

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Cíntia Mitsue Pereira Suzuki

**Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com
contraindicações relativas a corticoides: Estudo de coorte**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu

2026

Cíntia Mitsue Pereira Suzuki

Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com
contraindicações relativas a corticoides: Estudo de coorte

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu
2026

Ficha catalográfica

SUZUKI, C. M. P. Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com contraindicações relativas a corticoides: Estudo de coorte. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, 2026.

S968h

Suzuki, Cíntia Mitsue Pereira

Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com contraindicações relativas a corticoides: estudo de coorte / Cíntia Mitsue Pereira Suzuki. -- Botucatu, 2026
68 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

1. Cirrose. 2. Hepatite alcoólica grave. 3. Corticoide. 4. Lesão renal aguda. 5. Hemorragia digestiva alta. I. Título.

Impacto esperado da tese na sociedade

Este trabalho foi desenvolvido para melhorar o tratamento de pessoas com cirrose que são internadas por hepatite alcoólica grave, comparando opções de tratamento nos casos mais difíceis, que são menos incluídos em estudos clínicos. Para atingir esse objetivo foram estudados os benefícios e riscos dos medicamentos mais utilizados.

Expected impact of the thesis on society

This work was developed to improve the treatment of people with cirrhosis who are hospitalized due to severe alcoholic hepatitis, assessing the treatment among the most severe cases, which are less evaluated in clinical studies. To achieve this goal, the study evaluated the benefits and risks of the most used medications.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE CÍNTIA MITSUE PEREIRA SUZUKI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 de abril de 2026, às 8h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de CÍNTIA MITSUE PEREIRA SUZUKI, intitulada "**Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com contraindicações relativas a corticoides: estudo de coorte**". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. RAFAEL SOARES NUNES PINHEIRO (Participação Virtual) do(a) . / HCFM/São Paulo - USP, Profa. Dra. ANA CLAUDIA DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina - CCBS/São Carlos - UFSCar, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família, que cuida de mim com amor e constância; aos meus pacientes, a quem tenho a honra de dedicar meu cuidado; e à Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que me ensinou, com excelência, a arte de cuidar — pilares fundamentais da minha trajetória.

Agradecimentos

À minha família e ao meu amor, Alexandre, agradeço por estarem sempre ao meu lado e me apoiarem nesse árduo caminho. Em especial, aos meus pais, Milton e Silvia, pelo amor incondicional, cuidado e dedicação em prover o melhor a mim e aos meus irmãos. Sem vocês nada disso seria possível.

Agradeço aos meus professores e mestres - do Colégio do Carmo, da Faculdade de Medicina de Botucatu, do Departamento de Clínica Médica, da Disciplina de Gastroenterologia e da Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica. Especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, agradeço pela ajuda, paciência, acolhimento e ensinamentos. Pela colaboração na minha formação acadêmica e profissional, assim como pelo exemplo de médicos e educadores. Que eu possa compartilhar conhecimento com a mesma excelência que recebi.

Aos alunos de iniciação científica, Fábio Luís Argentieri Cunha e Letícia Correa da Costa Molina, assim como ao estatístico Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela valiosa colaboração neste projeto.

Aos meus amigos da Graduação e das Residências de Clínica Médica Geral e de Gastroenterologia pelo apoio, pela parceria e pela amizade, ao longo de todos esses anos.

Aos meus colegas de trabalho - equipes do Pronto Socorro Referenciado, do Time de Resposta Rápida, do Serviço de Gastroenterologia, da Endoscopia, dos Ambulatórios e das Enfermarias – agradeço pelo companheirismo e empenho diário na promoção de uma assistência em saúde de qualidade.

Por fim, minha profunda gratidão aos pacientes, verdadeira motivação para seguir estudando, pesquisando e aprimorando o conhecimento, em prol da saúde e da qualidade de vida da população.

Resumo

Introdução: A hepatite alcoólica (HA) afeta 15–30% dos dependentes de álcool e tem alta mortalidade, sendo os corticosteroides usados nos casos graves. Contudo, complicações como infecções, hemorragia digestiva e lesão renal aguda (LRA) muitas vezes impedem seu uso, e não há consenso sobre a terapêutica nesses casos.

Objetivo: Comparar a mortalidade e a evolução da função renal entre pacientes com HA grave, cirrose e pelo menos uma dessas três complicações, de acordo com o uso ou não de corticoides. **Metodologia:** Coorte observacional retrospectiva (2006–2023)

em que pacientes que receberam corticoides formaram o grupo 1 e aqueles que não receberam formaram o grupo 2. As variáveis associadas a mortalidade foram avaliadas por análise de regressão múltipla de Cox, e as associadas a piora da função renal foram avaliadas por regressão linear múltipla com resposta Poisson.

Resultados: Foram incluídos 96 pacientes (46 no grupo 1 e 50 no grupo 2). Os grupos foram semelhantes entre si no momento da admissão quanto aos escores de gravidade. Porém ao longo da internação o grupo 1 teve mais encefalopatia hepática, LRA e choque. O escore de Maddrey foi o único fator associado à mortalidade. Tanto o uso de corticoides como a presença de LRA no momento da internação tiveram associação com a piora da função renal. **Discussão:** Não houve diferença de sobrevida entre os grupos pelo teste de Log Rank. O uso de corticoide e a presença de LRA na admissão hospitalar foram associados à piora de função renal durante a internação. **Conclusão:** não foi observado benefício no uso de corticoides em casos de cirrose internados por HA grave e que tenham infecções, hemorragia digestiva ou LRA.

Palavras-chaves: Cirrose; Hepatite alcoólica aguda grave; Corticoide; Lesão renal aguda; Infecção; Hemorragia digestiva alta.

Abstract

Introduction: Alcoholic hepatitis (AH) affects 15–30% of individuals with alcohol dependence and has high mortality. Corticosteroids are the only medication used in severe cases. However, complications such as infections, gastrointestinal bleeding, and acute kidney injury (AKI) often prevent their use, and there is no clear consensus on the best therapy in these cases. **Objective:** To compare mortality and renal function outcomes between patients who had cirrhosis, were hospitalized due to severe AH, and had at least one of the aforementioned complications, according to the use or not of corticosteroids. **Methodology:** A retrospective observational cohort study (2006–2023) in which patients who received corticosteroids composed the group 1 and those who did not receive it composed the group 2. Variables associated with mortality were assessed using Cox multiple regression analysis, and those associated with worsening renal function were assessed using multiple linear regression with Poisson response. **Results:** Ninety-six patients were included (46 in group 1 and 50 in group 2). The groups were similar to each other at admission regarding severity scores. During hospitalization, group 1 had more hepatic encephalopathy, shock, and AKI. The Maddrey score was the only factor associated with mortality. Both the use of corticosteroids and the presence of AKI at hospital admission were associated with worsening renal function. **Discussion:** There was no difference in survival between the groups according to the Log Rank test. Furthermore, corticosteroid use and the presence of AKI at hospital admission were associated with worsening renal function during hospitalization. **Conclusion:** No benefit was observed in using corticosteroids for patients hospitalized for severe AH who have infections, gastrointestinal bleeding, or AKI.

Keywords: cirrhosis; severe acute alcoholic hepatitis; corticosteroids; acute kidney injury; infection; upper gastrointestinal bleeding.

Lista de figuras

Figura 1 -	Fluxograma de triagem, inclusão e exclusão de pacientes	35
Figura 2 -	Curva de sobrevida comparando os grupos 1 e 2	43
Figura 3 -	Curva de sobrevida comparando os grupos com Maddrey abaixo e acima da média	44

Lista de quadros e tabelas

Quadro 1 -	Critérios de KDIGO para o diagnóstico de LRA	28
Tabela 2 -	Comparação das características iniciais dos dois grupos	36
Tabela 3 -	Comparação dos dados obtidos durante a internação hospitalar dos dois grupos	36
Tabela 4 -	Comparação dos grupos quanto às principais causas de óbito	37
Tabela 5 -	Exames laboratoriais da admissão hospitalar dos dois grupos	38
Tabela 6 -	Exames laboratoriais da alta hospitalar dos dois grupos	39
Tabela 7 -	Associações bivariadas por regressões lineares simples de Cox para explicar a sobrevida	40
Tabela 8 -	Associações bivariadas por regressões lineares múltiplas de Cox para explicar a sobrevida	42
Tabela 9 -	Associações bivariadas por regressões lineares simples com resposta Poisson para avaliar associações entre as variáveis independentes e a piora de função renal	45
Tabela 10 -	Regressão linear múltipla com resposta Poisson para avaliar associações das variáveis independentes com a piora da função renal	46

Lista de abreviaturas e siglas

HA	Hepatite alcoólica
LRA	Lesão renal aguda
ABIC	<i>Age, Bilirubin, International Normalized Ratio and Creatinine</i>
GAHS	Glasgow Alcoholic Hepatitis Score
Maddrey's DF	<i>Maddrey's Discriminat Function</i>
MELD	Model of End-stage Liver Disease
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
IL-8	Interleucina 8
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
CID-10	Classificação Internacional de Doenças 10ª edição
FA	Fosfatase alcalina
GGT	gama glutamil transpeptidase
U	uréia
Cr	creatinina
Hb	hemoglobina
GB	glóbulos brancos
N	neutrófilos
L	linfócitos
PCR	proteína C reativa
BT	bilirrubina total

BD	bilirrubina direta
BI	bilirrubina indireta
INR	<i>international normalized ratio</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
ITU	infecção de trato urinário
PNM	pneumonia
PBE	peritonite bacteriana espontânea
PAS	pressão arterial sistólica
PAM	pressão arterial média
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
ICC	insuficiência cardíaca congestiva

Lista de símbolos

g	gramas
mg	miligramas
mmHg	milímetros de mercúrio
mm ³	milímetro cúbico
U	unidade
l	litro
dl	decilitro
ml	mililitro
X	vezes
Δ	delta (variação)
>	maior
<	menor
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual

Sumário

Sumário

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Justificativa do estudo	19
2. HIPÓTESE	21
3. OBJETIVOS	23
4. METODOLOGIA	25
4.1 Critérios de inclusão e exclusão	25
4.2 Coleta de dados	26
4.3 Definições e diagnósticos	27
4.4 Cálculo do tamanho amostral	30
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
6. RESULTADOS	34
6.1 Características iniciais dos participantes	35
6.2 Dados obtidos durante a internação hospitalar	36
6.3 Exames laboratoriais	37
6.4 Regressões lineares de Cox e Curvas de sobrevida	40
6.5 Regressões lineares com resposta de Poisson	45
7. DISCUSSÃO	48
8. CONCLUSÃO	56
9. REFERÊNCIAS	58
10. ANEXOS	63
ANEXO A - Comprovante de aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética	63
ANEXO B - Ofício parecer ético de subprojeto	67
ANEXO C – Cálculo Maddrey's Discriminant Function	68
ANEXO D – Cálculo escore MELD	68
ANEXO E – Calculo escore ABIC	68

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A hepatite alcoólica (HA) ocorre em 15% dos etilistas crônicos que ingerem 80-120 gramas de álcool por dia (ou 60-100 g/dia para mulheres) durante um período de 10 a 20 anos [1]. Nos Estados Unidos, um estudo identificou a doença em 33,8% de 995 usuários crônicos do álcool submetidos a biópsia hepática. Em estudo semelhante realizado no Brasil, no Espírito Santo, 1000 usuários de álcool foram submetidos a biópsia hepática, e 27,1% deles foram diagnosticados com HA [2]. Segundo o DataSus [3], de fevereiro de 2018 a fevereiro de 2019 houve 16.748 internações no Brasil por doença alcoólica do fígado e 3.166 óbitos causados por ela nesse período.

A mortalidade causada pela HA varia não apenas de acordo com a quantidade de álcool ingerida e os valores observados em exames que indicam a agressão hepática (como as transaminases séricas), mas principalmente em casos de cirrose e na presença de comorbidades e complicações clínicas associadas.

O consumo excessivo de álcool é responsável por 3,2% de todas as mortes no mundo, porém na América Latina esses números são aproximadamente quatro vezes maiores [4]. Segundo Sohail (2012), casos graves de HA evoluem com altas taxas de mortalidade durante os 28 primeiros dias de internação, variando de 30% a 50% [5].

Na prática poucos usuários de álcool buscam atendimento médico e grande parte acaba mantendo a dependência e o uso nocivo do álcool, que quando não são tratados a tempo causam lesão hepática contínua. E é justamente esse ciclo de lesão, reparação e nova lesão que leva à substituição do parênquima hepático por tecido conjuntivo e colágeno. A exemplo do que ocorre em outras doenças crônicas do fígado, depois de alguns anos a deposição de tecido conjuntivo pode evoluir para fibrose irreversível, denominada cirrose, que por sua vez pode evoluir para várias outras complicações como ascite, hemorragia digestiva, icterícia, encefalopatia hepática e também para o carcinoma hepatocelular [6, 7].

Os sinais e sintomas associados à HA são pouco específicos e se misturam a sinais encontrados em outros portadores de cirrose: icterícia, ascite, distensão abdominal (geralmente acompanhada de dor no hipocôndrio direito), hepatomegalia, esplenomegalia, anorexia, náuseas, vômitos e febre. Além do histórico da ingestão de álcool e desses achados no exame físico, o diagnóstico é subsidiado por alguns exames laboratoriais.

Indivíduos com HA apresentam elevação das enzimas hepáticas denominadas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Caracteristicamente, a razão dos aumentos de AST e de ALT seguem uma proporção de 2 AST:1 ALT. A concentração de bilirrubina pode estar elevada. A biópsia hepática, quando realizada, mostra infiltrados de células inflamatórias, esteatose e necrose [5].

A classificação da gravidade da hepatite alcoólica pode ser feita a partir de vários métodos: índice de Maddrey's Discriminant Function (Maddrey's DF), índice ABIC (*Age, Bilirubin, International Normalized Ratio and Creatinine*), escore MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*), classificação de Child-Pugh e pelo Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS). Cada um deles utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais que permitem classificar a doença, estimar o prognóstico do paciente e prever a mortalidade a curto prazo [8, 9]. Os mais usados são Maddrey, MELD e ABIC.

O índice de Maddrey é calculado através do tempo de protrombina e da concentração sérica de bilirrubina total, sendo que valores de 32 ou mais indicam alto risco de morte, classificando estes casos como graves.

O escore MELD é calculado a partir dos valores de creatinina, bilirrubina total e razão normalizada internacional (INR). Avalia o risco de mortalidade em 3 meses e também é utilizado para a priorização de pacientes na lista de transplante hepático.

O índice ABIC, por sua vez, estratifica o risco de óbito no período de 3 a 12 meses, sendo os grupos classificados em: elevado risco, moderado risco ou baixo risco [10]. Para tal estratificação, os parâmetros utilizados são: idade, concentração sérica de bilirrubina, concentração sérica de creatinina e INR [11].

O tratamento baseia-se na abstinência alcoólica e na terapia nutricional, mas nos casos graves também são utilizados corticoides. Estes medicamentos são anti-inflamatórios hormonais que, através da inibição de citocinas inflamatórias como a

interleucina 8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), reduzem o processo de morte celular dos hepatócitos durante a hepatite alcoólica [11].

A indicação atual para o uso de corticoides é para pacientes com HA com índice de Maddrey ≥ 32 ou escore MELD ≥ 21 . O tratamento é realizado pela administração de prednisolona 40 mg/dia durante 4 semanas, ou de outro corticoide em dose equivalente. Após esse período, pode haver interrupção da medicação ou diminuição da dose durante 2 a 4 semanas, de acordo com a condição clínica do paciente [12,13, 15, 16, 17]. Do quarto ao sétimo dia do início da prednisolona, é indicada a realização do escore de Lille para avaliar se há benefício em continuar a medicação. Um resultado $\geq 0,45$ indica má resposta ao tratamento e a suspensão do corticoide. Já o resultado $< 0,45$ indica boa resposta e a manutenção da medicação até completar 4 semanas.

Contudo, até o momento ainda não há consenso sobre o uso de corticoides em pacientes com certas complicações comumente associadas à HA, como lesão renal aguda (LRA), hemorragia digestiva e infecções. Essas três complicações são consideradas por alguns autores como contraindicações ao uso dos corticoides [12, 14]. Estudos relevantes trazem dados divergentes devido à ampla variação da gravidade da doença e das complicações durante seu curso [11,13,14,15].

Pacientes com cirrose e HA grave são casos de maior risco de evolução para insuficiência hepática e, eventualmente, multiorgânica. Quando ocorrem ainda complicações como LRA, hemorragia gastrointestinal e infecções, a gravidade, morbidade e mortalidade se tornam ainda maiores. A LRA é um preditor precoce de mortalidade [18]. Ensaios clínicos randomizados que estabeleceram o benefício dos corticoides tiveram poucos pacientes com LRA ou hemorragia digestiva. No contexto de infecção, embora sejam classicamente contraindicados, alguns estudos sugerem que os corticoides podem ser considerados após antibioticoterapia apropriada, enquanto outros relatam que poderia aumentar a suscetibilidade aos agentes infecciosos e a mortalidade.

O STOPAH trial publicado em 2015 é um dos maiores estudos multicêntricos randomizados realizados sobre este assunto, avaliando 1092 pacientes com HA grave e comparando o tratamento com placebo, prednisolona e pentoxifilina [19]. A associação entre o uso da prednisolona e a redução da mortalidade em 28 dias não

atingiu o nível de significância estatística adotado. Além disso, dentre os pacientes incluídos no estudo, apenas 179 (16,4%) tinham alguma contraindicação ao uso de corticoide: 110 tinham infecção (10%), 67 tinham hemorragia digestiva (6%) e 2 tinham LRA (0,18%). Portanto o uso de corticoides nesses casos ainda é uma decisão difícil na prática clínica, justamente pela falta de embasamento científico.

Um estudo de revisão da Cochrane de 2019 avaliou o uso de corticoides versus placebo na HA. Muitos estudos incluídos tinham como critérios de exclusão a presença de infecção, hemorragia gastrointestinal, LRA e outros. A revisão ressalta que embora haja benefício de curto prazo no uso de corticoide, há incerteza sobre o perfil de risco em subgrupos com comorbidades [20].

Outro estudo retrospectivo de 2024 avaliou pacientes com HA grave e seus desfechos [21]. Apenas 59% usaram corticoide, sendo que as contraindicações que impediram o uso foram infecção ativa (~27,5%), disfunção renal (~20,4%) e hemorragia digestiva (~18,8%), considerando essas condições como contraindicações, porém sem oferecer alternativas sobre como superá-las. Há uma lacuna importante na literatura sobre esse perfil de pacientes e qual o melhor tratamento nestes casos. Por este motivo, se torna importante a realização de um estudo que avalie especificamente esta população.

A prevalência de LRA na HA foi avaliada em estudo de coorte de 2023 [22]. O trabalho dos autores mostrou que a incidência de LRA está associada a maior risco de óbito em 90 dias, independente da gravidade da doença hepática. A Prednisolona reduziu a incidência de LRA, mas não reduziu a mortalidade de forma significativa no subgrupo com LRA inicial. Embora tenha sido mostrada a correlação entre LRA e pior prognóstico, há pouca evidência sobre o uso de corticoides em pacientes com LRA grave ou sobre o tipo de disfunção renal que torna seu uso arriscado.

1.1 Justificativa do estudo

Nos casos de cirrose e hepatite alcoólica grave que também tenham LRA, hemorragia digestiva ou infecções, ainda não há evidências na literatura que sejam consistentes sobre a melhor opção terapêutica, ou seja, se os corticosteroides devem ou não ser usados nessas situações. Portanto, o presente estudo teve o objetivo de avaliar os desfechos do uso dessas medicações em pacientes diagnosticados com cirrose, hepatite alcoólica grave e contraindicações relativas ao uso de corticoides.

Hipótese

2. HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que em vigência de infecções, LRA e hemorragia digestiva, os corticoides não trariam benefícios a esse perfil de pacientes.

Objetivos

3. OBJETIVOS

O objetivo primário foi avaliar pacientes com cirrose internados por hepatite alcoólica grave e uma ou mais das seguintes complicações: infecções, hemorragia digestiva ou LRA, comparando a mortalidade entre os que receberam corticoides e os que não receberam.

O objetivo secundário foi comparar a evolução da função renal entre os dois grupos, através das dosagens séricas de creatinina.

Metodologia

4. METODOLOGIA

Foi realizado estudo de coorte observacional e retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (anexo A) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). O trabalho foi desenvolvido através da coleta de dados do prontuário de pacientes internados e é parte de um estudo que se iniciou em 2003. Os dados foram coletados por 17 anos, de 2006 até 2023 (anexo B). Foi dispensada a aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em virtude da perda de seguimento da maioria dos pacientes, pelo fato de muitos terem falecido ou mudado de endereço ao longo de mais de uma década de coleta de dados.

Foram levantadas as internações hospitalares com diagnósticos de cirrose por álcool e hepatite alcoólica grave de acordo com a 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). A seguir os prontuários foram avaliados individualmente buscando por pelo menos uma das seguintes complicações no momento da admissão hospitalar: hemorragia digestiva, LRA e infecções. A seguir, esses pacientes foram separados em dois grupos. O primeiro grupo foi formado por pacientes que receberam corticoides (Grupo 1) e o segundo grupo por pacientes que não receberam essa classe de medicamentos (Grupo 2). Os dados de cada grupo foram coletados e analisados, comparando principalmente a gravidade da cirrose e da HA, para que a seguir fosse comparada também a mortalidade entre os grupos.

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 80 anos;
- Primeira internação com diagnóstico de cirrose e HA grave;
- Presença de infecção, hemorragia digestiva ou LRA no momento da admissão hospitalar.

Critérios de exclusão (também no momento da admissão hospitalar):

- Sepses;
- Choque (hemorrágico, hipovolêmico, séptico ou de qualquer outra etiologia);
- Neoplasias;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exacerbada;
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada;

4.2 Coleta de dados

Os dados coletados dos prontuários dos pacientes foram:

- Idade e sexo;
- Diagnóstico de pneumonia, infecção urinária, peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou outras infecções, hemorragia digestiva e LRA;
- Manifestações de ascite, encefalopatia hepática e choque durante a internação;
- Exames laboratoriais no dia da admissão hospitalar e na alta (ou no último dia de coleta de exames bioquímicos da internação): aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), uréia (U), creatinina (Cr), hemoglobina (Hb), contagem de glóbulos brancos (GB), contagem e porcentagem de neutrófilos (N) e de linfócitos (L), razão neutrófilo/linfócito (N/L), contagem de plaquetas, proteína C reativa (PCR), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI) e razão normalizada internacional (*international normalized ratio* - INR);
- Escores Maddrey, ABIC e MELD calculados na admissão hospitalar;
- Escore MELD no dia da alta hospitalar (ou no último dia de coleta de exames bioquímicos na internação);
- Se recebeu antibiótico e qual(is) classe(s) recebeu;

- Se foi prescrito corticoide ou não;
- Data de internação, data da alta e tempo de internação hospitalar;
- Se houve óbito foi coletada a data e a causa provável para as comparações de sobrevida.

4.3 Definições e diagnósticos

Para inclusão de dados no estudo foram utilizadas as definições e métodos diagnósticos descritos a seguir:

O diagnóstico de cirrose foi feito de acordo com a presença de alterações compatíveis, como exames de imagem abdominal mostrando sinais de hepatopatia crônica e/ou hipertensão portal, ou endoscopia digestiva alta mostrando varizes esofágicas, varizes gástricas ou gastropatia hipertensiva portal, ou biópsia hepática confirmando o achado de nódulos de regeneração, ou ainda através de exames mostrando plaquetopenia e alterações como redução de albumina ou elevação de INR, bilirrubinas e creatinina [7].

Para o diagnóstico de HA, foi considerado o relato de ingestão alcoólica abusiva junto a sinais clínicos e laboratoriais compatíveis, como a anamnese contendo relato de icterícia, dor em hipocôndrio direito, mal-estar, náuseas ou vômitos, e exame físico com hepatomegalia dolorosa ou sinal de Torres-Homem. Também foram avaliados os exames laboratoriais mostrando aumento de bilirrubinas, GGT, transaminases, tempo e atividade de protrombina, razão AST/ALT superior a 2/1. De acordo com estudos prévios, a classificação de HA grave foi feita pela presença de índice de Maddrey ≥ 32 .

A ingestão abusiva de álcool não foi determinada por quantidades específicas de diferentes tipos de bebidas alcoólicas, pois essas informações dificilmente estão disponíveis nos prontuários, mas sim pelo histórico de ingestão diária de álcool, de acordo com os critérios estabelecidos para Transtorno de Uso Nocivo do DSM-5, da *American Psychiatric Association*, em que durante o período de 12 meses o paciente ingere grandes quantidades de álcool, tem desejo frequente de uso, ingestão que altera seu desempenho em atividades diárias, uso que representa perigo para sua integridade física e aumento de tolerância, entre outros [23].

A LRA na cirrose foi identificada pelos critérios de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), segundo o consenso internacional, e mostrados no Quadro 1 a seguir. A presença de LRA em qualquer estágio foi considerada suficiente para o diagnóstico.

Quadro 1: Critérios de KDIGO para o diagnóstico de LRA, de acordo com o consenso internacional [24].

Estágios	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5 a 1,9 vezes o valor basal ou aumento $\geq$ 0,3 mg/dl	<0,5 ml/kg/h em 6-12h
2	2 a 2,9 vezes o valor basal	<0,5 ml/kg/h $\geq$ 12h
3	3 vezes o valor basal ou aumento na Cr sérica $\geq$ 4,0 ou início de terapia renal substitutiva (hemodiálise)	<0,3 ml/kg/h $\geq$ 24h ou anúria por $\geq$ 12h

Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.

As infecções foram diagnosticadas por queixas clínicas e achados laboratoriais, de imagem ou de exame físico compatíveis. A infecção de trato urinário (ITU) foi diagnosticada pela presença de disúria e/ou polaciúria, com ou sem febre, associada a aumento de leucócitos e hemácias na urina, ou com urinocultura positiva.

A pneumonia (PNM) foi diagnosticada com quadro de tosse e dispneia, com ou sem febre, associado a alterações compatíveis no raio X de tórax (consolidações, broncograma aéreo, derrame pleural, etc). A peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada pela contagem de polimorfonucleares no líquido ascítico > 250 células/mm³. Outras infecções foram consideradas de acordo com a descrição nos prontuários.

O diagnóstico de sepse foi feito quando o paciente apresentava diagnóstico de alguma infecção, associado a falência orgânica ou multiorgânica. Choque foi considerado como pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) < 65 mmHg. Neoplasias foram diagnosticadas baseadas nos antecedentes pessoais do paciente.

A hemorragia digestiva teve diagnóstico baseado na história e exame físico à admissão hospitalar, com hematêmese, melena ou hematoquezia relatadas ou verificadas pela equipe médica.

Os diagnósticos de DPOC exacerbada e ICC descompensada foram feitos de acordo com a história clínica, exame físico e descrição no prontuário.

4.4 Cálculo do tamanho amostral

A determinação do tamanho amostral foi calculada para cada grupo (com e sem corticoide) pela fórmula de Fisher e Belle, utilizando intervalo de confiança de 95% e precisão de 10%. A prevalência esperada de contraindicações relativas ao uso de corticoide foi estimada de acordo com o estudo STOPAH [19], que teve 67 casos de hemorragia digestiva, 110 de sepse e 2 de insuficiência renal entre o total de 1092 pacientes. Portanto, somando-se as três contraindicações relativas, a prevalência total de contraindicações foi de 16,4%.

Fórmula de Fisher e Belle:

$$N = \frac{Z^2 \alpha^2 / 2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

$Z \alpha^2 / 2$ = valor da tabela de distribuição normal para intervalo de confiança de 95% = 1,96

p = proporção com contraindicações ao corticoide = 16,4%

q = proporção sem contraindicações ao corticoide = 83,6%

d = precisão = 10%

$$N = \frac{(1,96)^2 \times 0,164 \times 0,836}{(0,1)^2} = \frac{3,8416 \times 0,137}{0,01} = \frac{0,5263}{0,01} = 52,6$$

Portanto a estimativa de tamanho amostral foi de 53 indivíduos por grupo.

Análise estatística

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação inicial entre os grupos que receberam ou não o tratamento com corticoides foi feita através de teste t não pareado ou pelo teste do qui quadrado. As comparações de sobrevida foram feitas através da análise de Kaplan-Meier com o teste de Log Rank.

Os fatores associados à sobrevida foram investigados explorando, de forma bivariada, a associação de cada variável com a sobrevida por meio de regressões simples de Cox. As variáveis que tiveram $p < 0,20$ na exploração bivariada foram incluídas no ajuste de uma regressão múltipla de Cox. No processo de busca pelo melhor modelo, algumas variáveis foram descartadas devido à baixa precisão da estimativa de seus efeitos.

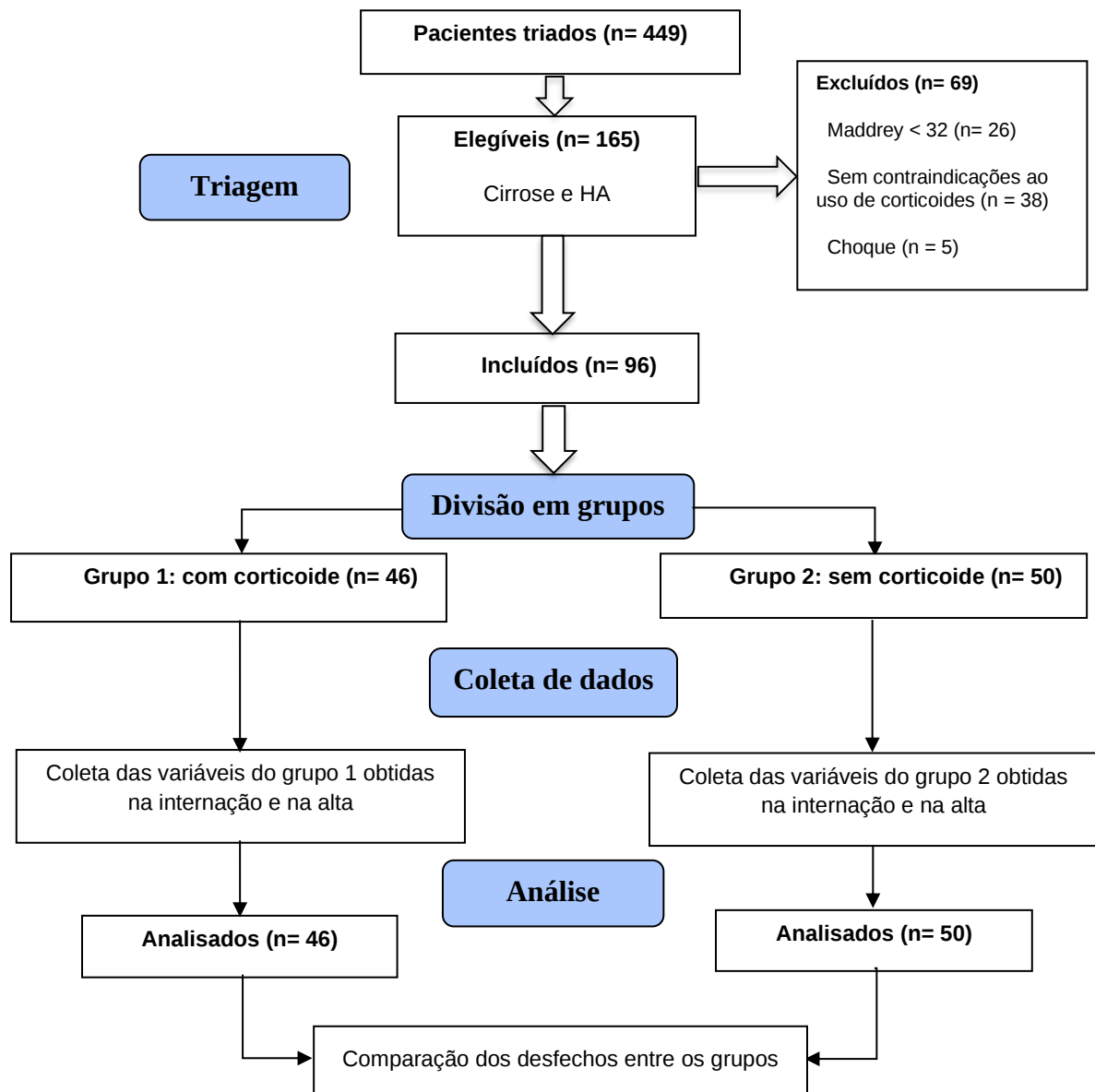
Também foi testada a associação de cada variável independentemente com a piora da função renal por meio de regressões lineares simples com resposta Poisson. As variáveis que tiveram $p < 0,10$ nas regressões lineares simples foram incluídas em um modelo de regressão linear múltipla com resposta Poisson.

No modelo final, as associações foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. As análises foram feitas com o software SPSS 21.

Resultados

6. RESULTADOS

Foram triados 449 pacientes com internação de 2006 a 2023 por cirrose descompensada, dos quais 165 tinham HA. Dentre eles, 69 pacientes foram excluídos, sendo 26 por não ter tido HA grave, 38 pela ausência de contraindicações ao uso de corticoides e 5 pela presença de choque na admissão hospitalar. Portanto, foram incluídos 96 pacientes, divididos entre o grupo 1, que recebeu corticoides (n= 46), e o grupo 2, que não recebeu essa classe de medicamentos (n= 50). Todos os pacientes do grupo 1 receberam prednisona 40mg/dia, e os que receberam pelo menos uma dose desta medicação também foram mantidos neste grupo. Cada grupo foi analisado separadamente e a seguir os desfechos foram comparados entre eles. Todo o processo de triagem, inclusão e exclusão de pacientes, além da divisão entre grupos, é apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de triagem, inclusão e exclusão de pacientes

6.1 Características iniciais dos participantes

Em relação aos dados epidemiológicos e características dos pacientes incluídos no estudo (Tabela 2), a idade foi semelhante nos grupos 1 e 2. Em relação ao sexo, houve predominância do sexo masculino em ambos os grupos. A amostra selecionada tinha complicações graves, como mostrado pelos valores dos escores de Maddrey e MELD iniciais.

Tabela 2 - Comparação das características iniciais dos dois grupos

Variáveis	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 50)	P
Idade (anos)	48,24 ± 11,04	49,76 ± 11,00	0,501
Homens (n/%)	41 / 89%	47 / 94%	0,474
ITU (n/%)	16 / 35%	16 / 32%	0,772
PNM (n/%)	14 / 30%	12 / 24%	0,478
PBE (n/%)	2 / 4%	6 / 12%	0,175
Outras infecções (n/%)	9 / 20%	9 / 18%	0,844
Hemorragia digestiva (n/%)	17 / 37%	26 / 46%	0,369
LRA (n/%)	21 / 46%	27 / 54%	0,413
Maddrey	85,18 ± 41,34	76,12 ± 47,47	0,322
MELD inicial	26,82 ± 5,24	25,71 ± 6,62	0,375

Valores expressos em médias, exceto para variáveis categóricas que foram expressas em porcentagem. ITU = infecção de trato urinário. PNM = pneumonia. PBE = peritonite bacteriana espontânea. LRA = lesão renal aguda. MELD = *Model for End Stage Liver Disease*.

Em relação às complicações consideradas contraindicações relativas ao uso de corticoide, as mais comuns foram as infecções. A segunda contraindicação mais comum foi a LRA e a menos comum foi a hemorragia digestiva, mas todas atingiram grande proporção da amostra.

6.2 Dados obtidos durante a internação hospitalar

A Tabela 3 mostra os dados coletados ao longo da internação.

Tabela 3 - Comparação dos grupos durante a internação hospitalar

Variáveis	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 50)	P
Uso de antibiótico (n/%)	41 / 89,13%	44 / 88%	0,862
Ascite (n/%)	22 / 47,8%	26 / 52%	0,682
Encefalopatia hepática (n/%)	26 / 56,5%	16 / 32%	0,015
Choque (n/%)	24 / 52,1%	14 / 28%	0,015
Tempo de internação (dias)	13 (7 – 19,5)	8 (5 – 13)	0,032
MELD final	30,3 ± 11,11	27,67 ± 10,26	0,309

Valores expressos em porcentagem para variáveis categóricas, em médias para MELD final e em medianas e quartis para o tempo de internação. MELD = *Model for End Stage Liver Disease*.

A Tabela 4 mostra as principais causas de óbito nos dois grupos.

Tabela 4 - Comparação dos grupos quanto às principais causas de óbito

Causas de óbito	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 50)	P
Choque séptico (n/%)	11 / 23,9%	11 / 22%	0,824
Insuficiência hepática (n/%)	8 / 17,4%	2 / 4%	0,032
Hemorragia digestiva (n/%)	4 / 8,7%	2 / 4%	0,342
Outras (n/%)	5 / 10,8%	4 / 8%	0,015
Total	28 / 60,86%	19 / 38%	0,025

Valores expressos em porcentagem.

A comparação entre os grupos mostra que durante a internação os pacientes do grupo 1 tiveram mais encefalopatia hepática, choque e óbitos que o grupo 2. Além disso, esses pacientes também tiveram maior tempo de internação, mesmo sem diferença entre o MELD final.

O total de óbitos por choque séptico e hemorragia digestiva foi semelhante entre os grupos, mas houve mais casos de insuficiência hepática no grupo que recebeu corticoides, que também foi o grupo com mais óbitos no total.

6.3 Exames laboratoriais

A tabela 5 mostra a média e o intervalo dos exames laboratoriais avaliados nos dois grupos na admissão hospitalar, e a tabela 6 na alta ou no último dia em que foram coletados exames. Os resultados indicam lesão hepática grave e cirrose descompensada em ambos os grupos, como mostram as tabelas 2 e 3. Na admissão, a maior parte dos resultados de exames foi semelhante entre os grupos, exceto pelos valores de bilirrubina total, ureia e GGT. Na alta houve diferença nos valores de hemoglobina e nas variações dos valores de bilirrubina total e ureia durante a internação. Apesar dos valores de creatinina não terem tido grande variação durante a internação, o aumento da ureia foi maior no grupo 1.

Sobre o escore de Lille, 41 casos do grupo 1 tiveram o escore calculado entre o 4º e o 7º dia do uso do corticoide (89% desse grupo). Os outros 5 casos faleceram antes do cálculo. Dos 41 com o escore calculado, 19 tinham valores acima de 0,45 indicando resposta insatisfatória ao corticoide (46,3% desses 41 casos).

Tabela 5 - Exames laboratoriais na admissão hospitalar dos dois grupos

Variáveis	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 50)	P
AST (U/l)	261,15 (70 – 1393)	202 (34 – 2154)	0,286
ALT (U/l)	90 (6 – 451)	84 (11 – 595)	0,819
FA (mg/dl)	214,5 (56 – 580)	174 (54 – 729)	0,113
GGT (mg/dl)	678 (47 – 3529)	269 (15 – 943)	<0,001
U (mg/dl)	41,8 (4 – 168)	57 (13 – 183)	0,036
Cr (mg/dl)	1,23 (0,3 – 4,5)	1 (0,4 – 2,7)	0,835
Hb (g/dl)	10,9 (3,4 – 18,1)	10 (5,9 – 15,7)	0,687
GB (×10 ⁹ /l)	10,06 (2,5 – 26,2)	13 (2,4 – 27,9)	0,688
N (%)	0,75 (0,38 – 1,74)	1 (0,39 – 0,93)	0,639
N (×10 ⁹ /l)	7,63 (1,8 – 22)	10 (1,01 – 51,69)	0,244
L (%)	0,16 (0,03 – 0,41)	0,14 (0,03 – 0,61)	0,566
L (×10 ⁹ /l)	1,31 (0,26 – 2,83)	1,47 (0,32 – 9,09)	0,690
N/L	6,4 (0,93 – 29,6)	8,97 (1,41 – 30,33)	0,324
Plaq (×10 ⁹ /l)	107 (17 – 179)	123 (9 – 455)	0,386
PCR (mg/dl)	4,27 (0,5 – 6,6)	6 (0,5 – 23)	0,666
BT (mg/dl)	14,93 (2,6 – 28,7)	13 (2 – 47,3)	<0,001
BD (mg/dl)	8,25 (0,2 – 23)	6 (0 – 27)	0,299
BI (mg/dl)	2,81 (0 – 7)	3 (0,4 – 7,2)	0,618
INR	2,27 (0,9 – 4,28)	2 (1,4 – 6,9)	0,799
AST/ALT	4,35 (0,44 – 14,5)	3 (0,59 – 11,31)	0,629

Valores expressos em medianas e quartis. U/l: unidades por litro; mg/dl: miligramas por decilitro; g/dl: gramas por decilitro; %: porcentagem; X: vezes; 10⁹/l: 10 elevado a nona potência por litro. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. GGT: gama glutamil transpeptidase. U: uréia. Cr: creatinina. Hb: hemoglobina. GB: glóbulos brancos. N: neutrófilos. L: linfócitos. Plaq: plaquetas. PCR: proteína C reativa. BT: bilirrubina total. BD: bilirrubina direta. BI: bilirrubina indireta. INR: *international normalized ratio*.

Tabela 6 - Exames laboratoriais da alta hospitalar dos dois grupos

Variáveis	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n= 50)	P
AST (U/l)	646,38 (45 – 11061)	557 (37 – 10039)	0,828
ALT (U/l)	180,5 (15 – 2624)	148 (11 – 3073)	0,761
FA (mg/dl)	179,84 (40 – 92)	200 (65 – 1331)	0,682
GGT (mg/dl)	539,6 (37 – 4200)	245 (30 – 932)	0,051
U (mg/dl)	84,86 (7 – 257)	66 (5 – 243)	0,167
Cr (mg/dl)	1,68 (0,3 – 6,3)	2 (0,3 – 6,9)	0,800
Hb (g/dl)	9,8 (6,2 – 17,3)	9 (5,6 – 13,4)	0,024
GB (×10 ⁹ /l)	18,64 (2,8 – 82)	14 (2 – 49)	0,568
N (%)	0,77 (0,31 – 0,93)	1 (0,33 – 0,95)	0,625
N (×10 ⁹ /l)	16 (0,86 – 70,93)	10 (0,71 – 40,5)	0,447
L (%)	0,126 (0,03 – 0,32)	0 (0,02 – 0,37)	0,340
L (×10 ⁹ /l)	1,44 (0,38 – 2,84)	2 (0,26 – 13)	0,565
N/L	8 (0 – 30)	9 (1,25 – 47,5)	0,054
Plaq (×10 ⁹ /l)	111,5 (17 – 405)	110 (11 – 242)	0,580
PCR (mg/dl)	5,54 (0,8 – 20,9)	7 (0,5 – 25,5)	0,685
BT (mg/dl)	14,45 (1,9 – 44)	14 (2,6 – 39,3)	0,886
BD (mg/dl)	7,8 (0 – 28)	8 (0 – 254)	0,728
BI (mg/dl)	2,42 (0 – 8,2)	3 (0 – 6,9)	0,537
INR	3,37 (0,84 – 13,65)	3 (1,22 – 15,4)	0,981
ΔMELD	1,23 (-35 – 28,6)	-1 (-26,5 – 15,8)	0,655
ΔALT	103,57 (-256 – 2586)	-15 (-523 – 179)	0,204
ΔAST	373,13 (-661 – 10915)	116 (-829 – 3194)	0,456
ΔBT	-0,43 (-17,2 – 18,9)	-1 (-22 – 13,9)	<0,001
ΔINR	1,15 (-2,7 – 10,9)	0 (-2,58 – 8,39)	0,517
ΔCr	0,39 (-1,7 – 3,2)	0 (-3,5 – 5,1)	0,120
ΔU	43,24 (-105 – 240)	5 (-183 – 118)	0,007

Valores expressos em medianas e quartis. U/l: unidades por litro; mg/dl: miligramas por decilitro; g/dl: gramas por decilitro; %: porcentagem; X: vezes; 10⁹/l: 10 elevado a nona potência por litro. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. GGT: gama glutamil transpeptidase. U: uréia. Cr: creatinina. Hb: hemoglobina. GB: glóbulos brancos. N: neutrófilos. L: linfócitos. Plaq: plaquetas. PCR: proteína C reativa. BT: bilirrubina total. BD: bilirrubina direta. BI: bilirrubina indireta. INR: international normalized ratio; Δ= variação durante a internação (último valor - valor inicial); MELD: *Model for End Stage Liver Disease*.

6.4 Regressões lineares de Cox e Curvas de sobrevida

A Tabela 7 mostra a regressão linear simples de Cox realizada inicialmente para avaliar as associações entre as variáveis estudadas e a sobrevida.

Tabela 7 – Associações bivariadas por regressões lineares simples de Cox para explicar a sobrevida

Variável	HR	IC de 95%		P
IDADE	1,00	0,97	1,03	0,925
SEXO	0,91	0,36	2,34	0,848
ITU	0,93	0,49	1,74	0,814
PNM	1,04	0,56	1,96	0,891
PBE	1,27	0,50	3,26	0,613
OUTINF	0,99	0,51	1,94	0,987
HDA	0,96	0,52	1,78	0,902
LRA	1,69	0,90	3,18	0,104
AST1	1,00	1,00	1,00	0,997
ALT1	1,00	1,00	1,00	0,602
FA1	1,00	1,00	1,00	0,273
GGT1	1,00	1,00	1,00	0,815
U1	1,00	1,00	1,01	0,216
CR1	1,04	0,85	1,28	0,675
HB1	0,97	0,89	1,07	0,584
GB1	1,02	0,99	1,05	0,180
N1	1,25	0,26	6,07	0,783
L1	0,18	0,00	8,41	0,382
N1/L1	1,05	1,00	1,10	0,056
PLAQ1	1,00	0,99	1,00	0,866
PCR1	1,05	0,98	1,13	0,188
BT1	1,01	0,97	1,04	0,761
BD1	1,01	0,97	1,05	0,656
BI1	1,01	0,83	1,22	0,947
RNI1	1,94	1,40	2,69	<0,001
Maddrey1	1,01	1,01	1,02	<0,001
MELD1	1,06	1,01	1,11	0,022
ABIC	1,32	1,02	1,70	0,033
AST/ALT1	1,03	0,91	1,16	0,649
TTO(1)	0,95	0,38	2,34	0,910
TTO(2)	0,82	0,35	1,93	0,655
TTO(3)	0,90	0,38	2,12	0,803

ATB	1,01	0,77	1,32	0,937
Ascite	1,46	0,79	2,70	0,223
Encef. Hepática	1,32	0,70	2,50	0,389
AST2	1,00	1,00	1,00	0,000
ALT2	1,00	1,00	1,00	0,001
FA2	1,00	1,00	1,00	0,893
GGT2	1,00	1,00	1,00	0,290
U2	1,00	1,00	1,01	0,323
CR2	1,25	1,03	1,51	0,023
HB2	0,94	0,80	1,10	0,449
GB2	1,01	1,00	1,03	0,160
N2	7,23	0,49	105,88	0,149
L2	0,00	0,00	0,55	0,027
N2/L2	1,02	0,98	1,05	0,277
PLAQ2	1,00	0,99	1,00	0,181
PCR2	1,05	0,99	1,10	0,080
BT2	1,02	0,99	1,05	0,243
BD2	1,03	0,99	1,07	0,127
BI2	1,06	0,86	1,30	0,604
RNI2	1,15	1,05	1,25	0,002
MELD2	1,06	1,02	1,09	0,001
Δ MELD	1,02	0,99	1,05	0,304
Δ ALT	1,00	1,00	1,00	0,103
Δ AST	1,00	1,00	1,00	0,012
Δ BT	1,02	0,98	1,05	0,309
Δ RNI	1,11	1,00	1,23	0,048
Δ CR	1,20	0,98	1,47	0,077
Δ U	1,00	1,00	1,00	0,900

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confiança. P: valor de p. ITU: infecção do trato urinário. PNM: pneumonia. PBE: peritonite bacteriana espontânea. OUTINF: outras infecções. HDA: hemorragia digestiva alta. LRA: lesão renal aguda. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. GGT: gama glutamil transpeptidase. U: uréia. Cr: creatinina. Hb: hemoglobina. GB: glóbulos brancos. N: porcentagem de neutrófilos. L: porcentagem de linfócitos. N/L: relação neutrófilos por linfócitos. Plaq: plaquetas. PCR: proteína C reativa. BT: bilirrubina total. BD: bilirrubina direta. BI: bilirrubina indireta. RNI: *international normalized ratio*. Maddrey: escore de Maddrey. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. ABIC: índice Age, Bilirubin, INR, creatinine. AST/ALT: razão entre AST e ALT. TTO(1): tratamento com pentoxifilina. TTO(2): tratamento com corticoide. TTO(3): ambos. ATB: antibiótico. Encef. Hepática: encefalopatia hepática. Δ = variação durante a internação (último valor - valor inicial). Variáveis com número 1 são da admissão e com número 2 são do dia da alta ou do último dia em que foram coletados exames na internação.

As associações com $p < 0,20$ na exploração bivariada foram incluídas no ajuste de uma regressão múltipla de Cox, cujos resultados são apresentados na Tabela 8. No processo de busca pelo melhor modelo, algumas variáveis foram descartadas devido à baixa precisão da estimativa de seus efeitos.

Tabela 8 – Associações bivariadas por regressões lineares múltiplas de Cox para explicar a sobrevida

Variável	HR	IC de 95%		P
GB1	0,83	0,65	1,05	0,115
N/L	1,36	0,98	1,90	0,069
PCR1	1,10	0,77	1,59	0,602
Maddrey1	1,02	1,00	1,05	0,017
AST2	1,00	1,00	1,01	0,356
ALT2	1,01	0,99	1,02	0,455
GB2	1,04	0,97	1,11	0,279
PLAQ2	1,00	0,99	1,01	0,935
BD2	1,04	0,91	1,18	0,586
Δ ALT	1,00	0,99	1,01	0,716
Δ AST	1,00	0,99	1,00	0,212

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confiança. P: valor de p. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. GB: glóbulos brancos. N/L: razão neutrófilos por linfócitos. Plaq: plaquetas. PCR: proteína C reativa. BD: bilirrubina direta. Maddrey: escore de Maddrey. Δ = variação durante a internação (último valor - valor inicial). Variáveis com número 1 são da admissão e com número 2 são do dia da alta ou do último dia em que foram coletados exames na internação.

O Maddrey inicial foi a única variável associada à mortalidade, embora o intervalo de confiança de 95% tenha sido de 1 a 1,05. Portanto essa seria a única variável a ter algum grau de significância, indicando que quanto maior o Maddrey inicial maior é a mortalidade e menor a sobrevida. As curvas de sobrevida criadas a partir desse resultado corroboram a importância do Maddrey, como mostram as figuras 2 e 3. Não houve diferença de sobrevida entre quem recebeu corticoides ou não, mas a sobrevida foi menor nos pacientes com Maddrey acima da média.

Figura 2 - Curva de sobrevida comparando os grupos 1 e 2

Curva de sobrevida

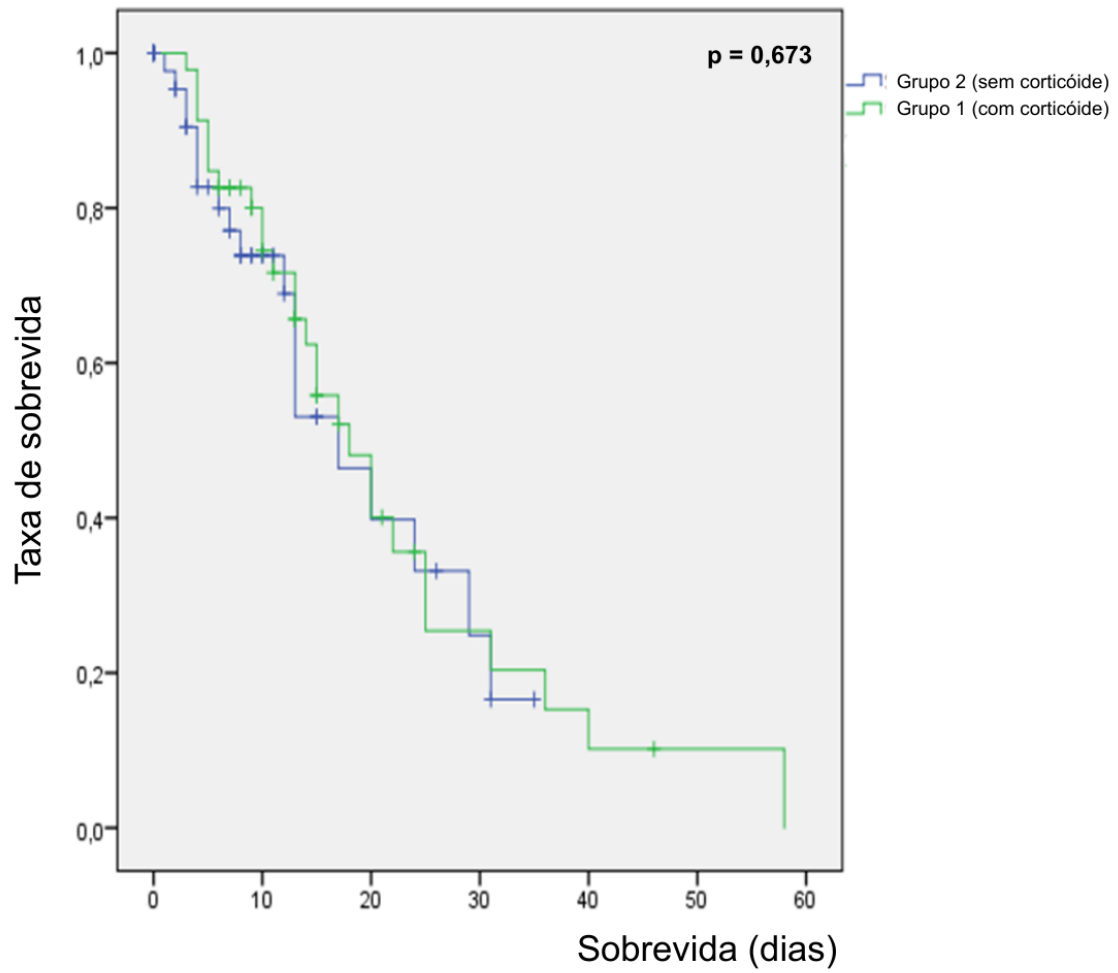
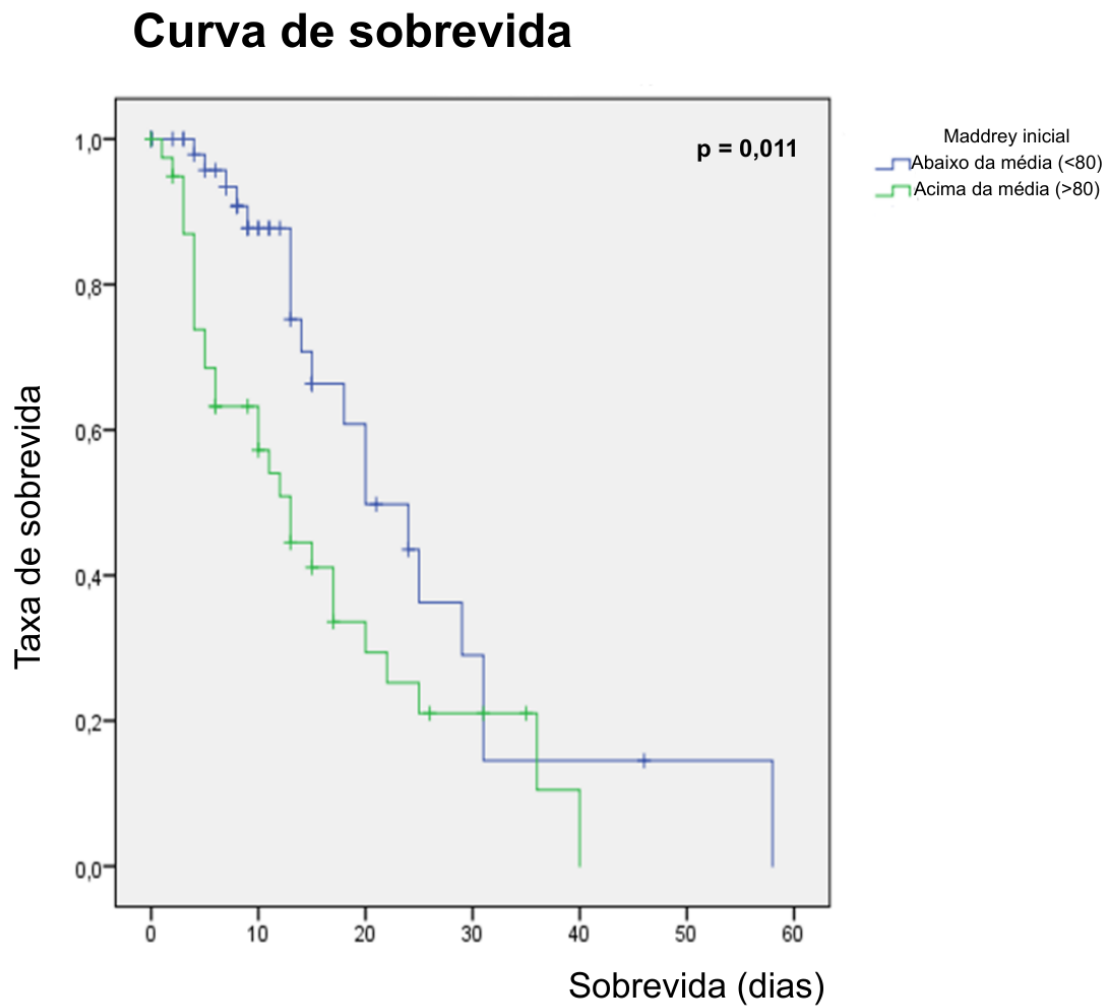


Figura 3 - Curva de sobrevivência comparando o grupo com Maddrey abaixo e acima do valor da média (que teve o valor de 80)



6.5 Regressões lineares com resposta Poisson

Para avaliar a associação das variáveis com a piora de função renal de forma independente, foram realizadas regressões lineares simples com resposta Poisson, apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9 – Associações bivariadas por regressão linear simples com resposta Poisson para avaliar associações entre as variáveis independentes e a piora de função renal

Variável	RP	IC de 95%		P
Grupo 1	1,70	0,96	3,02	0,071
Grupo 2	1,00			
Idade	1,00	0,97	1,03	0,919
Sexo masculino	0,57	0,28	1,16	0,120
Sexo feminino	1,00			
ITU presente	1,05	0,58	1,89	0,877
ITU ausente	1,00			
PNM presente	0,76	0,38	1,54	0,447
PNM ausente	1,00			
PBE presente	1,52	0,71	3,23	0,280
PBE ausente	1,00			
OUTINF presentes	1,60	0,89	2,90	0,118
OUTINF ausentes	1,00			
HDA presente	0,73	0,40	1,32	0,296
HDA ausente	1,00			
LRA presente	2,50	1,30	4,81	0,006
LRA ausente	1,00			
AST1	1,00	1,00	1,00	0,287
ALT1	1,00	1,00	1,00	0,921
FA1	1,00	1,00	1,00	0,125
GGT1	1,00	1,00	1,00	0,521
U1	1,00	0,99	1,01	0,744
Cr1	0,75	0,51	1,10	0,145
HB1	1,01	0,92	1,12	0,800
GB1	1,02	1,00	1,04	0,103
NEUT1	2,72	1,00	7,44	0,051
LINF1	0,07	0,00	19,67	0,356
N/L	1,04	1,01	1,08	0,022
PLAQ1	1,00	1,00	1,00	0,698
PCR1	0,95	0,88	1,02	0,136
BT1	1,01	0,98	1,04	0,401
BD1	1,01	0,98	1,05	0,481
BI1	1,11	0,95	1,31	0,190
RNI1	1,36	1,16	1,58	0,000
Maddrey1	1,01	1,00	1,01	0,000
MELD1	1,04	0,99	1,08	0,126
ABIC	1,16	1,00	1,36	0,054
AST/ALT	1,09	1,01	1,17	0,021
TTO=3	2,14	0,93	4,94	0,074
TTO=2	1,84	0,77	4,38	0,167
TTO=1	1,37	0,54	3,50	0,511
TTO=0	1,00			
ATB=4	3,81	1,03	14,04	0,045
ATB=3	1,76	0,44	6,98	0,421
ATB=2	2,36	0,61	9,07	0,212

ATB=1	0,96	0,21	4,45	0,955
ATB=0	1,00			
Ascite presente	0,82	0,46	1,47	0,510
Ascite ausente	1,00			
Encef. Hepática presente	1,33	0,75	2,35	0,333
Encef. Hepática ausente	1,00			

RP: razão preditiva. IC: intervalo de confiança. P: valor de p. ITU: infecção do trato urinário. PNM: pneumonia. PBE: peritonite bacteriana espontânea. OUTINF: outras infecções. HDA: hemorragia digestiva alta. LRA: lesão renal aguda. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. GGT: gama glutamil transpeptidase. U: uréia. Cr: creatinina. Hb: hemoglobina. GB: glóbulos brancos. N: porcentagem de neutrófilos. L: porcentagem de linfócitos. N/L: relação neutrófilos por linfócitos. Plaq: plaquetas. PCR: proteína C reativa. BT: bilirrubina total. BD: bilirrubina direta. BI: bilirrubina indireta. RNI: *international normalized ratio*. Maddrey: escore de Maddrey. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. ABIC: índice Age, Bilirubin, INR, creatinine. AST/ALT: razão AST por ALT. TTO(0): nenhum tratamento. TTO(1): tratamento com pentoxifilina. TTO(2): tratamento com corticoide. TTO(3): ambos. ATB: antibiótico. ATB=0: não recebeu antibiótico. ATB=1: quinolona. ATB=2: outra classe de antibiótico. ATB=3: duas classes. ATB=4: três classes ou mais. Encef. Hepática: encefalopatia hepática. Δ = variação durante a internação (último valor - valor inicial). Variáveis com número 1 são da admissão hospitalar.

As associações com $p < 0,10$ na análise inicial foram incluídas em um modelo de regressão linear múltipla, como mostra a Tabela 10. No modelo final, as associações foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$.

Tabela 10 – Regressão linear múltipla com resposta Poisson para avaliar associações das variáveis independentes com a piora da função renal (aumento da creatinina em pelo menos 0,3 mg/dl)

Variável	RP	IC de 95%		P
(Intercept)	0,051	0,021	0,126	0,000
Grupo 1	2,007	1,050	3,838	0,035
Grupo 2	1			
LRA presente	2,588	1,185	5,651	0,017
LRA ausente	1			
N/L	1,024	,992	1,057	0,140
Maddrey 1	1,008	1,000	1,017	0,062

RP: razão preditiva. IC: intervalo de confiança. P: valor de p. LRA: lesão renal aguda. N/L: relação entre neutrófilos e linfócitos. Maddrey 1: escore de Maddrey's discriminant function na admissão hospitalar.

Houve associação de piora da função renal com duas das variáveis avaliadas: o grupo que usou de corticoide e a presença de lesão renal à admissão hospitalar.

Discussão

7. DISCUSSÃO

A amostra estudada foi de casos mais graves que os incluídos nos ensaios clínicos sobre HA, com alta morbimortalidade, como mostrado pelos valores dos escores MELD e Maddrey iniciais, que eram muito altos e que se mantiveram elevados ou até aumentaram. A gravidade dos casos avaliados dificulta a interpretação do sucesso ou dos eventos adversos dos tratamentos recebidos, pois o risco de piora pela própria evolução da doença é muito grande. A mortalidade foi de 48,95% (60,86% no grupo que recebeu corticoides e 38% no grupo que não recebeu). Esse perfil de casos muito graves também explica a alta taxa de uso de antibióticos ao longo da internação, com quase 90% da amostra tendo feito uso de algum antibiótico.

Na admissão hospitalar, as variáveis laboratoriais dos dois grupos foram semelhantes, exceto pela BT e GGT que tiveram valores maiores no grupo que recebeu corticoides (grupo 1), enquanto a ureia teve resultados maiores no grupo que não os recebeu (grupo 2). Na alta hospitalar grande parte das variáveis laboratoriais também foi semelhante entre os dois grupos, exceto pela hemoglobina, que foi discretamente maior no grupo 1; pela variação da bilirrubina total (Δ BT), que foi maior no grupo 2 (indicando redução nos valores do exame nos casos que não receberam corticoides), e pela variação da ureia (Δ U), que foi maior no grupo 1 (indicando aumento nos valores nos casos que receberam corticoides).

Não houve variação significativa nos valores de Cr em ambos os grupos, tanto na admissão quanto ao longo da internação, porém as análises de regressão linear mostram associação do uso de corticoide com a presença de lesão renal aguda (aumento de pelo menos 0,3 mg/dl na creatinina basal). Além disso, houve mais casos de choque, encefalopatia, óbito e maior tempo de internação no grupo que usou corticoide, apesar de não haver diferença significativa no MELD final e nem na sobrevida entre os grupos pelo teste de Log Rank. O conjunto de resultados obtidos sugere que não houve benefício pelo uso de corticoides nas condições avaliadas.

Um ponto que merece destaque é o tipo de corticoide utilizado. A maior parte dos estudos tem utilizado a prednisolona, por sua farmacocinética e menor dependência do metabolismo hepático para ativação. Porém, um estudo de coorte internacional multicêntrico retrospectivo avaliou a eficácia nos diferentes tipos de corticoides no tratamento da HA grave.

Foram avaliados 324 pacientes, comparando a sobrevida em 30, 90 e 180 dias entre os tratamentos com prednisona, prednisolona e metilprednisolona. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos obtidos com esses três tipos de corticosteroides, sugerindo que todos tenham efeito semelhante [25]. Porém não há estudos com casos tão graves como os do presente trabalho, em que houve mais óbitos por insuficiência hepática no grupo que recebeu prednisona. Uma hipótese para esse resultado é que a prednisona, em conjunto com os antibióticos e as demais medicações utilizadas, possa ter contribuído para a insuficiência hepática nesse grupo, mas essa hipótese precisaria ser reavaliada em novos estudos.

A avaliação de resposta ao tratamento com corticoides utilizando o escore de Lille do 4º ao 7º dia de uso do corticoide é frequentemente utilizada em estudos clínicos em HA grave. Neste estudo, o escore foi calculado em 41 pacientes do grupo 1, dos quais 22 (53,6%) tiveram resposta ao tratamento.

Uma limitação do estudo foi o tamanho amostral. A estimativa inicial foi de 53 pacientes por grupo (106 ao todo), mas na prática só foi possível a inclusão de 46 casos no grupo 1 e 50 no grupo 2 (96 no total). Embora sejam valores próximos do valor estimado inicialmente, essa é uma limitação difícil de ser contornada, porque muitas vezes a equipe responsável pela assistência ao paciente considera que as contraindicações relativas sejam de fato absolutas, mesmo sem embasamento científico suficiente para isso. Por esse motivo, as inclusões de pacientes no grupo 1 foram ainda mais difíceis.

Comparando os resultados obtidos com a literatura, o estudo STOPAH de 2015 [19] foi um dos principais estudos multicêntricos randomizados sobre o tratamento da HA grave avaliando o efeito da prednisolona e da pentoxifilina em 1053 pacientes. A mortalidade em 28 dias foi de 17% no grupo placebo, 14% no grupo prednisolona, 19% no grupo pentoxifilina e 13% no grupo prednisolona com pentoxifilina. O odds ratio com uso de pentoxifilina foi de 1,07 (IC 95% 0,77-1,49; $P = 0,69$) e com prednisolona foi de 0,72 (IC 95% 0,52-1,01; $P = 0,06$). Em 90 dias e 1 ano, não houve diferença significativa entre os grupos. Infecções ocorreram em 13% dos pacientes que usaram prednisolona, contra 7% dos que não usaram ($P = 0,002$). A prednisolona foi associada a redução da mortalidade em 28 dias, mas sem atingir significância estatística e sem efeito na mortalidade tardia.

Pacientes com falência renal (definida no STOPAH como creatinina maior que 5,7 mg/dl ou indicação de diálise), hemorragia digestiva ativa ou sepse não tratada e pacientes com necessidade de suporte inotrópico foram excluídos, exceto se estabilidade dentro de 7 dias da admissão hospitalar. A incidência de lesão renal aguda à admissão foi de <0,5%, de sepse foi de 10% e de hemorragia gastrointestinal foi de 6%. As diferenças nos resultados e desfechos entre esse estudo e o apresentado nesta tese, se dão pelo perfil de gravidade dos pacientes inseridos, que foi mais elevado neste trabalho, assim como a obrigatoriedade de apresentar alguma contraindicação relativa ao uso de corticoide que também compõem comorbidades importantes que influenciam na sobrevida.

Um estudo de coorte retrospectivo realizado na Romênia em 2024 [21] avaliou 310 pacientes com HA grave, sendo que 59% recebeu corticoides, atingindo uma taxa de resposta ao tratamento de 75,4%. Aqueles que não receberam corticoides tinham infecções ativas não controladas (27,6%), LRA (20,4%), hemorragia gastrointestinal (18,9%), pancreatite aguda (7,1%), diabetes descompensada (3,1%) ou outros motivos para sua não-prescrição (22,8%). Portanto, diferente do nosso estudo, este estudo teve poucos casos com contraindicações relativas aos corticoides no grupo que usou corticoides. A mortalidade em 1 mês foi 12,2% mais alta em não-respondedores (35,3%) e em pacientes que não receberam corticoides (13,4%) comparando com respondedores (3,6%). Embora essas taxas ainda tenham sido bem menores do que a mortalidade no nosso estudo, esse valor de 35,3% entre os não respondedores já foi bem maior que a mortalidade dos grupos do STOPAH, sugerindo que os casos sem resposta sejam de fato um perfil mais grave de pacientes. Os fatores preditivos de não resposta ao tratamento (e de maior mortalidade), foram idade avançada, cirrose, escore de MELD acima de 30, hipoalbuminemia e elevação de creatinina sérica, que no presente estudo foram observados na maioria dos pacientes.

Em 2021 foi publicado um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico internacional, envolvendo países de quatro continentes, com 3380 pacientes, com o intuito de identificar uma janela terapêutica para uso de corticoide na HA grave [26]. Este estudo usou um modelo de análise de sobrevivência em tempo discreto, e os pontos de corte do MELD foram estabelecidos usando o método de transformação dos desfechos.

Foram obtidos resultados semelhantes ao estudo STOPAH: o corticoide reduziu a mortalidade em 30 dias, mas esse benefício não se sustentou em 90 ou 180

dias. Adicionalmente, identificou-se que o benefício máximo do tratamento com corticoides se deu em casos de escore MELD entre 25 e 39, sendo os escores acima de 51 definidores de futilidade no tratamento com corticoide. No presente estudo, os valores de MELD da admissão apresentavam média dentro da faixa em que haveria benefício do corticoide, porém a presença de outras complicações obrigatórias como critério de inclusão fez com que nossa amostra tivesse maior morbimortalidade e sem diferença significativa com o tratamento com corticoide. Nossa amostra não tinha casos com MELD acima de 51, mas nossos resultados indicam que a presença das outras complicações pode afetar o benefício do corticoide mesmo em casos com MELD abaixo desse valor.

Um artigo de revisão sistemática da Cochrane de 2019 [20] analisou 16 trials comparando desfechos em casos de HA grave, tendo 927 pacientes usado corticoide e 934 recebido placebo ou nenhuma intervenção. Não houve evidência de redução efetiva do corticoide na mortalidade global ou de eventos adversos relevantes em até 3 meses de seguimento, porém a qualidade de evidência foi muito baixa. De acordo com esses resultados a ausência de benefício do uso de corticoides não é exclusiva de estudos com casuística mais grave, como no presente estudo, mas sim uma constante em grande parte dos ensaios clínicos.

Uma metanálise de 2010 [27] avaliou dados de cinco *trials* controlados e randomizados que analisaram casos de HA grave e o uso de corticoides. Foram 221 pacientes no grupo que recebeu corticoides e 197 no grupo que não recebeu. As características iniciais eram semelhantes entre os grupos e a sobrevida em 28 dias foi maior no grupo que usou corticoides ($79,97\% \pm 2,8\%$ vs $65,76\% \pm 3,4\%$ $p=0,0005$). A sobrevida foi associada à resposta ao tratamento, classificada pelo escore de Lille entre respondedores totais, respondedores parciais e não respondedores: $91,1\% \pm 2,7\%$ versus $79,4\% \pm 3,8\%$ versus $53,3\% \pm 5,1\%$, respectivamente ($p<0.0001$). Não houve menção quanto à presença ou ausência de LRA, infecções e hemorragia digestiva, mas a creatinina inicial foi um dos fatores relacionados à mortalidade na análise bivariada, com *hazard ratio* de 3,65 e $p < 0,0001$.

Uma possibilidade para o benefício do corticoide nos estudos avaliados nessa metanálise é justamente que a redução da mortalidade seja maior em casos sem LRA, como sugerido pelos nossos resultados. Porém para avaliar essa hipótese os grandes

ensaios clínicos teriam que usar as mesmas definições para a presença de lesão renal, e precisariam ter mais casos de LRA no momento da admissão.

Alguns estudos mostram associação entre desenvolvimento de LRA e mortalidade na HA grave. Uma coorte prospectiva multicêntrica [28] com 773 pacientes mostrou correlação entre a incidência de LRA e menor sobrevida a curto prazo (53% vs. 77%, $p < 0.001$). Um estudo indiano de 2023 [29] com casos de HA grave mostrou que aqueles que tiveram LRA tiveram mais ACLF, tempo de internação mais prolongado e mais óbitos, não apenas durante a hospitalização como em 28 e em 90 dias ($p < 0,001$). Outro estudo espanhol com 103 pacientes [30] teve incidência de 28% de LRA durante a hospitalização, com mortalidade global em 90 dias de 23%. A mortalidade foi significativamente maior em pacientes com LRA do que naqueles com função renal preservada (65% *versus* 7%, $p < 0,0001$). Nosso estudo teve LRA inicial em cerca de 40% dos pacientes, a mortalidade foi semelhante entre os grupos de acordo com o teste de Log Rank, mas foi maior no grupo que recebeu corticoides de acordo com o teste de proporções. Além disso, o uso desses medicamentos teve associação com piora da função renal.

Em um estudo de coorte multicêntrico de 2023 [22], os autores avaliaram a incidência de LRA, a mortalidade e o efeito da prednisolona em prevenir LRA nos casos sem LRA na admissão por HA grave. A presença de LRA no momento da admissão e a incidência de LRA nos primeiros dias foram de 19 e 21% respectivamente. Quem teve LRA inicial teve maior mortalidade em 90 dias (32% *versus* 25%, $p = 0,008$) e quem teve LRA durante a internação também teve maior mortalidade (47% *versus* 25%, $p < 0,001$). Segundo os autores, o uso de prednisolona reduziu a incidência de LRA (*odds ratio* ajustada= 0,55; intervalo de confiança de 0,36 a 0,85 e $p = 0,007$), mas não reduziu a mortalidade, tanto no subgrupo com LRA inicial quanto no subgrupo com LRA durante a internação. Esses dados confirmam que, embora haja correlação entre LRA e pior prognóstico, há pouca evidência acerca da segurança e da eficácia do uso de corticosteroides em pacientes que já se encontram em LRA, bem como quanto ao limiar de disfunção renal a partir do qual o risco do tratamento supera seus potenciais benefícios.

No presente estudo, observou-se correlação entre o uso de corticosteroides e piora da função renal. Contudo, de modo semelhante a outros trabalhos, a associação

entre o uso de corticosteroides e mortalidade não foi tão clara, pois o grupo que recebeu corticoides teve maior mortalidade apenas no teste de proporções, mas não no teste de Log Rank.

Em relação às infecções no contexto de HA grave e uso de corticoide, uma metanálise avaliou 12 ensaios clínicos randomizados [31], totalizando 1062 pacientes, sendo que 528 receberam corticoides e não tinham infecção na admissão. Foi diagnosticada infecção hospitalar em 213 pacientes (113 tratados com corticoide), sem diferença ao comparar o grupo que usou e o grupo que não usou corticoide (*odds ratio* 0,98 e intervalo de confiança de 0,49 a 1,94). Entretanto a frequência de infecções fúngicas foi maior nos casos tratados com corticoide (8 de 528 *versus* 1 de 534; $p=0,02$). Não houve diferença nas infecções bacterianas e nem para a mortalidade por infecção (*odds ratio* de 1,19; intervalo de confiança de 0,38 a 3,73). Para pacientes que já estão com infecção ativa no momento da admissão os dados são ainda mais escassos, bem como sobre os tipos de infecção e a resposta a corticoides em casos de infecção durante a HA.

Outro ensaio clínico randomizado e multicêntrico chamado STASH [32] foi publicado em 2025 e avaliou 254 pacientes com HA grave divididos em 2 grupos: um que recebeu dose padrão de prednisolona (40mg/dia por 4 semanas) e outro que recebeu dose decrescente (iniciada com 40mg/dia e com reduções semanais de 10mg/dia durante 4 semanas). A incidência de infecção em 90 dias foi de 33,1% no grupo com dose padrão e 19,7% no grupo com dose decrescente (*hazard ratio* de 0,57; intervalo de confiança de 0,35 a 0,94 e $p=0,03$). Após análise de regressão multivariada com ajustes de variáveis relevantes, a dose decrescente de prednisolona foi associada com menor incidência de infecção em 90 dias (*hazard ratio* de 0,34; intervalo de confiança de 0,15 a 0,78; $p=0,01$). Não houve diferença na mortalidade, incidência de lesão renal aguda, hospitalizações ou eventos adversos por todas as causas. Essa menor incidência de infecções em casos que receberam menos corticoide corroboram nossos achados em casos mais graves. Nossa amostra tinha 84 casos de infecção entre os 96 pacientes incluídos (87,5%).

Não encontramos estudos semelhantes para comparação, mas essa menor incidência de infecções em casos que receberam menos corticoide no estudo STASH

indicam que em casos de HA grave com infecção o uso de corticoide deve ser menos benéfico do que em outros casos com menos complicações.

Para avaliar o possível benefício de profilaxia antimicrobiana nesses casos, Mathurin et al. realizou um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego na França em 2023 [33], comparando um grupo que usou corticoide e amoxicilina-clavulanato e outro que usou corticoide e placebo. Não houve melhora na sobrevida em 2 meses pelo uso de antibiótico profilático.

Por outro lado, um estudo de coorte retrospectivo sobre hemorragia digestiva no contexto de HA grave foi publicado em 2014 [34] e avaliou pacientes com HA que tinham icterícia há menos de 3 meses, escore de Maddrey igual ou maior que 32, ou bilirrubina acima de 2,92 mg/dl (50 micromol/L) e que foram admitidos entre 2005 e 2011. Foram 86 pacientes com hemorragia digestiva e 75 sem esse evento. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto a características demográficas, escores prognósticos (Child-Pugh, MELD e Maddrey) ou probabilidade de sobrevida em seis meses ($73,9 \pm 6\%$ versus $69,9 \pm 7\%$; $p = 0,49$). Entretanto, os autores observaram menos infecções nos casos de hemorragia digestiva (24,1% versus 44,7%, $p = 0,04$) e atribuíram esse achado a um provável efeito benéfico da profilaxia antimicrobiana realizada nos casos de hemorragia.

Portanto, os dados obtidos até o momento sugerem que pelo menos nos casos de LRA ou infecções os corticoides deveriam ser evitados ou usados em menor dose, embora faltem mais evidências para qualquer decisão desse tipo. Apesar dos resultados do presente estudo serem inéditos nessa população, em que pela primeira vez os benefícios e riscos do uso de corticoide foram estudados exclusivamente em contraindicações relativas a esses medicamentos, ainda são necessários mais estudos nessas condições, mesmo que sejam retrospectivos, para que o tratamento desses casos tenha mais evidências científicas de qualidade. Também seria possível estudar o efeito desses medicamentos em ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados, como o STOPAH, desde que eles tenham percentuais maiores de pacientes com essas condições clínicas.

Conclusão

8. CONCLUSÃO

Pelo teste de Log Rank não houve diferença de mortalidade entre os pacientes com hepatite alcoólica grave que receberam corticoides ou não.

O uso de corticoide e a presença de função renal alterada no momento da admissão hospitalar foram associados à piora da função renal durante a internação.

Referências

9. REFERÊNCIAS

- 1) Ghany M, et al. Approach to the patient with liver disease. In: Braunwald E, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1707-1711.
- 2) Gonçalves CS, et al. Hepatite alcoólica. J Bras Gastroenterol. 2006;6(2):59-68.
- 3) Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) [Internet]. Brasília; [s.d.] [cited 2019 Apr 16]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>
- 4) Laranjeira R, et al. I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas; 2007.
- 5) Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and Management of Alcoholic Hepatitis. Clin Liver Dis. 2012;16(4):717-736.
- 6) Jaurigue MM, Cappell MS. Therapy for alcoholic liver disease. Word J Gastroenterol. 2014, Mar 7; 20(9): 2143–2158.
- 7) Theise ND. Liver and gallbladder. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1497-1620.
- 8) Morales-Arreaez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, Abrales JG, Cruz-Lemini M, Thursz MR, et al. The MELD score is superior to Maddrey's discriminant function score to predict short-term mortality in alcohol-associated hepatitis: a global study. Am J Gastroenterol. 2022 Feb 1;117(2):301-310. doi: 10.14309/ajg.0000000000001596.
- 9) Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. N Engl J Med. 2022;387(26):2436-2448. doi:10.1056/NEJMra2207599.
- 10) Palaniyappan N, Subramanian V, Ramappa V, Ryder SD, Kaye P, Aithal GP. The utility of scoring systems in predicting early and late mortality in alcoholic hepatitis: whose score is it anyway? Int J Hepatol. 2012; 2012: 624-675.

- 11) Dominguez M, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2747-2756.
- 12) Lucey MR, et al. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2758-2769.
- 13) O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):307-328. doi: 10.1002/hep.23258.
- 14) Haber PS, Warner R, Seth D, Gorrell MD, McCaughan GW. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Dec; 18(12):1332-1344.
- 15) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-181.
- 16) Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306-333.
- 17) Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical management of severe alcoholic hepatitis: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):5-12. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.047.
- 18) Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2023;388(8):733-745. doi: 10.1056/NEJMra2215289.
- 19) DiNubile MJ. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):281-282.
- 20) Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, Tsochatzis E, Nikolova D, Gluud C. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD001511. doi: 10.1002/14651858.CD001511.pub4.
- 21) Singeap AM, et al. Real-world utilization of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis: eligibility, response, and outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(2):311. doi: 10.3390/medicina60020311.

- 22) Tyson LD, Atkinson S, Hunter RW, et al. In severe alcohol-related hepatitis, acute kidney injury is prevalent, associated with mortality independent of liver disease severity, and can be predicted using IL-8 and micro-RNAs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(11-12):1217-1229. doi: 10.1111/apt.17733.
- 23) American Psychiatric Association. Transtornos relacionados a substâncias e transtornos aditivos. In: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 481-590.
- 24) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
- 25) Islam S, et al. Comparative effectiveness of different corticosteroid regimens in severe alcohol-associated hepatitis. *Hepatol Commun.* 2024;8(5):e0573. doi: 10.1097/HC9.0000000000000573.
- 26) Arab JP, Díaz LA, Baeza N, Kamath PS, Singal AK, Bataller R. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: a worldwide study. *J Hepatol.* 2021;75(5):1026-1033. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.019.
- 27) Mathurin P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60(2):255-260. doi: 10.1136/gut.2010.224097.
- 28) Sujan R, Cruz-Lemini M, Altamirano J, Simonetto DA, Maiwall R, Axley P, et al. A validated score predicts acute kidney injury and survival in patients with alcoholic hepatitis: a multicentric international prospective cohort study. *Liver Transpl.* 2018;24(12):1655-1664. doi: 10.1002/lt.25328.
- 29) Khatua S, et al. Acute kidney injury (AKI) at admission predicts mortality in patients with severe alcoholic hepatitis (SAH). *J Clin Exp Hepatol.* 2023 Mar-Apr;13(2):225-232. doi: 10.1016/j.jceh.2022.11.008.
- 30) Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic

hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(1):65-71. doi: 10.1016/j.cgh.2011.09.011.

31) Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. Liver Int. 2016;36(5):721-728. doi: 10.1111/liv.12939.

32) Kulkarni AV, et al. Infections in standard or tapered dose of prednisolone for alcohol associated hepatitis: a randomized trial (STASH Trial). Am J Gastroenterol. 2025;120(1):111-118. doi: 10.14309/ajg.0000000000003416.

33) Mathurin P, et al. Effect of prophylactic antibiotics on mortality in severe alcohol-related hepatitis: a randomized clinical trial. JAMA. 2023;329(18):1558-1566. doi: 10.1001/jama.2023.4902.

34) Rudler M, Mouri S, Charlotte F, Lebray P, Capocci R, Benosman H, et al. Prognosis of treated severe alcoholic hepatitis in patients with gastrointestinal bleeding. J Hepatol. 2015;62(4):816-821. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.003.

Anexos

ANEXO A - Comprovante de aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com contraindicações relativas a corticoides: estudo de coorte

Pesquisador: Fernando Gomes Romeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15773913.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.306.934

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com a finalidade de alteração de título do projeto de pesquisa.

As informações descritas nos campos *Apresentação do Projeto*, *Objetivo da Pesquisa* e *Avaliação dos Riscos e Benefícios* foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 04/12/2024.

Introdução (breve):

A hepatite alcoólica (HA) é uma doença altamente prevalente em etilistas crônicos. A mortalidade por HA é elevada, variando de 30-50% durante os primeiros 28 dias de internação. Apesar disso, poucos usuários de álcool são submetidos a procedimentos para confirmação do diagnóstico e muitas vezes a lesão hepática pelo álcool deixa de ser tratada adequadamente. Os sinais e sintomas são variados e pouco específicos, e muitos deles são vistos em pacientes cirróticos. Exames laboratoriais utilizados para a classificação quanto à gravidade da HA são essenciais, e a biópsia hepática também pode ser utilizada se houver dúvida diagnóstica. A classificação da HA é feita através de diversos índices que levam em consideração parâmetros clínicos e laboratoriais. Dentre os mais utilizados têm-se: Maddrey DF e ABIC. Porém nenhum deles especifica qual a melhor forma de tratamento para cada paciente. A terapêutica para a HA consiste na abstinência alcoólica, na terapia nutricional adequada e na administração de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.306.934

medicamentos. Dentre as drogas mais utilizadas estão os corticosteroides e a pentoxifilina, mas não há consenso sobre qual a melhor opção terapêutica para cada caso. Pelas alterações de coagulação, risco de hemorragia e pela grande incidência de infecções em portadores de cirrose, muitas vezes os corticoides deixam de ser administrados e a pentoxifilina passa a ser a medicação escolhida.

Hipótese:

A hipótese do estudo é que o uso de corticoides na HA muitas vezes é suspenso por diversos motivos, porém é possível que mesmo em vigência de infecções de menor gravidade, insuficiência renal aguda não-dialítica e sangramentos digestivos de origem varicosa, os corticoides não acarretem maior risco a essa população, e pode ser ainda o melhor tratamento a ser usado nesses pacientes.

Metodologia:

Será realizado estudo retrospectivo que analisará a conduta terapêutica em casos admitidos de HA, com o intuito de determinar a eficácia e os riscos atribuídos aos corticosteroides. Serão avaliados: idade, sexo, tempo de internação, dosagem de enzimas hepáticas, bilirrubinas, tempo de protrombina, creatinina, ureia e proteína C reativa (PCR).

Critério de Inclusão:

Serão incluídos pacientes de 18 a 80 anos diagnosticados com hepatite alcoólica e cirrose hepática, internados de 2003 até a data atual. O diagnóstico deverá ter sido confirmado através de relato de ingestão alcoólica junto a sinais clínicos e laboratoriais compatíveis com HA.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão: idade acima de 80 anos ou inferior a 18, septicemia, choque (hemorrágico, hipovolêmico, séptico ou de qualquer outra etiologia), hipersensibilidade à pentoxifilina, hemorragia digestiva não varicosa, neoplasia previamente diagnosticada, insuficiência renal dialítica, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.306.934

O objetivo deste estudo é comparar, de forma retrospectiva, resultados obtidos com e sem o uso de corticoides em pacientes cirróticos internados por HA em um hospital de referência. Espera-se obter dados relevantes sobre a frequência de uso de cada medicação, os motivos para suspensão dos corticoides na prática clínica, e os resultados obtidos com cada tipo de droga utilizada.

Objetivo secundário:

Taxas de mortalidade, infecções secundárias e outros desfechos também serão avaliados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Mínimos.

Benefícios:

Espera-se obter dados relevantes sobre a frequência de uso da medicação, os motivos para suspensão dos corticoides na prática clínica, e os resultados obtidos quando a droga é utilizada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda com a finalidade de alteração de título do projeto de pesquisa.

Carta de justificativa de emenda:

¿Solicitamos a mudança de título do projeto inicialmente intitulado ¿Comparação entre corticoides e pentoxifilina na hepatite alcoólica grave: estudo retrospectivo de pacientes internados em hospital de referência¿ para ¿Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose com contraindicações relativas a corticoides: estudo de coorte¿. A mudança de título se faz necessária porque foi recomendada durante a qualificação de doutorado, pois não encontramos pacientes usando pentoxifilina durante o estudo, e o título precisa ser modificado para a defesa do doutorado.¿

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep.fmb@unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 7.306.934

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_247063_9_E1.pdf	04/12/2024 15:38:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Hepatite_Alcoolica_Projeto.pdf	04/12/2024 15:37:11	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Outros	Emenda_Hepatite_alcoolica.pdf	04/12/2024 15:31:10	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Hepatite_Alcoolica.pdf	04/12/2024 15:23:59	Fernando Gomes Romeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 18 de Dezembro de 2024

Assinado por:
EMÍLIO CARLOS CURCELLI
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep.fmb@unesp.br

ANEXO B – Ofício parecer ético de subprojeto



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Botucatu, 30 de Setembro de 2024.

Ao

Conselho do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Prezados Senhores,

Declaramos que a tese de doutorado intitulada "Hepatite alcoólica grave em portadores de cirrose hepática com contraindicações relativas ao uso de corticoides: estudo retrospectivo de pacientes internados em hospital de referência" de autoria do(a) discente Cíntia Mitsue Pereira Suzuki é subprojeto do projeto intitulado "Comparação entre corticoides e pentoxifilina na hepatite alcoólica grave: estudo retrospectivo de pacientes internados em hospital de referência" que foi submetido e aprovado pelo CEP/CEUA, conforme parecer anexo.

Declaramos que no subprojeto não houve alterações de procedimentos operacionais ou metodológicos daqueles constantes no projeto original e que o(a) discente integra a equipe do projeto.

Atenciosamente,

Fernando Gomes Romeiro

Nome/assinatura do Pesquisador responsável identificado no parecer consubstanciado

Fernando Gomes Romeiro

Nome/assinatura do(a) orientador(a)

Cíntia Mitsue Pereira Suzuki

Nome/assinatura do(a) discente(a)

ANEXO C – Cálculo do Maddrey's discriminat function

$$\text{Discriminant function} = (4.6 \times [\text{PT} - \text{control PT}]) + (\text{serum bilirubin})$$

ANEXO D – Cálculo do escore de MELD

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$$

ANEXO E – Cálculo do escore ABIC

$$\text{ABIC Score} = (\text{Age, years} \times 0.1) + (\text{Serum Bilirubin, mg/dL} \times 0.08) + (\text{INR} \times 0.8) + (\text{Serum Creatinine, mg/dL} \times 0.3)$$