

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE
CAMPINAS

BC/9401
IB/80567

MESTRADO

INSTITUTO DE BIOLOGIA

1988

00201
Este exemplar corresponde à redação final da
tese defendida pela candidata Rosa Chelminsky
Teixeira, aprovada pela Comissão Julgadora!

ROSA CHELMINSKY TEIXEIRA

Belguelman

A ATIVIDADE DA PSEUDOCOLINESTERASE EM ALCOÓLATRAS

Tese apresentada ao Instituto de
Biologia da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção de
título de Mestre.

Orientador:

Prof. Dr. Bernardo Belguelman

1968

201

Classif. T
Autos T235a
V. Ex.
Tombo BC/ 9401
I.B / 791

18/ 80567
BC/ 9401

Ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman,
agradeço a amizade, a confiança,
a orientação e os ensinamentos
que tornaram possíveis a
realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Dr. Paulo Adolpho Teixeira que tão diligentemente encarregou-se do exame clínico dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho e ao Prof. Dr. Aquiles Eugênio Piedrabuena, exemplos de vida profissional acadêmica, pelo apoio e a amizade.

Aos meus pais, Simona e Bernardo, agradeço
terem me mostrado o caminho;

Ao meu esposo, Paulo Adolpho e minha filha
Andréa, o estímulo e a compreensão.

HOMENAGEM ESPECIAL

A Dra. Lêda Luzia Alves de Sena, que partiu tão cedo desta vida, deixando-nos como legado sua grandozza de caráter, bondade e competência profissional.

ÍNDICE

	pg.
I. INTRODUÇÃO	01
I.1. Alcoolismo	01
I.2. Absorção, metabolismo e excreção do álcool	02
I.3. Lesões hepáticas causadas pelo álcool etílico	05
I.4. Aspectos genéticos do alcoolismo	07
I.5. Pseudocolinesterase	13
I.6. Determinação genética da pseudocolinesterase	16
I.7. Frequências populacionais dos alelos dos loci CHE1 e CHE2	20
I.8. Pseudocolinesterase e alcoolismo	24
II. OBJETIVO	26
III. CASUÍSTICA E MÉTODO	27
III.1. Obtenção das amostras de soro	27
III.2. Reagentes utilizados	27
III.3. Determinação da atividade enzimática da pseudocolinesterase	29
III.4. Determinação do fenótipo da pseudocolinesterase	30
III.5. Exame clínico dos pacientes	32
III.6. Análise estatística	33
IV. RESULTADOS	34

V. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	39
VI. RESUMO	45
VII. SUMARIO	46
VIII. BIBLIOGRAFIA	47
IX. ANEXO I	60

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Walter Pinto Júnior, Professor Titular do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Prof. Dr. Luís Alberto Magna, Professor Titular do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Dra. Christine Hackel, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Dra. Solange Bento Farah, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Direção e Corpo de Enfermagem do Sanatório Antonio Luiz Sayão (Araras, S.P.);

Sra. Inára Ignacchitti de Sena, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Sr. Emílio Sambo Júnior, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Sra. Sônia Aparecida Alípio dos Santos, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Bibliotecária Sra. Maria Silvia Dalla Costa Mazetto,
Faculdade de Ciências Biológicas de Araras, Faculdade de Enfermagem e
Obstetrícia de Araras;

Srta. Maria Cláudia Furlan, Departamento de Genética
Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

A todos os que, embora não nomeados, colaboraram para a
concretização deste trabalho, a certeza da minha gratidão.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Alcoolismo

O alcoolismo é a mais antiga e disseminada toxicomania e também um dos mais antigos problemas médico-sociais dos grandes centros civilizados, sendo suas causas motivo para pesquisa de psicólogos, bioquímicos, moralistas, filósofos, teólogos e, mais recentemente, geneticistas.

A Organização Mundial da Saúde define o alcoolismo e os alcoólatras como:

"Alcoolismo é uma doença de natureza complexa, na qual o álcool atua como fator determinante sobre causas psicossomáticas preexistentes no indivíduo e para cujo tratamento é preciso recorrer a processos profiláticos e terapêuticos de grande amplitude".

"Alcoólatras são bebedores excessivos cuja dependência ao álcool chega ao ponto de acarretar-lhes perturbações mentais evidentes, manifestações afetando a saúde física e mental, suas reações individuais, seu comportamento sócio-econômico ou problemas de perturbações desse gênero e que, por isso, necessitam de tratamento" (CORDEIRO DE FARIAS *et al.*, 1954).

JELLINEK (HAYMAN, 1966) definiu o alcoolismo como "qualquer uso de bebida alcoólica que ocasione prejuízo aos indivíduos, à sociedade ou a ambos".

A motivação para ingestão de álcool pode estar ligada a fatores de ordem biológica, psicológica ou social, sendo que frequentemente, se encontra a ocorrência desses fatores interligados.

1.2. Absorção, metabolismo e excreção de álcool

O álcool etílico ou etanol (termos que doravante serão usados como sinônimos) pode ser introduzido de várias formas no organismo humano, sendo que a ingestão é a via mais frequentemente utilizada. A absorção do álcool ocorre rapidamente no estômago, intestino delgado e cólon. A absorção gástrica, inicialmente rápida, torna-se, a seguir, mais lenta apesar de a concentração etílica manter-se inalterada no ambiente gástrico. A absorção se completa em um intervalo de duas a seis horas (GOODMAN E GILLMAN, 1978).

Vários fatores influenciam a absorção, tais como: volume ingerido, quantidade de alimento existente na câmara gástrica, qualidade da bebida ingerida, concentração de etanol, tempo gasto para ingestão e particularidades individuais.

Nos indivíduos em que há comunicação ampla e rápida entre o estômago e o intestino delgado (gastrectomizados, por exemplo), a absorção do etanol é mais rápida e intensa, mesmo quando ingerido em quantidades menores, visto que a passagem do etanol do estômago para o intestino delgado é instantânea. No intestino delgado a absorção do etanol é mais rápida e completa, não dependendo da concentração alcoólica nem da presença de alimentos.

A inalação de álcool em locais fechados por tempo prolongado pode determinar intoxicação alcoólica aguda. Já a sua absorção através da pele é desprezível (GOODMAN e GILLMAN, 1978).

Após a absorção, o etanol se distribui de modo uniforme por todo o espaço extra celular concentrando-se mais em tecidos ricos em água ou que tenham maior poder de oxidá-lo (LEDERMAN, 1956).

O líquido céfalo-raquidiano, devido a seu alto teor aquoso, pode apresentar nível alcoólico 25% maior que o do sangue.

Devido à afinidade do álcool pelo sistema nervoso, e a grande vascularização do cérebro, este órgão pode apresentar concentração alcoólica quase igual à do sangue. O álcool tem a propriedade de atravessar a placenta atingindo o feto. Como consequência desse facto tem ocorrido o nascimento de crianças intoxicadas, com depressão respiratória ou com síndrome de abstinência alcoólica bem caracterizada clinicamente. Nessas ocasiões podem ocorrer óbitos de recém-nascidos (FORTES, 1975).

A metabolização do álcool ocorre em duas etapas, na primeira das quais o etanol (H C.CH OH) se transforma em acetaldeído (H C.COH), transformação essa que ocorre em sua maior parte nos hepatócitos em reação catalizada pela desidrogenase alcoólica (ALDH EC 1.1.1.1) (FISHER, 1960). Uma pequena parte dessa reação pode realizar-se ao nível dos músculos e outros órgãos.

Participa também dessa reação o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD) como acceptor de íons hidrogênio liberados do etanol.

A concentração do álcool e a de acetaldeído não alteram a velocidade e a direção da reação. Da mesma forma, os exercícios físicos, as variações da temperatura corporal ou o aumento da atividade metabólica do organismo, como ocorre no hipertiroidismo, também parecem não influenciar a reação.

Vários processos terapêuticos têm sido utilizados para eliminar o álcool e o acetaldeído durante a intoxicação aguda do organismo, tais como a diurese forçada, os analépticos, os cardiorespira-

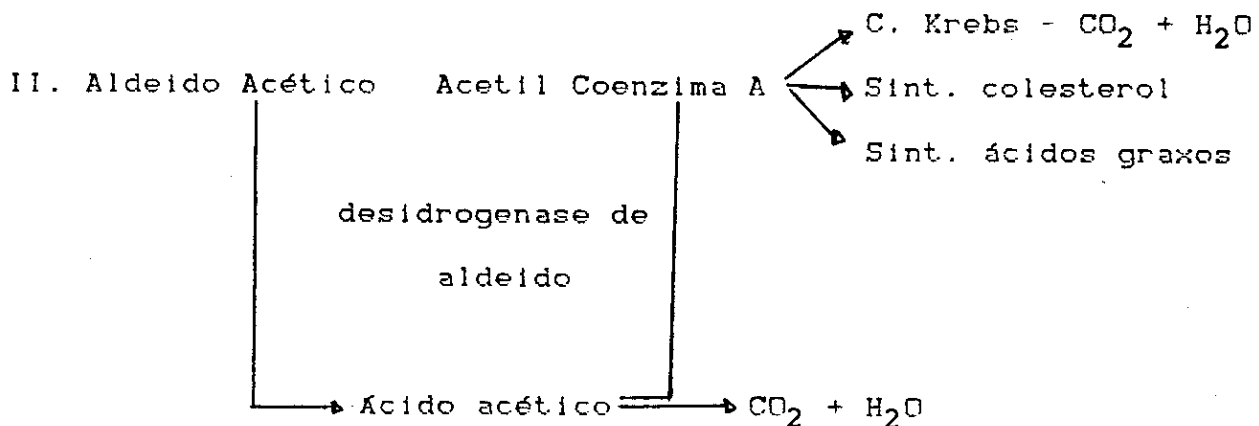
tórios e as grandes doses de vitamina C e complexo B. O sucesso dessas medidas, no entanto, tem sido pequeno.

A segunda etapa da metabolização do álcool nos mamíferos constitui o passo mais importante do processo e consiste na transformação do acetaldeído em acetil-coenzima A, sendo a reação acelerada pela enzima hepática desidrogenase de aldeído (ALDH EC 1.2.1.3) e pelo oxigênio.

Na figura 1 é apresentado o esquema da metabolização do álcool, segundo FORTES (1975).

ESQUEMA DA METABOLIZAÇÃO DO ALCÓOL

I. Alcool + NAD desidrogenase alcoólica \longrightarrow Aldeído Acético + NADH



III. Consequência do metabolismo de muito álcool (liberação de muitos H⁺): Oxidação incompleta do álcool.

- | | | |
|---------------------------------------|--|------|
| 1. Piruvato \longrightarrow Lactato | $\left\{ \begin{array}{l} \text{Fadiga muscular} \\ \text{Diminui excreção de uratos} \end{array} \right.$ | gota |
| 2. Aumento de acetil coenzima A | | |
| | $\left\{ \begin{array}{l} \text{Sint. Ácidos graxos, esteatose} \\ \text{Mobil. gordura tecidual} \end{array} \right.$ | |

No estágio final a acetil coenzima A é oxidada ou utilizada nas várias reações anabólicas envolvidas na síntese do colesterol, ácidos graxos e outros constituintes do tecido (GOODMAN e GILLMAN, 1978).

Do total de álcool ingerido, apenas 2% é excretado "in natura" sendo o restante oxidado. Quando a ingestão é muito grande, a excreção pode atingir 10% sendo a maior parte pelos pulmões e pequena parte pela pele, através do suor e da secreção lacrimal (FORTES, 1975).

Cerca de 70% do álcool ingerido pelo organismo é eliminado após 12 horas de ingestão e 100% antes de 24 horas sendo 90% dele metabolizado pelo fígado por oxidação e o restante pelos músculos e por outros tecidos. A velocidade de oxidação do etanol é de, aproximadamente, 10 ml/hora, sendo que cada mililitro de álcool produz cerca de sete calorias (GOODMAN e GILLMAN, 1978).

1.3. Lesões hepáticas causadas pelo álcool etílico

A toxicidade das bebidas alcoólicas é devida à ação do próprio álcool etílico, não existindo, portanto, relação com o tipo de bebida ingerido. Assim, por exemplo, embora a causa principal de cirrose hepática na França seja a ingestão de vinho, 10% dos cirróticos desse país consomem apenas cerveja (MINCIS, 1979).

Durante muito tempo foi discutida a importância da desnutrição nas hepatopatias alcoólicas, mas ficou comprovado em experiências com animais (DE CARLI e LIEBER, 1967; CHEY et al., 1971; RUBIN e LIEBER, 1974) e no próprio homem (RUBIN e LIEBER, 1968), que o

álcool etílico exerce ação direta sobre o fígado, independente de carência nutritiva, a qual tem efeito apenas potencializador da ação hepatotóxica do etanol.

O mecanismo de agressão hepática exercido pelo etanol está intimamente ligado ao seu metabolismo, que se processa quase que exclusivamente no fígado. Como consequência desse processo, irão surgir modificações bioquímicas que favorecerão a formação de lesões hepáticas.

O etanol pode alterar praticamente todas as organelas celulares (LIEBER *et al.*, 1976), especialmente o retículo endoplasmático rugoso, mitocôndrias, aparelho de Golgi e microtúbulos (MATSUDA *et al.*, 1979). O efeito nocivo do álcool atinge, além dos hepatócitos, os fibroblastos.

A doença hepática alcoólica abrange diversos aspectos clínicos e laboratoriais, os quais são demonstrados nas dosagens bioquímicas e pelos estudos histológicos feitos a partir de biópsia hepática. O estudo clínico das hepatopatias, embora apresente grande interesse, muitas vezes não possibilita uma orientação diagnóstica segura (MINCIS, 1983). Da mesma forma as dosagens bioquímicas também podem ser pouco conclusivas. Já o diagnóstico histológico das manifestações morfológicas da doença hepática alcoólica é de grande importância, porque permite, em muitos casos, um diagnóstico preciso, avaliação da evolução e prognóstico mais seguro (MINCIS, 1983).

A classificação das manifestações morfológicas da doença hepática alcoólica foi elaborada por um grupo internacional de anátomo-patologistas (BAPTISTA, BIANCHI, GROOTE, DESMET, GEDIGK, KORB, MAC SWEEN, POPPER, POULSEN, SCHEVER; SCHMIDT, THALER, WEPLER, 1981) o

qual estabeleceu os critérios que classificam as primeiras lesões anátomo-patológicas induzidas pelo álcool em três grupos: esteatose, hepatite alcoólica e cirrose. Tais lesões hepáticas causadas pelo etanol podem ou não estar associadas entre si.

Apesar de o diagnóstico histológico ser muito importante na doença hepática alcoólica, frequentemente podem surgir problemas relacionados com uma avaliação baseada apenas em dados morfológicos. Nem sempre existe a possibilidade de se dispor de estudos dessa ordem por uma série de motivos, tais como a recusa do paciente em submeter-se à biópsia hepática, as alterações no mecanismo de coagulação sanguínea, ou a falta de patologista no local de trabalho, devendo ser ainda considerado que o estudo histopatológico pode não detectar lesões como na hepatite alcoólica mínima, podendo também não abranger vários aspectos de interesse clínico.

Do exposto, parece que uma visão de conjunto sobre a doença hepática alcoólica pode ser obtida através de dados clínico-laboratoriais.

1.4. Aspectos genéticos do alcoolismo

A tendência familiar ao alcoolismo é conhecida desde longa data, havendo numerosos trabalhos que demonstram a incidência aumentada de alcoolismo em parentes consanguíneos de alcoólatras. Em 1940, JELLINEK propôs o termo "alcoolismo familiar" referindo-se a um quadro clínico caracterizado por consumo de álcool iniciado em idade precoce e evolução com prognóstico grave. Após quarenta anos, durante os quais as pesquisas referentes a esses assuntos despertaram pouco

interesse, o conceito de "alcooolismo familiar" foi revisto, a partir de estudos feitos com gêmeos e filhos adotivos, indicando predisposição ao alcooolismo.

A partir desses dados foi possível chegar a algumas conclusões (GOODWIN, 1983, 1984), sobre o "alcooolismo familiar", tais como:

1 - filhos de alcoólatras apresentam probabilidade quatro vezes maior de se tornarem alcoólatras do que filhos de não alcoólatras, independente do fato de serem criados por seus pais biológicos ou adotivos;

2 - o alcooolismo tem início em idade precoce e quase sempre de forma intensa;

3 - o alcooolismo familiar é uma forma grave de alcooolismo;

4 - os indivíduos com alcooolismo familiar não apresentam maior predisposição às alterações psiquiátricas ou ao abuso de drogas do que os filhos de não alcoólatras.

Conforme GOODWIN (1984), filhos de pais alcoólatras tem 20% a 25% de probabilidade de se tornarem também alcoólatras, podendo ser considerados um grupo de "alto risco".

Um grande número de pesquisas têm sido feitas procurando estabelecer uma associação entre alcooolismo, doença hepática alcoólica e marcadores genéticos. Assim, já foram pesquisados os antígenos dos sistemas ABO, MNSs, Rh, Kell, Duffy, Xg, HLA, proteínas séricas, sensibilidade à PTC, globulinas Gm, daltonismo, etc (CAKESHOTT E GIBSON, 1981; CRUZ COKE et al., 1983; SWINSON, 1980; MILLER et al., 1984).

O fato de que somente uma pequena porcentagem de alcoólatras desenvolve cirrose pode indicar a existência de fatores predisponentes. Foram encontradas associações significativas entre alelos do *locus* HLA-B (HLA-B8, HLA-B13 e HLA-B40), hepatite alcoólica e cirrose, razão pela qual JENKINS e THOMAS (1981) sugeriram provável ligação da doença hepática alcoólica e alelos do *locus* HLA-B com influência de gene(s) do cromossomo 6, visto que o *locus* HLA-B se localiza neste cromossomo.

MAJOR e MURPHY (1978) sugeriram que a baixa atividade da monoamino-oxidase, determinada geneticamente, representa "um fator genético de vulnerabilidade" ao alcoolismo e pode estar associada às doenças psiquiátricas.

MYERS *et al.*, (1977) sugerem que a tetrahidropapaverolina pode estar envolvida na dependência do álcool e GABRIELLI e PLOMIN (1985) fizeram estudos que evidenciam a participação de fatores genéticos à sensibilidade ao álcool no que se refere a sintomas físicos e à coordenação motora.

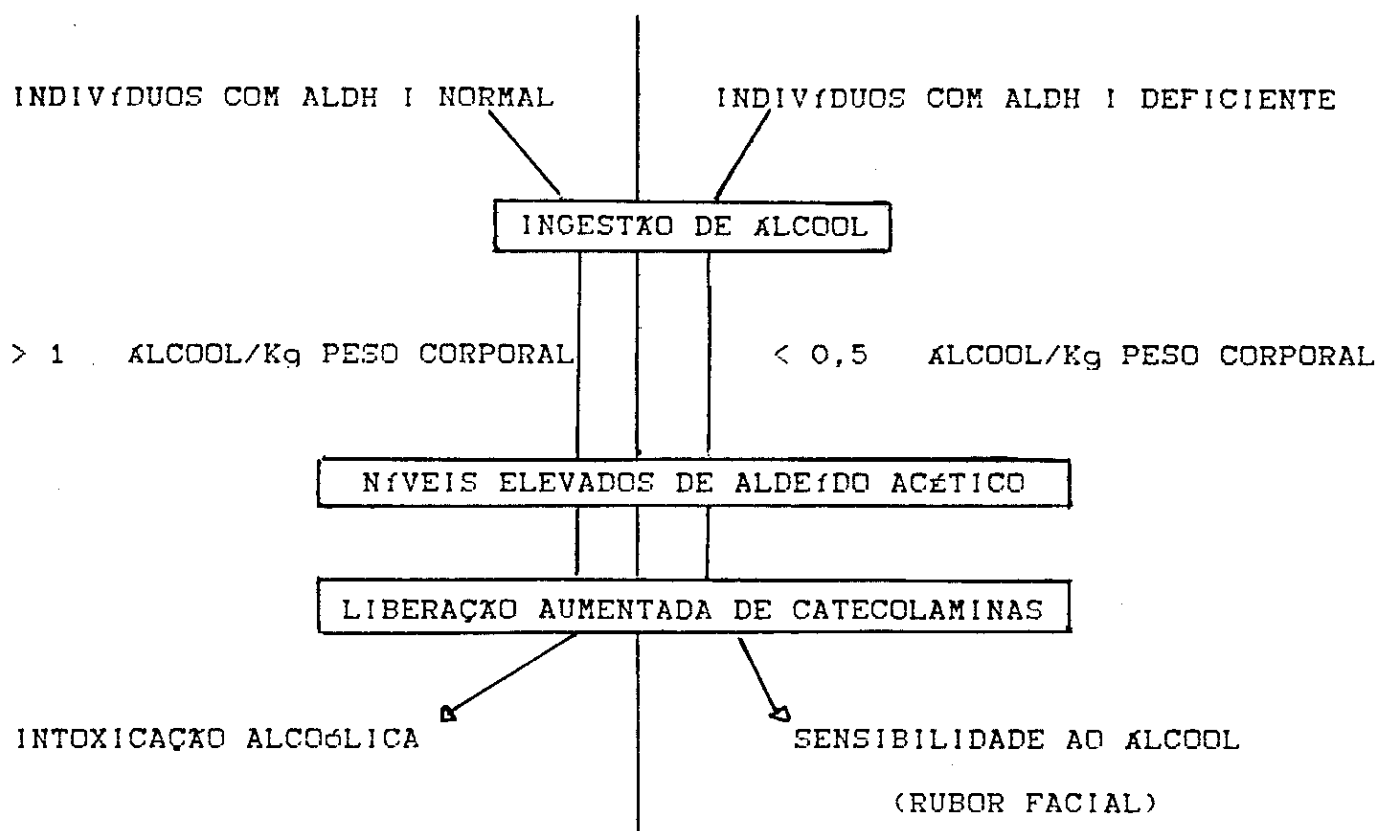
O alcoolismo tem sido considerado como uma doença farmacogenética por alguns pesquisadores como OMEN e MOTULSKY (1972) e a verificação de que existem diferenças raciais na suscetibilidade ao álcool fortalece tal hipótese. Assim, por exemplo, um percentual significativo de orientais, particularmente japoneses, apresentam reação de enrubescimento facial após a ingestão de álcool. Essa reação que tem como causa a deficiência geneticamente determinada da desidrogenase de aldeído (isoenzima ALDH I), provoca grande aumento nos níveis de aldeído acético após ingestão de álcool e, conseqüentemente, as reações faciais e outros efeitos colaterais tais como taquicardia, hipotensão

tensão, depressão cardíaca, bradicardia, vasodilatação periférica, aumento da temperatura corpórea, fraqueza muscular, ardência no estômago, vertigem, palpitação, etc. (HARADA, 1981; GOEDDE, AGARWAL e HARADA, 1983).

A desidrogenase de aldeído (ALDH) constitui um sistema polimórfico recentemente descoberto, do qual fazem parte quatro isoenzimas com mobilidade eletroforética diferente ALDH I, ALDH II, ALDH III, ALDH IV (HARADA *et al.*, 1978), sendo as principais a isoenzima ALDH I, ou E2, de origem essencialmente mitocondrial e a isoenzima ALDH II, ou E1, de origem citossólica. Essas enzimas diferem em suas propriedades funcionais e estruturais sendo que a ALDH I e ALDH II apresentam respectivamente baixa e alta Km para o aldeído acético (HARADA *et al.*, 1980).

A deficiência da ALDH I é encontrada em aproximadamente 50% das populações de origem mongolóide (GOEDDE e AGARWAL, 1987), e as reações desagradáveis que acompanham a ingestão de álcool nesses indivíduos podem estar associadas ao baixo consumo de álcool entre os mesmos, representando portando um fator de proteção como consequência dos efeitos farmacogenéticos do álcool nesse grupo racial (GOODWIN, 1983; GOEDDE e AGARWAL, 1987; AGARWAL e GOEDDE, 1987).

O mecanismo responsável pelo rubor facial ainda não está bem esclarecido mas o aldeído acético parece ser o principal responsável pela liberação de catecolaminas, as quais causam o enrubescimento facial.



POSSÍVEL MECANISMO RESPONSÁVEL PELO ENRUBESCIMENTO FACIAL EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA DE ALDH I (AGARWAL e GOEDDE, 1987).

Quanto à determinação genética da isoenzima ALDH I existem dados sugestivos da existência de dois alelos ALDH I¹ e ALDH I² que se expressam em codominância, resultando da combinação desses alelos os genótipos ALDH I¹/ALDH I¹ (enzima com atividade normal) ALDH I¹/ALDH I² (enzima com atividade intermediária), ALDH I²/ALDH I² (enzima deficiente) (AGARWAL e GOEDDE, 1987).

Pesquisas efetuadas a nível de genética molecular, bioquímica e imunoquímica indicam que uma mutação estrutural ocorrida no gene que codifica a isoenzima ALDH I é a causa da perda de atividade catalítica da enzima (YOSHIDA *et al.*, 1984; HSU *et al.*, 1985a).

O gene da isoenzima ALDH I foi localizado recentemente no cromossomo 12 (HSU *et al.*, 1985b; SMITH *et al.*, 1985).

Estudos eletroencefalográficos realizados em gêmeos mono-
zigóticos e dizigóticos estão evidenciando que a ação do álcool a
nível de sistema nervoso central também deve estar sujeita a controle
genético, pois enquanto gêmeos monozigóticos apresentam reações ao ál-
cool iguais no que se refere à sincronização das ondas eletroencefalo-
gráficas, os gêmeos dizigóticos revelam diferenças acentuadas (GOEDDE
e AGARWAL, 1987).

A média de alcoólatras apresenta padrões eletroencefa-
lográficos pouco sincronizados quando comparado aos controles não al-
coólatras. Esse fato foi observado por PROPPING *et al.* (1981) em mu-
lheres alcoólatras e em parentes consanguíneos não alcoólatras dessas
pacientes. O eletroencefalograma com atividade alfa reduzida pode ser
um possível marcador eletrofisiológico indicador da predisposição ou
vulnerabilidade ao alcoolismo com grande valia em populações que apre-
sentam elevado risco para essa doença. Além disso, diferenças neu-
ropsicológicas têm sido encontradas entre indivíduos alcoólatras do
sexo masculino que apresentam parentes consanguíneos, também alcoóla-
tras, quando comparados aos que não têm parentesco desse tipo. Pesqui-
sas realizadas por TARTER *et al.*, 1984, em adolescentes filhos de al-
coólatras demonstrou no primeiro grupo deficiência quanto a capacidade
percentual motora, memória e mecanismos de linguagem, estando também
prejudicadas a atenção visual e auditiva no que se refere à compreen-
são da leitura. Foi encontrado também nesse grupo, frequência maior de
personalidade neurótica e problemas familiares.

Do exposto até o momento, parece que os estudos refe-
rentes ao modelo genético de transmissão do alcoolismo ainda são in-
conclusivos, não existindo evidências de que o fenótipo "predisposição

ao alcoolismo" seja herdado segundo padrão mendeliano dominante, recessivo ou ligado ao sexo. O "fenótipo alcoólatra" (dependente do álcool) pode representar um conjunto de diferentes doenças metabólicas e mentais e as características comportamentais formando um "modelo clínico" do alcoolismo no qual existe a participação de muitos genes na produção de um fenótipo predisposto ao alcoolismo (GOEDDE e AGARWAL, 1987).

Torna-se, portanto, de importância crucial o esclarecimento da heterogeneidade existente na etiologia ao alcoolismo para que possa ser compreendido o mecanismo genético dessa doença.

1.5. Pseudocolinesterase

Colinesterases são enzimas que catalisam a hidrólise de ésteres de colina. São conhecidos dois tipos de colinesterase. A colinesterase verdadeira, acetil-hidrolase de acetilcolina (EC 3.1.1.7), de importância neurofarmacológica primária, é responsável pela inativação da acetilcolina nas sinapses neuromusculares. Essa colinesterase, também chamada de acetilcolinesterase (ACHE), colinesterase eritrocitária, colinesterase verdadeira ou específica, é encontrada principalmente no tecido nervoso e nas hemácias (CRAIG e STITZEL, 1986). O outro tipo de colinesterase é a pseudocolinesterase (PSCHE) acil-hidrolase, colinesterase não específica, butirilcolinesterase e propionilcolinesterase, baseando-se a nomenclatura no substrato de preferência (CRAIG e STITZEL, 1986). A pseudocolinesterase é uma glicoproteína com peso molecular 300.000, contendo vários resíduos de ácido sulfídrico que podem ser removidos sem perda de atividade. A meia vida da enzima é de dez a quinze dias (GIBLETT, 1969).

O papel fisiológico da pseudocolinesterase ainda não está definido. Foi sugerida a sua participação nos mecanismos que controlam os níveis de colina ou um mecanismo de ação sobre a butirilcolina (GIBLETT, 1969). A pseudocolinesterase parece atuar também no metabolismo dos lipídios e lipoproteínas (JAIN *et al.*, 1983).

Essa enzima se encontra mais concentrada no plasma e fígado, estando presente em quantidades menores no estômago, pâncreas, coração, cérebro, intestino, rins, pulmões, útero, tireóide, músculos e pele (MENDOZA, 1979). A presença da pseudocolinesterase também foi detectada em outros fluidos corporais além do sangue, tais como lágrima, suor, urina, saliva (RYHANEN, 1983) e líquido amniótico (VINCENT *et al.* 1976).

A síntese da enzima ocorre no fígado. Estudos histoquímicos demonstram a mesma distribuição da enzima nos lóbulos hepáticos e citoplasma dos hepatócitos. Em pacientes com insuficiência hepática foi encontrado um número reduzido de células contendo a enzima, sendo que essa redução se reflete em decréscimo na concentração da enzima no plasma (GIBLETT, 1969).

No exame eletroforético do soro, a pseudocolinesterase migra entre as globulinas alfa 2 e beta. A eletroforese em gel de amido revela quatro componentes, as isoenzimas C1, C2, C3 e C4 em ordem crescente de mobilidade. A fração mais lenta, C4, corresponde a 90% da atividade da enzima (MENDOZA, 1979). Além dessas quatro bandas, foi identificada a presença de uma quinta ao exame eletroforético, designada como C5, de migração mais lenta que a C4. Essa banda é responsável por um aumento na atividade da pseudocolinesterase em torno de 30% (GIBLETT, 1969).

Níveis mensuráveis da enzima aparecem na vigésima-oitava semana do desenvolvimento fetal e com um ano de vida são encontradas dosagens com valores compatíveis aos presentes em indivíduos adultos (ECOBICHON e STEPHENS, 1973). A quantidade total de pseudocolinesterase presente em um indivíduo adulto é de cerca de 7 mg/litro (FOLDES, 1975), sendo que os homens apresentam maior atividade da enzima do que as mulheres (PROPERT e BRACKENRIDJE, 1976).

A deficiência da pseudocolinesterase que pode chegar à anenzinemia não é acompanhada por problemas clínicos, a não ser quando haja contato com fármacos que necessitem da enzima para sua metabolização. É o caso da succinilcolina, um dos relaxantes musculares de efeito passageiro mais comumente empregados na anestesia. Nessa situação podem ocorrer complicações clínicas graves, decorrentes da paralisia muscular acompanhada de apnéia intensa e prolongada, em consequência do grande acúmulo de succinilcolina por tempo aumentado nas junções mioneurais (BEIGUELMAN, 1983).

Encontra-se amplamente relatado na literatura que baixos níveis de atividade da pseudocolinesterase podem estar associados a situações como hepatopatias, desnutrição, eczema ativo, carcinoma gástrico ou pancreático, doenças renais e queimaduras que ultrapassem em 25% da superfície corporal. Vários fármacos podem também diminuir a atividade da enzima tais como anticoncepcionais, antineoplásicos, propanidida, trimetafan, inseticidas organofosforados. Em algumas condições patológicas tais como hipercolesterolemia, hiperlipidemia, doença de crío-hemaglutinina, síndrome de Goodpasture, macroglobulinemia da Waldestron emprega-se a plasmaferese como processo terapêutico, o que provoca diminuição na atividade da pseudocolinesterase (MENDOZA, 1979).

Por outro lado, o aumento da atividade da pseudocolinesterase deve-se a presença da banda C5 já mencionada anteriormente, podendo também estar correlacionado ao hematócrito, idade das crianças, peso corporal (SIMPSON, 1966; BENTLEY *et al.*, 1982, POPESCU *et al.*, 1976), hipertiroidismo (VLAICU *et al.*, 1978), hiperlipoproteinemias (CUCUIANU *et al.*, 1975; 1978; KUTTY *et al.*, 1981; JAIN *et al.*, 1983), psoríase em atividade (MENDOZA, 1979), ansiedade (MATHEW *et al.*, 1980), síndrome nefrótica (HIMMEL *et al.*, 1966) e diabetes melito (HELLER, 1974).

1.6. Determinação genética da pseudocolinesterase

A existência de indivíduos com resposta anormal à succinilcolina, sem antecedentes que pudessem explicar tal fato, bem como a verificação de recorrência familiar da resposta anormal a esse fármaco levaram à consideração de essa característica ser hereditária.

KAUFMAN *et al.* (1960) dosaram a pseudocolinesterase sérica em noventa e três indivíduos pertencentes a vinte e seis famílias. Em cada família os estudos foram feitos a partir de um caso-índice que tinha apresentado episódio de apnéia induzida por succinilcolina, na ausência de doenças que pudessem estar associadas à diminuição da enzima sérica. Nos pais e nos filhos dos casos-índice, a atividade da enzima estava diminuída, tendo sido proposto que os casos-índice seriam homozigotos, filhos de pais heterozigotos de um gene responsável pela enzima com baixa atividade. KALOW e DAVIES (1958) demonstraram que variantes geneticamente determinadas da enzima com atividade normal, eram responsáveis pela baixa atividade enzimática. Es-

ses estudos foram baseados na capacidade da enzima em hidrolisar vários substratos e na sua sensibilidade a inibidores. A partir desses estudos tornou-se possível a execução de testes para a detecção de homozigotos e heterozigotos das variantes, baseados na inibição diferenciada da enzima.

A pseudocolinesterase de atividade normal, as suas variantes com atividade aumentada ou deficiente, bem como a anenzinemia da pseudocolinesterase, constituem um sistema polimórfico com determinação genética condicionada por alelos pertencentes a dois *loci* autosômicos não ligados CHE1 e CHE2.

No *locus* CHE1, são mais conhecidos os alelos simbolizados por: CHE1*U, CHE1*A, CHE*F, CHE1*S, que são os que determinam os seguintes fenótipos:

CHE1 UU ou CHE1 US	=	fenótipo usual (U)
CHE1 AA ou CHE1 AS	=	fenótipo atípico (A)
CHE1 FF ou CHE1 FS	=	fenótipo fluoreto (F)
CHE1 UA	=	fenótipo intermediário (I)
CHE1 UF	=	fenótipo usual fluoreto (UF)
CHE1 AF	=	fenótipo intermediário fluoreto (IF)
CHE1 SS	=	fenótipo silencioso (S)

O fenótipo usual é o encontrado com maior frequência nas populações humanas e o que apresenta atividade enzimática normal. A grande variação verificada na atividade enzimática dos indivíduos com fenótipo usual sugere que devem existir influências adicionais, genéticas ou não, determinando a quantidade de enzima produzida.

Os indivíduos com pseudocolinesterase atípica são muito sensíveis à succinilcolina. Já o fenótipo fluoreto (F) assim denominado

por sua resistência à inibição por fluoretos, apresenta sensibilidade menor à succinilcolina do que o fenótipo atípico, o mesmo ocorrendo com os indivíduos com fenótipo intermediário fluoreto (IF):

Os indivíduos sem pseudocolinesterase (fenótipo S) apresentam sensibilidade altíssima à succinilcolina, existindo evidências de que o gene *CHE1**S tem várias genocópias.

De modo geral, os indivíduos com fenótipos intermediário (I) e usual fluoreto (UF), se comportam com relação à succinilcolina como indivíduos com pseudocolinesterase usual ou seja, são pouco sensíveis à ação da succinilcolina.

Entre indivíduos que apresentam apnéia prolongada após administração de succinilcolina, mais de 10% são do tipo intermediário (I), cerca de 5% do tipo intermediário fluoreto (IF) e aproximadamente um terço tem pseudocolinesterase com atividade normal (BEIGUELMAN, 1983).

Tem sido observado que mais de 30% dos pacientes, aparentemente normais, que apresentam apnéia prolongada quando injetados com succinilcolina demonstram não hidrolizar esse miorelaxante nos ensaios farmacológicos. Tal fato tem sido explicado pela interação de drogas, por doenças hepáticas não detectadas e pela presença de outro gene mutante (SU) (GOEDDE e AGARWAL, 1978). Estudos familiares apoiam a hipótese de que esse novo alelo poderia estar no *locus* *CHE1*, apresentando as seguintes combinações: *CHE1* SUSU; *CHE1* USU; *CHE1* FSU; *CHE1* SSU; *CHE1* ASU; ou ainda existiria a possibilidade de esse alelo fazer parte do *locus* *CHE 2*.

NEITLICH, em 1966, estudou uma família cujos membros tinham atividade da pseudocolinesterase três vezes acima do normal,

apresentando resistência notável à succinilcolina. Essa variante recebeu o nome de Cynthiana desconhecendo-se se ela depende do *locus* CHE1 ou CHE2 (YOSHIDA e MOTULSKY, 1969).

Os diferentes tipos de pseudocolinesterase dependem de outros alelos que fazem parte do sistema CHE2. São conhecidos dois alelos desse sistema, CHE2- e CHE2+, sendo que esse último é responsável pelo fenótipo CHE2*C5+, que determina maior atividade da pseudocolinesterase quando ele é do tipo usual e é encontrada em 10% dos caucásios.

Os indivíduos sem fenótipo CHE2*C5+ são considerados homocigotos CHE2-CHE2- (fenótipo CHE2*C5-).

O exame eletroforético dos indivíduos CHE2*C5+ apresenta uma quinta banda adicional. O sistema CHE2 parece apresentar maior complexidade, visto que em certos indivíduos a quinta faixa pode apresentar mobilidade eletroforética diferente de C5.

MERRIT *et al.* (1973) apresentaram dados consistentes a respeito da localização do *locus* CHE2 no cromossomo 1, com seus estudos referentes a possível ligação entre o *locus* CHE2 e os *loci* da amilase humana Amy1 e Amy2 que se encontram no cromossomo 1.

As investigações sobre a provável ligação entre o *locus* CHE1 e o *locus* da transferrina (Tf), feitas por ROBSON *et al.* (1966) foram confirmados por EIBERG e MOHR (1979). Além disso, a descoberta de BODMER (1981), que com anticorpos monoclonais, demonstrou que o *locus* da transferrina encontra-se no cromossomo três, serviu para trazer maior comprovação da localização do *locus* CHE1 nesse cromossomo que ARIAS *et al.* (1985) sugeriu como sendo 3q25.2.

1.7. Frequência populacional dos alelos dos loci CHE1 e CHE2

Variante CHE1*A

Os estudos referentes à frequência das variantes da pseudocolinesterase têm focado principalmente o alelo CHE1*A.

A presença do alelo CHE1*A tem se mostrado variável em relação aos diferentes grupos raciais, sendo praticamente inexistente entre japoneses, chineses, filipinos, esquimós e também nos negróides. Nas populações caucasóides européias e da América do Norte, a frequência desse alelo atinge 2%, com valor médio de 1,5% (BEIGUELMAN, 1983). Em judeus originários do Iemen, a frequência do gene CHE1*A é estimada em 3,6% enquanto que nos originários do Iran e Iraque o gene alcança a frequência de 5,1% (SZEINBERG *et al.*, 1966).

As primeiras investigações na América Latina foram feitas por LISKER *et al.* (1964), em índios mexicanos, e por ARENDS *et al.* (1967) em índios pertencentes a tribos sul-americanas, nos quais não se encontrou nenhuma variante de pseudocolinesterase. SIMPSON e KALOW (1965) examinaram o soro de 2.138 indivíduos, a maioria nascida no Nordeste do Brasil, pertencentes a uma população tri-híbrida formada a partir da miscigenação de índios, negróides e caucasóides, sendo estes últimos, na maioria, de origem ibérica.

Entre eles foi encontrada a frequência de 1,5% para o alelo CHE1*A, frequência essa semelhante à observada em caucasóides europeus (Tabela 1). Considerando-se a baixa prevalência do gene CHE1*A entre negróides e índios, deveria ser encontrada uma frequência menor do que nas populações européias. Esse fato levou à suposição de

Tabela I - Frequência do alelo CHE1*A em populações caucasóides

POPULAÇÃO	Nº	FREQUÊNCIA (%)	REFERÊNCIA
Inglêses	703	1,92	Kattamis et al. (1962)
Canadenses	2017	1,88	Kalow e Gunn (1959)
Norte-americanos	246	1,63	Motulsky e Morrow (1968)
Checoslovacos	262	3,62	Coedde e Altland (1963), Coedde et al. (1968)
Alemães	10162	1,53	Dados conjuntos de Coedde e Altland (1963), Coedde et al. (1963a, 1972), Walter et al. (1965), Prokopp (1966), Altland et al. (1967), Newmann e Walter (1968), Steegmüller (1975)
Iugoslavas	248	1,41	Fraser et al. (1966)
Gregos	1139	1,75	Dados conjuntos de Kattamis et al. (1962), Newmann e Walter (1968), Morrow e Motulsky (1965)
Portugueses	179	1,67	Kattamis et al. (1962)
Judeus europeus	5119	1,76	Szeinberg (1966), Szeinberg et al. (1972)
Judeus do Irã e Iraque	1216	5,17	Szeinberg et al. (1972)
Judeus de diferentes origens	4145	2,02	Kattamis et al. (1962), Szeinberg et al. (1972)
Italianos	382	2,09	Whittacker (1968)
Franceses	1522	1,87	Schaap et al. (1967)
Búlgaros	108	0,93	Steeqmüller (1975)
Húngaros	196	0,26	Walter et al. (1965)
Mexicanos	469	1,07	Lisker et al. (1964)
Árabes (Israel)	110	1,82	Szeinberg et al. (1966)
Brasileiros - Norte	259	1,54	Guerreiro e Chautard-Freire-Mala (1984)
Brasileiros - Nordeste	110	2,73	Magna et al. (1983)
Brasileiros - Sudeste	406	2,59	Magna et al. (1980)
Brasileiros - Sul (PR)	999	1,50	Chautard-Freire-Mala et al. (1984a)
Brasileiros - Sul (SC)	597	0,42	Stueber - Odebrecht et al. (1985)

que a frequência do gene CHE1*A nos caucasóides brasileiros deveria ser maior do que a existente nas demais populações caucasóides. Os estudos de MAGNA *et al.* (1980, 1983) confirmaram essa hipótese, pois em caucasóides do Nordeste e Sudeste brasileiros foram encontradas frequências desse alelo iguais a 2,73% e 2,59%, respectivamente. CHAUTARD-FREIRE-MAIA (1984a) encontrou em amostra populacional de caucasóides em Curitiba a frequência de 1,5% do gene CHE1*A, dado esse que está em concordância com os obtidos na população européia.

Estudos feitos em Santa Catarina por STUEBER-ODEBRECHT *et al.* (1985) evidenciaram as frequências de 0,36% e 0,42% do alelo CHE1*A, que são as mais baixas já relatadas na população não indígena.

As diferenças estatísticas da frequência do alelo CHE1*A na população caucasóide brasileira em diferentes regiões do país, podem ser explicadas pela formação étnica da população e evidenciar as diferenças existentes intra-grupos. Em negróides miscigenados do Nordeste e Sudeste do Brasil, CHAUTARD-FREIRE-MAIA *et al.* (1984a) encontraram frequências de 0,842% e 0,837%, respectivamente. Esses dados, que não diferem estatisticamente entre si, são concordantes com os relatados em outras populações de negros miscigenados do Brasil e dos Estados Unidos da América do Norte.

A pesquisa do alelo CHE1*A em índios sul-americanos foi feita por ARENDS *et al.* (1967; 1970), VERGNES e QUILICI (1970), VERGNES *et al.* (1976) e GOEDDE *et al.* (1977). No Brasil existem pesquisas feitas por TASHIAN *et al.* (1967), ARENDS *et al.* (1970), PRIMO-PARMO *et al.* (1982, 1983, 1986) e GUERREIRO *et al.* (1985). Os resultados mostram uma variabilidade de 0 a 3,9% na frequência do alelo CHE1*A nessas populações.

Variante CHE1*F

A frequência do alelo CHE1*F em caucasóides europeus apresenta valores em torno de 0,5%. Na Grécia tal frequência está em torno de 1,6% (NEUMANN e WALTER, 1968) e na Islândia, 1,17%, sendo que nesse país a frequência do alelo CHE1*F está associada à ausência do gene CHE1*A. SIMPSON e KALOW (1965), observaram uma frequência desse alelo em torno de 0,93% em uma população brasileira basicamente nordestina, tri-híbrida de brancos, negros e índios.

Variante CHE1*S

Esse gene é muito raro em todas as populações humanas, atingindo a frequência em torno de 1 para 100.000 (SIMPSON, 1966). Entretanto, GUTSCHE *et al.* (1967) encontraram nos esquimós a frequência extremamente alta de 12% do alelo CHE1*S, a qual poderia ser explicada por deriva genética.

Genes CHE2 - Frequência do fenótipo C5+

A frequência da variante CHE2*C5+ foi investigada em várias populações, observando-se variações de 0 a 21%. ASHTON e SIMPSON (1966) pesquisaram o fenótipo C5+ em amostra populacional do Nordeste do Brasil tendo encontrado a frequência de 9,3% em homens e 6,9% em mulheres.

CHAUTARD-FREIRE-MAIA *et al.* (1984b), em estudos realizados no Sul do Brasil encontraram em populações negróides e caucasóides, frequências desse fenótipo iguais a 4,55% e 4,72%, respectivamente. Não foram encontradas diferenças em relação ao sexo e à idade.

PRIMO-PARMO *et al.* (1986) estudando onze amostras populacionais brasileiras, constituídas por sete tribos indígenas e quatro comunidades rurais tri-híbridas do Amazonas (branco, índio e negro), encontraram entre os índios frequência do fenótipo C5+ que variavam de 0,9% a 13,1% e nos tri-híbridos frequência de 4,0% a 8,0%. Nessas amostras populacionais, o alelo CHE2XC5+ aumentou a atividade da pseudocolinesterase em 51,2%.

Os grupos étnicos caucasóides, negróides e índio, que participam da população brasileira, se distribuem de forma variável nas diferentes regiões geográficas do país. Considerando-se ainda os diferentes graus de miscigenação existentes entre os três grupos, torna-se necessário maior número de estudos sobre as frequências gênicas desse polimorfismo nas diferentes regiões do Brasil.

1.8. Pseudocolinesterase e Alcoolismo

É crescente o interesse a respeito das isoenzimas séricas e da sua participação na patologia humana.

São poucos os trabalhos existentes visando constatar correlações bioquímico-clínicas entre essa enzima e a doença hepática alcoólica. Sob esse aspecto, podem ser citados os trabalhos de LEMBERG *et al.* (1979) que pesquisaram os níveis da pseudocolinesterase em pacientes alcoólatras cirróticos apresentando quadro clínico de extrema e média gravidade.

Em todos os pacientes foi verificada a diminuição dos níveis de pseudocolinesterase, sendo que naqueles que apresentavam níveis enzimáticos muito diminuídos e que assim se mantiveram, o prognóstico mostrou-se desfavorável.

As pesquisas realizadas por SPORTIELLO *et al.* (1981) em alcoólatras crônicos também revelaram evolução clínica desfavorável nos pacientes com baixos níveis enzimáticos.

Uma vez que nesses casos, a dosagem da pseudocolinesterase sérica tem se revelado importante, parece que esse exame realizado em alcoólatras antes e depois do tratamento hospitalar, pode ser de valia na avaliação e prognóstico das hepatopatias alcoólicas.

II. OBJETIVO

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a atividade da pseudocolinesterase em uma amostra casual de pacientes alcoólatras no momento da admissão e da alta hospitalar a fim de averiguar se, com a melhora clínica desses pacientes, após um período de abstinência, haveria, em média, aumento significativo dos níveis dessa enzima.

III. CASUÍSTICA E MÉTODOS

III.1. Obtenção das amostras de soro

As amostras de soro foram obtidas a partir de sangue colhido por punção venosa de 125 pacientes alcoólatras do sexo masculino, internados no Sanatório Antonio Luiz Sayão, situado na cidade de Araras (SP).

A coleta foi efetuada no momento da internação dos pacientes, bem como por ocasião da alta hospitalar, em jejum, com uso de seringas e agulhas descartáveis, colhendo-se 5 ml de sangue de cada paciente.

As amostras foram transferidas para tubos de ensaio sem anticoagulantes e mantidas à temperatura ambiente, até que se completasse a coagulação. Em seguida, procedeu-se à centrifugação das amostras à 2.000 rotações/minuto em centrífuga FANEM modelo 204-NR, transferindo-se o soro, sem sinais visíveis de hemólise, para frascos com tampa que foram armazenadas em congelador à temperatura de -20°C até serem submetidos às dosagens.

III.2. Reagentes utilizados

Para a determinação da atividade enzimática da pseudo-colinesterase e investigação dos fenótipos usual, intermediário e atípico foi utilizado o teste de MAGNA (1982) que é uma modificação do teste de MORROW e MOTULSKY (1968). Esse teste requer o preparo das seguintes soluções:

- Solução_A - tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1
- Solução_B - acetato de alfa-naftila 120 mM (solução estoque, em acetona. Essa solução é estável durante um mês desde que mantida em geladeira).
- Solução_C - metil-sulfato de neostigmine (Prostigmine, Roche) $4,4 \times 10^{-6}$ M na solução A.
- Solução_D - solução aquosa de Duponal (lauril sulfato de sódio a 1,2%)
- Solução_E - vermelho rápido TR (5-cloro-orto-toluidina), utilizando-se 4 mg/ml na solução D.

A diluição do substrato e o preparo do corante foram feitos no momento do uso.

III.3. Determinação da atividade enzimática da pseudocolinesterase

SOLUÇÃO	Tubo teste	Tubo branco
Soro ou plasma a 1% em tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	0,2 ml	-
Tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	0,2 ml	0,4 ml
Acetato de alfa-naftila a 1,5 mM em tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	2,0 ml	2,0 ml
Incubação durante 15 minutos à 37°C.		
5-cloro-orto-toluidina 4 mg/ml em duponal a 1,2%	0,2 ml	0,2 ml

Aguardou-se 15 minutos à temperatura ambiente antes de proceder a medida da absorvância em 555 nm, para que se completasse o desenvolvimento da cor.

O valor obtido através da medida da absorvância em 555 nm de comprimento de onda foi convertido em quantidade de substrato hidrolisado, expressando-se a atividade enzimática em moles de alfa nftol produzidos em 15 minutos.

III.4. Determinação do fenótipo da pseudocolinesterase

SOLUÇÃO	Tubo controle	Tubo teste	Tubo branco
Soro ou plasma a 1% em tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	0,2 ml	0,2 ml	-
Tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	0,2 ml	-	0,4 ml
Neostigmine $4,4 \times 10^{-6}$ M em tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	-	0,2 ml	-
Incubação durante 15 minutos a 37°C			
Acetato de alfa-naftila a 0,6 mM em tampão de fosfato 0,2 M e pH 7,1	2,0 ml	2,0 ml	0,2 ml
Incubação durante 30 minutos a 37°C			
5 cloro-o-toluidina 4mg/ml em duponal a 1,2%	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml

Aguardou-se 15 minutos à temperatura ambiente antes de proceder a medida da absorvância em 555 nm, para que se completasse desenvolvimento da cor.

A porcentagem de inibição da pseudocolinesterase foi calculada de acordo com a fórmula:

$$\left(1 - \frac{\text{absorvância do tubo teste}}{\text{absorvância do tubo controle}}\right) \times 100$$

Nos casos em que o percentual de inibição enzimática foi maior do que 67%, o indivíduo examinado foi classificado como possuidor de pseudocolinesterase com atividade normal, fenótipo U ou UF (mais provável fenótipo U).

O percentual de inibição enzimática menor que 37% caracterizou a pseudocolinesterase atípica (fenótipo A), ao passo que valores entre 37% e 65% serviram para indicar os fenótipos I, IF ou F, sendo o fenótipo I o mais provável.

III.5. Exame clínico dos pacientes

Os 125 pacientes foram examinados por ocasião da internação e no momento de alta, após tratamento hospitalar, sendo de 25 a 30 dias o tempo de internação.

Os dados pesquisados na ficha clínica foram os seguintes:

Impressão diagnóstica - emagrecimento, adinamia, edema, icterícia, prurido.

Trato gastro-intestinal - diminuição do apetite, intolerância alimentar, dor abdominal, caracterização.

Exame psiquiátrico - nervosismo, alucinação, confusão mental, estafa, alterações da conduta, personalidade, consciência, alterações de consciência.

Antecedentes pessoais - icterícia, contacto com icterico, duração do alcoolismo, tipo de bebida ingerida, ingestão mínima diária, alimentação, drogas em uso.

Exame físico geral - peso corporal, estatura, desidratação, desnutrição, trofismo muscular, icterícia cutâneo-mucosa, coloração das mucosas, hálito hepático, aranhas vasculares, eritema palmar, unhas brancas, "flapping" (adejo das mãos).

Exame físico especial - abdomen, ascite, circulação colateral, fígado (limites superior e inferior, palpação e percussão), baço (palpação e percussão).

Idade.

Cor.

III.6. Análise estatística

Os valores da atividade enzimática observados num mesmo paciente, na admissão e na alta hospitalar, expressos em absorvância a 555 nanômetros, foram comparados por meio do teste t de STUDENT (cf. BEIGUELMAN, 1981) para dados emparelhados, no qual $t = \frac{\bar{d}}{s(\bar{d})}$ com

$n-1$ graus de liberdade, sendo \bar{d} a média das diferenças intrapar e $s(\bar{d})$ o erro da média.

As correlações simples entre as variáveis idade, cor, peso corporal (diferença de peso entre a alta e a admissão hospitalar dividida pelo peso na admissão), estatura, consumo diário de álcool, duração do alcoolismo, diferença entre os níveis de atividade da pseudocolinesterase e tamanho do fígado na admissão e na alta hospitalar foram calculados a partir de

$$r = \frac{\sum xy - n \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{(n-1) \cdot s(x) \cdot s(y)}$$

onde x e y são as duas variáveis em estudo, \bar{x} e \bar{y} as médias aritméticas dessas variáveis, $s(x)$ e $s(y)$ os desvios padrão dessas variáveis e n o número de pares de variáveis. A significância dos coeficientes de correlação foi calculada por intermédio do teste t proposto por FISHER (1950) (cf. BEIGUELMAN, 1981) no qual $t = \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$ com $n-2$ graus de liberdade.

IV. RESULTADOS

Dentre os 125 pacientes alcoólatras crônicos, 119 (95,2%) apresentaram fenótipo usual (protocolos nº 001 a 119) e 6 (4,8%) apresentaram fenótipo intermediário (protocolos nº 120 a 125) (Anexo 1).

O anexo 1 mostra a distribuição na amostra analisada, dos seguintes parâmetros:

1. Idade: variou de 17 a 70 anos, sendo a idade média de 39,32 anos com $s(x) = 10,3$.

2. Cor: os pacientes analisados distribuíram-se segundo a cor em 102 brancos (81,6%), 10 negros (8,0%) e 13 pardos (10,4%).

3. Estatura: variou de 152cm a 184 cm, com estatura média de 167 cm e $s(x) = 7,34$.

4. Peso corporal: apresentou variação de 42 a 105 quilogramas na admissão, com peso médio de 62,34 e $s(x) = 10,4$ quilogramas e por ocasião da alta hospitalar variou de 43,9 a 107 quilogramas, com peso médio de 66,76 quilogramas e $s(x) = 10,44$. Houve aumento de peso em 106 pacientes (84,8%) sendo que 6 (4,8%) mantiveram-se inalterados e 13 pacientes (10,4%) apresentaram redução de peso.

5. Volume de álcool ingerido diariamente: houve variação de 40,5 ml a 1215 ml, com um consumo médio diário de 362,5 ml e $s(x) = 203,58$ de etanol. Na análise do consumo diário de etanol foi considerada a concentração com que o álcool está presente nas bebidas mais utilizadas pelos pacientes, conforme se encontra na Tabela II a qual mostra a distribuição dos pacientes conforme o tipo de bebida ingerida e o teor alcoólico das mesmas.

Tabela II - Bebidas mais utilizadas pelos pacientes e teor alcoólico das mesmas.

Pacientes		Tipo de Bebida	% de Etanol
nr	%		
117	93,6	aguardente de cana	45,0
5	4,0	vinho	20,0
1	0,8	cerveja	10,0
1	0,8	conhaque	45,0
1	0,8	gin	45,0

6. Tempo de duração do alcoolismo: foi de 0,25 a 47 anos com duração média de 16,34 anos e $s(x) = 11,05$.

7. Palpação do fígado: as alterações do tamanho do fígado diagnosticadas pelo método de palpação de fígado, foram quantificadas do seguinte modo:

0 = não palpável	4 = 3 centímetros
1 = rebordo costal	5 = 4 centímetros
2 = 1 centímetro	6 = 5 centímetros
3 = 2 centímetros	

As variações encontradas constam da tabela III.

Tabela_III- Variação do tamanho do fígado nos 125 pacientes estudados.

Tamanho do Fígado	Admissão		Alta	
	nº	%	nº	%
0	12	9,6	64	51,2
1	50	40,0	33	26,4
2	1	0,8	8	6,4
3	23	18,4	11	8,8
4	22	17,6	7	5,6
5	12	9,6	2	1,6
6	5	4,0	-	-
T O T A L	125	100,0	125	100,0

8. Nível de atividade de pseudocolinesterase: variou de 0,075 à 0,497 na admissão, com atividade média de 0,245 e $s(x) = 0,082$ e, por ocasião da alta hospitalar variou de 0,059 a 0,512, com atividade média de 0,271 e $s(x) = 0,006$.

Em 78 (62,4%) pacientes houve aumento de atividade da pseudocolinesterase após o período de internação hospitalar. A variação desse aumento foi de 0,001 a 0,237 com atividade média na admissão de 0,222 e $s(x) = 0,083$, sendo 0,297 e $s(x) = 0,049$ a atividade média enzimática por ocasião da alta hospitalar.

Em 46 (36,8%) pacientes a atividade da enzima diminuiu sendo a variação desse decréscimo de 0,003 a 0,263 com atividade média na admissão de 0,287 e $s(x) = 0,077$. No período de alta a atividade média da enzima nesses casos foi de 0,226 com $s(x) = 0,060$. Apenas em 1 (0,8%) paciente a atividade da enzima permaneceu igual.

A tabela IV resume a evolução clínica dos pacientes, desde o momento da admissão até a alta hospitalar, comparando sinais clínicos encontrados durante os exames realizados nas duas ocasiões.

O paciente de protocolo nº 35 apresentou à admissão mucosas descoradas, hálito hepático, "flapping", aranhas vasculares, eritema palmar, unhas brancas e circulação colateral no abdomen. Por ocasião da alta hospitalar, este paciente apresentava regressão de todos esses sinais, à exceção da circulação colateral do abdomen. Nesse mesmo paciente foi diagnosticada (através de biópsia hepática realizada por punção trans-parieto hepática, com agulha de Vim Silvermann) a existência de um quadro anátomo-patológico de cirrose micronodular (cirrose alcoólica). Deve ser ressaltado que por ocasião da alta hospitalar esse paciente apresentou os níveis mais baixos de pseudocolinesterase encontrados na amostra (0,059).

A análise dos dados relativos à média das diferenças de atividade da pseudocolinesterase entre a alta e a admissão hospitalar dos 119 pacientes que apresentavam fenótipo usual, revelou que ela foi significativa

TABELA IV - Evolução clínica dos Pacientes

SINAL CLÍNICO	PACIENTES NA ADMISSÃO		PACIENTES NA ALTA	
	Nº	%	Nº	%
Desidratação	3	2,4	-	-
Desnutrição	6	4,8	-	-
Musculatura atrofica	4	3,2	3	2,4
Edema	2	1,6	-	-
Ascite	3	2,4	1	0,8
Adinamia	16	12,8	-	-
Diminuição do Apetite	15	12,0	2	1,6
Intolerância Alimentar	1	0,8	2	1,6
Dor abdominal	2	1,6	1	0,8
Prurido	1	0,8	-	-
Nervosismo	25	20,0	-	-
Alucinação	22	17,6	-	-
Confusão Mental	24	19,2	-	-
Alteração de conduta	2	1,6	-	-
Personalidade	3	2,4	1	0,8

($t = 3,377$; 118 G.L.; $P < 0,001$)

($\bar{d} = 26,04$; $s(\bar{d}) = 7,71$)

ou seja, que na maioria dos alcoólatras, a atividade da pseudocolinesterase aumentou depois de um período de abstinência de um mês. Os seis pacientes com fenótipo intermediário não foram incluídos nessa análise pois apresentavam deficiência geneticamente determinada.

Os testes de correlação efetuados nos 118 pacientes que apresentavam fenótipo usual, com protocolos completos, referentes à diferença da atividade da pseudocolinesterase na alta e na admissão hospitalar, idade, cor, estatura, peso corporal, volume de álcool ingerido diariamente, tempo de duração do alcoolismo e tamanho do fígado, revelaram a existência de correlação significativa entre:

1. Idade e duração do alcoolismo

$r = 0,581$; $t = 13,23$; 116 G.L.; $P < 0,05$

2. Duração do alcoolismo e tamanho do fígado à admissão

$r = 0,190$; $t = 10,97$; 116 G.L.; $P < 0,05$

Não foi encontrada nenhuma correlação entre o aumento da atividade da enzima e as demais variáveis acima mencionadas.

V. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A avaliação dos efeitos do etanol no organismo humano e, principalmente, sobre o fígado pode ser feita empregando-se um conjunto de informações obtidas a partir de acuradas entrevistas com os pacientes, exame clínico completo e variados exames laboratoriais. Com estes dados pode-se deduzir de maneira bastante precisa como o fígado reage à agressão alcoólica e também de que forma ele se recupera dela.

No presente trabalho, procurou-se, através dos resultados de exame clínico detalhado e de dosagem bioquímica específica, avaliar principalmente, como se comporta a pseudocolinesterase nos alcoólatras crônicos.

Analisando os resultados obtidos com o exame clínico dos pacientes à admissão e na alta hospitalar notou-se que houve melhora acentuada na sua grande maioria. Assim, sinais como a desidratação e a desnutrição encontrados em, respectivamente, 3 (2,4%) e 6 (4,8%) dos pacientes desapareceram por ocasião da alta hospitalar, o que é perfeitamente compreensível em consequência do tratamento clínico a que estavam submetidos.

Em relação à presença de edema e ascite, também houve melhora quase total, visto que a supressão da utilização do álcool melhora a função hepática e também a função renal aumentando a eliminação de líquidos. Apenas em 1 paciente (0,8%) houve persistência da ascite.

Quanto à inapetência, houve melhora acentuada, pois dos 15 (12%) pacientes que apresentavam esse sinal clínico, apenas 2 (1,6%) o mantiveram. Explica-se tal fato, porque com a supressão do

uso do álcool deixam de existir as alterações gástricas e intestinais provocadas por esse agente, ocorrendo então a volta do apetite.

Seria interessante lembrar também que a ingestão de etanol fornece calorias (um grama de álcool libera 7 calorias) e conseqüentemente diminui o apetite.

Quanto à intolerância alimentar, dor abdominal e prurido, o número pequeno de pacientes não permitiu uma análise mais precisa.

Em relação aos sinais relacionados ao exame psiquiátrico, notou-se que o nervosismo presente em 25 (20%) dos pacientes por ocasião da admissão, desapareceu completamente à alta, devendo-se esse fato não somente à abstinência alcoólica, mas principalmente ao afastamento do álcoolatra do seu ambiente sócio-familiar, fonte de inúmeras manifestações de comprometimento da função psíquica.

A alucinação e confusão mental presentes em respectivamente 22 (17,6%) e 24 (19,2%) dos pacientes à internação tiveram desaparecimento total por ocasião da alta. Quanto à alucinação, o etanol é capaz de provocar quadros graves de comprometimento senso-perceptivos (delirium tremens). A melhoria desse quadro requer não somente a supressão do uso de etanol, como também a utilização de métodos terapêuticos específicos. A confusão mental provocada pelo uso contínuo do etanol, que age sobre os mecanismos senso-perceptivos, desaparece com a supressão do álcool.

Alteração de conduta e personalidade encontradas em 2 (1,6%) pacientes no primeiro caso e de 3 (2,4%) no segundo caso, também regrediram com exceção de um paciente (0,8%) que manteve alteração da personalidade por ocasião da avaliação clínica no período de alta hospitalar.

A musculatura atrófica não apresentou melhora acentuada, pois dos 4 (3,2%) pacientes que apresentavam este sinal clínico, apenas 1 (0,8%) apresentou melhora. Com referência a adinamia apresentada por 16 (12,8%) pacientes a admissão, houve persistência em 2 (1,6%) pacientes. As alterações do trofismo muscular, bem como a adinamia devem-se não à ação direta do álcool sobre a musculatura, mas são decorrência da deficiência proteica apresentada pelos alcoólatras em virtude da sua alimentação irregular. A correção dietética durante o período de 30 dias da internação não é suficiente para a reposição da massa muscular perdida.

Em relação a outros parâmetros analisados como cor, verificou-se uma predominância na amostra de indivíduos caucasóides (81,6%) e um percentual menor de indivíduos negros (8,0%) e pardos (10,4%), com a ausência de indivíduos da raça mongolóide.

O peso corporal variou positivamente com ganho ponderal em 106 (84,8%) pacientes, sendo tal fato decorrência não somente da alimentação balanceada oferecida a eles no período de internação, mas principalmente da melhoria das funções digestivas, proporcionando maior ingestão de nutrientes e sua melhor assimilação pelo organismo.

Quanto ao volume do álcool ingerido diariamente, houve variação não só em relação à quantidade, como também na concentração etílica das bebidas ingeridas.

Por ser essa uma informação subjetiva não passível de verificação correta, deve ser considerada com razoável cautela, mas ainda assim a bebida mais utilizada pelos pacientes foi a aguardente de cana (93,6%), seguida do vinho (4%), cerveja (1%), conhaque (1%) e gin (1%); sendo o volume médio diário de etanol consumido de 362,5 ml.

O maior consumo de aguardente de cana explica-se por ser essa bebida de menor custo e a mais encontrada em nosso país.

O tempo de duração do alcoolismo na amostra estudada foi de 16,34 anos em média com $s(x) = 11,05$, portanto bem considerável, sendo provavelmente devido ao fato de estarmos lidando com alcoólatras crônicos, ou seja, indivíduos que consomem álcool há longo tempo.

Quanto às variações no tamanho do fígado, sabe-se que elas são sinal clínico comum a várias hepatopatias, quase sempre significando a comprovação macroscópica das alterações hepáticas. É método de confiabilidade razoável na avaliação do processo da hepatopatia, visto que o aumento do fígado pode indicar lesão hepática e a sua regressão ao tamanho normal a melhoria da doença. Na amostra estudada, houve acentuada melhoria do aumento do fígado, consequência da diminuição da agressão hepática, pois que o agente tóxico direto do hepatócito foi suprimido. A Tabela III mostra de maneira detalhada essas variações.

Em relação ao nível de atividade da pseudocolinesterase medido por ocasião da alta e da admissão hospitalar, foi encontrada elevação significativa após o período de internação.

Tal resultado revela que depois de um período de abstinência de um mês há um aumento do nível de pseudocolinesterase na maioria dos alcoólatras.

Procurou-se verificar, também, se esse aumento significativo da atividade da pseudocolinesterase poderia ainda estar correlacionado com outros fatores, tais como: idade, cor, estatura, peso corporal, volume de álcool ingerido diariamente, tempo de duração do

alcoolismo e tamanho do fígado. Os testes de correlação efetuados em 118 pacientes com fenótipo usual demonstraram a existência de correlação entre:

a) Idade e duração do alcoolismo, ou seja, a duração maior do alcoolismo relaciona-se com a idade cronológica.

b) Duração do alcoolismo e tamanho do fígado na admissão, demonstrando que a duração maior do hábito etílico, produz maior aumento do fígado e lesão hepática.

- Não foi encontrada nenhuma correlação entre o aumento dos níveis da pseudocolinesterase por ocasião da alta hospitalar e as demais variáveis. Assim sendo, o mais provável é que o aumento da atividade da enzima nos casos analisados decorreu do período de abstinência alcoólica. No entanto, as relações entre a variação dos níveis de pseudocolinesterase e a função hepática em alcoólatras crônicos ainda merecem ser mais investigadas.

Portanto, analisando-se os dados obtidos no presente estudo, podemos concluir que:

1. Após período de abstinência de um mês ocorreu remissão acentuada dos sinais clínicos indicativos de hepatopatia alcoólica.

2. A abstinência alcoólica de um mês provocou um aumento significativo na atividade da pseudocolinesterase na maioria dos alcoólatras.

3. A melhoria da atividade da pseudocolinesterase não está correlacionada à idade, à cor, à estatura, ao peso corporal, ao volume de álcool ingerido diariamente, ao tempo de duração do alcoolismo nem a variação no tamanho do fígado.

4. A dosagem da atividade da pseudocolinesterase realizada por ocasião da admissão e alta hospitalar em pacientes alcoólatras crônicos, talvez possa servir como mais um parâmetro para avaliar a recuperação do estado funcional do fígado nesses pacientes. Assim sendo, sua inclusão na avaliação bioquímica de alcoólatras crônicos, poderia ser recomendada.

VI. RESUMO

A influência do alcoolismo crônico sobre a atividade da pseudocolinesterase foi estudada em uma amostra de 125 pacientes alcoólatras crônicos do sexo masculino, internados no Sanatório Antonio Luiz Sayão, na cidade de Araras (SP).

Os valores da atividade da pseudocolinesterase observados em um mesmo paciente na admissão e na alta hospitalar foram comparados por meio do teste t para dados emparelhados ficando demonstrado que o nível de pseudocolinesterase aumenta significativamente na maioria dos alcoólatras após um período de abstinência de um mês.

A diferença entre a atividade da pseudocolinesterase na alta e na admissão hospitalar não se mostrou correlacionada à idade, à cor, à estatura, ao peso corporal, ao volume de álcool ingerido diariamente, à duração do alcoolismo, nem ao aumento do fígado.

VII. SUMMARY

The influence of chronic alcoholism on pseudocholinesterase activity was studied in a sample of 125 male alcoholics.

The activity of pseudocholinesterase at admission and hospital discharge was analysed by a t test for paired data. It was demonstrated that pseudocholinesterase rises significantly in the majority of chronic alcoholics after a month abstinency.

The difference between pseudocholinesterase activity at admission and hospital discharge was not correlated to age, ethnical group, body height, daily alcohol volume consumption, duration of alcoholism nor liver enlargement.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. AGARWAL, D.P. & GOEDDE, H.W. - Human aldehyde dehydrogenase isozymes and alcohol sensitivity. Em "*Isozymes: Current Topics in Biological and Medical Research*", vol. 16, New York, Alan R. Liss, 21-48, 1987.
2. ALTLAND, K.; EPPLE, F. & GOEDDE, H.W. - Pseudochoolinesterase-Variants in Thailand and Japan. *Humangenetik*, 4:127-129, 1967.
3. ARENDS, T.; DAVIES, D.A. & LEHMAN, H. - Absence of variants of usual serum pseudochoolinesterase (acylcholine acylhydrolase) in South American Indians. *Acta Genet.*, 17:13-16, 1967.
4. ARENDS, T.; WEITKAMP, L.R.; GALLANGO, M.L.; NEEL, J.V. & SCHULTZ, J. - Gene frequencies and microdifferentiation among the Makiritare Indians. II. Seven serum proteyn systems. *Am. J. Hum. Genet.*, 22:526-532, 1970.
5. ARIAS, S.; ROLO, M. & GONZALES, N. - Gene dosage effect present in trisomy 3q25.2-qter for serum cholinesterase (CHE1) and absent for transferrin (TF) and ceruloplasmin (CP) (Abstract). *Cytogen. Cell Genet.*, 40:571 only, 1985.
6. ASHTON, G.C. & SIMPSON, N.E. - C5 typos of serum cholinesterase in a Brazilian population. *Am. J. Hum. Genet.*, 18:438-447, 1966.
7. BAPTISTA, A., BIANCHI, L.; de GROOTE, J., DESMET, V.J.; GEDIGK, P., KORB, G.; MAC SWEEN, R.N.M.; POPPER, H.; POULSEN, H.; SCHEUER, P.J.; SCHMIDT, M.; THALER, H., WEPLER, W. - Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an International group. *Lancet*, 1:707, 1981.

8. BEIGUELMAN, B. - *Farmacogenética e Sistemas Sanguíneos Eritrocitários*. Ed. Guanabara Koogan S.A.; RJ, 1983.
9. BEIGUELMAN, B. - *Genética Médica, vol.2, Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações*. 2a. ed. revista e ampliada. EDART Livraria Ed. Ltda., São Paulo, 1981.
10. BENTLEY, J.B.; BOREL, J.D.; VAUGHAN, R.W. & GANDOLFI, A.J. - Weight, pseudocholinesterase activity and succinylcholine requirement. *Anesthesiology*, 57:48-49, 1982.
11. BODMER, W.F. - Monoclonal antibodies: their role in human genetics. Em Sparkes, R.S. et al. - Genetic linkage studies of transferrin, pseudocholinesterase, and chromosome 1 loci. *Human Hered.*, 34:96-100, 1984.
12. CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; PRIMO-PARMO, S.L.; CANEVER DE LOURENÇO, M.A. & CULPI, L. - Frequencies of atypical serum cholinesterase among caucasians and negroes from southern Brasil. *Hum. Hered.*, 34:388-392, 1984a.
13. CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; CANEVER DE LOURENÇO, M.A. & JUGEND, R.M. - Phenotype frequencies of the CHE2 locus of serum cholinesterase in a sample collected in Curitiba. *Rev. Bras. Genet.*, 7:709-715, 1984b.
14. CHEY, W.Y.; KOSAY, S.; SIPLET, H. & LORBER, S.H. - Observations on hepatic histology and function in alcoholic dogs. *Am. J. Dig. Dis.*, 16:825-838, 1971.
15. CORDEIRO DE FARIAS, R.; PERNAMBUCO, F.P. & PARREIRAS, D. - O alcoolismo no conceito da Organização Mundial da Saúde. Em Fortes, J.R.A. - *Alcoolismo*. Ed. Sarvier, São Paulo, 1975.
16. CRAIG, C.R. & STITZEL, R.E. - *Farmacologia Moderna*, 1a. edição, Ed. Roca, São Paulo, 1986.

17. CRUZ-COKE, R.; ISLAS, E.; LYNG, C. & ARMANET, L. - Marcadores genéticos tritan y secretor ABH en cirrosis hepática alcohólica. *Rev. Med. Chile*, *111*:879-882, 1983.
18. CUCUIANU, M.; POPESCU, T.A.; OPINCARU, A. & HARGHUS, S. - Serum pseudocholinesterase and cerouloplasmin in various types of hyperlipoproteinemia. *Clin. Chim. Acta*, *59*:19-27, 1975.
19. CUCUIANU, M.; OPINCARU, A. & TAPALAGA, D. - Similar behaviour of lecithin: cholesterol acyltransferase and pseudocholinesterase in liver disease and hyperlipoproteinemia. *Clin. Chim. Acta*, *85*:73-79, 1978.
20. DE CARLI, L.M. & LIEBER, C.S. - Fatty liver in rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet. *J. Nutr.*, *91*:331-336, 1967.
21. EIBERG, H. & MOHR, J. - Distances within chromosome 1: some lod scores between TF, CHE1, PGD, RH, UMPK, PGMI, AMY1 and 2, and FY. *Human gene mapping, vol. 5: 5th. Int. Workshop. Human gene mapping: Birth Defects*. Original article. Ser. XV, *11*:149-150 (National Foundation, New York), 1979.
22. ECOBICHON, D.J. & STEPHENS, D.S. - Perinatal development of human blood esterases. *Clin. Pharm. Ther.*, *14*:41, 1973.
23. FOLDES, F.F. - Distribution and biotransformation of succinylcholine. Em Mendoza, A.C. - Pseudocholinesterasa. *Revista Argentina de Anestesiología*, *37*:121-128, 1979.
24. FORTES, J.R.A. - *Alcoolicismo*. Ed. Sarvier, São Paulo, 1975.

25. FRASER, G.R.; STEINBERG, A.G.; DEFARABAS, B.; MAYO, O.; STAMATAYANNOPOULOS & MOTULSKY, G. - Gene frequencies at loci determining blood-group and serum-protein polymorphism in two villages of north-western Greece. *Am. J. Hum. Genet.*, 21:46-60, 1969.
26. GABRIELLI, W.F. & PLOMIN, R. - Individual differences in anticipation of alcohol sensitivity. *The Journal of nervous and mental disease*, 173:111-114, 1985.
27. GIBLETT, E.R. - *Genetic markers in human blood*. Blackwell Scientific Publication, Oxford and Edimburgh, 1969.
28. GOEDDE, H.W. & ATLAND, K. - Pseudocholinesterase-variants in Germany and in Czechoslovakia. *Nature*, 198:1203-1204, 1963a.
29. GOEDDE, H.W.; ATLAND, K. & BROSS, K. - Genetik und biochemie der pseudocholinesterasen. *Dtschv. Med. Wschr.*, 52:2510, 1963b.
30. GOEDDE, H.W.; HIRTH, L.; BENKMAN, H.G.; SINGH, S. & WENDT, G. - Family studies on the third component of complement (C3), -antitripsin and pseudocholinesterase polymorphism (locus E₁ and E₂) in the area of Marburg (Germany). *Humangenetik*, 17:85-87, 1972.
31. GOEDDE, H.W.; BENKMANN, H.G.; AGARWAL, D.P. & KROEGER, A. - Genetic studies in Ecuador: acetylator phenotypes, red cell enzyme and serum protein polymorphisms of Shuara Indians. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 47:419-425, 1977.
32. GOEDDE, H.W. & AGARWAL, D.P. - Pseudocholinesterase variation. *Human Genet.* 1(supl.):45-55, 1978.
33. GOEDDE, H.W.; AGARWAL, D.P. & HARADA, S. - Pharmacogenetics of alcohol sensitivity. *Pharmac. Biochem. & Behavior*, 18(supl.1):161-166, 1983.

34. GOEDDE, H.W. & AGARWAL, D.P. - Genetics and alcoholism: Problems and perspectives. Em *Genetics and Alcoholism*, New York, Alan R. Liss, Inc., 3-20, 1987.
35. GOODMAN, L. & GILLMAN, A. - *As bases farmacológicas de terapêutica*. 5a. ed., Guanabara Koogan S.A., RJ, VI, 127-140, 1978.
36. GOODWIN, D.W. - Overview. The role of genetics in the expression of alcoholism. *Recent Dev. Alcohol*, 1:3-8, 1983.
37. GOODWIN, D.W. - Studies of familial alcoholism: a review. *J. Clin. Psychiatry*, 45(12, Sec.2):14-17, 1984.
38. GUERREIRO, J.F. & CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A. - Studies on serum cholinesterase (CHE1 locus) in a sample from northern Brazil. *Rev. Bras. Genet.*, 7:717-725, 1984.
39. GUERREIRO, J.F., BATISTA DOS SANTOS; S.E. & BLACK. F.L. - Frequencies of the atypical and C₅ variants of serum cholinesterase in Wayana Apalai Indians. *Rev. Bras. Genet.*, 8:123-129, 1985.
40. GUTSCHE, B.B.; SCOTT, E.M. & WRIGHT, R.C. - Hereditary deficiency of pseudocholinesterase in Eskimos. *Nature*, 215:322-326, 1967.
41. HARADA, S.; AGARWAL, D.P. & GOEDDE, H.W. - Isozyme variations in acetaldehyde dehydrogenase (EC 1.2.1.3) in human tissues. *Hum. Genet.*, 44:181-185, 1978.
42. HARADA, S.; AGARWAL, D.P. & GOEDDE, H.W. - Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *The Lancet*, 2:982, 1981.

43. HARADA, S.; AGARWAL, D.P. & GOEDDE, H.W. - Eletrophoretic and biochemical studies of human aldehyde dehydrogenase isozymes in various tissues. *Life Sci.*, 26:1773-1780, 1980.
44. HAYMAN, M. - *Alcoholism, mechanism and management*. Em Fortes, J.R.A., *Alcoolismo*. Ed. Sarvier, São Paulo, 1975.
45. HELLER, H. - Determination of cholinesterase and cholesterol in diabetes mellitus. *Chem. abstracts*, 80:1964, 1974.
46. HIMMEL, A. - Activity of certain serum enzymes in nephrotic syndrome. *Chem. abstracts*, 64:20373g, 1966.
47. HSU, L.C.; TANI, K.; FUJIYOSHI, T.; KURACHI, K. & YOSHIDA, A. - Cloning of a cDNAs for human aldehyde dehydrogenases 1 and 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:3771-3772, 1985a.
48. HSU, L.C.; YOSHIDA, A. & MOHANDS, T. - Cloning of cDNAs and chromosomal assignment for human aldehyde dehydrogenase 1 and aldehyde dehydrogenase 2. *Am. J. Hum. Gen.*, 37:A157, Abstract 464, 1985b.
49. JAIN, R.; KUTTY, K.M.; HUANG, S.N. & KEAN, K. - Pseudocholinesterase/high-density lipoprotein cholesterol ratio in serum of normal persons and of hyperlipoproteinemics. *Clin. Chem.*, 27:1031-1033, 1983.
50. JELLINEK, E.M. & JOLLIFFE, R. - Effect of alcohol on the individual. *G. J. Stud. Alcohol.*, 1:110-181, 1940.
51. JENKIS, W.J. & THOMAS, H.C. - Genetic factors in determining susceptibility to alcohol dependence and development of alcohol induced liver disease. *Clin. in Gastroenterology*, W.B. Saunders, 10:307-314, 1981.

52. KALOW, W. & DAVIES, R.O. - The activity of various esterase inhibitors toward atypical human serum cholinesterase. *Biochem. Pharmacol.* *1*, 183, 1958.
53. KALOW, W. & GUNN, D.R. - Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann. Hum. Genet.*, *23*:239, 1959.
54. KATTAMIS, Ch.; ZANNOS-MARIOLA, L.; FRANCO, A.P.; LIDELL, J.; LEHMAN, H. & DAVIES, D. - Frequency of atypical pseudocholinesterase in British and Mediterranean populations. *Nature*, *196*:599, 1962.
55. KAUFMAN, L.; LEHMAN, H. & SILK, E. - Suxamethonium apnoea in an infant: expression of familial pseudocholinesterase deficiency in three generations. *Brit. Med. J.*, *1*:166-167, 1960.
56. KUTTY, K.M.; JAIN, R.; HUANG, S. & KEAN, K. - Serum pseudocholinesterase: high density lipoprotein cholesterol ratio as an index of risk for cardiovascular disease. *Clin. Chem. Acta*, *115*:55-61, 1981.
57. LEDERMAN, S. - *Alcool, Alcoolismo, Alcoolisation*. Em Fortes, J.R.A., *Alcoolismo*, Ed. Sarvier, São Paulo, 1975.
58. LEMBERG, A.; KOLTONSKY, T.; SCHON, M.; MACCHI, M.C.; SARMIENTO, M.C. & LÓPEZ, E. - Utilidad de las enzimas sericas gamaglutamil transpeptidasa y pseudocolinesterasa en patologia hepatica. *Acta Gastroent. Lat. Amer.*, *9*:81-87, 1979.
59. LIEBER, C.S.; FEINMAN, L. & RUBIN, E. - Alcohol and liver. Em Bockus, H.L., *Gastroenterology*, 3d. ed., *3*:342, W.B. Saunders, Philadelphia, 1976.

60. LISKER, R., DEL MORAL, C. & LORIA, A. - Frequency of atypical pseudochoolinesterase in four Indian (Mexican) tribes. *Nature*, 202:815, 1964.
61. MAGNA, L.A.; MORANDIN, R.C.; PINTO JR., W. & BEIGUELMAN, B. - Frequency of the atypical serum cholinesterase in Southeastern Brazilian Caucasoids. *Rev. Bras. Genet.*, 3:329-337, 1980.
62. MAGNA, L.A. - A practical method for screening atypical pseudochoolinesterase. *Clin. Chim. Acta*, 123:333-338, 1982.
63. MAGNA, L.A.; MOURA, T.J.A.; PINTO JR., W. & BEIGUELMAN, B. - Atypical pseudochoolinesterase in Northeastern Brazilian Caucasoids. *Rev. Bras. Genet.*, 6:381-384, 1983.
64. MAJOR, L.F. & MURPHY, D.L. - Platelet and plasma amine oxidase activity in alcoholic individuals. *Br. J. Psychiatry*, 132:548-554, 1978.
65. MATHEW, R.; HSU, L.L.; SEMCHUK, K.M., B.S.N. & CLAGHORN, J.L. - Acetylcholinesterase and pseudochoolinesterase activities in anxiety. *Am. J. Psychiatry*, 137:118-120, 1980.
66. MATSUDA, Y.; BARAONA, E.; SALASPURO, M. & LIEBER, C.S. - Effects of ethanol on liver microtubules and Golgi apparatus. *Lab. Invest.*, 41:455-463, 1979.
67. MENDOZA, A.C. - Pseudocolinesterasa. *Revista Argentina de Anestesiologia*, 37:121-128, 1979.
68. MERRITT, A.D.; LOVRIEN, E.W.; RIVAS, M.L. & CONNEALLEY, P.M. - Human amylase loci: genetic linkage with the Duffy blood group locus and assignment to linkage group I. *Am. J. Hum. Genet.*, 25:523-528, 1973.

69. MILLER, J.M. & MILLER, J. - The Duffy blood system and alcoholic liver disease in Baltimore black patients. *Alcoholism. Clinical and Experimental Research*, 8:459, 1984.
70. MINCIS, M. - Hepatopatias alcoólicas. *Ars Curandi*, 12:36-52, 1979.
71. MINCIS, M. - Doença hepática alcoólica: classificação morfológica internacional. Análise crítica. *Arq. Gastroent.*, 20:63-68, 1983.
72. MORROW, A.C. & MOTULSKY, A.G. - Population genetics of pseudocholinesterase variants. Studies with a rapid screening test. *Clin. Res.*, 13:266, 1965.
73. MORROW, A.C. & MOTULSKY, A.G. - A rapid screening method for the common atypical pseudocholinesterase variant. *J. Lab. Clin. Med.*, 71:350-356, 1968.
74. MOTULSKY, A.G. & MORROW, A. - Atypical cholinesterase gene E_{1}^{a} : a rarity in negroes and most orientals. *Science*, 159:202-203, 1968.
75. MYERS, R.D. & MELCHIOR, C.L. - Alcohol drinking: abnormal intake caused by tetrahydropapaveroline in brain. *Science*, 196:554-556, 1977.
76. NEITLICH, H.W. - Increased plasma cholinesterase activity and succinylcholine resistance: a genetic variant. *J. Clin. Invest.*, 45:380-387, 1966.
77. NEWMANN, S. & WALTER, H. - Frequencies of pseudocholinesterase variants in Icelanders, Greeks and Pakistanis. *Nature*, 219:950, 1968.
78. OAKESHOTT, J.G. & GIBSON, J.B. - The genetics of human alcoholism: a review. *Aust. N.Z.J. Med.*, 11:123-128, 1981.

79. OMEN, G.S. & MOTULSKY, A.G. - A biochemical and genetic approach to alcoholism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 197:16-23, 1972.
80. POPESCU, T.A.; FEKETE, T.; POPESCU, E.; BOJTHY, I. & LAZLO, M. - Serum pseudocholinesterase activity during experimental fattening. *Rev. Roum. Méd.-Méd. Int.*, 14:71-73, 1976.
81. PRIMO-PARMO, S.L.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; SALZANO, F.M. & MELO e FREITAS, M.J. - Sistema da colinesterase do soro em índios Pacaás novos. *Cienc. Cult.*, 34(supl.):763, 1982.
82. PRIMO-PARMO, S.L.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; SALZANO, F.M. & MELO e FREITAS, M.J. - O fenótipo silencioso do sistema da colinesterase do soro (loco CHE1) em índios Sateré-Maués. *Cienc. Cult.*, 35(supl.):692, 1983.
83. PRIMO-PARMO, S.L.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; DE LOURENÇO, M.A.C.; SALZANO, F.M. & MELO e FREITAS, M.J. - Studies on serum cholinesterase (CHE1 and CHE2) in Brazilian Indian and admixed populations. *Rev. Bras. Genet.*, 9:467-478, 1986.
84. PROKOP, O. - Die menschlichen blut-und serumgruppen. Em Steegmuller, H.; On the geographical distribution of pseudocholinesterase variants. *Human Genetik*, 20:167-185, 1975.
85. PROPERT, D.N. & BRACKNRIDGE, C.J. - The relation of sex, age, smoking, status, birth rank and parental ages to pseudocholinesterase activity and phenotypes in a sample of Australian caucasian adults. *Hum. Genet.*, 32:181-188, 1976.
86. PROPPING, P.; KRUGER, J. & MARK, N. - Genetic predisposition to alcoholism. An EEG study in alcoholics and their relatives. *Hum. Genet.*, 57:51-59, 1981.

87. ROBSON, E.B.; SUTHERLAND, I. & HARRIS, H. - Evidence for linkage between the transferrin locus (TF) and the serum cholinesterase locus (E1) in man. *Ann. Hum. Genet.*, 29:325-336, 1966.
88. RUBIN, E. & LIEBER, C.S. - Alcohol induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. *N. Engl. Med.*, 278:869-876, 1968.
89. RUBIN, E. & LIEBER, C.S. - Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. *New Engl. J. Med.*, 290:128-135, 1974.
90. RYHANEN, R.J.J. - Pseudocholinesterase activity in some human body fluids. *Gen. Pharmac.*, 14:459-460, 1983.
91. SHAAP, T.; FREJAL, J.; BRIARD-GUILLEMONT, M.L. & LAMM, M. - Fréquence du gene E_1^a (cholinesterase atypique) dans une population française. *Bull. Inst. Nat. Sci. Rech. Med. (Paris)*, 22:1119, 1967.
92. SHERLOCK, S. - *Doenças do fígado e do Sistema Biliar*. 5a. ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1978.
93. SIMPSON, N.E. & KALOW, W. - Comparison of two methods for typing of serum cholinesterase and prevalence of its variants a Brazilian population. *Am. J. Hum. Genet.*, 17:156-162, 1965.
94. SIMPSON, N.E. - Factors influencing cholinesterase activity in a Brazilian population. *Am. J. Hum. Genet.*, 18:243-252, 1966.
95. SMITH, M.; HIROSHIGE, S.; DUESTER, G.; SAXON, P.; CARLOCK, L. & WASMUTH, J. - Confirmation of the assignment of the gene coding for mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH 2) to human chromosome 12. *Cytogenet. Cell Genet.*, 40:748-749, 1985.

96. SPORTIELLO, V.; PACE, M.; FERNANDES, D. & STEFAN, C. - Livelli serici di CHE (pseudocolinesterasi) nel cirrotico etilista. *Arch. Sc. Med.*, 138:307-313, 1981.
97. STEEGMULLER, H. - On the geographical distribution of pseudocholinesterase variants. *Humangenetik*, 26:167-185, 1975.
98. STUEBER-ODEBRECHT, N.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; PRIMO-PARMO, S.L. & CARRENHO, J.M.X. - Studies on the CHE1 locus of serum cholinesterase and surnames in a sample from Santa Catarina (Southern Brazil). *Rev. Bras. Genet.*, 8:535-543, 1985.
99. SWINSON, R.P. - Genetic markers and alcoholism. *Recent Dev. Alcohol*, 1:9-24, 1983.
100. SZEINBERG, A.; PIPANO, S. & OSTFELD, E. - Frequency of atypical pseudocholinesterase in different population groups in Israel. *Acta Anaesth. Scand.*, Supp. 24:199-205, 1966.
101. SZEINBERG, A.; PIPANO, S.; ASSA, M.; MEDALIE, J.H. & NEUFELD, H.N. - High frequency of atypical pseudocholinesterase gene among Iraque and Iranian jews. *Clin. Genet.*, 3:123-127, 1972.
102. TARTER, R.E.; HEGEDUS, A.M.; GOLDSTEIN, G.; SHELLY, C. & ALTERMAN, A. - Adolescent sons of alcoholic: neurophysiological and personality characteristics. Em Goedde, H.W. & Agarwal, D.P. - Genetics and alcoholism: Problems and perspectives. *Genetics and alcoholism*, New York, Alan R. Liss, Inc., 3-20, 1987.
103. TASHIAN, R.E.; BREWER, G.J.; LEHMANN, H.; DAVIES, D.A. & RUCKNAGEL, D.L. - Further studies on the Xavante Indians V. genetic variability in some serum and erythrocyte enzymes, hemoglobin, and the urinary excretion of α -aminoisobutyric acid. *Am. J. Hum. Genet.*, 19:524-531, 1967.

104. VERGNES, H. & QUILICI, J.C. - Le gene E_a^1 de la pseudochoolinesterase sérique (A.C.A.H.) chez les Amérindiens. *Ann. Génét.*, 13:96-99, 1970.
105. VERGNES, H., QUILICI, J.C.; GHERARDI, M. & BEJARANO, G. - Serum and red cell enzyme variants in an Amerindian tribe. The Sirionós (Eastern Bolivia). *Hum. Hered.*, 26:252-262, 1976.
106. VINCENT, D.; NOTTER, A.; MAGRON, J. & CELLIER-CHAPUIS, C. - Cholinestérases (acétyl et pseudochoolinestérase) dans le liquide amniotique humain. *Biologie Comptes Rendus*, 6:1227-1231, 1976.
107. VLAICU, R.; POPESCU, E.; POPESCU, T.A. & CUCUIANU, M. - Serum electrophoretic lipoprotein factors and pseudochoolinesterase activity in thyroid disease. *Rev. Roum. Méd.-Endocrinol.*, 16:147-151, 1978.
108. WALTER, H.; NEWMANN, S.; BACKHAUSZ, R. & NEMESKÉRI, J. - Populationsgenetische untersuchungen uber die pseudochoolinesterase-varianten bei Ungarn und Deutschen. *Humangenetik*, 1:551-556, 1965.
109. WHITTACKER, M. - Frequency of atypical pseudochoolinesterase in groups of individuals of different ethnographical origin. *Acta Genet.*, 10:567-572, 1968.
110. YOSHIDA, A. & MOTULSKY, A.G. - A pseudochoolinesterase variant (E^{Cynthiana}) associated with elevated plasma enzyme activity. *Am. J. Hum. Genet.*, 21:486-498, 1969.
112. YOSHIDA, A.; HUANG, I. & YIH IKAWA, M. - Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:258-261, 1984.

ANEXO I

Anexo_1

Relação das variáveis relativas à Idade (anos), cor (1 = branca, 2 = parda, 3 = negra), estatura (centímetros), peso (quilogramas), na admissão (Ad) e na alta hospitalar (Al), consumo de álcool por dia em mililitros, duração de alcoolismo em anos, tamanho do fígado na admissão e na alta hospitalar (0 = não palpável, 1 = rebordo costal, 2 = um centímetro, 3 = dois centímetros, 4 = três centímetros, 5 = quatro centímetros, 6 = cinco centímetros), nível de atividade da pseudocolinesterase na admissão e na alta hospitalar.

PROTOCOLO	IDADE	COR	ESTATURA	PESO		CONSUMO		DURACAO DO	Tamanho do		ATIVIDADE DA	
				Adm.	Alta	ALCOOL/DIA	ALCOOLISMO		Adm.	Alta	Adm.	Alta
1	48	1	180	60	54	225,0	20	1	1	0,196	0,155	
2	17	1	164	64	65,5	405,0	10	1	1	0,469	0,234	
3	49	1	170	60	67	225,0	20	5	5	0,253	0,230	
4	30	1	174	72	66	900,0	10	1	1	0,256	0,253	
5	36	1	167	58	65	112,5	4	1	1	0,398	0,275	
6	59	1	171	76	76	225,0	46	1	0	0,346	0,194	
7	54	1	156	69	69	405,0	36	1	0	0,228	0,127	
8	54	1	147	52	62	135,0	15	1	0	0,132	0,101	
9	21	1	160	43	46	405,0	5	1	1	0,226	0,226	
10	26	1	166	56	58	450,0	15	1	0	0,271	0,214	
11	57	1	172	66	61	180,0	30	6	2	0,187	0,323	
12	51	1	168	68	70	405,0	18	4	4	0,205	0,316	
13	42	1	162	70	76	405,0	25	1	1	0,174	0,309	
14	54	1	165	76	75	450,0	20	1	1	0,316	0,296	
15	45	1	170	75	82	225,0	29	1	0	0,200	0,293	
16	37	1	163	50	59	202,5	30	6	0	0,361	0,305	
17	36	1	174	65	67	202,5	16	1	1	0,211	0,273	
18	40	1	165	87	89	202,5	3	0	0	0,237	0,222	
19	24	1	179	65	68	403,0	1	0	0	0,284	0,311	
20	34	1	165	65	64	202,5	15	1	0	0,215	0,162	
21	33	1	167	61	66	202,5	5	1	0	0,315	0,294	
22	33	1	175	70	65	810,0	14	6	0	0,302	0,414	
23	46	1	170	76	80	202,5	10	0	1	0,244	0,408	
24	43	3	172	63	65	225,0	26	1	1	0,307	0,308	
25	42	1	168	65	68	405,0	20	1	0	0,288	0,238	
26	50	1	172	61	60	405,0	10	6	3	0,185	0,118	
27	46	2	168	57	59	225,0	20	1	0	0,175	0,153	
28	63	1	157	59	52	225,0	20	1	1	0,310	0,238	
29	30	1	168	64	69	450,0	10	3	0	0,153	0,169	
30	40	1	168	62	64	450,0	14	1	0	0,221	0,191	
31	55	1	175	62	69	450,0	30	4	0	0,154	0,290	
32	33	1	169	65	68	225,0	8	0	0	0,222	0,197	
33	21	1	182	62	63	450,0	7	1	0	0,259	0,179	
34	53	1	161	67	78	202,5	36	4	1	0,307	0,512	
35	33	1	176	65	64,8	225,0	10	5	0	0,156	0,059	
36	27	1	171	68	78,5	360,0	3	0	0	0,285	0,209	
37	38	1	178	55	72	405,0	6	3	1	0,146	0,190	
38	41	1	164	50	59	180,0	2	0	0	0,212	0,249	
39	39	1	162	68	68	360,0	22	3	0	0,240	0,392	
40	39	3	156	49	52	225,0	20	4	0	0,288	0,345	

PROTOCOLO	IDADE	COR	ESTATURA	PESO		ALCOOL/DIA	DUPLICAÇÃO DO ALCOOLISMO	TAMANHO DO FÍGADO		ATIVIDADE DA PSEUDOCOLINESTERASE	
				Adm.	Alta			Adm.	Alta	Adm.	Alta
41	40	1	171	68	66	405,0	22	1	0	0,303	0,372
42	28	1	155	56	60	810,0	9	4	0	0,254	0,289
43	29	2	152	51	54	202,5	9	1	0	0,187	0,221
44	42	1	168	64	71	202,5	20	1	1	0,440	0,486
45	34	1	165	57	61	202,5	10	1	1	0,379	0,404
46	29	2	169	63	74	202,5	5	0	0	0,208	0,392
47	35	1	159	105	107	202,5	1	1	0	0,155	0,392
48	54	1	154	45	43,9	405,0	47	1	0	0,100	0,109
49	29	1	168	72	72	202,5	30	4	0	0,269	0,211
50	51	1	159	44	50	405,0	30	4	0	0,131	0,185
51	38	1	172	60	62	450,0	30	4	1	0,139	0,164
52	34	2	167	56	60	810,0	16	0	0	0,119	0,225
53	32	1	180	73	77	202,5	5	4	2	0,129	0,207
54	48	1	160	77	77	810,0	30	3	1	0,176	0,325
55	46	1	176	64	71	180,0	30	3	0	0,252	0,372
56	29	1	168	72	73,5	810,0	12	1	0	0,157	0,250
57	43	2	165	57	67	400,0	23	1	0	0,281	0,255
58	44	1	168	60	68	405,0	36	2	0	0,249	0,270
59	-	1	181	78	88	405,0	20	5	3	0,344	0,320
60	30	1	173	63	69	810,0	18	1	0	0,266	0,317
61	24	1	180	71	74	405,0	1	4	1	0,261	0,262
62	45	1	178	80	88	405,0	12	0	0	0,223	0,350
63	30	1	168	80	86	202,5	1	5	2	0,167	0,300
64	45	1	165	54	56	405,0	12	5	5	0,129	0,201
65	38	1	162	49	57	405,0	2	4	3	0,196	0,269
66	23	1	155	52	60,5	405,0	10	1	1	0,381	0,250
67	41	1	160	53	56,9	405,0	25	3	4	0,234	0,345
68	36	3	160	56	66	1215,0	4	3	3	0,241	0,313
69	47	1	168	71	77	405,0	31	5	0	0,235	0,302
70	59	1	170	68	74	405,0	40	1	0	0,153	0,162
71	45	1	165	54	57	405,0	30	5	1	0,162	0,322
72	36	1	170	61	65	405,0	10	1	0	0,272	0,314
73	70	1	170	59	59	202,5	40	4	3	0,140	0,259
74	38	1	169	74	78	405,0	25	3	0	0,151	0,268
75	42	1	178	66	74	405,0	6	4	4	0,497	0,234
76	37	1	170	60	62	202,5	4	1	0	0,083	0,231
77	39	3	178	64	70	810,0	25	1	0	0,075	0,169
78	53	1	165	57	61	405,0	30	5	4	0,323	0,242
79	37	3	173	62	71	450,0	28	1	1	0,161	0,234
80	21	1	167	60	68	405,0	7	3	2	0,333	0,306

PROTOCOLO	IDADE	COR	ESTATURA	PESO		CONSUMO ALCOOL/DIA	DURAÇÃO DO ALCOOLISMO	FICADO		PSEUDOCOLINESTERASE	
				Adm.	Alta			Adm.	Alta	Adm.	Alta
81	51	1	160	57	62	405,0	30	4	1	0,137	0,190
82	44	1	165	94	96	405,0	29	3	0	0,267	0,338
83	38	2	184	74	79	405,0	25	1	1	0,214	0,351
84	42	2	178	63	65	405,0	20	3	3	0,206	0,237
85	36	2	168	85	89	450,0	20	3	0	0,362	0,306
86	40	1	170	68	69	405,0	22	1	0	0,295	0,327
87	28	2	173	68	69	405,0	11	4	3	0,209	0,281
88	36	2	170	69	70	405,0	10	3	1	0,283	0,376
89	32	1	178	72	77	405,0	5	5	3	0,215	0,329
90	39	1	165	52	65	405,0	23	3	3	0,255	0,293
91	47	2	154	47	54	405,0	20	5	4	0,305	0,363
92	35	1	167	62	66	262,5	3	3	0	0,365	0,432
93	36	2	153	60	69,5	405,0	17	1	0	0,159	0,190
94	57	1	152	48	58	180,0	2	1	0	0,184	0,143
95	40	1	168	56	59	67,5	10	1	1	0,326	0,357
96	21	1	168	60	62	405,0	3	1	0	0,295	0,250
97	39	2	161	51	58	225,0	5	3	0	0,324	0,287
98	37	1	171	61	72	45,0	0,25	1	0	0,297	0,281
99	47	1	174	66	76	1215,0	30	1	1	0,438	0,303
100	28	1	155	51	59	810,0	9	3	1	0,354	0,323
101	32	1	175	60	67	450,0	15	1	0	0,257	0,159
102	35	1	164	51	59	225,0	20	6	0	0,282	0,283
103	40	1	180	61	65	225,0	5	3	2	0,317	0,292
104	27	1	175	62	71	450,0	20	3	1	0,256	0,214
105	57	1	160	59	62	202,5	42	4	2	0,274	0,220
106	46	1	162	50	52	405,0	15	5	2	0,235	0,226
107	34	1	177	65	72	202,5	18	4	1	0,257	0,228
108	37	3	168	48	54,5	202,5	14	3	1	0,179	0,293
109	24	1	160	66	71	225,0	3	0	0	0,217	0,237
110	42	1	179	62	73	202,5	14	5	4	0,303	0,230
111	35	1	161	51	53	225,0	2	1	0	0,333	0,338
112	60	1	164	52	61	202,5	25	4	1	0,244	0,336
113	34	1	171	83	90	202,5	16	3	0	0,370	0,442
114	38	3	171	68	72	405,0	20	4	2	0,301	0,344
115	25	3	166	53	59	40,5	1	1	1	0,252	0,283
116	42	1	163	79	86	202,5	20	0	0	0,377	0,404
117	27	1	161	49	58	405,0	6	4	4	0,279	0,312
118	55	1	158	54	48	405,0	8	4	3	0,234	0,280
119	63	1	167	54	55	45,0	2	1	0	0,271	0,286
120	42	1	172	42	48	405,0	10	1	1	0,138	0,225

PROTOCOLO	IDADE	COR	ESTATURA	PESO		CONSUMO	DURAÇÃO	ALCOOLISMO	TAMANHO DO FIGADO		ATIVIDADE DA PSEUDOCOLINESTERASE	
				Adm.	Alta				Adm.	Alta	Adm.	Alta
121	32	1	160	58	65	405,0	18		1	0	0,236	0,207
122	43	1	160	48	52	405,0	15		4	0	0,090	0,112
123	25	3	161	55	58	405,0	10		0	0	0,228	0,350
124	34	1	169	64	68	180,0	-		3	0	0,161	0,237
125	34	3	168	53	60	202,5	6		3	3	0,328	0,271