

# MARCADORES HEPÁTICOS NUMA POPULAÇÃO DE CLIENTES DE TABERNAS\*

JOSÉ MANUEL SILVA, ANTÓNIO OSCAR MOTA, DUARTE NUNO VIEIRA, RITA MATOS

Institutos de Fisiologia e Medicina Legal e Toxicologia Forense. Faculdade de Medicina de Coimbra. Serviço de Medicina II. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

## RESUMO

Pretendeu-se estudar alterações de parâmetros bioquímicos hepáticos numa população ambulatória *saudável* de consumidores diários de bebidas alcoólicas, pelo que se recorreu a uma amostra aleatória de 107 frequentadores de tabernas. A percentagem de valores superiores aos limites considerados normais foram: F. Alc—0%, TGO/TGP—10,3%, Bil. T.—18,7%, TGP—37,4%, TGO—44,9%, Bil. D.—52,3%, GGT—54,2%, GIDH—55,8%; sete indivíduos tinham os marcadores todos normais, dezassete tinham 1 parâmetro bioquímico alterado, vinte e dois tinham 2, quatorze tinham 3, quinze tinham 4, vinte tinham 5, onze tinham 6 e apenas um tinha 7 marcadores alterados. A maior parte das alterações verifica-se para valores muito próximo da normalidade. O grau de correlação com o consumo de álcool expresso é baixo para todos os parâmetros bioquímicos, embora positivo e, nalguns casos, estatisticamente significativo. A principal conclusão do presente trabalho reside na demonstração de que a esmagadora maioria dos frequentadores de tabernas pode apresentar alterações da sua bioquímica hepática, apesar de manterem um aspecto saudável, o que representa um importante e grave problema de Saúde Pública.

## SUMMARY

### Hepatic enzymes in a population of tavern customers

We undertook this study to determine the prevalence of hepatic enzymes alterations in ambulant and *healthy* daily consumers of alcoholic beverages. In order to achieve this aim, a population of 107 regular customers from Coimbra's taverns was utilised. The percentage of results above the reference values was: Alk. Ph.—0%, AST/ALT—10,3%, T. Bil.—18,7%, ALT—37,4%, AST—44,9%, D. Bil.—52,3%, GGT—54,2%, GIDH—55,8%; seven individuals had normal levels of all hepatic markers, seventeen had 1 altered parameter, twenty two had 2, fourteen had 3, fifteen had 4, twenty had 5, eleven had 6, and one had 7. However, most of the alterations occur to levels close to normality. The correlation with the doses of alcohol is positive but low for all studied parameters, being statistically significant for some of them. The main conclusion of the present work is the demonstration that almost all tavern customers may already have disturbances of their hepatic biochemistry, though they look healthy, what represents an important and serious Public Health problem.

## INTRODUÇÃO

Hoje em dia, são largamente conhecidos os efeitos deletérios para o organismo provocados por um consumo excessivo e regular de bebidas alcoólicas. O alcoolismo exerce os seus efeitos perniciosos em numerosas regiões do mundo onde a hipertensão, as doenças cérebro-vasculares e a cirrose hepática se contam entre as suas consequências a longo prazo, para além de uma repercussão social mais imediata (violência, acidentes rodoviários e ocupacionais, etc.) que custam muito caro à sociedade. Paradoxalmente, a um progressivo agravamento dos problemas ligados ao álcool, assiste-se a um significativo abrandamento do conselho médico aos doentes para que diminuam o grau de ingestão de bebidas alcoólicas<sup>1</sup>.

Por outro lado, o interesse dos marcadores hepáticos para o rastreio de alcoolismo tem sido um dos assuntos que muita controvérsia tem levantado na literatura<sup>2</sup>. Verificam-se numerosas tentativas de encontrar um método ideal para o diagnóstico de alcoolismo crónico<sup>3-10</sup>, normalmente recor-

rendo à associação de indicadores bioquímicos, dados físicos (Grelha de Le Gô), história clínica e ocupacional e/ou resultados de inquéritos (MAST, CAGE, SAAST, SADD, etc.). Com este trabalho, procurou-se avançar um pouco mais no conhecimento epidemiológico dos problemas relacionados com o álcool, no nosso País. Pretendemos avaliar a prevalência de algumas alterações bioquímicas no sangue periférico em portugueses consumidores crónicos, em ambulatório, de níveis variados de álcool, numa fase precoce da sua doença alcoólica.

Com estes objectivos, efectuaram-se várias visitas a algumas tabernas da cidade de Coimbra, onde, *in loco*, foi colhido sangue para análise laboratorial. Se bem que não se trate de um verdadeiro estudo epidemiológico, na medida em que não se procedeu a uma caracterização populacional prévia, as tabernas tenham sido escolhidas (embora sem qualquer critério), e a participação voluntária e não aleatória, acredita-se que permanecem merecedores de interesse e meditação os resultados obtidos e as conclusões extraídas.

## MATERIAL E MÉTODOS

A amostra, estudada em cinco tabernas de Coimbra, compreendeu 107 indivíduos que fazem parte da população que

\* Comunicação apresentada na 1.ª Reunião de Coimbra do Núcleo de Hepatologia da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Dezembro de 1988.

habitualmente frequenta este tipo de estabelecimentos. Todos eram do sexo masculino, com uma média de idades de 43,6 anos, variando entre 18 e 79 anos, e um índice de massa corporal (IMC) médio de  $26,5 \pm 3,9$  (desvio padrão), variando entre 19 e 36,7. Foram estudadas a Bilirrubina total e a directa, a TGO, a TGP, a Glutamato desidrogenase (GIDH), a Fosfatase Alcalina e a GGT. As análises foram efectuadas no laboratório de Patologia Clínica dos HUC segundo os métodos automáticos aí utilizados e a GIDH foi doseada utilizando o Kit 3373 Merck-1-test GIDH, sendo o controlo de qualidade feito com Precinorm, também da Merck. Os valores considerados como normais foram: Bil. total — 0,0 a 1,0 mg/dl; Bil. directa — 0,0 a 0,3 mg/dl; TGO — 0 a 25 U/l; TGP — 0 a 29 U/l; GIDH — 0 a 4,01 U/l; F. alc. — 30 a 90 U/l; GGT — 8 a 38 U/l.

A entrevista foi feita na própria taberna, sempre pelo mesmo investigador. Os participantes foram directa e oralmente interrogados acerca do seu consumo médio diário de bebidas alcoólicas (calculado pelo próprio), da idade aproximada em que começaram a consumir bebidas alcoólicas (o que permitiu calcular, com o rigor possível, mas igual para todos, o tempo de ingestão), se sofriam de alguma doença (aqueles que não referiram nenhuma doença imputável, mesmo que indirectamente, ao consumo de álcool, foram considerados *saudáveis* e computados para o estudo) e qual o seu peso e altura (este último valor foi o constante do bilhete de identidade).

Não havendo qualquer método indirecto que permita determinar com exactidão o consumo médio diário de álcool, utilizou-se, por conseguinte, o método do Consumo Declarado. Considerou-se existirem 90 g de álcool por litro de vinho, 37 g/l de cerveja e 360 g/l de aguardente.

Utilizando o limiar de risco — consumo de 56 g de álcool por dia — proposto pela OMS para o sexo masculino, subdividiu-se a população em dois grupos: um grupo de *alcoólicos* com um consumo médio diário  $\geq 56$  g de álcool e um grupo de *não alcoólicos* com um consumo médio diário  $< 56$  g de álcool. Pode, assim, fazer-se uma ideia aproximada da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, dos diferentes parâmetros estudados, para o diagnóstico de *alcoólicos* entre os indivíduos frequentadores de tabernas.

Atendendo à importância do factor tempo, usou-se a seguinte fórmula, definida por nós próprios, para determinar um parâmetro conjugando a porção de etanol consumida por dia, em gramas (alc./dia), com a duração, em anos (t), da ingestão de bebidas alcoólicas:

$$\text{alc. } \square \text{ ano} = \frac{\text{alc./dia} * t}{28,7}$$

O denominador 28,7 corresponde à média de anos de ingestão de todos os elementos da amostra. Destina-se a trazer o valor de alc.  $\square$  ano para números mais pequenos, não alterando a proporcionalidade entre os mesmos.

As tabelas de frequências e as correlações foram determinadas utilizando o software *StatView 512 + tm* da Brain Power Inc.. A significância estatística dos valores encontrados foi testada através do teste t de Student. Os valores preditivos positivos e negativos, para o diagnóstico de *alcoólicos* entre os indivíduos frequentadores de tabernas, foram calculados pela regra de Baye's, com base nos valores da amostra e considerando 15% como uma percentagem possível de *alcoólicos* ou bebedores excessivos existentes em Portugal<sup>11</sup>.

## RESULTADOS

O consumo diário médio de álcool por indivíduo era de  $107 \pm 51$  (1 DP) gramas e a média de anos de consumo, do

total da amostra, era de 28,7 anos. A distribuição de frequências para alc./dia e alc.  $\square$  ano podem consultar-se respectivamente nos quadros 1 e 2.

QUADRO 1 — Consumo médio diário de álcool (n - número de indivíduos)

g de álcool	n	%
20,5- 40,5	5	4,7
40,5- 60,5	14	13,1
60,5- 80,5	13	12,2
80,5-100,5	26	24,3
100,5-120,5	11	10,3
120,5-140,5	14	13,1
140,5-160,5	10	9,3
160,5-180,5	7	6,5
>180,5	7	6,5

QUADRO 2 — Consumo médio de álcool para alc.  $\square$  ano (n - número de indivíduos)

g de álcool	n	%
0,5- 30,5	9	8,4
30,5- 60,5	23	21,5
60,5- 90,5	21	19,6
90,5-120,5	19	17,8
120,5-150,5	13	12,2
150,5-180,5	7	6,5
180,5-210,5	6	5,6
210,5-240,5	2	1,9
>240,5	7	6,5

Com base no limiar de risco da OMS, obteve-se uma população de *alcoólicos* com 91 elementos e idade e IMC médios de 43,4 anos e 26,4, respectivamente, e uma população de *não alcoólicos* com 16 indivíduos e idade e IMC médios de 46 anos e 26,8. Sendo as populações relativamente homogéneas, sem diferenças estatisticamente significativas para a idade e IMC, consideramos válidas as comparações efectuadas.

Calculou-se a média aritmética ( $\bar{X}$ ) dos valores obtidos para cada um dos dois grupos e para cada parâmetro bioquímico, incluindo a relação TGO/TGP [que alguns autores referem como apontando etiologia etílica para a patologia hepática quando superior a 2]<sup>12,13</sup>, e o respectivo grau de significância estatística para a sua diferença, bem como para a diferença entre as proporções (P) de *alcoólicos* e *não alcoólicos* que apresentavam alterações em relação aos valores considerados normais para cada um dos parâmetros bioquímicos registados (Quadro 3). Face à ausência de diferenças estatisticamente significativas para as bilirrubinas, relação TGO/TGP e número médio de marcadores alterados, estes parâmetros não voltaram a ser computados; manteve-se o interesse na fosfatase alcalina. Os resultados obtidos para este último e cada um dos restantes parâmetros bioquímicos estudados são os apresentados nas figs. 1, 2, 3, 4 e 5. A distribuição do número de parâmetros por indivíduo com valores díspares dos considerados habitualmente como dentro da normalidade (segundo as técnicas utilizadas), num total de 9 possíveis (incluindo a relação TGO/TGP) (n.º marcadores) é apresentada na fig. 6.

Relativamente aos parâmetros bioquímicos em que verificámos diferença estatística entre os *alcoólicos* e *não alcoólicos*, calculámos a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, para o diagnóstico de

QUADRO 3 — Médias (X) dos parâmetros estudados, proporções (P), em percentagem, de indivíduos com os valores alterados e significância estatística (valores de P) das diferenças entre grupos

	Bil. T.		Bil. D.		TGP		TGO		F. Alc.		GGT		GIDH		TGO/TGP		
	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P	X	P	
Alcoólicos	0,8	18,7	0,4	53	32	41	38	47	29	57	97	57	8	58	1,3	9,9	
Não alcoólicos	0,8	18,8	0,4	50	21	18	21	19	30	63	50	38	4	48	1,1	13	
Val. P da ≠ < a	—	—	—	—	,005	,05	,005	,02	—	—	,03	—	,005	—	—	—	—

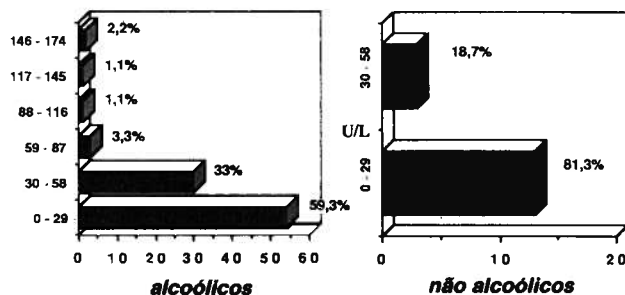


Fig. 1 — Transaminase Glutâmico-Pirúvica.

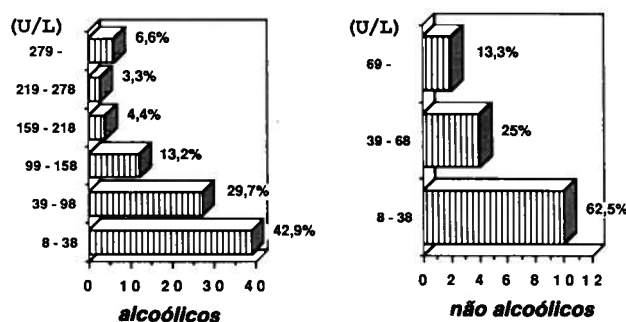


Fig. 4 — GGT.

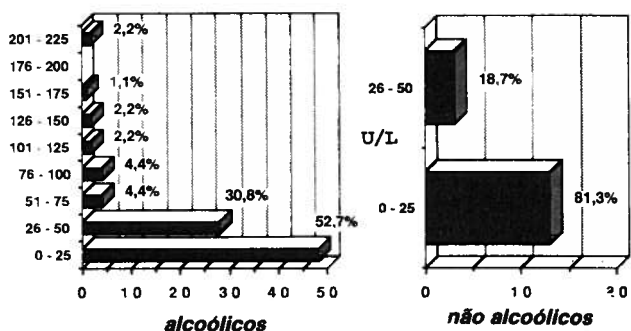


Fig. 2 — Transaminase Glutâmico-Oxalacética.

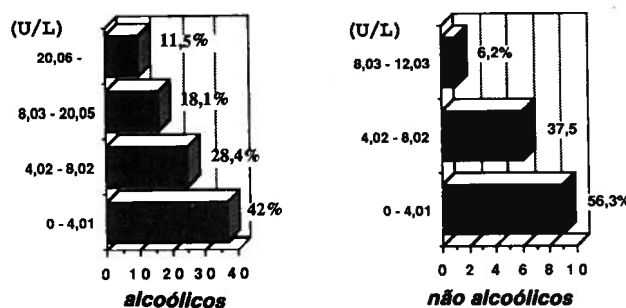


Fig. 5 — Glutamato Desidrogenase.

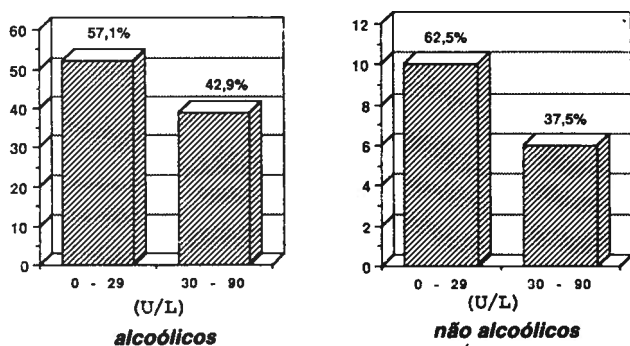


Fig. 3 — Fosfatase Alcalina.

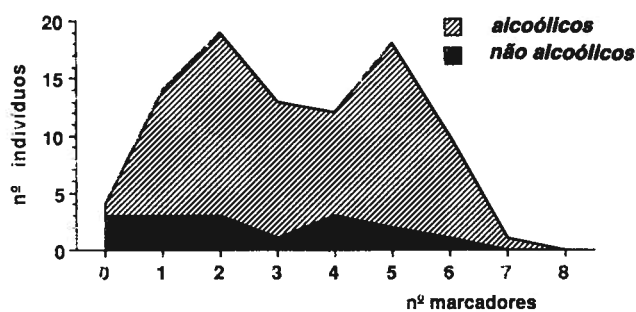


Fig. 6 — Número de marcadores alterados, por indivíduo, num total de 8 possíveis (incluindo a relação TGO/TGP).

*alcoólicos* entre os indivíduos frequentadores de tabernas (Quadro 4).

As correlações estatísticas entre as variações dos factores analisados e o grau, aproximado, de consumo alcoólico, para alc./dia e alc. □ ano, são apresentadas no quadro 5.

O número de indivíduos com parâmetros alterados reduz-se significativamente se apenas considerarmos os que apresentavam elevações superiores ao dobro do normal (fig. 7), com maior probabilidade de significado clínico. Verificámos então um aumento da especificidade embora à custa da perda de sensibilidade, com manutenção do valor preditivo negativo e significativa melhoria do valor preditivo positivo (Quadro 6).

QUADRO 4 — Sensibilidade e especificidade, para a amostra estudada. V.p. positivo e negativo para o diagnóstico de *alcoólicos* em frequentadores de tabernas (calculados pela regra de Baye's e considerando 15% como uma percentagem possível do número de *alcoólicos* e *bebedores excessivos* existentes em Portugal)

	TGP	TGO	GGT	GIDH
Sensibilidade (%)	40,7	47,3	57,1	57,9
Especificidade (%)	81,3	81,3	62,5	56,3
V.P. Positivo (%)	27,7	33,2	21,2	19
V.P. Negativo (%)	88,6	90,7	89,2	88,4

QUADRO 5 — Correlação entre o consumo de álcool e os valores dos parâmetros considerados (para toda a população estudada)

	TGP	TGO	F. Alc.	GGT	GIDH
alc./dia	0,086	0,189	0,138	0,171	0,207
P < a	—	0,05	—	0,05	0,025
alc. □ ano	0,028	0,153	0,172	0,255	0,122
P < a	—	—	0,05	0,005	—

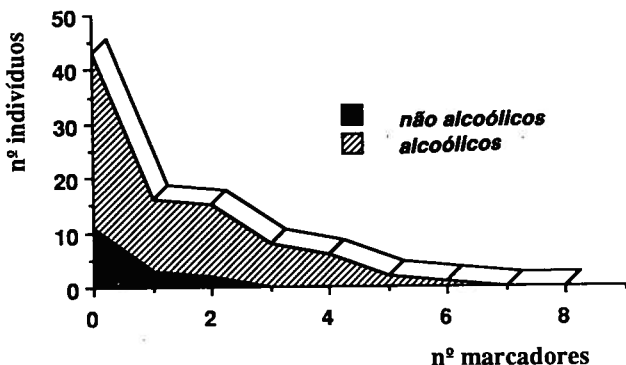


Fig. 7 — Nesta figura consideraram-se apenas as alterações que ultrapassaram o dobro do limite máximo dos níveis considerados normais, apresentando-se o número de marcadores elevados por indivíduo.

QUADRO 6 — Neste quadro consideraram-se significativas apenas as alterações que ultrapassaram o dobro do limite máximo dos níveis considerados normais, apresentando-se a sensibilidade e especificidade e os v.p. positivo e negativo para o diagnóstico de *alcoólicos* em frequentadores de tabernas, (utilizando a regra de Baye's e considerando 15% como uma percentagem possível do número de *alcoólicos* e *bebedores excessivos* existentes em Portugal)

	TGP	TGO	GGT	GIDH
Sensibilidade (%)	7,7	16,5	31,9	29,6
Especificidade (%)	100	100	87,5	93,8
V.P. Positivo (%)	100	100	31	44
V.P. Negativo (%)	86	87	88	89

## DISCUSSÃO

Um dos pontos mais importantes a referir neste trabalho é o facto de a amostra estudada ter características diferentes das correntemente utilizadas neste tipo de estudos, normalmente constituídas por *alcoólicos* avançados ou em fase de desintoxicação. Apenas foram incluídos no estudo indivíduos que a si próprios se consideraram *saudáveis* e que não referiram qualquer doença ligada ao álcool. São consumidores de álcool representativos da esmagadora maioria daqueles que se encontrariam num rastreio de alcoolismo na população geral, numa empresa (aliás, a grande maioria dos elementos da amostra era constituída por operários fabris) ou se se estudassem os pacientes que vulgarmente recorrem a uma consulta de Clínica Geral; está-se, assim, mais perto da realidade. As diferenças nos tipos de populações consideradas, justificam as variações entre o nosso estudo e os resultados publicados na literatura internacional (Quadro 7) e recentemente coligidos por J.M. Silva<sup>2</sup>.

QUADRO 7 — Valores da sensibilidade, especificidade e v. p. positivo e negativo para a GGT, TGP, TGO e GIDH, em relação ao diagnóstico de alcoolismo, publicados na literatura

	Sensibilidade	Especificidade	V.p. Positivo	V.p. Negativo
GGT	50-85%	63-90%	65%	90%
TGP	20-50%			
TGO	30-75%	79-89%	62-79%	46-86%
GIDH	50-75%	83-95%	69-80%	80-90%

Consideraram-se *alcoólicos* os indivíduos que consumiam álcool acima do já referido limiar de risco da OMS e *não alcoólicos* os restantes. Apresentam-se as duas expressões em itálico pois não se pretende entrar na discussão dos respectivos conceitos, até porque, seguramente, se encontrarão *bebedores excessivos* nos dois grupos.

A palavra *saudável* é sempre apresentada em itálico, visto que indivíduos consumindo diariamente doses de álcool superiores às consideradas como admissíveis, dificilmente poderão ser considerados verdadeiramente *saudáveis*. Aliás, basta referenciarmo-nos aos estudos de Pequignot et al (1980), com base nos quais foi feita a delimitação das classes constantes no quadro 1, que demonstra surgirem os riscos digestivos do consumo crónico de álcool para valores superiores a 20-40 g/dia e os riscos neuro-psiquiátricos para valores superiores a 80 g/dia. Perante estes dados, todos os frequentadores regulares de tabernas, mesmo aqueles que considerámos como *não alcoólicos* se encontram em risco de sofrerem os efeitos nocivos do consumo excessivo de álcool!

É óbvio que existem pequenos senões neste trabalho, mas que pensamos não afectarem grandemente as conclusões extraídas, nem lhe retirarem a importância de ser, pensamos, um trabalho inédito no nosso país. Alguns desses pequenos grãos de areia são: a) ter-se utilizado o Consumo Declarado, o que apresenta algumas limitações<sup>15</sup>, mas que o inesperado da situação, as condições da recolha, a voluntariedade da participação, a nossa própria impressão pessoal, o facto de não existir maneira de ultrapassar esta questão e mesmo alguns estudos científicos<sup>16-18</sup>, levam a considerar como sendo de credibilidade aceitável; b) não existir uma verdadeira população controlo (o que iria elevar para o dobro os custos do trabalho), tendo sido considerados como valores de referência da normalidade os utilizados nos laboratórios dos HUC, com a falibilidade que isso comporta, na altura em que foram efectuados os doseamentos; c) o problema, já abordado, de não se tratar de um verdadeiro estudo epidemiológico.

Um dos resultados mais curiosos deste trabalho é ilustrado pela Fosfatase Alcalina, que encontramos abaixo dos valores

considerados normais em 57,9% dos casos, situação para a qual não encontramos na literatura de carácter epidemiológico qualquer tipo de referência; pelo contrário, os dados disponíveis apontam para uma tendência para a elevação, embora em percentagens relativamente baixas (8-23%)<sup>19-21</sup>. Os dados obtidos podem traduzir o efeito depressor da actividade osteoblástica e da remodelação óssea, secundário ao consumo regular de álcool<sup>22,23</sup>. Outra via pela qual o álcool poderia diminuir os valores séricos de Fosfatase Alcalina, talvez o mecanismo mais provável, poderia ser através da redução da concentração hepática e sanguínea do zinco<sup>24</sup>, oligoelemento mineral essencial à máxima expressão da Fosfatase Alcalina<sup>25,26</sup>. Aliás, o deficit de zinco também pode explicar a diminuição da síntese proteica pelas células ósseas<sup>27</sup>. Apenas se verificaria a elevação da enzima quando comessem a surgir estigmas de colestase; a correlação positiva dos níveis da fosfatase alcalina com o consumo de álcool aponta para a verosimilhança destas suposições.

Em relação à bilirrubina, confirma-se a sua pouca variabilidade com o consumo de quantidades moderadas de álcool<sup>28</sup>.

Da análise dos gráficos dos parâmetros estudados, dos quadros 4 e 6 e das figuras 6 e 7, verificamos que devem ser questionadas pequenas variações dos valores considerados normais, cujo verdadeiro significado poderia ser classificado pela histologia hepática. Colocando a fronteira em duas vezes o limiar habitual da normalidade é certo que diminuímos a sensibilidade, mas aumentamos a especificidade e o valor preditivo positivo, diminuindo o número de falsos positivos. Contudo, parece-nos que, em rastreios, poderá ser mais importante uma boa sensibilidade do que uma boa especificidade, na medida em que os falsos positivos poderão ser correctamente diagnosticados numa segunda fase, enquanto que os falsos negativos poderão escapar definitivamente ao controlo. Tudo dependerá dos objectivos em causa.

## CONCLUSÃO

Em face dos resultados deste trabalho, parece-nos que as principais conclusões a salientar serão:

a) O álcool consumido em doses baixas e regulares parece apresentar uma evidente tendência para diminuir os níveis séricos da fosfatase alcalina.

b) Os marcadores hepáticos utilizados na prática clínica corrente apresentaram uma baixa capacidade de discriminação entre os dois grupos definidos no estudo, ou seja, entre grandes e pequenos consumidores de álcool, o que os torna dificilmente aproveitáveis, quer isoladamente quer em combinação, para o diagnóstico de alcoolismo na população geral, confirmando os resultados de outros estudos<sup>9,29</sup>.

c) Contudo, a grande frequência de elevação dos marcadores hepáticos nos consumidores de bebidas alcoólicas, evidencia que, a alteração *inexplicada* de um — e não apenas da GGT — ou simultaneamente de vários destes marcadores, nomeadamente em indivíduos aparentemente saudáveis e quanto mais elevados forem os respectivos níveis, deverá levantar a hipótese de um possível alcoolismo.

d) Dos parâmetros estudados, a GGT e a GIDH constituem os mais sensíveis ao consumo de álcool.

e) A esmagadora maioria dos frequentadores de tabernas ( $\pm 83\%$ ) apresenta elevação de um ou mais marcadores hepáticos, o que poderá representar já a existência de patologia ultraestrutural dos hepatócitos.

f) Os resultados deste trabalho apontam para a necessidade de ser desenvolvida uma esclarecida campanha de alerta para os malefícios do álcool; só assim se poderá exercer uma eficaz prevenção primária de alcoolismo. Não nos conseguimos esquecer nunca de uma frase que uma vez

ouvimos a um doente cirrótico com hematemese: *Eu já tinha ouvido dizer que o vinho fazia mal, mas se alguma vez imaginasse que ele me podia deixar neste estado, nunca teria bebido a primeira gota!...*

## BIBLIOGRAFIA

- HASIN D.S., GRANT B.F., DUFOUR M.G., ENDICOTT J.: Alcohol Problems Increase while Physician Attention Declines. *Arch Intern Med* 1990; 150: 397.
- SILVA J.M.: Diagnóstico biológico precoce do bebedor excessivo. Dissertação de Mestrado em Saúde Ocupacional, ed. do autor, Coimbra, 1986.
- SKINNER H.A., HOLT S., SCHULLER R., ROY J., ISRAEL Y.: Identification of Alcohol Abuse using Laboratory Tests and a History of Trauma.
- SILVA J.M., VIEIRA D.N., MARTINS M.F., MUON M.: Que Vias para o Rastreio do Trabalhador Alcoólico Crónico? Actas das XXII Jornadas Médicas de Medicina do Trabalho da Figueira da Foz, 1987.
- SILVA J.M., MOTA A.O., VIEIRA D.N., COSTA F.S.: Diagnóstico Precoce de Alcoolismo Utilidade dos Inquéritos MAST e CAGE e da Grelha de Le Gô. *Coimbra Médica* 1988; 9: 155.
- SILVA J.M., MOTA A.O., MARTINS M.F., VIEIRA D.N.: É Possível o Diagnóstico de Alcoolismo Crónico por Meio da Gama G.T. e da Grelha de Le Gô? Actas das XXIII Jornadas Médicas de Medicina do Trabalho da Figueira da Foz, 1988.
- PERSSON J., MAGNUSSON P.H.: Comparison between Different Methods of Detecting Patients with Excessive Consumption of Alcohol. *Acta Med Scand* 1988; 223: 101.
- BERNARDT M.W., MUMFORD J., TAYLOR C., SMITH B., MURRAY R.M.: Comparison of Questionnaire and Laboratory Tests in the Detection of Excessive Drinking and Alcoholism. *Lancet* 1982; 1: 325.
- FIDALGO P., ALVES M.P., FREIRE A. et al.: Alcoolismo na População Industrial: Diagnóstico, Prevalência e Condições. *Acta Méd Port* 1989; 2: 77.
- YERSIN B., TRISCONI Y., PACCAUD F., GUTZWILLER F., MAGNENAT P.: Accuracy of the Michigan Alcoholism Screening of Alcoholism in Patients of a Medical Department. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2071.
- GAMEIRO A.: Hábitos de beber em Portugal. *Hospitalidade* 1986; 195: 5.
- ALVES P.S., CAMILO E.A., CORREIA J.P.: The SGOT/SGTP ratio in alcoholic liver disease. *Acta Méd Port* 1981; 3: 255.
- COHEN J.A., KAPLAN M.: The SGOT/SGTP ratio — An indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835.
- PEQUIGNOT G., TUYNS A.J.: Compared Toxicity of Ethanol on Various Organs. *Alcohol et Tractus Digestif, Inserm, Paris* 1980; 95: 17.
- ORREGO H., BLAKE J.E., BLENDIS L.M., KAPRIA B.M., ISRAEL Y.: Reliability of Assessment of Alcohol Intake Based on Personal Interviews in a Liver Clinic. *Lancet* 1979; 2: 1354.
- SØRENSEN T.I.A.: Alcohol and Liver Injury: Dose-Related or Permissive Effect? *Br J Addiction* 1989; 84: 581.
- BABOR T.F., WEILL J., FERRANT J.P.: Enquête sur la Crédibilité et la Cohérence des Réponses données para les Alcools aux Questions Portant sur la Consommation d'Alcool. *Rev Alcoolisme* 1981; 27: 87.
- MIDANIK L.T.: Perspectives on the Validity of Self-reported Alcohol use. *British J Addiction* 1989; 84: 1419.
- ROSALKI S.B.: Enzyme tests for alcoholism. *Rev Epid Santé Publique* 1977; 25: 147.
- BROHULT J., SUNDBLAD L.: Isoenzyme Patterns of Serum Alkaline Phosphatase in Ethanol-Induced Liver Injury. *Acta Med Scand* 1973; 194: 497.
- WISEMAN S.M., SPENCER-PEET J.: The Effect of Drinking Patterns on Enzyme Screening Tests for Alcoholism. *Practitioner* 1977; 219: 243.
- ZARNITSKY C.H., DARAGON A., LE LOET X.: Retentissement Osseux de L'Intoxication Alcoologique. *Presse Médicale* 1989; 18: 1005.

23. BIKLE D.D., GENANT H.K., CHRISTOPHER C., RECKER R., HALLORAN B., STREWIER G.J.: Bone disease in Alcohol Abuse. *Ann Intern Med* 1985; 103: 42.
24. SOFIA C.M.: O Alcoolismo: visão do problema, no homem e na sociedade. Dissertação de Doutorado, ed. do autor, Coimbra, 1988.
25. CIANCAGLINI P., PIZAURO J.M., GRECCHI M.J., CURTI C., LEONE F.A.: Effect of Zn(II) and Mg(II) on phosphohydrolytic activity of rat matrix-induced alkaline phosphatase. *Cell Mol Biol* 1989; 35: 503.
26. WHITE C.L.: Relationship between plasma zinc, angiotensin-converting enzyme, alkaline phosphatase and onset of symptoms of zinc deficiency in the rat. *Aust J Biol Sci* 1988; 41: 343.
27. YAMAGUCHI M., MATSUI R.: Effect of dipicolinate, a chelator of zinc, on bone protein synthesis in tissue culture. The essential role of zinc. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4485.
28. SKUDE G., WADSTEIN J.: Amylase, Hepatic Enzymes and Bilirubin in Serum of Chronic Alcoholics. *Acta Med Scand* 1977; 201: 53.
29. COOK B.L., GARVEY M.J., SHUKLA S.: Alcoholism. *Primary Care* 1987; 14: 685.

Pedido de Separatas:  
José Manuel Silva  
Instituto de Fisiologia  
Faculdade de Medicina  
3049 Coimbra Codex