

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta Tese
será disponibilizado somente a partir
de 28/04/2028.

**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.

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.