA). Relativamente à evolução médica e da qualidade de vida do doente com DHA após o transplante, verifica-se com base nos estudos mais recentes, que esta não difere significativamente dos outros tipos de doentes transplantados.

O diagnóstico de DHA pode ser feito quando existe a associação de alcoolismo (abuso ou dependência de álcool) ou consumo excessivo de álcool com a presença de doença hepática aguda ou crónica. São debatidos neste artigo os vários aspectos que podem tornar este diagnóstico difícil de estabelecer.

No que concerne à selecção pré-transplante conclui-se que os principais factores determinantes de recaída são: Abstinência Pré-Transplante > 6m, Suporte Social, Aceitação do Diagnóstico, História de Tratamentos Prévios, Abuso vs Dependência de álcool, Factores de Bom Prognóstico de Vaillant, Boa adesão no sentido lato (bom prognóstico); História familiar de Alcoolismo, História Psiquiátrica (Psicose, P. Pers), Duração do período de alcoolismo, Quantidade de álcool/dia (mau prognóstico). Com base nestes factores é proposta uma escala de avaliação.

O diagnóstico de recaída depende da definição de recaída utilizada. A taxa de recaída do consumo pós-transplante ronda os 5,6% por ano, sendo cumulativa.

Por fim são discutidos os vários métodos psicofarmacológicos e psicoterapêuticos para o tratamento da recaída pós-transplante e alguns aspectos éticos relacionados com a culpabilização do candidato com DHA.

D. T.-C.: Unidade Transplantação.
Hospital Curry Cabral. Serviço de
Psiquiatria. Faculdade de Medi-
cina de Lisboa. Lisboa, Portugal.

SUMMARY

ALCOHOL LIVER DISEASE PATIENTS AND LIVER TRANSPLANTATION: A Psychosocial Approach

One of the most common indications for Liver transplantation is Alcohol Liver Disease (ALD).

Transplant recipients with ALD have a similar prognosis in terms of medical evolution and quality of life to those with other liver diseases.

ALD is present when alcoholism (alcohol dependence /abuse) or heavy drinking coexists with chronic/acute liver disease. In the present article difficulties in establishing this diagnosis are debated.

The main predictors of alcohol intake relapse after transplantation are: pre-transplantation abstinence (> 6m), social support, diagnosis acceptance, history of previous treatments, alcohol abuse VS dependence, Vaillant prognosis factors, good adherence (good prognosis); and family history of alcoholism, psychiatric history (psychosis, personality disorder), duration of alcoholism period, quantity of alcohol /day consumed (bad prognosis). Based in these factors we present a new evaluation scale.

Diagnosis of alcohol relapse depends on the criterion used. Relapse rate is 5.6% /year.

In the end of this article we discuss the different psychopharmacological and psychological methods used to treat pos-transplantation alcoholism relapse and some ethical aspects related to discrimination of patients with ALD.

INTRODUÇÃO

Uma das principais indicações para transplante hepático é a Doença Hepática Alcoólica (DHA). Entre 1988 e 2004, 31% dos transplantes hepáticos realizados na Europa foram por DHA, percentagem apenas inferior para a doença hepática por vírus¹. O mesmo aconteceu nos EUA entre 1988 e 2006 com 17,2% dos transplantes hepáticos a serem realizados em doentes com DHA¹.

Embora o transplante hepático tenha vindo a constituir o tratamento de escolha para vários tipos de doença hepática, a necessidade de órgãos excede em muito a sua disponibilidade.

Assim, num contexto social de indisponibilidade de órgãos e de custos elevadíssimos inerentes a todo o processo é fundamental uma criteriosa selecção dos doentes candidatos².

Devido a factores de ordem social e moral, os doentes com DHA nem sempre estão em condições de competir de forma igualitária pelo transplante com os outros doentes³.

Neste artigo pretende-se rever, com base na literatura existente, os aspectos psicossociais relacionados com a selecção, monitorização e acompanhamento dos pacientes com DHA sujeitos a transplante hepático.

MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa da literatura anglosaxónica, de 1990 até 2006 através da MEDLINE utilizando como palavras-chave: *Alcohol Liver Disease, Liver Transplantation, Alcohol Dependence, Alcohol Abuse, Heavy drinking, Alcoholism treatment*. Também foram consultados livros de texto, sítios na net e uma tese de doutoramento que contemplavam o tema. Os 66 artigos revistos incluem casos clínicos, revisões e artigos originais (estudos observacionais, transversais e observacionais longitudinais).

RESULTADOS

1) Evolução do doente com DHA: Médica e Psiquiátrica

Nos anos oitenta do século passado, com base em estudos realizados com doentes com DHA transplantados foi generalizada a ideia de que eles eram um grupo muito particular de doentes com uma evolução e prognóstico reservados⁴⁻⁶. Assim foi estabelecido que era necessário utilizar critérios muito rígidos para incluir nas listas de transplantação hepática doentes com DHA (com o apoio da US National Institutes of Health)⁷.

Porém, a experiência posterior em transplantação veio a derrubar estas evidências. Compreendeu-se que os resultados dos primeiros estudos efectuados poderiam relacionar-se com o facto do grupo de doentes com DHA apresentar comorbidades médicas importantes que contribuiriam para o seu prognóstico desfavorável³.

De facto, hoje em dia, de acordo com a maioria dos

autores, e com base nos estudos mais recentes, a sobrevivência pós-transplante e outros marcadores de evolução clínica (como tempo de internamento pós-transplante e número de re-internamentos) não diferem significativamente dos outros tipos de doentes transplantados⁸⁻¹⁰.

Isto não significa contudo que grupos específicos destes doentes não apresentem um maior risco pós-transplante. Segundo Dimartini (1995), os doentes com DHA com algumas características pré-transplante (como um período de abstinência inferior a 1 mês) poderão ter um maior risco de falência multi-órgão e necessidade diálise pós-transplante¹¹.

No que se refere à evolução em termos de qualidade de vida as evidências são semelhantes, tendo os doentes com DHA uma evolução semelhante à dos outros doentes transplantados^{12,13}.

Relativamente à saúde mental, a evolução do doente com DHA não parece estar ainda tão bem documentada. A ocorrência de *delirium* pós-transplante é frequente em doentes com história de DHA¹⁴. Porém não se conhecem estudos conclusivos que comparem a prevalência desta situação entre grupos de transplantados hepáticos com e sem DHA.

A presença de depressão pós-transplante pode ser, de acordo com alguns autores mais frequente nos transplantados com DHA¹⁵. Outros porém referem que a evolução no que se refere à saúde mental é semelhante entre os doentes com e sem DHA¹⁶.

2) Dificuldade no diagnóstico de DHA

De acordo com Lucey o diagnóstico de DHA pode ser feito quando existe a associação de alcoolismo (abuso ou dependência de álcool) ou consumo excessivo de álcool com a presença de doença hepática aguda ou crónica. Podendo esta ser distinguida em três grupos: hepatite aguda alcoólica, esteatose hepática alcoólica ou cirrose de origem alcoólica. O exame *goldstandard* para o diagnóstico de DHA é a biopsia hepática¹⁷.

Vários autores têm chamado a atenção para a complexidade deste diagnóstico uma vez que¹⁷:

- 1) *Muitos doentes com abuso ou dependência alcoólica ou consumo excessivo de álcool não desenvolvem DHA e frequentemente existe o diagnóstico de DHA na ausência de diagnóstico psiquiátrico de alcoolismo ou de consumo excessivo de álcool*
- 2) *Variações dos critérios de consumo excessivo de álcool e dificuldade em estabelecer um diagnóstico de alcoolismo*
- 3) *Condições que mimetizam a DHA com e sem consumo de álcool (nomeadamente os casos de esteato-hepatite não alcoólica).*

De facto, vários autores comprovaram que não existe uma concordância directa entre a quantidade de álcool consumido (consumo excessivo de álcool), o diagnóstico psiquiátrico de abuso ou dependência (comumente denominados alcoolismo) e o desenvolvimento de cirrose de etiologia alcoólica^{18,19}.

Lelbach demonstrou que a cirrose de etiologia alcoólica apenas atinge 50% dos bebedores excessivos²⁰.

Algumas evidências sugerem que o risco para DHA aumenta para consumos superiores a 80g de etanol/dia para homens e 20g de etanol/dia para mulheres²¹. Outros autores apontam que um consumo de risco equivale a mais de 40-60g para o homem e 20-40g para a mulher²².

O sistema de saúde dos Reino Unido (NHS), considera bebedores excessivos aqueles que consumam mais de 3-4 unidades (para homem) e 2-3 (para mulher) ou um total de unidades por semana superior a 21 para o homem e 14 para a mulher, correspondendo cada unidade de álcool a 10ml de álcool (cerca de 10g de álcool)²³.

Porém, estes critérios variam muito entre os vários países podendo explicar a heterogeneidade de resultados relativamente à associação entre o consumo excessivo de álcool e o aparecimento de cirrose de etiologia alcoólica.

Por outro lado o facto dos dados serem obtidos por autorelato ou por relato dos familiares (aspecto desenvolvido adiante) também complexifica a situação.

Também a DHA suportada pelo resultado de uma biopsia hepática associada a história de consumo excessivo de álcool pode surgir em doentes que não cumprem critérios diagnósticos para dependência ou abuso de álcool de acordo com o DSM-IV³.

O diagnóstico psiquiátrico das perturbações relacionadas com o uso de álcool (comumente reunidas no termo alcoolismo) faz-se de acordo com os dois principais Manuais Diagnósticos Psiquiátricos DSM-IV e CID-10, com base em entrevista clínica habitual ou em entrevistas estruturadas como o MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*)²⁴⁻²⁶. No CID-10 não só são dados os critérios diagnósticos para dependência alcoólica, mas também para intoxicação por álcool e uso nocivo de álcool. Não é porém referido o abuso de álcool.

Mais uma vez, o facto do diagnóstico ser feito com base na história relatada pelo doente/família pode enviesar os resultados da associação entre presença de história de alcoolismo e aparecimento de cirrose de etiologia alcoólica. De acordo com Beresford, quando há desconfiança acerca do uso de álcool no passado, embora exista uma dificuldade em saber se o autorelato do doente é verdadeiro, considera-se o diagnóstico de DHA na presença de biopsia característica associada a um ratio AST/ALT >2¹⁷.

3) Selecção pré Transplante Hepático e determinantes da recaída

3.1) Factores que podem determinar as recaídas do consumo de álcool:

Tempo de abstinência: Muita controvérsia gira em torno da consideração do tempo de abstinência pré-transplante como factor determinante da recaída pós-transplante.

Os resultados são discordantes entre os diferentes estudos e autores. Compreensivelmente a atitude dos vários centros

também é diversa.

A ausência de um curto período de abstinência pré-transplante (geralmente definido como superior a 6 meses), tem sido associada a um aumento da recaída pós transplante^{8,27,28}. Mas nem todos os estudos foram concordantes com estas conclusões²⁹. Vários autores têm também criticado o uso de um período tão curto de abstinência para prever uma abstinência sustentada e mantida³⁰.

Porém numa metanálise muito recente de Dew (2008), verificou-se que um período de abstinência prévia ao transplante inferior a 6 meses predizia a taxa de recaída do consumo de álcool³¹.

Em Dezembro de 1996 a United Network for Organ Sharing (UNOS), recomendou a imposição de um período mínimo de 6 meses de abstinência antes do transplante³.

Por outro lado centros importantes como o *University of Pittsburgh Medical Center* consideram que a imposição de um período de abstinência de 6 meses é inconcebível, uma vez que alguns dos doentes que se apresentam para avaliação podem não conseguir sobreviver 6 meses antes de serem transplantados³².

Suporte Social: Independentemente da forma como este factor é avaliado, talvez seja o determinante da recaída do consumo mais aceite entre os vários profissionais.

Desde dos primórdios da selecção pré-transplante que psiquiatras como Beresford e Vaillant chamam a atenção para a importância do suporte e da estabilidade social para uma boa evolução médica e psiquiátrica pós-transplante (liver transplantation e alcohol patient, cap 3, e vaillant deste capítulo). Várias metanálises recentes como as levadas a cabo por Dew 2008 e Kotylar 2008, consideraram o suporte social como sendo um dos mais importantes factores que determinam a o consumo de álcool pós transplante^{31,33}.

- Beresford salienta a importância de outros factores como a aceitação do diagnóstico relacionado com o uso de álcool e das suas implicações (bom prognóstico), história de tratamentos prévios para o alcoolismo (bom prognóstico), presença de um dos factores de bom prognóstico de Vaillant (actividades substitutas do vazio deixado pelo consumo de álcool (participação em grupos terapêuticos ou actividades recreativas, voluntariado, etc), relação com alguém significativo que quer igualmente combater activamente o alcoolismo, presença de uma fonte de motivação para a manutenção da sobriedade (grupos terapêuticos, religiosos, etc), percepção de consequências negativas a curto prazo (a longo prazo, como doença hepática crónica, não são consideradas) precipitadas pelo consumo de álcool (física/psíquica/social)³⁴.

- Dew chama também a atenção para factores de mau prognóstico como a história familiar de alcoolismo³¹ e Kotylar para o diagnóstico relacionado com o consumo de álcool (melhor prognóstico para abuso relativamente à dependência)³³ -facto corroborado por estudos recentes de outros autores como DiMartini (2008)³⁵; história de

doença psiquiátrica grave prévia (perturbação psicótica – nomeadamente esquizofrenia- e perturbação da personalidade – nomeadamente antisocial) e para a não-adesão no sentido lato (assiduidade, cumprimento da terapêutica)³³.

-Yates, ao construir a sua escala HRAR (ver adiante), sublinha a importância da quantidade de álcool diária e do número de anos de alcoolismo. Segundo esta escala o risco é maior para um número diário de bebidas superior a 17 e um número de anos de alcoolismo superior a 25³⁶.

- Comorbilidade com consumo de outras substâncias: Não há consensos relativamente a um possível aumento da probabilidade de recaída em doentes com história de outros consumos além de álcool. Havendo estudos concordantes²⁹ e discordantes³⁷ com este facto.

3.2) Escalas de Selecção

São usados vários instrumentos gerais de avaliação psicossocial no período pré transplante. Entre estes destacam-se a escala Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation (PACT) e a escala Transplant Evaluation Rating Scale (TERS).

A PACT foi elaborada por Olbrisch (1988)³⁸ e encontrase traduzida e adaptada para português por Telles-Correia et al 2007³⁹. Nesta escala aspectos relacionados com o suporte social, a saúde mental, o estilo de vida e compreensão dos processos de transplante são cotados, podendo o *score* final ser usado como um indicador sem valor vinculativo (sendo a aceitabilidade do candidato decidida pelo clínico que avalia). Existem alguns estudos que avaliam a sua capacidade preditiva em relação à evolução clínica de doentes submetidos a vários tipos de transplante⁴⁰.

A escala TERS construída por Twillman (1993)⁴¹, avalia o grau de adaptação do doente em áreas psicossociais e psiquiátricas distintas: história psiquiátrica prévia, diagnóstico psiquiátrico actual DSM-III (eixos I e II), uso de substâncias, adesão, comportamentos para a saúde, suporte social, História prévia de *coping*, *coping* actual com a doença e tratamento, afecto e estado mental. O *score* obtido através da cotação desta escala não pode ser usado com a flexibilidade já referida para a PACT, sendo este um problema sublinhado por vários autores.

Porém, existem escalas para avaliar especificamente a aceitabilidade de candidatos com doença hepática alcoólica.

Entre estas destacam-se as escalas High-Risk Alcoholism Relapse (HRAR) e a Alcoholism Prognosis Scale (APS).

A primeira foi construída por alcoologistas com a intenção de prever a taxa de recuperação após programas de tratamento para o alcoolismo³⁶. Esta escala tem sido também usada para avaliar o risco de recaída do consumo de álcool pós-transplante, tendo sido validada para o efeito⁴².

A HRAS avalia três dimensões da história natural do candidato com doença hepática alcoólica: número de anos de alcoolismo, número diário de bebidas alcoólicas, número de internamentos por motivados pelo álcool. O *score* final é

vinculativo e não sujeito a interpretação do clínico.

O valor preditivo desta escala foi confirmado por Yates (1996)⁴³ mas tem sido posto em causa recentemente por outros autores como Dimartini⁴⁴.

A escala APS foi desenvolvida por Beresford 1992³⁴ com base no extenso trabalho de Vaillant sobre a história natural do consumo de álcool. Os *itens* desta escala incluem: negação da dependência de álcool; estabilidade social (avaliada através da escala de Strauss Bacon, que tem em conta 4 factores: casado ou junto; não vive sozinho; emprego estável nos últimos 3 anos; mesma residência nos últimos 2 anos) e a presença de factores de bom prognóstico de Vaillant (ver ponto 3.1). Beresford sublinha que a o *score* final desta escala não é vinculativo, tem de ser sujeito à opinião do clínico e avaliado caso-a-caso. Por outro lado ele próprio critica a forma avaliação da estabilidade social (nomeadamente os dois últimos *itens* referidos). O autor conseguiu aferir o valor preditivo da escala.

Por outro lado algumas escalas mostraram-se também úteis para avaliar outro tipo de factores que podem determinar as recaídas do consumo de álcool. Entre elas destacam-se o Questionário Multidimensional da Adesão (QMA). Este questionário de auto-preenchimento construído e validado por Telles-Correia 2007, avalia a adesão relativamente a três dimensões: assiduidade nas consultas; toma de medicação e consumo de álcool. Existe em três versões: Portuguesa, Inglesa e Francesa⁴⁵.

3.3) Aspectos controversos na selecção dos candidatos com DHA :

Contracto Escrito: Nalguns Centros Norteamericanos e de Outros Países (Canadá, por exemplo), o doente é levado a assinar um contracto formalizando a aceitação do seu diagnóstico e necessidade de abstinência pós-transplante e o compromisso em não tornar a beber^{34,46}. Segundo Beresford este contracto pode servir de ajuda ao médico assistente se houver recaída pós-transplante, podendo ser um instrumento útil para apresentar e motivar o doente a obter ajuda¹⁵. Porém o mesmo autor chama a atenção para o facto dos doentes aceitarem o diagnóstico relacionado com o uso de álcool no pré-transplante não predizer a aceitação deste diagnóstico no pós-transplante. Podendo assim, a utilidade deste instrumento ser duvidosa.

Avaliação pré-transplante em doente com encefalopatia:

A prevalência de encefalopatia hepática nos candidatos a transplante é elevada^{39,47}.

Desta forma, é natural que muitos dos candidatos com DHA estejam encefalopáticos no momento da avaliação pré-transplante. Segundo Beresford, surgem dois problemas nestes casos: a qualidade da avaliação em si, que dadas limitações cognitivas do doente tem uma validade discutível; e a utilidade de enviar estes doentes (após avaliação) para programas de tratamento de alcoolismo se eles se mantiverem com aqueles graus de encefalopatia. Assim, sempre que possível, este

autor aconselha a compensação do estado antes do doente ser avaliado a transplante ³⁴.

Recaída após entrada em lista activa: A recaída no período pré-transplante após entrada em lista activa é uma situação muito grave. A maioria dos centros opta por excluir da lista os doentes que após terem assumido deixar de beber e sido aceites para transplante voltem a fazê-lo. Alguns centros, não excluindo os doentes da lista, preferem reavaliá-los com especial rigor e encaminhá-los para reabilitação ³⁴.

Doseamento de álcool: O consumo agudo de álcool pode ser avaliado por análises de sangue urina ou testes respiratórios (detectam consumo de álcool nas 12-24h prévias).

A detecção do consumo crónico de álcool tem sido complementada nalguns centros de transplantação pela análise da transferrina deficiente em carboidratos (TDC). Contudo, estudos recentes têm revelado que o valor deste teste na detecção do consumo prolongado de álcool é discutível, sobretudo em doentes com doença hepática muito grave (baixa sensibilidade e especificidade) ^{48,49}.

Recentemente começaram a ser usados no âmbito da detecção de consumo prolongado de drogas ilícitas e álcool nos candidatos a transplante, análises de substâncias no cabelo. Segundo Haller 2010 este tipo de teste pode ser útil para pesquisar o consumo crónico de cocaína, opióides e álcool ⁴⁸.

4) Definição de recaída, monitorização e acompanhamento psiquiátrico pós-transplante do doente hepático alcoólico

4.1) Definição de recaída: O diagnóstico de recaída depende da definição utilizada. Por outro lado, é necessário distinguir o conceito de recaída de alcoolismo (geralmente associada aos diagnósticos psiquiátricos de dependência e abuso de álcool) e recaída do consumo de álcool. No contexto do transplante hepático utiliza-se sobretudo a recaída do consumo.

Existem duas formas fundamentais de definir a recaída do consumo: avaliar a presença de abstinência e quantificar do consumo de álcool.

A presença de abstinência deve ser, segundo a maioria dos investigadores, o principal objectivo após o tratamento de um doente com perturbações relacionadas com o consumo de álcool ⁵⁰. Esta evidência é suportada por vários estudos, nomeadamente o estudo longitudinal preconizado por Vaillant (1996) ⁵¹ em que se verificou que o consumo *controlado* de álcool por doentes com antecedentes pessoais de alcoolismo tem uma elevada probabilidade para se tornar em consumo abusivo num período de poucos anos.

Por outro lado, o consumo de álcool pós-transplante é uma situação muito grave, podendo associar-se a lesões histológicas hepáticas que se desenvolvem rapidamente conduzindo à fibrose, pelo que, nesta fase, o consumo permitido deverá ser nulo ^{39,52}.

Embora no caso da monitorização pós-transplante o mais aconselhado seja a avaliação dicotómica da presença ou não de abstinência, também podem ser usadas outras variáveis para avaliar a recaída do consumo. Entre elas destacam-se a

frequência e a intensidade do consumo.

A frequência pode ser avaliada através da quantificação do número de dias que o indivíduo bebeu. Esta medida está claramente associada ao problema do consumo excessivo esporádico. Por isso, a avaliação da frequência deve aliar-se à medição da intensidade, que é sensível aos consumos excessivos ocasionais. Assim, Fuller (1997) aconselha o uso de uma medida de frequência (ex: número de dias de abstinência/ou de não abstinência) a uma medida de intensidade (número de bebidas por dia de consumo) ⁵⁰.

Nesta linha, Kotylar distingue, no âmbito do período pós-transplante, recaída pesada (*heavy relapse*) de recaída leve (*slip*). A primeira distingue-se da outra por corresponder ao consumo de mais de cinco bebidas por um período de mais de cinco dias seguidos ³³. Alguns estudos referem que a recaída leve apresenta muito melhor prognóstico clínico (nomeadamente no que se refere às taxas de sobrevivência) que a pesada ^{53,54}.

As taxas de recaída de consumo de álcool nos 3 primeiros anos pós-transplante rondam os 0-30% ^{8,9,11, 24,27,55}.

Dew (2008) na sua extensa metanálise concluiu que a taxa de recaída do consumo era de 5,6% por ano. Sendo cumulativa (isto é, 11,2% aos 2 anos, e cerca de 28% aos 5 anos) ³¹.

Como é compreensível com abordagens dicotómicas (abstinente:sim/não) as taxas de recaída aumentam, quando comparadas com outro tipo de classificações. Por outro lado alguns autores referem que as taxas são superiores no primeiro ano pós-transplante ^{55,56} e sugerem a estruturação de um programa de manutenção da sobriedade mais intenso neste intervalo (pode incluir visitas frequentes ao centro de transplantação e integração em grupos de autoajuda) ⁵⁰. Não existe um consenso em relação a este facto, e outros autores referem mesmo que a recaída pós-transplante é mais frequente após os primeiros 2 anos de transplante ⁵⁷, aconselhando que o foco dos tratamentos seja a partir desta altura.

4.2) Monitorização da recaída: A monitorização da recaída pode ser feita fundamentalmente através de três estratégias: autorelato; relato de familiares; análises.

A probabilidade do autorelato do paciente ser verdadeiro pode ser de cerca de 65% (comparando com os relatos dos familiares e resultados de análises) ⁵⁸.

Como já referido noutras secções deste artigo, os familiares podem ser grandes aliados, e o seu relato pode ser muito útil para aceder ao consumo de álcool do doente. Para isso é fundamental que a equipa de transplantação crie uma relação sólida e transparente com a família do doente ⁵⁹.

O recurso a exames laboratoriais é utilizado em muitos centros. Os testes de lesão hepática podem ser úteis para identificar os doentes que bebem após um programa de recuperação, sendo que existe uma sensibilidade de 100% e especificidade de 82% quando a GGT \geq 20%; ALT \geq 40% e AST \geq 20% ⁶⁰. Porém a validade destes resultados perde-se em doentes com doença hepática importante ⁶¹.

Outra análise frequentemente utilizada é a análise da transferrina deficiente em carboidratos (TDC). Contudo, como já referido, estudos recentes têm revelado que o valor deste teste na detecção do consumo prolongado de álcool é discutível, sobretudo em doentes com doença hepática muito grave⁶².

Os doseamentos de álcool podem ser de vários tipos: urina, respiratórios, sangue, cabelo.

Enquanto que os testes de sangue, respiratórios e de urina detectem o consumo de álcool nas últimas 12-24 horas (em média), os testes de cabelo poderão detectá-lo até 90 dias prévios à análise⁶³.

4.3) Tratamento da recaída: Existem poucos estudos que pesquise a eficácia de tratamentos psiquiátricos efectuados em doentes com DHA após o transplante. Vários têm sido os motivos apontados para que isto aconteça, entre eles o facto dos doentes acharem que já não têm um problema relacionado com o álcool e que por isso não precisam de tratamento, e o facto determinados fármacos utilizados para a prevenção das recaídas do consumo de álcool serem temidos pelos doentes (e muitas vezes seus médicos hepatologistas) por eventuais reacções adversas em doentes com uma função hepática ainda não restabelecida completamente^{33,57}. E foi por estes motivos que o único estudo randomizado e controlado publicado nesta área não foi concluído⁵⁷.

Baseados nestes problemas a maioria dos autores recomenda que um tratamento estruturado seja apenas iniciado em doentes em que se identifiquem as recaídas^{33,57}. Assim, mais uma vez se sublinha a importância de um seguimento o mais próximo possível de forma a identificar precocemente as recaídas.

Dois tipos de tratamento são sugeridos: um psicofarmacológico e outro psicoterapêutico.

Relativamente ao primeiro, destacam-se 3 tipos de fármacos.

O dissulfiram, que inibe a enzima aldeído desidrogenase, levando à acumulação de acetaldeído (composto que resulta da metabolização do álcool e é degradado pela aldeído desidrogenase), sendo este muito tóxico para o organismo, provocando extrema vasodilatação e consequente queda de pressão arterial, taquicardia e cefaleias. Estes efeitos denominam-se *antabuse* ou *dissulfiram-like*. O uso deste fármaco em doentes transplantados não é recomendado pelo seu efeito potencialmente hepatotóxico, e hipotensor⁵⁷.

A naltrexona, um antagonista dos receptores opióides (sobretudo do receptor *miu*), é também muito utilizado no alcoolismo tendo sido já demonstrado que este medicamento, reduz o *craving* e a taxa de recaída de consumo de álcool⁶⁵. Embora não esteja ainda claro, parece que esta acção é mediada por uma inibição do efeito gratificante do álcool através do bloqueio dos circuitos da recompensa cerebrais⁶⁴.

A administração deste fármaco em doentes transplantados tem sido evitada uma vez que de acordo com alguns manuais ele pode, alegadamente, provocar um aumento

das transaminases. Porém, estas evidências foram obtidas em estudos em que a naltrexona é administrada em doses 6-8 vezes superiores às utilizadas no alcoolismo, tendo o aumento das enzimas hepáticas sido reversível^{66,67}. Assim, alguns autores acreditam na segurança da administração deste medicamento em doentes recém transplantados⁵⁷.

O Nalmefeno (mecanismo semelhante à naltrexona, mas aparentemente mais tolerado hepaticamente) medicamento não comercializado em Portugal, pode ser uma alternativa à naltrexona no alcoolismo^{68,69}, não havendo ainda estudos em doentes transplantados.

O acamprosato um antagonista dos receptores NMDA, utilizado no alcoolismo, tem um perfil muito seguro do ponto de vista metabólico, podendo ser um bom candidato para a utilização no doente transplantado^{39,57}. Porém, os estudos existentes não são muito optimistas quanto à sua eficácia na manutenção da abstinência⁵⁷.

No que concerne ao tratamento psicossocial, o projecto MATCH (Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity) demonstrou uma eficácia semelhante para o tratamento dos 12 passos, para a psicoterapia cognitivo-comportamental e para a psicoterapia de reforço motivacional (Motivational Enhancement Therapy – MET)⁷⁰.

Outra abordagem que, de acordo com a maioria dos autores, pode ter utilidade são os grupos de auto-ajuda como os A.A.

Todo o apoio psicossocial tem como base a premissa de reforçar a abstinência, providenciar estratégias para prevenir as recaídas (nomeadamente o desenvolvimento de estratégias de *coping* para fazer face a factores indutores de stress que possam potenciar o surgimento de uma recaída) e promover a aceitação do diagnóstico e da necessidade do tratamento⁷¹. Alguns autores sublinham que as técnicas psicoterapêuticas focadas num aprofundamento extremo do *insight* e que por isso são ansiogénicas podem boicotar o esforço para a manutenção da abstinência⁷¹.

As várias abordagens psicossociais associadas ao tratamento farmacológico, nomeadamente com naltrexona, mostraram ser muito úteis para a prevenção das recaídas do consumo de álcool na população em geral.

Pelos motivos apontados previamente apenas existe um estudo controlado que recorre à MET associada à naltrexona para a prevenção de recaída alcoólica no pós-transplante.

A MET tem por base o modelo transteórico de mudança de Prochaska and DiClemente. Neste modelo, são descritas as várias fases necessárias para atingir a mudança e para a manter⁷³.

Indivíduos que não consideram a mudança permanecem no estadio de pré-contemplação. Na fase de contemplação, o paciente começa a aceitar que existe um problema e inicia a análise do custo-benefício da mudança. Seguidamente está o estadio de determinação em que é tomada a decisão de mudança e quando esta começa passa-se para a fase de acção. Posteriormente a mudança é mantida na fase de manutenção

da mudança.

Através da MET, é inicialmente avaliado em que fase se encontra o doente e seguidamente é feita uma intervenção que tem por objectivo ir acompanhando o doente ao longo das várias fases até à mudança e manutenção da mudança.

5) Aspectos éticos: Culpabilização do candidato com DHA

Um aspecto extensamente debatido relaciona-se com o facto de candidatos a transplante aos quais seja atribuído um maior risco de lesionarem o órgão recebido terem menor prioridade que outros.

Alguns autores advogam que portadores de doença hepática alcoólica sejam penalizados com base na sua suposta responsabilidade pela sua doença hepática.

Devido à complexidade dos problemas relacionados com o consumo de álcool é muito difícil avaliar o grau de responsabilidade nos doentes com DHA. Além disto, é eticamente questionável que esta avaliação tenha implicações sobre a prioridade no transplante.

Autores como Giannon (1998), afirmam que as perturbações relacionadas com o uso de álcool não impedem que haja um controlo do doente sobre o consumo de álcool, pelo que este deveria ser responsabilizado pela sua DHA⁷⁴. Martens (2001) chama a atenção para o facto de que esta afirmação apenas pode ser feita com base num estreitamento do campo etiológico do alcoolismo em que sejam ignorados factores genéticos importantes e que fogem ao controlo do doente. Além do mais, quer o abuso quer a dependência alcoólica são consideradas pelos principais manuais de diagnóstico psiquiátrico como perturbações mentais, sendo complicado aceitar que alguém possa ser responsabilizado pela sua doença mental. Por outro lado a comorbilidade psiquiátrica presente nos doentes com perturbações relacionadas com o uso de álcool torna esta responsabilização mais difícil⁷⁵.

Também, entre os doentes com dependência ou abuso de álcool há diferentes perfis, sendo difícil comparar o grau de responsabilidade entre um doente que teve, aparentemente, todas as condições sócio-económicas para um desenvolvimento pleno cultural e psicológico com outro proveniente de um meio muito desfavorecido⁷⁵. De facto, o consumo de álcool é considerado por alguns autores como um mecanismo de *coping* para lidar com determinadas situações adversas.

Outra questão importante prende-se com o próprio conceito de responsabilização pelos problemas de saúde. Será justo que os hábitos alcoólicos sejam critério para uma menor prioridade no acesso ao transplante hepático enquanto que o mesmo não ocorre em relação aos hábitos tabágicos nas situações neoplásicas e ao comportamento tipo A na doença cardíaca⁷⁶⁻⁷⁸. Alguns autores vão mais longe, alegando que o comportamento que evita todo o tipo de riscos é menos saudável daquele que, com maturidade, assume correr alguns riscos para a saúde (sendo necessário correr alguns riscos para

um desenvolvimento normal⁷⁵).

Por todos estes motivos é complicado aceder o grau de responsabilidade de um doente com DHA. Porém, alguns critérios poderão ser tidos em conta, caso seja imprescindível esta avaliação⁷⁵:

- Presença de comorbilidade mental neurológica e física que possa influenciar o comportamento.
- Condições sócio-económicas adversas que possam interferir no comportamento
- Estado mental degradado devido à exposição prolongada a factores indutores de stress
- Ausência de suporte social.
- Falta de acesso/ escassez de oportunidades para se tratar do comportamento prejudicial à saúde.
- Background sociocultural e familiar favorável ao desenvolvimento de crenças que estejam na base de comportamentos prejudiciais à saúde.
- Tentativas várias para suspender o comportamento prejudicial e apesar de motivação mantida, sucessivos insucessos.

CONCLUSÕES

I) Hoje em dia, de acordo com a maioria dos autores, e com base nos estudos mais recentes, a sobrevivência pós-transplante e outros marcadores de evolução clínica e qualidade de vida em doentes com DHA não diferem significativamente dos outros tipos de doentes transplantados. Relativamente à saúde mental, a evolução do doente com DHA não parece estar ainda tão bem documentada.

II) Vários autores têm chamado a atenção para a complexidade do diagnóstico de DHA uma vez que *muitos doentes com abuso ou dependência alcoólica ou consumo excessivo de álcool não desenvolvem DHA e frequentemente existe o diagnóstico de DHA na ausência de diagnóstico de alcoolismo ou de consumo excessivo de álcool; há variações dos critérios de consumo excessivo de álcool e dificuldade em estabelecer um diagnóstico de alcoolismo; algumas condições mimetizam a DHA com e sem consumo de álcool (nomeadamente os casos de esteato-hepatite não alcoólica)*.

III) Entre os factores que podem determinar as recaídas do consumo de álcool destacam-se como factores de bom prognóstico: o tempo de abstinência pré-transplante, o suporte social, a aceitação do diagnóstico de alcoolismo, a história de internamentos prévios, o diagnóstico de abuso Vs de dependência de álcool, a presença de factores de bom prognóstico de Vaillant e a boa adesão no sentido lato; e como factores de mau prognóstico: a história familiar de alcoolismo, a história psiquiátrica grave, a quantidade de álcool/dia e o número de anos de consumo.

Com base nestes factores é feita uma proposta para uma escala de avaliação do doente com DHA pré-transplante, para avaliar o risco de recorrência do alcoolismo (Quadro 1).

O autor sublinha ainda que os factores pós transplante

têm vindo a ser negligenciados quanto à sua importância para determinar a recaída pós-transplante. Seria importante o desenvolvimento de estudos para avaliar o impacto que características do pós-transplante imediato como por exemplo factores relacionados com a adaptação e o *coping* terão sobre a recaída do alcoolismo.

IV) Existem duas formas fundamentais de definir a recaída do consumo: avaliar presença abstinência e quantificar do consumo de álcool. A presença de abstinência deve ser, segundo a maioria dos investigadores, o principal objectivo após o tratamento de um doente com perturbações

relacionadas com o consumo de álcool. Embora no caso da monitorização pós-transplante o mais aconselhado seja a avaliação dicotómica da presença ou não de abstinência, também podem ser usadas outras variáveis para avaliar a recaída do consumo. Entre elas destacam-se a frequência e a intensidade do consumo.

A taxa de recaída do consumo pós-transplante ronda os 5,6% por ano. Sendo cumulativa (isto é, 11,2% aos 2 anos, e cerca de 28% aos 5 anos). Não há consensos se a recaída alcoólica ocorre nos primeiros 2 anos ou após. Daí que o controlo dos doentes deverá ser permanente.

Quadro 1- Proposta de escala de avaliação do doente com DHA pré-transplante

Factores de Prognóstico	Resposta	
	SIM	NÃO
1) Abstinência Pré-Transplante > 6m		
2) Suporte Social		
3) Aceitação do Diagnóstico		
4) História de Tratamentos Prévios		
5) Abuso vs Dependência de álcool		
6) Factores de Bom Prog. de Vaillant (actividades substitutas do “vazio”, relação com alguém significativo, presença de uma fonte de motivação, percepção de consequências negativas)		
7) Boa adesão no sentido lato		
8) Sem História familiar de Alcoolismo		
9) SEM História Psiquiátrica (Psicose, P. Pers)		
10) Reduzida Quantidade de álcool/dia		
11) Reduzido N° de Anos de consumo		
Instruções para a cotação:		
Itens complexos:		
2) Estabilidade familiar ou dos sistemas de suporte social (presença de relações interpessoais estáveis e disponibilidade/proximidade dessas relações- segundo o PACT)		
10) Anos de alcoolismo>25 anos (HRAR)		
11) Número diário de bebidas >17 (HRAR) - podendo usar-se também os critérios para consumo excessivo de álcool		
Interpretação da cotação:		
Cotação máxima: 11. Quanto maior o <i>score</i> total, menor o risco de recaída. O <i>score</i> total deve ser <u>sujeito a uma interpretação clínica.</u>		

A monitorização da recaída pode ser feita fundamentalmente através de três estratégias: autorelato; relato de familiares; análises (testes de sangue, respiratórios e de urina detectem o consumo de álcool nas últimas 12-24 horas (em média), testes de cabelo poderão detectá-lo até 90 dias prévios à análise).

Existem poucos estudos que pesquise a eficácia de tratamentos psiquiátricos efectuados em doentes com DHA após o transplante. A maioria dos autores recomenda que um tratamento estruturado seja apenas iniciado em doentes em que se identifiquem as recaídas.

Dois tipos de tratamento são sugeridos: um psicofarmacológico (dissulfiram-pouco tolerado em doentes hepáticos, a naltrexona e o acamprosato) e outro psicoterapêutico.

V) Devido à complexidade dos problemas relacionados com o consumo de álcool é muito difícil avaliar o grau de responsabilidade nos doentes com DHA. Além disto, é eticamente questionável que esta avaliação tenha implicações sobre a prioridade no transplante.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- DE GOTTARDIA, SPAHR L, GELEZ P et al. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11;167(11):1183-8.
- HOUSE RM, TRZEPACZ PT et al. Psychiatric Consultation to Organ Transplant Services: Review of Psychiatry 2000 vol. 9: 515 – 534
- DIMARTINI A, TRZEPACZ P. Alcoholism and organ transplantation. In Dimartini A, Trzepacz P, editors. *The Transplant Patient: Biological, psychiatric and ethical issues in organ transplantation.* 1st edition. UK. Cambridge University Press; 2000. p. 214-238
- VAN THIEL DH, SCHADE RR, GAVAALER JS, SHAW BW, IWATSUKI S, STARZL T. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4: S79-S80
- SCHARSCHMIDT BF. Human liver transplantation: analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology* 1984; 4: S95-S101
- SCHENKER S, PERKINS HS, SORREL MF. Editorial: Should patients with end stage alcoholic liver disease have a new liver? *Hepatology* 1990; 11: 314-319
- BERNSTEIN MJ. Consensus conference: liver transplantation. *JAMA* 1983; 250: 2961-2964
- KUMAR S, STRAUER RE, GAVALER JS, ET AL. Orthopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1990; 11: 159-164
- GISH RG, LEE AH, KEEFE EB, ROME H, CONCEPCION W, ESQUIVEL C. Liver transplantation for patients with alcoholism and end stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1337-1342
- MCCURRY KR, BALIGA P, MERION RM ET AL. Resource utilization and outcome of liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Arch Surg* 1992; 127: 772-777
- DIMARTINI AF, JAINA, FUNG JJ ET AL. Liver transplantation in alcohol and non alcoholic cirrhosis: survival according to UNOS status, sobriety and rehabilitation. *Liver transplant Surr* 1995; 6: 446
- PEREIRA SP, HOWARD LM, MUIESAN P, RELA M, HEATON N, WILLIAMS R. Quality of life after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2000 Nov;6(6):762-768
- BOWINK H, SAAB S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009; 15 Suppl 2: S42-49
- TRZEPACZ PT, BRENNER R, VAN THIEL DH. A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates. *Psychosomatics.* 1989;30(2):147-53
- BERESFORD TP, SCHWARTZ J, WILSON D, MERION M, LUCEY MR. The short-term psychological health of alcoholic and non-alcoholic liver transplant recipients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1992; 16: 996-1000
- TELLES-CORREIA D. Factores Psiquiátricos e Psicossociais na Evolução Clínica do doente submetido a Transplante Hepático. Estudo Longitudinal, Prospectivo, Observacional, Analítico. Tese de Doutoramento. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa 2010
- LUCEY MR. Medical Assessment of Alcoholic Candidates for Liver Transplantation. In Lucey MR, Merion RM, Beresford TP. *Liver Transplantation & The Alcoholic Patient.* 1st edition. UK. Cambridge University Press; 1994 p. 15-79.
- SIMKO V. Patterns of alcohol abuse and the role of diet in alcoholic liver disease. *Com Ther* 1983; 9: 37-44
- ARRIA AM, TARTER RE, VAN THIEL DH. Vulnerability to alcoholic liver disease. *Rec Dev Alcohol* 1991; 9: 747-754
- LELBACH WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975:85-105
- DIEHLAM: Alcoholic liver disease: natural history. *Liver transplant Surg* 1997;3:206-211
- PÉREZ DE LOS COBOS J, GUARDIA J: Alcoholismo. In Vallejo Ruiloba. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatria* Eds. 5^a Ed. Espana 2002:631-649
- National Health Service recommendations: <http://www.nhs.uk/livewell/alcohol/pages/effectsofalcohol.aspx>. [Acedido em 9 de Setembro de 2010]
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Revised Fourth Edition (DSM-IV-TR).* Washington (DC): Am Psychiat Publishing 1994
- World Health Organization: *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.* Geneva, WHO, 1992
- SHEEHAN BV, LECRUBIER Y, SHEENAN KH, et al. The Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-33
- BIRD LA, O'GRADY JG, HARVEY FA, CALNE RY, WILLIAMS R. Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis selection criteria and rates of survival and relapse. *British Medical Journal* 1990; 301: 15-17
- OSÓRIO RW, ASCHER NL, AVERY M, BACCETTI P, ROBERTS JP, LAKE JR: Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;20:105-110
- FOSTER P, FABREGA F, KARADEMIR S, SANKARY HN, MITAL D, WILLIAMS JW: Prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1469-1477
- MILLER WR, LECKMAN AL, DELANEY HD, TINKCOM M: Long-term follow-up of behavioural self control training. *J Studies Alcohol* 1992;53:249-261
- DEW MA, DIMARTINI AF, STEEL J et al: Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver transplantation* 2008;14:159-172
- STARZL TE, VAN THIEL, TZAKISAG et al: Orthopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *JAMA* 1988;260:2542-4
- KOTYLAR DS, BURKE A, CAMPBELL MS, WEINRIEB RM: A critical review of candidacy for orthopic liver transplantation in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:734-743
- BERESFORD TP: Psychiatric assessment of alcoholic candidates for liver transplantation. In Lucey MR, Merion RM, Beresford TP. *Liver Transplantation & The Alcoholic Patient.* 1st edition. UK. Cambridge

University Press; 1994 p. 29-49

35. DIMARTINI A, DEW A, FITZGERALD MG, FONTES P: Clusters of Alcohol Use Disorders Diagnostic Criteria and Predictors of Alcohol Use After Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Psychosomatics* 2008;49:332-340
36. YATES WR, BOOTH BM, REED DA, BROWN K, MASTERSON BJ: Descriptive and predictive validity of a high risk alcoholism relapse model. *J Studies Alcohol* 1993;54:645-651
37. COFFMAN KL, HOFFMAN A, SHER L, ROJTER S, VIERLING J, MAKOWKAL: Treatment of postoperative alcoholic liver transplant recipient with other addictions. *Liver Transplant Surg* 1997;3:322-7
38. OLBRISH ME, LEVENSON JL, HAMER R. The PACT: a rating scale for the study of clinical decision making in psychosocial screening of organ transplant candidates. *Clin Transplant* 1989;3:164-9
39. TELLES-CORREIA D, BARBOSA A, BARROSO E, MONTEIRO E: Abordagem psiquiátrica do transplante hepático. *Acta Med Port* 2006;19:165-180
40. LEVENSON JL, BEST A, PRESBERG B et al: Psychosocial assessment of candidates for transplantation (PACT) as a predictor of transplant outcome. In *Proceedings of the 41st Annual Meeting of The Academy of Psychosomatic Medicine*: p. 39. Ano???
41. TWILLMAN RK, MANETTO C, WELLISCH DL, AND WOLCOTT DL: The transplant evaluation rating scale: a revision of the psychosocial levels system for the evaluating organ transplant candidates. *Psychosomatics* 1993;34:144-153
42. YATES WR, BOOTH BM, BROWN K, MASTERSTON B: A model to estimate alcoholism relapse risk: implications for liver transplantation candidates. Paper presented at the Annual Academy of Psychosomatic Medicine Meeting 1992, 31 October
43. YATES W: The validity of the six months of abstinence criteria for liver transplantation. Paper presented at the fourth Biennial Psychiatric, Psychosocial, and Ethical Issues in Organ Transplantation Conference, 13 November 1996
44. DIMARTINI A, MAGILL J, FITZGERALD MG et al: Use of a high-risk alcohol relapse scale in evaluating liver transplant candidates. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(8):1198-1201
45. TELLES-CORREIA D, BARBOSA A, BARROSO E, MONTEIRO E: Validação do Questionário Multidimensional da Adesão No Doente com Transplante Hepático. *Acta Med Port* 2008;21(1):31-6
46. WALL WJ: Trends in liver transplantation: hepatocellular cancer and alcoholic liver disease. *Transplant Proc* 1998;30:1822-5
47. ARATA S, TANAKA K, TAKAYAMA K et al: Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med* 2010;10:10
48. HALLER DL, ACOSTA MC, LEWIS MC et al: Hair analysis versus conventional methods of drug testing in substance abusers seeking organ transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1305-11
49. DIMARTINIA, DAY N, LANE T et al: Carbohydrate deficient transferrin in abstaining patients with end-stage liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1729-33
50. FULLER RK. Definition and diagnosis of relapse to drinking. *Liver Transpl Surg* 1997;3:258-262
51. VAILLANT GE: A long-term follow-up of male alcohol abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:243-9
52. TANG H, BOULTON R, GUNSON B, HUBSCHER S, NEUBERGER J: Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140-5
53. PFITZMAN R, SCHWENZER J, RAYES N et al: Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197-205
54. CUADRADO A, FABREGA E, CASAFONT et al: Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:420-6
55. LUCEY MR, MERION RM, HENLEY KS et al: Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:1736-41
56. TRINGALI RA, TRZEPACZ PT, DIMARTINIA, DEW MA: Assessment and follow-up of alcohol-dependent liver transplantation patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18:S70-S77
57. WEINRIEB RM, VAN HORN DHA, MCLELLAN AT et al: Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. *Psychosomatics* 2001;42:110-6
58. FULLER RK, LEE KK, GORDIS E: Validity of self-report in alcoholism research: Results of a veterans administration cooperative study. *Alcohol Clin Exper Res* 1988;1:201-5
59. CAMPBELL DA, PUCH JD: Monitoring for alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl Surg* 1997;3:300-3
60. IRWIN M, BAIRD S, SMITH TL, SCHUCKIT M: Use of laboratory tests to monitor heavy drinking by alcohol men discharged from a treatment program. *Am J Psychiatry* 1988;145:595-9
61. MIHAS AA, TRAVASSOLI M: Laboratory markers of ethanol intake and follow up of behavioural self control-training. *J Studies Alcohol* 1992;53:249-261
62. DIMARTINI A, DAY N, LANE T, BEISLER AT, DEW MA, ANTON R: Carbohydrate deficient transferrin in abstaining patients with end-stage liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:1729-33
63. <http://www.alcohol-test-info.com/> assessed in September 2010
64. O'MALLEY SS, SARIN SK, ROUNSAVILLE BJ: Naltrexone. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000:2407-12
65. VOLPICELLI JR, ALTERMAN AJ, HAYASHIDAM et al: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:737-742
66. PFOHL DN, ALLEN JL, ATKINSON RL et al: Naltrexone hydrochloride (Trexan): a review of serum transaminase elevations at high dosage. *NIDA Res Monogr* 1986;67:66-72.
67. VEREBEY KG, MULE SJ: Naltrexone (Trexan): a review of hepatotoxicity issues. *NIDA Res Monogr* 1986;67:73-81
68. MASON B, SALLVATO F, WILLIAM L et al: A double-blind placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:719-724
69. MASON B, RITVO F, MORGAN R et al.: A double-blind, placebo controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCL for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp res* 1994;18:1162-7
70. CUTLER RB, FISHBAIN DA: Are alcoholism treatments effective? The Project MATCH data. *BMC Public Health* 2005;5:75
71. SCHWCKIT MA: Alcohol -Related Disorders. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2000:953-971
72. KRISTAL JH, CRAMER JA, KROL WF, KIRK GF, ROSENHECK RA: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001;345(24):1734-9.
73. MILLER WR, ZWEBEN A, DICLEMENTE CC, RYCHTARIK: Motivational enhancement therapy manual: A clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence. Project MATCH Monograph Series 1994;2. DHHS Publication No. 94-3723
74. GIANNON W: Responsibility, alcoholism, and liver transplantation. *J Med Philos* 1998;23:31-49
75. MARTENS W. Do alcoholic liver transplantation candidates merit lower medical priority than non-alcoholic candidates? *Transpl Int* 2001;14:170-5
76. KAWACHI I, SPARROW D, KUBZANSKY ID, SPIRO A, VOKONAS PS, WEIS ST: Prospective study of self report type A scale and risk of coronary heart disease: test and risk of coronary heart disease: test of the MMPI-2-type-A scale. *Circulation* 1998;98:405-412
77. STRUBE MJ (Ed): *Type A behaviour* Sage Publications, Newbury Park 1991
78. ZODPAY SP, RAUR RS: Coronary prone behaviour pattern of coronary heart disease: a case-control study. *Indian Med Sci* 1998;52:348-351