

# Hepatite alcoólica

## Alcoholic hepatitis

**Bernardo da Cruz Junger de Carvalho<sup>1</sup>**  
**Fernanda Pereira Barbosa<sup>2</sup>**  
**Litelton Marcos Meneses Carvalho Filho<sup>2</sup>**  
**Maria Carolina Fonseca Coelho<sup>2</sup>**  
**Matheus Ribeiro Monteiro<sup>2</sup>**  
**Thauan Gonzaga Oliveira de Paula<sup>2</sup>**  
**Victor Hugo de Oliveira Magalhães<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Médico do Setor de Gastro-hepatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado – RJ (HFSE–RJ) e Membro titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia

<sup>2</sup>Médico(a) residente do setor de Gastro-hepatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado – RJ (HFSE–RJ)

Correspondência

**Bernardo da Cruz Junger de Carvalho**  
 Rua Sacadura Cabral 178, Saúde  
 Rio de Janeiro – RJ CEP: 20221-903  
 Tel: 2291-3131 ramal 3313  
 E-mail: bcjcarvalho@gmail.com

### RESUMO

O transtorno relacionado ao uso de álcool é uma das principais causas de doença hepática avançada, hospitalização e morte relacionadas ao fígado em todo o mundo. A hepatite alcoólica grave é a entidade clínica associada à esteato-hepatite pelo álcool, com alta mortalidade em curto prazo. Até então, a corticoterapia tem sido o tratamento padrão, porém com eficácia limitada e muitos efeitos colaterais. Nenhum outro tratamento tem consistentemente mostrado benefício na sobrevida. Neste artigo, serão revisados os conceitos atuais sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da hepatite alcoólica grave.

**Palavras-chave:** hepatite alcoólica; hepatite alcoólica grave; insuficiência hepática aguda-sobre-crônica

### ABSTRACT

Alcohol-related disorder is a leading cause of advanced liver disease, liver-related hospitalization and death worldwide. Severe alcoholic hepatitis is the clinical entity associated with alcohol steatohepatitis with high short-term mortality. So far, corticosteroid therapy is the standard treatment, but it has limited efficacy and many side effects. No other treatment has consistently shown a survival benefit. In this article, current concepts on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of severe alcoholic hepatitis will be reviewed.

**Keywords:** alcoholic hepatitis; severe alcoholic hepatitis; acute on chronic liver failure

### INTRODUÇÃO

O álcool é a causa de 50% de todas as mortes por doença hepática ao redor do mundo.

Cerca de 35% dos pacientes com transtorno por uso de álcool desenvolverão várias formas de hepatopatia associada, dentre as quais se destaca a hepatite alcoólica (HA).<sup>(1)</sup> Trata-se de uma doença potencialmente grave que pode surgir abruptamente em pacientes com consumo etílico ativo, caracterizada por icterícia, mal-estar, doença hepática descompensada e coagulopatia.

O National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) propôs critérios para definir clinicamente a hepatite associada ao álcool:

- início de icterícia nas 8 semanas anteriores
- consumo contínuo de mais de 3 drinques (aproximadamente 40g) por dia para mulheres

e 4 drinques (aproximadamente 50g a 60g) por dia para homens por 6 meses ou mais, com menos de 60 dias de abstinência antes do início da icterícia

- nível sérico total de bilirrubina superior a 3mg/dL, nível de aspartato aminotransferase (AST) superior a 50 UI/L e uma proporção de AST para alanina aminotransferase (ALT) superior a 1,5, com ambos valores inferiores a 400 UI/L; e
- a exclusão de outras doenças hepáticas, como lesão hepática induzida por fármacos e hepatite isquêmica.<sup>(2)</sup>

A maioria dos pacientes tem uma história de consumo pesado de álcool (mais de 100g/dia) por duas ou mais décadas (Tabela 1).<sup>(3)</sup>

A HA varia de leve a grave e geralmente apresenta-se no contexto de uma doença hepática crônica. A forma grave é definida classicamente como aquela com função discriminante de Maddrey  $\geq 32$  ou acompanhada de encefalopatia hepática (EH).

**Tabela 1**

Quantidade de Etanol

	Quantidade de Etanol
Garrafa de destilado 750mL	350g de etanol
Dose de destilado	25g de etanol
Lata de cerveja	17g de etanol
Copo de vinho	10g de etanol

Há formas menos graves de hepatite associada ao álcool, às vezes referidas como “hepatite associada ao álcool não grave ou moderada”. A hepatite moderada associada ao álcool ocorre com frequência, e sua incidência é provavelmente subestimada em comparação com sua forma grave. A mortalidade por hepatite moderada associada ao álcool é de 3% a 7% no curto a médio prazo (1 a 3 meses) e de 13% a 20% em 1 ano.

Enquanto a hepatite alcoólica não grave (Maddrey  $< 32$  pontos) geralmente responde apenas à retirada de álcool, a hepatite alcoólica grave (HAG) pode levar à insuficiência hepática, apesar da abstinência do álcool. Apresenta elevada mortalidade (20% a 50% em 6 meses), justificando assim o uso de terapia adicional.

Apesar disso, o cenário para o tratamento da HAG permaneceu relativamente estático desde o início da década de 1970, momento em que o uso de corticosteroides foi proposto, o que contrasta fortemente com os desenvolvimentos históricos no tratamento da hepatite viral crônica.

## EPIDEMIOLOGIA

Embora o sexo feminino seja um fator de risco independente para a HA, mais homens bebem em excesso e há mais homens do que mulheres com doença hepática alcoólica. Um estudo dinamarquês retrospectivo estimou a incidência da HA entre 24 e 46 por milhões em mulheres e homens, respectivamente.<sup>(4)</sup> No entanto, a incidência

global provavelmente está aumentando, especialmente entre adultos jovens (na faixa dos 20 e 30 anos) e mulheres.<sup>(5,6)</sup> Houve aumento da incidência durante a pandemia da Covid-19.<sup>(7,8)</sup>

Um levantamento em larga escala com biópsias sistemáticas em 1.604 pacientes alcoólicos, sintomáticos ou não, mostrou que a prevalência de HA era de 20%.<sup>(9)</sup> A idade típica de apresentação da síndrome é de 40 a 60 anos.

A HA é uma causa frequente de descompensação hepática. Numa coorte com 250 doentes, observou-se HAG histologicamente comprovada em 25% dos doentes que desenvolveram “Acute on chronic liver failure” (ACLF) – insuficiência hepática aguda-sobre-crônica – durante a hospitalização.<sup>(10)</sup>

A ACLF é uma síndrome caracterizada por disfunções orgânicas (hepáticas e/ou extra-hepáticas) e alta mortalidade no curto prazo e que ocorre frequentemente no contexto da cirrose alcoólica. Atualmente esse conceito trouxe novo enfoque ao tratamento dos pacientes com hepatite alcoólica.

A HA grave foi sugerida como um evento precipitante para ACLF, porque os estudos evidenciaram que o consumo ativo de álcool nos últimos 3 meses está presente em 20% dos pacientes com ACLF.

Em pacientes hospitalizados com cirrose e descompensação aguda, a infecção bacteriana foi identificada como o fator precipitante mais comum da ACLF. Sabe-se

que o consumo de álcool também aumenta o risco de infecção através de diversos mecanismos: imunidades inata e adaptativa prejudicadas; supercrescimento bacteriano; disbiose; translocação de bactérias e produtos bacterianos intestinais.<sup>(11)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

O álcool é metabolizado no hepatócito em acetaldeído, que promove maior afluxo de ácidos graxos no fígado, maior síntese hepática de ácidos graxos e redução da oxidação e da exportação de gordura do fígado. Tudo isso leva à esteatose hepática. O acetaldeído também provoca estresse oxidativo, lesão mitocondrial e apoptose de hepatócitos.

O etanol promove ainda a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) do lúmen intestinal para a veia porta e o fígado – isso através do aumento da permeabilidade intestinal, supercrescimento bacteriano e ação inibitória sobre o sistema reticuloendotelial. Esses LPS ligam-se às células de Kupffer com a liberação de múltiplas citocinas, resultando num recrutamento maciço de células inflamatórias, observado na HA, com grande lesão hepatocitária. Trata-se de um estado inflamatório intenso que corresponde a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica e explica o quadro clínico da HA. Ocorre também estímulo das células estreladas, que quando ativadas se transformam em miofibroblastos, produtores de colágeno do tipo 1 e outras

proteínas da matriz extracelular, que se acumulam no espaço de Disse, iniciando a fibrose pericelular, que progride como fibrose septal, levando à cirrose hepática.<sup>(3,12)</sup>

## QUADRO CLÍNICO

A história de etilismo é crucial para o diagnóstico, mas nem sempre está clara. Para facilitar essa conclusão, criaram-se

questionários como o CAGE (Tabela 2) e o AUDIT.<sup>(13)</sup>

Por vezes, o paciente terá cessado o consumo de álcool em até 8 semanas antes do início dos sintomas e esse fato não deve excluir o diagnóstico.

O sinal cardinal da síndrome é o surgimento de icterícia. Esse e outros sinais e sintomas estão listados na Tabela 3.

**Tabela 2**

Questionário CAGE

Questionário CAGE	
Já sentiu que deveria parar de beber ou diminuir a quantidade?	<u>C</u> ut down
Criticam seu modo de beber?	<u>A</u> nnoyed
Já se sentiu culpado por beber?	<u>G</u> uilty
Já bebeu ao acordar pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?	<u>E</u> ye-opener
Sim =1 / não = 0 Score > 2 = consumo de álcool significativo	

**Tabela 3**

Sinais e Sintomas

Sinais e Sintomas
Icterícia surgida até 3 meses antes da apresentação
Anorexia
Febre (só deve ser atribuída à HA após exclusão de outras causas infecciosas)
Dor em andar superior de abdome
Aumento do volume abdominal por ascite
Encefalopatia hepática no paciente com cirrose ou HA grave
Sinais de desnutrição
Perda de massa muscular / diminuição da força de preensão
Sintomas de abstinência: insônia, ansiedade, diaforese, tremores, palpitação, convulsão
Alucinações visuais (zoopsia)
Hipertrofia de parótidas; ginecomastia; telangiectasias; contratatura de Dupuytren; rarefação de pelos

## DIAGNÓSTICO

Alguns exames laboratoriais são sugestivos de HA (Tabela 4). É típica a elevação desproporcional da aspartato aminotransferase (AST) em comparação com a alanina aminotransferase (ALT), numa relação superior a 2:1.<sup>(14)</sup> Isso ocorre pela deficiência hepática de piridoxal-5-fosfato (forma bioativa da vitamina B<sub>6</sub>), cofator para a atividade enzimática da ALT.

A elevação das aminotransferases quase sempre não ultrapassa valores superiores a 400 UI/L. Quando isso ocorre, deve-se excluir associação com outras causas de lesão hepática (p.ex., hepatotoxicidade por fármacos). A macrocitose, aumento do volume corpuscular médio (VCM), é encontrada tipicamente nos alcoólicos em função da toxicidade pelo próprio álcool e por deficiência de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>.

Mesmo diante de achados sugestivos de HA, deve-se realizar a rotina de exclusão de outras etiologias: sorologias

virais, marcadores de autoimunidade e ceruloplasmina.

A ultrassonografia de abdome com Doppler de sistema portal é o exame de imagem ideal para afastar obstrução biliar, hepatocarcinoma e trombose de veia porta.

O requisito de biópsia hepática em ensaios de HA tem sido variável ao longo de muitos anos e foi recentemente incluído como uma recomendação clínica para aqueles considerados para o tratamento com corticosteroides.<sup>(15)</sup>

De fato, basear-se apenas em critérios clínicos levaria ao risco de 10% a 50% de diagnosticar erroneamente os pacientes.<sup>(16)</sup> No entanto, a realização de biópsia hepática na HA pode ser problemática. Os pacientes com HAG muitas vezes têm distúrbios de coagulação e ascite significativa, contraindicando assim uma biópsia percutânea no fígado.<sup>(17)</sup> Geralmente é necessária a via transjugular. Embora este seja um procedimento bem descrito e seguro, utilizado em centros especializados, não está universalmente disponível.<sup>(18)</sup>

O NIAAA estabeleceu uma recomendação de biopsiar os pacientes em que o diagnóstico de HA é apenas possível. Seriam aqueles com diagnóstico clínico, mas com fatores confundidores (p.ex, hepatite isquêmica por hemorragia gastrointestinal, choque séptico, uso de cocaína <7 dias, uso de fármacos hepatotóxicos, dúvida sobre o consumo de álcool) e/ou com laboratório atípico (p.ex., AST <50

**Tabela 4**

Exames Laboratoriais

Exames Laboratoriais
↑ AST e ALT (400 UI/L)
AST: ALT ≥ 2
↑ Bilirrubina total
↑ GGT
Leucocitose e neutrofilia
↑ VCM
Alargamento do INR

UI/mL ou >400 UI/mL, AST/ALT <1,5, FAN > 1:160, SMA > 1:80).<sup>(2)</sup>

A partir da análise de 121 pacientes admitidos com HA no Hospital Clínic de Barcelona, criou-se um sistema de pontuação histológica para determinar o risco de morte por HA.<sup>(19)</sup> Os autores concluem que o seu sistema de classificação histológica (*Alcoholic hepatitis histologic score*) é capaz de prever a sobrevivência em curto prazo e pode ser usado na tomada de decisão clínica nos pacientes com HA. Os achados indicativos de gravidade seriam: a presença de bilirrubinostase ductular, fibrose avançada, infiltrado polimorfonuclear ausente ou leve e ausência de megamitocôndrias.

## ÍNDICES PROGNÓSTICOS

Ao longo do tempo, foram concebidos modelos de prognóstico para identificar doentes com HA em alto risco de morte prematura, 1 a 2 meses após a hospitalização. Isso permite selecionar os pacientes que precisam de intervenção terapêutica específica. A seguir estão os principais índices utilizados na prática clínica.

### Função discriminante de Maddrey

A função discriminante de Maddrey (FDM) foi o primeiro índice a ser desenvolvido e continua a ser o mais utilizado.

$$\text{FDM} = 4,6 \times (\text{TAP do paciente em seg} - \text{TAP controle em seg}) + \text{Bil. total (mg/dL)}$$

Formas graves de HA são definidas como FDM  $\geq 32$ . Na ausência de tratamento, a sobrevida espontânea em um mês dos doentes com uma FDM  $\geq 32$  tem oscilado entre 50% e 65%.

No entanto, a FDM depende da tromboplastina, um reagente inconstante para medir o tempo de atividade da protrombina (TAP), o que faz variarem muito os resultados entre laboratórios. Embora o uso da FDM esteja bem estabelecido, o seu papel na avaliação moderna da HA está em questão. É um índice altamente sensível, mas com baixa especificidade, levando ao risco de identificar e tratar muitos pacientes com doença leve.<sup>(20)</sup>

### Model for End –Stage Liver Disease (MELD)

O MELD, utilizado rotineiramente para indicação de transplante hepático (TH), tem a vantagem de utilizar o INR, com melhor comparação entre laboratórios. Um MELD = 21 tem sensibilidade de 75% e especificidade de 75% em predizer a mortalidade da HA em 90 dias.<sup>(21)</sup> Atualmente, o MELD é considerado o melhor sistema de pontuação para prever globalmente a sobrevida a curto prazo na HA.<sup>(22)</sup>

### Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAH)

O escore GAH prediz a mortalidade na HA baseado num modelo multivariável que inclui idade, bilirrubina, ureia, tempo

de protrombina e contagem de leucócitos. O GAH é utilizado no Reino Unido para selecionar quais pacientes com FDM  $\geq 32$  devem ser submetidos à corticoterapia. Um estudo com 195 pacientes com HA concluiu que um escore GAH  $\geq 9$  apresenta menor sensibilidade, porém muito maior especificidade em prever a mortalidade em 28 dias do que a FDM  $\geq 32$  (81% *versus* 96% e 61% *versus* 27%, respectivamente).<sup>(23)</sup>

Pacientes com FDM  $\geq 32$  e escore GAH  $\geq 9$  tratados com corticoide tiveram uma maior taxa de sobrevida quando comparados àqueles que não utilizaram o fármaco (78% *versus* 52% em 28 dias e 59% *versus* 38% em 84 dias). Não houve benefício com o uso de corticoide em pacientes com FDM  $\geq 32$ , porém os que registraram escore GAH  $< 9$  apresentaram resultados positivos.<sup>(24)</sup>

### **Age-Bilirubin-INR-Creatinine Score (ABIC)**

Prediz o risco de mortalidade em 90 dias classificando-o em baixo ( $\leq 6,71$ ), intermediário (6,71 a 9,0) ou alto ( $\geq 9,0$ ) risco.<sup>(25)</sup>

### **Lille Model**

Sabe-se que cerca de 40% dos pacientes com HA grave não respondem ao tratamento com prednisolona. O Lille Model (LM) – <http://www.lillemodel.com> – permite a identificação precoce dos não respondedores ao corticoide (7º dia) através de 6 variáveis: idade, albumina, creatinina, bilirrubina (D0 e D7) e o TAP. O ponto

de corte é 0,45. Sobrevida em 6 meses de pacientes com LM no 7º dia de tratamento  $< 0,45$  é de 85%, justificando prosseguir com a terapêutica. Já a sobrevida de pacientes com LM  $\geq 0,45$  é de apenas 25%, quando se deve suspender o corticoide, evitando-se os seus efeitos iatrogênicos.<sup>(26)</sup> No manejo atual da HAG, deve-se calcular rotineiramente o LM no 7º dia (LM7) de tratamento com corticoide. Já há evidências de que o LM calculado no 4º dia de corticoterapia é tão preciso quanto o LM7 na predição da resposta aos corticosteroides, bem como da mortalidade em 28 e 90 dias, evitando um uso fútil mais prolongado dessa terapia.<sup>(27)</sup>

### **CLIF-C ACLF Score**

Os pacientes com HA grave devem ser avaliados sob a luz dos novos conceitos da ACLF, síndrome que ocorre frequentemente nessa população. Os pacientes com cirrose descompensada podem ser estratificados em 4 grupos de gravidade – sem ACLF ou ACLF 1-3 – com base no tipo e no número de disfunções orgânicas presentes (Quadro 1).

Um modelo prognóstico foi desenvolvido e validado para pacientes com ACLF, denominado CLIF-C ACLF Score, disponível *on line*: [www.clifresearch.com](http://www.clifresearch.com). Esse índice compreende o CLIF-C OF, idade e contagem de glóbulos brancos. A pontuação varia de 0 a 100, e quanto maior a pontuação, maior o risco de óbito. Esse índice prognóstico mostrou-se útil e deve ser aplicado no manejo de pacientes com HAG.<sup>(28)</sup>

O prognóstico na ACLF depende não apenas do número de disfunções orgânicas ou do escore ACLF CLIF-C no diagnóstico, mas também da resposta precoce ao tratamento. Como apenas cerca de 20% dos pacientes com ACLF grau 3 melhoram após o tratamento, os pacientes com três ou mais disfunções orgânicas devem ser admitidos na unidade de terapia intensiva e receber suporte sem restrições por um curto período (3 a 7 dias). A persistência de três ou mais disfunções orgânicas após essa intervenção leva à necessidade de considerar uma limitação nos tratamentos que sustentam a vida, uma vez que um resultado fatal é

quase invariável na ausência de transplante de fígado. Um alto índice ACLF CLIF-C > 64 pontos (mortalidade 100%) após a intervenção inicial (3 a 7 dias) também foi sugerido como uma regra de futilidade potencial em pacientes sem possibilidades de TH precoce. No entanto, esses critérios exigem uma validação adicional.<sup>(11)</sup>

## TRATAMENTO

### Abstinência

A abstinência completa do álcool é recomendada nas diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes diagnosticados com HA.

### Quadro 1

Insuficiência hepática aguda-sobre-crônica (Acute-on-chronic liver failure)

Acute-on-chronic liver failure		
	Mortalidade 28° dia	Mortalidade 90° dia
<b>Sem ACLF</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nenhuma disfunção orgânica</li><li>• 1 disfunção orgânica que não seja renal (Cr&lt;1,5mg/dL) ou encefalopatia hepática (EH)</li><li>• Disfunção cerebral e Cr &lt; 1,5mg/dL</li></ul>	1,9%	10%
<b>ACLF 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Disfunção renal apenas (Cr ≥ 2)</li><li>• Disfunção única (hepática, de coagulação, circulatória ou pulmonar) associada a níveis de creatinina 1,5mg/dL a 1,9mg/dL e/ou EH grau 1 ou 2</li><li>• Disfunção cerebral com níveis de Cr 1,5mg/dL a 1,9mg/dL</li></ul>	23%	41%
<b>ACLF 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 disfunções orgânicas</li></ul>	31%	55%
<b>ACLF 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 3 ou mais disfunções orgânicas</li></ul>	74%	

Apesar de não ser aprovado pelo FDA para esse fim, pode-se utilizar o baclofeno (5mg a 10mg 3x/dia) como fármaco “anti-craving”. Esse foi o único medicamento estudado na doença hepática avançada, pois tem depuração hepática mínima. A Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado e o Colégio Americano de Gastroenterologia endossaram o seu uso em pacientes com doença hepática alcoólica.<sup>(29)</sup>

Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de baclofeno no tratamento da dependência de álcool, com ou sem doença hepática, demonstrou que doses de 30mg a 75mg/dia levou a uma melhora significativa na abstinência de álcool. No entanto, dados de segurança levantam algumas dúvidas sobre o uso de doses mais altas de baclofeno e sugerem que a prescrição deve ser limitada a serviços especializados onde seja oferecida supervisão cuidadosa do tratamento.<sup>(30)</sup>

No entanto, é necessário um tratamento multidisciplinar integrado (psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais), e não apenas depender de um único agente farmacológico para auxiliar esses pacientes complexos na cessação do consumo de álcool.

## Corticoides

O racional para o uso de corticoides é reduzir a resposta imune e pró-inflamatória

das citocinas, que é muito maior na HAG e é responsável pela lesão hepática.

Nos pacientes com HA e Maddrey >32 ou MELD >20, a medicação preconizada é a prednisolona ou prednisona (via oral 40mg/dia) durante 4 semanas (caso o Lille Model no 7º dia < 0,45) (Figura 1).

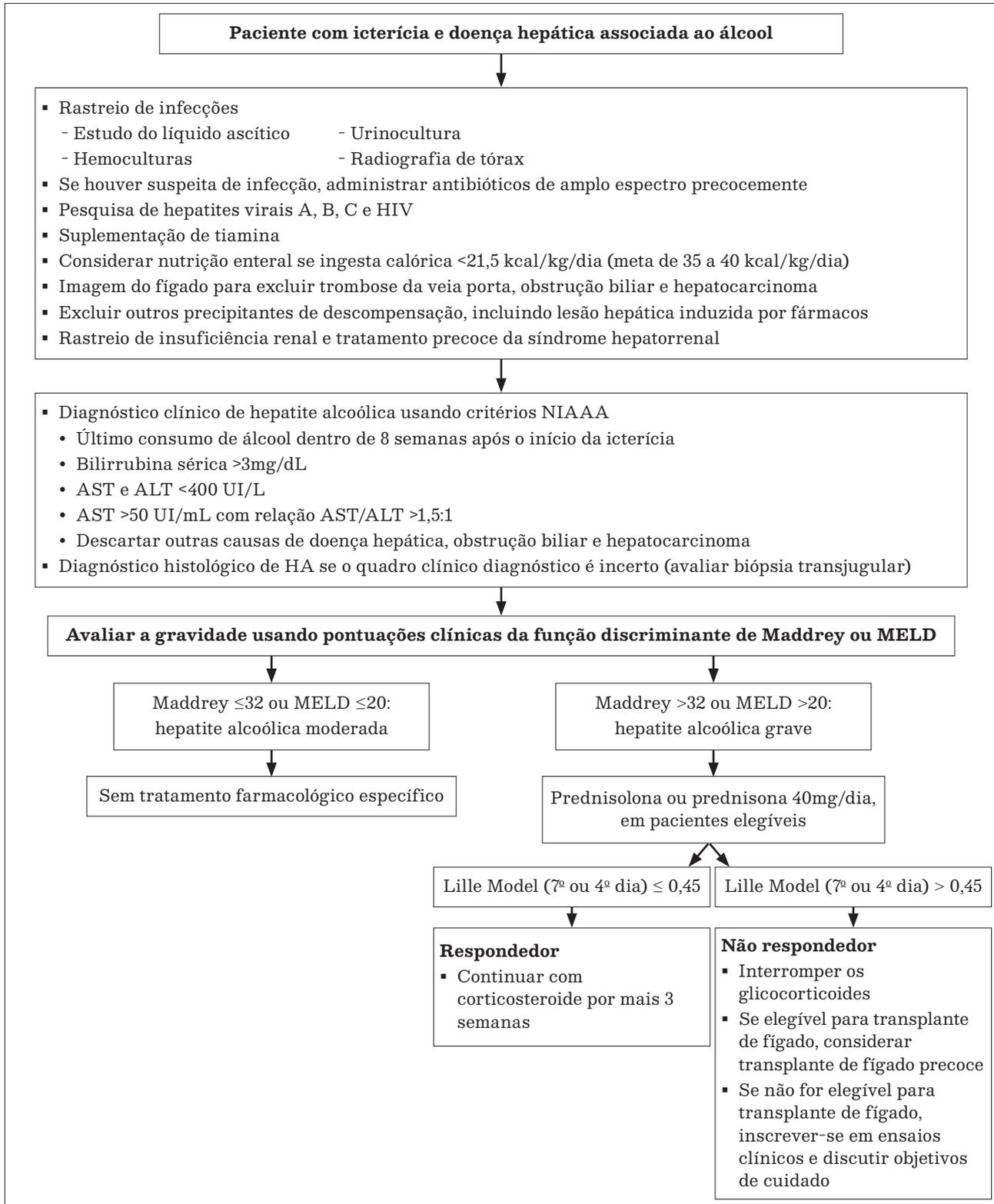
Numa metanálise que incluiu 15 trabalhos randomizados, o corticoide não reduziu a mortalidade geral, mas sim quando analisados os trabalhos restritos à HAG (RR 0,37, 95% CI 0,16-0,86).<sup>(31)</sup>

Outra metanálise de cinco trabalhos randomizados com 221 pacientes concluiu que o corticoide reduziu a mortalidade no 28º dia de pacientes com HAG quando comparado com o placebo (20% *versus* 34%).<sup>(32)</sup>

Os corticoides não foram testados em pacientes com pancreatite concomitante, hemorragia digestiva, insuficiência renal crônica e infecção em atividade.

O tratamento com corticoide não deve ser contraindicado a pacientes com infecção após antibioticoterapia apropriada. A HAG está associada a alto risco de infecção. O rastreio de infecção é obrigatório, mas não deve contraindicar o corticoide. A não resposta à corticoterapia é, sim, o fator-chave no desenvolvimento de infecção e mau prognóstico.<sup>(33,34)</sup>

Antes da administração do corticoide é obrigatório o conhecimento da sorologia para hepatite B – pelo risco de exacerbação ou reativação – e recomendável realizar cobertura contra *strongiloidíase*.



**Figura 1**

Manejo da hepatite alcoólica

## Pentoxifilina

O uso de pentoxifilina baseou-se em um único ensaio que apresentou menores taxas de mortalidade no curto prazo em pacientes tratados com esse medicamento do que nos tratados com placebo (24,5% *versus* 46,1%). O principal benefício parecia estar relacionado a uma redução no número de óbitos atribuídos à síndrome hepatorenal (SHR): 6 (50%) *versus* 22 (91,7%) (P = 0,009).<sup>(35)</sup> Porém um estudo posterior comparando a pentoxifilina com os corticosteroides não demonstrou nenhuma diferença na taxa de SHR. O tratamento com corticosteroides foi superior.<sup>(36)</sup>

Duas metanálises não mostraram qualquer benefício convincente associado à pentoxifilina, embora tenham relatado uma redução na SHR fatal com uso de pentoxifilina.<sup>(37,38)</sup>

No Reino Unido, 1.053 pacientes foram randomizados em quatro grupos de tratamento: prednisolona e pentoxifilina, prednisolona e placebo, pentoxifilina e placebo, ou placebo duplo – no estudo STOPAH. Esse importante estudo concluiu que a pentoxifilina não é melhor do que o placebo na HAG. A administração de prednisolona 40mg/dia durante um mês teve, sim, um efeito benéfico sobre a mortalidade a curto prazo, mas não no desfecho a médio ou a longo prazo da HA. Ficou clara a necessidade urgente de um novo tratamento realmente efetivo para a HAG.<sup>(39)</sup>

## N-acetilcisteína

O tratamento antioxidante com N-acetilcisteína (NAC) foi testado em pacientes que receberam prednisolona associada a infusões de elevadas doses de NAC por 5 dias. A mortalidade no 1º mês foi significativamente menor no grupo recebendo NAC (8% *versus* 24%). Porém não houve diferença significativa no 3º mês (22% *versus* 34%) e no 6º mês (27% *versus* 38%). Este resultado foi associado a uma menor taxa de infecção nos pacientes tratados com NAC.<sup>(40)</sup> Há outros estudos em andamento procurando avaliar o papel desse medicamento no tratamento da HA, antes que seja rotineiramente indicado.

## Nutrição enteral

Os alcoólicos geralmente apresentam desnutrição proteico-calórica significativa, sarcopenia, juntamente com deficiências de vitaminas e minerais. A gravidade da desnutrição mostrou-se correlacionada com a gravidade da doença e a sobrevivência.<sup>(41)</sup>

A avaliação do efeito sinérgico dos esteroides com a nutrição enteral sugeriu que a nutrição enteral intensiva durante 14 dias não estava relacionada a qualquer melhora no resultado para os pacientes tratados com corticosteroides.

A tolerância da alimentação com cateter nasoentérico foi baixa, com quase 50% de retirada precoce. A obtenção de uma ingesta calórica superior a 21,5 kcal/kg/dia foi benéfica, independentemente da via de administração.<sup>(42)</sup>

Dada a alta prevalência de desnutrição entre pacientes com hepatite associada ao álcool, é essencial avaliar o estado nutricional e garantir uma ingestão calórica e proteica adequada. Quando a via oral não é suficiente, as metas usuais para nutrição enteral são de 35kcal a 40kcal/kg/dia, com 1,5g de proteína por quilo por dia.<sup>(12)</sup>

### **Suplementação de Tiamina (B1)**

A infusão de glicose está contraindicada em situações de suspeita de baixos níveis de tiamina (como nos alcoólicos). Essa vitamina é utilizada como cofator para o metabolismo da glicose. Logo, a infusão de solução glicosada esgotaria as já pobres reservas desses pacientes, precipitando a encefalopatia de Wernicke (desorientação, comprometimento da memória, nistagmo e marcha atáxica) muitas vezes confundida com a encefalopatia hepática. A administração oral de tiamina pode ser insuficiente ou ineficaz em pacientes com suspeita de depleção grave, má absorção ou encefalopatia de Wernicke.

É recomendável, portanto, administrar tiamina (200mg a 500mg/dia), de forma lenta, por via intravenosa nos pacientes com HA.

### **Tratamento /prevenção da sepse**

A infecção em pacientes com HAG é uma das principais causas de mortalidade. Faz-se necessário alto nível de suspeição, com rastreio sistemático e pronto tratamento adequado das infecções – antes e durante o uso de corticoides.

A polêmica em torno da contribuição dos corticosteroides para a suscetibilidade dos pacientes a infecções permanece. A análise dos dados do STOPAH sugere que tais infecções estão associadas a um pior resultado com a terapia com prednisolona, mesmo quando a infecção parecia ter-se resolvido antes da administração do corticoide.

Uma revisão recente propõe recomendações diagnósticas e terapêuticas e sugere estratégias preventivas ou profiláticas aplicáveis à prática clínica no tratamento da hepatite alcoólica grave.<sup>(43)</sup> Os autores enfatizam a necessidade de instituir profilaxia com norfloxacino 400mg/dia em pacientes com ascite e proteína total do líquido ascítico <1,5g/dL. Recomendam um *screening* ativo semanal de infecções com hemocultura, urinocultura, paracentese e radiografia de tórax nos pacientes submetidos à corticoterapia. Apontam para a necessidade de ampliar-se o espectro da antibioticoterapia empírica, levando-se em consideração a presença de sepse grave, a história de internação (ou contato recente com assistência hospitalar) e a prevalência local de bactérias multirresistentes. Segundo essa ótica, por exemplo, pacientes admitidos com diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea com critérios de sepse grave ou com história de internação recente deveriam ser tratados com piperacilina-tazobactam e não com cefalosporinas de terceira geração.

Esse mesmo trabalho alerta para o fato de que as infecções oportunistas (pneumonia

por *Pneumocystis*, candidíase e aspergilose invasiva) são um problema emergente, particularmente em pacientes com HAG, tratados com corticosteroides.

### **Prevenção e tratamento da lesão renal aguda**

A lesão renal aguda (LRA) geralmente está presente em pacientes com ACLF e tem um impacto negativo na sobrevivência. A prevenção da LRA, evitando o uso de agentes de contraste, é obrigatória, juntamente com a identificação precoce da SHR.

O uso de betabloqueadores não seletivos (BBNS) está associado à ocorrência de lesão renal aguda na HAG. Recomenda-se monitoração rigorosa da pressão arterial e da frequência cardíaca em doentes com HAG, particularmente no caso de tratamento com BBNS. Nos pacientes com ascite, os BBNS tradicionais ou o carvedilol devem ser reduzidos ou descontinuados em caso de pressão arterial persistentemente baixa (pressão arterial sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <65 mmHg) e/ou SHR-LRA. Uma vez que a pressão arterial retorne à linha de base e/ou haja resolução da SHR-LRA, os BBNS podem ser reiniciados ou retitulados.<sup>(44)</sup>

A LRA é uma complicação comum em pacientes hospitalizados com HAG e pode ser decorrente de causas pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais. A LRA pré-renal continua sendo a etiologia mais comum, enquanto a etiologia mais temida é a SHR.

Essas entidades podem ser diferenciadas por meio de expansão de volume (albumina 1g/kg/dia, até 100g por 48h). A ultrassonografia pode ser usada para descartar causas pós-renais. Diuréticos devem ser descontinuados em pacientes com LRA. A SHR resulta da vasoconstrição da artéria renal secundária à vasodilatação esplâncnica observada na doença hepática. O tratamento da SHR baseia-se no uso de vasoconstritores (terlipressina ou noradrenalina) em combinação com a administração de albumina.<sup>(34)</sup>

### **Transplante hepático (TH)**

O papel do TH para pacientes com HA é controverso. Com apenas 50% de benefício de sobrevida com o tratamento específico com corticoides e com mortalidade de 75% dos não respondedores, há necessidade de opções terapêuticas mais definitivas para a HAG. A opção do TH traz para discussão questões éticas importantes. Num contexto de escassez de órgãos, cresce a preocupação com o comprometimento do enxerto pelo risco de recidiva do alcoolismo após o transplante. Trata-se de um dano autoinfligido. Porém, outras etiologias contempladas têm também importante relação com o comportamento (p.ex., tentativa de suicídio por overdose de paracetamol, hábitos alimentares na esteato-hepatite não alcoólica). Ademais, não há evidências claras de que sustentassem o tempo de 6 meses de abstinência, previamente exigido, como o parâmetro ideal de indicação do transplante.

Num estudo franco-belga, 26 pacientes com HAG, sem critério de resposta ao corticoide pelo Lille Model, foram transplantados. Tais pacientes foram assistidos por equipes de psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais, num cenário em que a média de tempo entre a listagem e o transplante foi de 9 dias. A sobrevida dos pacientes foi, de fato, significativamente maior nos pacientes transplantados quando comparados aos que não realizaram transplante (77% *versus* 23%). Três pacientes voltaram a consumir álcool a partir de 2 anos após o transplante.<sup>(45)</sup> Esse artigo representou uma mudança de paradigma no tratamento dos pacientes com HAG.

Após esse estudo inicial, vários centros de transplante em todo o mundo aceitaram essa nova indicação.<sup>(46-52)</sup> Recentemente, foi publicado o resultado do acompanhamento do grupo franco-belga com a conclusão de que a sobrevida de 2 anos foi semelhante no grupo de transplante precoce e no grupo de transplante padrão.<sup>(51)</sup>

A principal preocupação com a indicação do TH é o potencial para uma alta incidência de recaída de álcool. Estudos em coortes europeias e americanas mostraram maior incidência de recidiva do que entre outros receptores de transplante com HAG (20% a 35% nos grupos de transplante precoce, em comparação com 10% a 25% nos grupos de transplante padrão).

O American Consortium of Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis (ACCELERATE-AH) desenvolveu

recentemente o escore SALT (Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant), que é útil para determinar menor risco de recaída.<sup>(53)</sup> Uma análise retrospectiva multicêntrica do ACCELERATE-AH encontrou uma taxa de sobrevida em 1 ano de 94% e uma taxa de sobrevida em 3 anos de 84% com uma taxa de recaída de 11%. O escore MELD mediano foi de 39 e o escore Lille mediano foi de 0,82 para pacientes que receberam TH.<sup>(48)</sup>

O TH deve ser considerado para pacientes com HAG com risco de vida que falharam na terapia médica e que têm baixa probabilidade de recaída de álcool com base em critérios médicos e sociais predeterminados.<sup>(34)</sup>

## CONCLUSÃO

A HAG continua apresentando alta morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços da pesquisa na patogênese dessa condição houve pouco progresso no seu manejo. A abstinência permanece crítica para maximizar as chances de recuperação hepática e os corticosteroides continuam a desempenhar um papel importante em populações selecionadas.

Dado o prognóstico sombrio e a crescente prevalência da HAG, são necessários mais esforços de pesquisa visando encontrar novas terapias capazes de inibir as vias inflamatórias envolvidas no dano hepático progressivo. Enquanto isso, muitos centros ao redor do mundo estão recorrendo ao

transplante de fígado como terapia de resgate. Intervenções sociais e governamentais urgentes, com políticas de saúde pública e

aumento de impostos na comercialização de bebidas, são necessárias para evitar o aumento do consumo abusivo de álcool.

---

## REFERÊNCIAS

1. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol* 2016; 65:998-1005.
2. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P et al. NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016 Apr;150 (4):785-90.
3. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25; 360 (26):2758-69.
4. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol*. 2011 Apr; 54(4):760-4.
5. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review. *JAMA* 2021;326:165-76.
6. Singal AK, Arsalan A, Dunn W, et al. Alcohol-associated liver disease in the United States is associated with severe forms of disease among young, females and Hispanics. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:451-61.
7. Bloom PP, Fontana RJ. With alcohol as the fuel, COVID is the match: liver transplantation for alcohol-associated liver disease is increasing in the United States. *Hepatology* 2021;74:2948-51.
8. Cholankeril G, Goli K, Rana A, et al. Impact of COVID-19 pandemic on liver transplantation and alcohol-associated liver disease in the USA. *Hepatology* 2021; 74:3316-29.
9. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC . Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan; 25(1):108-11.
10. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, Nevens F. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010 Nov; 59 (11):1561-9.
11. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 9; 2:16041.
12. Ramon Bataller, Juan Pablo Arab, Vijay H Shah. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 29;387(26):2436-2448.
13. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2005.
14. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2010 Jan; 51(1):307-28.
15. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):399-420.
16. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Nov; 55(5):1103-11.
17. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar; 49 (3):1017-44.
18. Dunne PDJ Forrester EH. Review article: recent insights into clinical decision-making in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug; 46(3):274-281.

19. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1231-9.
20. Dunne PDJ, Forrest EH. Review article: recent insights into clinical decision-making in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug;46(3):274-281.
21. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):353.
22. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, Abraldes JG, Cruz-Lemini M, Thursz MR, et al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 301-310.
23. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005; 54 (8):1174.
24. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56(12):1743.
25. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2747-56.
26. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1348-54.
27. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, et al. A day-4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:306-15.
28. Kim HY, Kim CW, Kim TY, Song DS, Sinn DH, Yoon EL, et al. Korean Acute-on-Chronic Liver Failure Study Group. Assessment of scoring systems for acute-on-chronic liver failure at predicting short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 7;22(41):9205-9213.
29. David W Crabb, Gene Y Im, Gyongyi Szabo, Jessica L Mellinger, Michael R Lucey. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):306-333.
30. Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 362-369.
31. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun;27(12):1167-78.
32. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011 Feb;60(2):255-60.
33. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541-8.
34. Hunza Chaudhry, Aalam Sohal, Humzah Iqbal, Marina Roytman Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol* 2023 May 7; 29(17): 2551-2570.
35. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1637-48.

36. Park SH, Kim DJ, Kim YS, Yim HJ, Tak WY, Lee HJ, et al. Korean Association for the Study of the Liver (KASL)-Alcohol Related Problems Study Group. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol.* 2014 Oct;61(4):792-8.
37. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4).
38. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May; 37(9):845-54.
39. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al, STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1619-28.
40. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D; AAH-NAC Study Group. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10; 365(19):1781-9.
41. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1991 Nov; 11(4):340-8.
42. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology.* 2016 Apr;150 (4):903-10.
43. Gustot T, Fernandez J, Szabo G, Albillos A, Louvet A, Jalan R, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2017 Nov; 67(5):1031-1050.
44. Roberto de Franchis, Jaime Bosch, Guadalupe Garcia-Tsao, Thomas Reiberger, Cristina Ripoll, on behalf of the Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974.
45. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1790-800.
46. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States — a single-center experience. *Am J Transplant* 2016;16:841-9.
47. Lee BP, Chen PH, Haugen C, et al. Three-year results of a pilot program in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Surg* 2017;265:20-9.
48. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155(2):422-430.
49. Cotter TG, Sandikçi B, Paul S, et al Liver transplantation for alcoholic hepatitis in the United States: excellent outcomes with profound temporal and geographic variation in frequency. *Am J Transplant* 2021;21:1039-55.
50. Lee BP, Im GY, Rice JP, et al. Patterns of alcohol use after early liver transplantation for alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(2):409-418.
51. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:416-25.
52. Germani G, Angrisani D, Addolorato G, et al. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: a multicenter Italian study. *Am J Transplant* 2022;22:1191-200.
53. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, et al. Predicting low risk for sustained alcohol use after early liver transplant for acute alcoholic hepatitis: the Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant score. *Hepatology* 2019;69:1477-87.