



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

PROGRAMA DE MESTRADO EM PSICOLOGIA E SAÚDE

MÁRCIA FUMIE DA ROCHA

**ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL E SOBREVIVÊNCIA NA HEPATITE ALCOÓLICA
NO HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2018

MÁRCIA FUMIE DA ROCHA

**ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL E SOBREVIDA NA HEPATITE ALCOÓLICA
NO HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia e Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia da Silva Fucuta

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2018

Rocha, Márcia. F.

Abstinência alcoólica e sobrevida na hepatite alcoólica no Hospital de Base de São José do Rio Preto / Márcia F Rocha - - São José do Rio Preto - SP, 2018.
xviii, xxxi fls.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Programa de Pós-graduação em Psicologia e Saúde. Área de Concentração: Psicologia e Saúde.

Alcohol abstinence and survival in alcoholic hepatitis in Base Hospital of São José do Rio Preto

Orientadora: Profa Dra Patrícia da Silva Fucuta

1.Hepatite alcoólica; 2.Alcoolismo; 3.Abstinência de álcool.

MÁRCIA FUMIE DA ROCHA

**ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL E SOBREVIDA NA HEPATITE
ALCOÓLICA NO HOSPITAL DE BASE DE SÃO JOSÉ DO RIO
PRETO**

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Patrícia da Silva Fucuta

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP

1º Examinador: Prof. Dr. William José Duca

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP

2º Examinadora: Profa. Dra. Maria Cristina de Oliveira Santos Miyazaki

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP

São José do Rio Preto, 28 /03/ 2018

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos	v
Epígrafe.....	vi
Lista de Anexos	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Abreviaturas	x
Resumo.....	xii
Abstract	xiv
Justificativa	xvi
Introdução	1
Objetivos	4
Método	5
Casuística.....	5
Materiais.....	6
Procedimento	6
Análise de Dados	7
Aspectos Éticos	8
Resultados	9
Discussão	21
Conclusões.....	25
Referências	26
Anexos	31

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais, Everaldo e Saduco, às minhas irmãs, Amália e Silvia e aos meus sobrinhos, Madjer, Anwarzinho, Rafaela e Joaquim. Dedico também à minha tia Margarida, que mesmo não estando conosco em corpo físico, está sempre presente na beleza de suas orquídeas e em nossos corações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora e amiga Dra. Patrícia da Silva Fucuta pela dedicação, pela imensa ajuda na realização do projeto, compartilhando comigo momentos de aflição e ansiedade, mas também os de alegria e descontração. À ela minha gratidão e amizade.

À minha família, pelo amor e apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos e colegas de trabalho que torceram por mim nesta jornada.

Aos participantes da banca pela disponibilidade, grande contribuição nesse meu crescimento profissional e pela gentileza em aceitar o meu convite em participar da minha defesa.

A Deus, por sua grandeza e bondade, sempre guiando-me e confortando-me.

EFÍGRAFE

“O mais importante e bonito do mundo é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, mas que elas vão sempre mudando”. Guimarães Rosa

LISTA DE ANEXO

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	31
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínico-demográficas dos pacientes hospitalizados.....	10
Tabela 2.	Dados laboratoriais de admissão dos pacientes	11
Tabela 3.	Características de base da cirrose hepática	12
Tabela 4.	Escores prognósticos da hepatite alcoólica.....	13
Tabela 5.	Prevalência de infecções na admissão hospitalar.....	15
Tabela 6.	Fatores preditores de mortalidade em análise uni variada por regressão de Cox.....	17
Tabela 7.	Fatores preditores de mortalidade em análise multivariada por regressão de Cox.....	17

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma dos pacientes elegíveis para o estudo.....	9
Figura 2.	Complicações da cirrose hepática na admissão.....	13
Figura 3.	Número de óbitos dos pacientes por período.....	14
Figura 4.	Causas dos óbitos na internação	14
Figura 5.	Suporte de aderência da abstinência alcoólica.....	16
Figura 6.	Sobrevida global cumulativa dos pacientes.....	18
Figura 7.	Sobrevida de pacientes com HA de acordo com a presença ou ausência de IRA.....	19
Figura 8.	Sobrevida de pacientes com HA de acordo com o escore de FD.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIC	<i>Age, Bilirrubin, INR and Creatinine</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANTI-HCV	Anticorpos contra o Vírus da Hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DHA	Doença Hepática Alcoólica
DI	Data da Internação
DP	Desvio-Padrão
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FD	Função Discriminante de Maddrey
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama Glutamiltransferase
HA	Hepatite Alcoólica
HBsAg	Antígeno Austrália
HCV	Vírus da Hepatite C
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida
IC	Intervalo de Confiança
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRA	Injúria Renal Aguda
ITU	Infecção do Trato Urinário
LSN	Limite Superior da Normalidade

MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MELD-Na	MELD +1,59(135-Na)
mg/dL	Miligramas por decilitro
N	Número de pacientes
Na	Sódio
NY	Nova Iorque
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
PBS	Peritonite Bacteriana Secundária
RR	Risco Relativo
SHR	Síndrome Hepatorrenal
Sd	Síndrome
SP	São Paulo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
T4L	Tiroxina
VR	Valor de Referência

Rocha, M. F. (2018). *Abstinência de álcool e sobrevida na hepatite alcoólica no Hospital de Base de São José do Rio Preto*. (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/ SP.

RESUMO

O alcoolismo é uma síndrome de dependência, com fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após repetido consumo de álcool. Dentre os vários efeitos danosos do álcool, a hepatite alcoólica (HA) se configura como uma síndrome de inflamação do fígado em pessoas que consomem quantidades excessivas de etanol com importantes repercussões para o paciente, podendo levar a óbito nos casos mais graves. A abstinência de álcool é considerada indicadora independente de sobrevida a longo prazo.

Objetivo: analisar a taxa de abstinência de álcool, bem como as ferramentas de suporte para sua aderência e os fatores associados à sobrevida de pacientes com HA em um hospital escola.

Método: análise retrospectiva de prontuários médicos, de todos os pacientes internados com HA em um hospital escola, durante um período de 29 meses (fevereiro de 2011 a junho de 2013). Para tal análise, foram considerados as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes, bem como sua quantificação do abuso de álcool, fatores relacionados à abstinência, data do último acompanhamento clínico ou do óbito. **Resultados:**

dentre as 1105 admissões hospitalares, 100 pacientes foram incluídos no estudo. Gênero masculino (93%) e cor branca (79%). A cirrose hepática esteve presente em 86% da amostra, sendo sua descompensação mais comum a ascite. Os valores medianos dos escores prognósticos aplicados na HA foram: MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) 20 (6 - 40), MELD - Na 24 (6 - 40), Glasgow 8 (5 - 12), ABIC (*Age, Bilirrubin, INR and Creatinine*) 7,29 (4,40 - 10,53) e média da Função Discriminante de Maddrey (FD) 40 (\pm 27,3). Infecções ocorreram em 53% dos pacientes. Em relação à abstinência, dados estavam disponíveis em 55 pacientes da amostra estudada, esta ocorreu em 15/55 (27,3%) pacientes. A taxa de óbito geral

da amostra foi 64%. Em uma análise univariada, a abstinência alcoólica ($P < 0,001$), FD ($P < 0,001$), Injúria renal aguda (IRA) ($P < 0,001$), MELD ($P < 0,001$), MELD - Na ($P < 0,001$), Glasgow ($P < 0,001$), ABIC ($P = 0,001$) e infecção ($P = 0,004$) foram variáveis associadas com sobrevida. Na análise multivariada, somente a abstinência alcoólica ($P = 0,006$), $FD < 32$ ($P = 0,001$) e ausência de IRA ($P = 0,001$) permaneceram preditores independentes de sobrevida.

Conclusões: a taxa de abstinência alcoólica após a alta hospitalar foi baixa, sendo a decisão própria do paciente, suporte psicológico e apoio familiar as principais ferramentas associadas à sua aderência. A sobrevida em longo prazo teve como fatores preditores a abstinência de álcool, $FD < 32$ e a ausência de IRA.

Palavras - chave: Hepatite alcoólica; Alcoolismo; Abstinência de álcool

Rocha, M. F. (2018). *Alcohol abstinence and survival in alcoholic hepatitis in Base Hospital of São José do Rio Preto*. (Master's Degree Dissertation). College of Medicine of São José do Rio Preto / SP.

ABSTRACT

Alcoholism is a dependence syndrome with behavioral cognitive and physiological phenomena developed due to repetitive consumption of alcohol. Among the various harmful effects of alcohol, alcoholic hepatitis (AH) is a syndrome of inflammation of the liver in people who consume excessive amounts of ethanol, with important repercussions for the patient, leading to death in more severe cases. An alcohol abstinence has been considered an independent predictor of long term-survival. **Aim:** analyzing survival rate and associated alcohol abstinence factors in patients admitted for AH, at a college hospital. **Method:** A medical report retrospective analysis of all AH patients enrolled during a period 29 months (02/2011 – 06/2013) has been carried out. Patients' demographic, clinical and laboratory data have been collected, as well as their quantification of alcohol abuse, abstinence period, date of the last clinical follow-up or death. **Results:** from the 1105 hospital admissions, 100 patients have been included in the study. Male and white were predominant. Hepatic cirrhosis has been found in 86% of the sample, and its most common decompensation has been ascites. Through prognostic scores for AH, the following results have been observed MELD (Model for End Stage Liver Disease) 20 (6 - 40), MELD - Na 24 (6 - 40), Maddrey discriminant function (DF) 40 (\pm 27.3), Glasgow 8 (5 - 12) and ABIC (Age, Bilirubin, INR and Creatinine) 7.29 (4.40-10.53). The sample overall death rate has been 64%. Infections have occurred in 53% of the patients. The overall rate of the sample was 64%. Regarding abstinence, data have been available for 55 patients of the studied sample, and it has occurred in 15 (27.3%) of them. Through a univariate analysis, alcohol abstinence ($P < 0.001$), DF ($P < 0.001$), acute renal injury

(AKI) ($P < 0.001$), MELD ($P < 0.001$), MELD - Na ($P < 0.001$), Glasgow ($P < 0.001$), ABIC ($P = 0.001$) and infection ($P = 0.004$) were variables have been associated with survival. Through a multivariate analysis, only alcohol abstinence ($P = 0.006$), DF<32 ($P = 0.001$) and absence of AKI ($P = 0.001$) have been remained predictors of survival. **Conclusions:** The rate of alcohol abstinence after discharge was low, and the patient's own decision, psychological and family support the main tools have been associated with their adherence. A long-term survival has been shown predicted by the following factors: alcohol abstinence, DF <32 and the absence of AKI.

Keywords: Alcoholic hepatitis; Alcoholism; Alcohol abstinence

JUSTIFICATIVA

A relação entre o álcool e a variedade de problemas de saúde e socioeconômicos vem se tornando cada vez mais evidente. A doença hepática pelo consumo excessivo de álcool é uma causa importante de morbidade e mortalidade mundial (Chacko & Reinus, 2016).

A hepatite alcoólica (HA) tende a ser subvalorizada e sub - diagnosticada pelos clínicos, apesar de estar associada a uma mortalidade significativa (Matos, Batista, Monteiro, Henriques & Carvalho, 2013). Essa mortalidade pode ser mudada pela abstinência do álcool a longo prazo (Potts, Goubet, Heneghan, & Verma, 2013).

Comparado com os recentes avanços em hepatites virais, poucos avanços foram feitos na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento da doença hepática alcoólica, como se pode observar pelo número escasso de estudos na literatura nesta área (Casanova & Bataller, 2014).

Desta forma, torna-se importante estudar as complicações hepáticas decorrentes do alcoolismo, bem como de fatores associados à abstinência alcoólica e melhora no prognóstico destes pacientes.

INTRODUÇÃO

Alcoolismo é uma síndrome de dependência, caracterizada por fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos, que se desenvolve após repetido consumo de álcool (Warwar & Boin, 2012).

O alcoolismo apresenta incidência alta em quase todos os países, inclusive o Brasil, afetando homens, mulheres, crianças e o próprio feto, sendo uma das manifestações o alcoolismo fetal (Mincis, 2010).

Entre as décadas de 70 e 90, o Brasil apresentou um crescimento de 74,5% no consumo de bebidas alcoólicas. A cerveja é a bebida de maior consumo per capita no Brasil, com 54 litros/ano, seguido da cachaça (12 litros/ano) e do vinho (1,8 litros/ano) (Soares et al., 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014), 3,3 milhões de pessoas morrem de causas relacionadas ao álcool anualmente. Embora o alcoolismo esteja associado com mais de 60 doenças, a maioria de sua mortalidade resulta de doença hepática alcoólica. Além disso, seu consumo é uma importante causa de acidentes e violência (Mathurin & Bataller, 2015).

A Doença Hepática Alcoólica (DHA) representa um amplo espectro de distúrbios que variam desde uma esteatose hepática, hepatite alcoólica, fibrose, cirrose até o carcinoma hepatocelular. Ocorre também a coexistência de fatores que podem acelerar a fibrose como as hepatites B e C crônicas, esteatose hepática não alcoólica, doença autoimune e hemocromatose (Prado, Caballeria, Vargas, Bataller, & Altamirano, 2016).

A quantidade de álcool ingerido é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DHA. Estudos têm mostrado um risco aumentado de cirrose com ingestão de mais de 10-20g de álcool por dia em mulheres e mais de 20-40g por dia em homens (Becker et al., 1996), este risco pode variar com a ingestão de > 60-80g/dia de álcool, por 10 anos ou mais, em homens, e > 20g/dia, em mulheres (O'Shea, et al., 2010). A HA é uma síndrome

decorrente da inflamação do fígado em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool (Mincis, 2010). A quantidade ingerida como fator de risco não é conhecida. A maioria desses pacientes consome mais que 80-100g de álcool/dia (Torok, 2015).

Embora a prevalência exata da HA seja desconhecida, pode estar presente em 10%-35% dos pacientes alcoólicos hospitalizados. A cirrose concomitante é encontrada em mais de 50% dos casos (O'Shea et al., 2010; Osna, Donohue, & Kharbanda, 2017).

A idade típica de apresentação da HA está entre os 40 e 50 anos, com a maioria ocorrendo antes dos 60 anos. As mulheres apresentam risco aumentado de desenvolver doença hepática com a ingestão de álcool, porém a maioria desses pacientes são homens, pois estes são mais propensos ao abuso do álcool (Basra & Anand, 2011).

Quanto ao diagnóstico da HA, critérios clínicos, laboratoriais e histológicos são úteis. Os sintomas surgem geralmente após início recente de ingestão etílica e os mais comuns são adinamia, anorexia, emagrecimento, dores abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Em casos graves, surgem descompensações da cirrose como hemorragia de varizes e encefalopatia; Ao exame físico, observam-se principalmente hepatomegalia (em aproximadamente 90% dos casos), icterícia (em cerca de 70%), aranhas vasculares, ascite, eritema palmar, febre e circulação colateral no abdome (Bittencourt et al., 2015).

Laboratorialmente, o perfil clássico constitui a enzima hepática aspartato aminotransferase (AST) elevada acima de 2 vezes o limite superior da normalidade, embora raramente acima de 300 U/ml. Pode ainda estar presente leucocitose. A elevação da proteína C reativa também é comum e parece estar relacionada com a gravidade do quadro clínico. Hipoalbuminemia, distúrbio da coagulação e hiperbilirrubinemia também são comuns (Dugum & McCullough, 2016).

A biópsia hepática permanece o padrão ouro para o diagnóstico da HA, porém, sua indicação permanece controversa (Saberri, Dadabhai, Jang, Gurakar, & Mezey, 2016; Szabo,

2017). Em alguns países, como a França e a Espanha, as biópsias são realizadas de rotina, enquanto que nos Estados Unidos e Reino Unido são infrequentes (Phillips & Lucey, 2016).

A biópsia deve ser limitada a pacientes com diagnóstico incerto (Dunne & Forrest, 2017). O padrão histológico se caracteriza por esteatose, infiltrados compostos por polimorfonucleares, corpúsculos de Mallory e graus variados de fibrose (Stickel, Datz, Hampe, & Bataller, 2017).

A HA representa uma das formas mais graves de lesão hepática. A mortalidade em pacientes hospitalizados pode atingir 50-75%. As principais causas de morte são insuficiência hepática, sepse, síndrome hepatorenal e sangramento gastrointestinal (Mathurin, 2015). Em 6 meses, a mortalidade desses pacientes pode ser superior a 40% (Lucey, Mathurin, & Morgan, 2009).

A abstinência permaneceu como o único indicador independente de sobrevida a longo prazo em pacientes com HA. A sobrevida em 5 anos, foi aproximadamente 3 vezes maior em abstêmios que em não abstêmios (Potts, Goubet, Heneghan, & Verma, 2013a).

Entre 20 - 30% dos pacientes permanecem abstêmios por um ano após um único tratamento para alcoolismo, e outros 10% reduzem suas ingestas etílica a ponto de não mais experimentarem reações adversas da bebida (Miller, Walters, & Bennett, 2001; Friedmann, 2013). A prevenção do uso de álcool é de extrema importância. As ferramentas úteis para a manutenção da abstinência de álcool incluem a entrevista motivacional, terapia cognitiva comportamental e reuniões de alcoólicos anônimos (Singal, Kamath, Gores, & Shah, 2014; Leggio & Lee, 2017).

Os agravos à saúde ou suas sequelas destacam-se como motivos do desejo de parar de beber, fazendo com que o alcoolista procure ajuda e, portanto, previna a recaída do alcoolismo (Soares et al., 2014). A proporção de pacientes que voltam a beber, naqueles com HA grave,

foi 28% em 6 meses e 37% em 12 meses (Dugum & McCullough, 2016). Em pacientes transplantados de fígado, esta taxa foi de 12% (Artru, Louvet, & Mathurin, 2017).

Considerando todos estes aspectos, os objetivos do presente trabalho foram analisar a taxa de abstinência alcoólica, bem como as ferramentas de suporte para sua aderência, em pacientes com HA internados em um hospital escola. Além disso, analisar a sobrevida destes pacientes e possíveis fatores preditores.

MÉTODO

CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, de natureza descritiva (tipo levantamento). Pacientes internados na Enfermaria do Serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital de Base em São José do Rio Preto - SP, durante o período de fevereiro de 2011 a junho de 2013 que preenchessem o diagnóstico clínico e laboratorial de HA foram incluídos consecutivamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Internação por HA na Enfermaria do Serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP.
- Diagnóstico da HA com base em dados clínicos como icterícia, náuseas, vômitos, hepatomegalia dolorosa e laboratoriais como níveis aumentados de aminotransferases, GGT (gama glutamiltransferase) e leucocitose em um paciente com uso crônico de álcool.
- História de uso excessivo de álcool nos últimos 3 meses, definido como maior que 40g/dia para homens e maior que 20g/dia para mulheres (Becker et al., 1996).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Alcoolismo, porém, sem evidência de HA.
- Pacientes que internaram na mesma enfermaria, porém, não apresentavam alcoolismo definido como ingesta de álcool <20g/dia para mulheres e <40g/dia para homens.
- Informações insuficientes nos prontuários.

MATERIAIS

Foram utilizados prontuários médicos dos pacientes para revisão dos dados. Os seguintes dados coletados compreenderam: gênero, idade, cor, grau de comprometimento da função hepática (escore de Child-Pugh), escores prognósticos da HA como MELD (Modelo para doença hepática em Estágio Final), MELD - Na[MELD +1,59(135-Na)], Função Discriminante de Maddrey (FD), Glasgow para hepatite alcoólica e ABIC (*Age, Bilirrubin, INR and Creatinine*); quantificação do abuso de álcool, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva, hipertensão portal, hepatocarcinoma, infecção; e exames laboratoriais como hemograma, sódio, AST, alanina aminotransferase (ALT), GGT, fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas, coagulograma, proteína C reativa, albumina, alfa feto-proteína, sorologia para hepatites B e C, Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV), creatinina, abstinência, data do último acompanhamento clínico registrado no prontuário e desfecho em óbito.

PROCEDIMENTO

A coleta de dados foi realizada através de uma revisão de registros clínicos em prontuários médicos, incluídos em planilhas software SPSS- Statistics, versão 24(IBM-SPSS,NY,USA).

ANÁLISE DE DADOS

Realizada uma estatística descritiva, incluindo frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas; e médias, medianas, desvio padrão e variação para variáveis contínuas.

A distribuição normal ou não das variáveis contínuas foi verificada pela análise da assimetria, curtose e teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov.

A análise de fatores preditores de óbito foi feita por regressão de Cox. Fatores significantes na análise univariada foram inseridos no modelo multivariado. Análise de sobrevida feita pelo método de Kaplan-Meier e comparação entre grupos pelo teste log-rank de Mantel.

Nível descritivo $< 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística efetuada mediante o software PASW versão 24 (IBM - SPSS, NY, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - SP (CEP/FAMERP), sob o número CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) 51192115.2.0000.5415. O parecer consubstanciado do CEP encontra-se no Anexo 1.

Foi solicitado e autorizado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visto que se tratou de uma revisão de prontuários, sem intervenção sobre os pacientes. Todos os cuidados foram tomados para se manter o sigilo da identidade dos pacientes.

RESULTADOS

Durante o período de fevereiro de 2011 e junho de 2013 o Serviço de Gastro-Hepatologia realizou 1105 admissões hospitalares. Dentre estas, 104 pacientes preenchiam os critérios diagnóstico de HA, sendo 4 excluídos por apresentarem informações insuficientes nos prontuários. Ao total, 100 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 1).

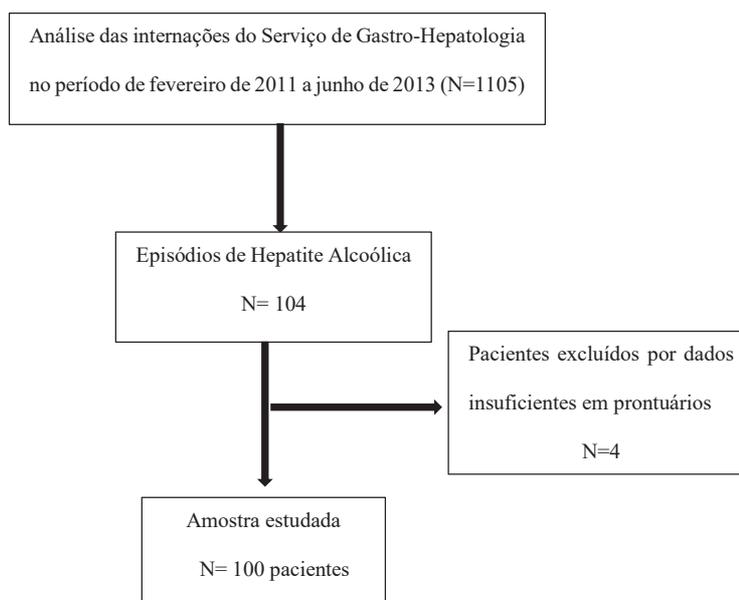


FIGURA 1

Fluxograma dos pacientes elegíveis para estudo
N= Número de pacientes

Com base no resultados, HA foi diagnosticada em 9,4% dos 1105 pacientes internados. Os participantes foram predominantemente do gênero masculino (93%), da cor branca (79%) e a idade mediana na admissão foi de 49 anos (32 - 75). A mediana da ingesta alcoólica foi 153g/dia (30 - 1760), um episódio de HA anterior à admissão foi descrito em 10 pacientes, e o tempo de etilismo foi de 26 anos (5 -60). As características clínico-demográficas encontram-se na Tabela 1.

Dentre os parâmetros laboratoriais, a razão entre AST e ALT foi 3,25. A GGT mediana foi 583,5 (22 - 3870). A bilirrubina total foi elevada na admissão 7,35 (0,6 - 38,6). Os exames laboratoriais estão descritos na Tabela 2.

TABELA 1

Características clínico-demográficas dos pacientes hospitalizados

VARIÁVEIS	N = 100
Gênero masculino, n (%)	93 (93%)
Idade, anos	49 (32 - 75)
Cor, n (%)	
Branca	79 (79%)
Negra	18 (18%)
Parda	3 (3%)
Ingestão alcoólica, g/dia	153 (30 - 1760)
Tempo de etilismo, anos	26 (5 - 60)
Tabagismo, n (%)	55 (55%)
Período de internação, dias	8 (1 - 42)
HbsAg, n (%)	0 (0%)
Anti-HCV, n (%)	11(11%)
HIV, n (%)	3 (74%)
Diabetes, n (%)	10 (10%)
Hipertensão arterial, n (%)	28 (28%)
Episódio prévio de HA, n (%)	10 (10%)
Hepatocarcinoma, n (%)	2 (2%)
Injúria renal, n (%)	40 (40%)
Pré-renal, n (%)	30 (75%)
Intrínseca, n (%)	5 (12,5%)
SHR, n (%)	5 (12,5%)

Nota. Variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem); Variáveis numéricas estão descritas em mediana (variação). HbsAg = Antígeno Austrália; Anti-HCV= Anticorpos contra o Vírus da Hepatite C; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida; HA = Hepatite Alcoólica; SHR = Síndrome Heparrenal.

TABELA 2**Dados laboratoriais de admissão dos pacientes (N=100)**

VARIÁVEIS	RESULTADO	VR
Hematócrito, %	31,4 ± 6,18	40 a 55
Hemoglobina, g/dL	10,68 ± 2,34	12 a 17
Leucócitos, cel/mm ³	8370 (2070 - 31930)	4000 a 11000
Plaquetas, mil/mm ³	142,50 (36 - 539)	150 a 450
Albumina, g/dL	2,82 ± 0,63	3,5 a 5,2
Bilirrubina Total, mg/dL	7,35 (0,6 - 38,6)	< 1
Bilirrubina Direta, mg/dL	5,85 (0,3 - 33,0)	< 0,2
Atividade de Protrombina, %	56,34 ± 19,97	70 a 100
AST, x LSN	3,41 (1,48 - 52,3)	≤ 1,0 x LSN
ALT, x LSN	1,04 (0,18 - 23,85)	≤ 1,0 x LSN
AST/ALT, x LSN	3,25	
GGT, U/L	583,5 (22 - 3870)	40 (M) 60 (H)
FA, U/L	174,5 (76 - 741)	105 (M) 130 (H)
Creatinina, mg/dL	0,9 (0,4 - 7,7)	0,7 a 1,2
Proteína C Reativa, mg/dL	3,69 (0,03 - 30,81)	0 a 0,5
Sódio, mmol/L	134,6 ± 5,93	136 a 145
Ferritina, ng/mL (N=68)	964,5 (0,7 - 8227)	150 (M) 400 (H)
Alfa - Feto Proteína, ng/ml (N=93)	3,9 (0,6 - 33761)	7,0
Colesterol Total, mg/dL (N=60)	130 (57 - 365)	200
Triglicerídeos, mg/dL (N=60)	109,5 (42 - 477)	150-200
TSH, mUI/L (N=58)	3,65 (0,24 - 65,33)	0,27 a 4,2
T4 Livre ng/dL (N=58)	1,23 (0,27 - 13,1)	1,6 (M) 1,7 (H)

Nota. Variáveis numéricas estão descritas em média ± DP ou mediana (variação). DP = desvio-padrão. AST = Aspartato aminotransferase; LSN: Limite superior da normalidade; ALT = Alanina aminotransferase; GGT = Gama glutamiltransferase; FA = Fosfatase alcalina; TSH = Hormônio estimulante da tireóide; T4L=Tiroxina VR = Valor de Referência. N= Número de pacientes.

A cirrose hepática esteve presente em 86 (86%) dos pacientes. A maioria (70%) apresentou Child-Pugh C, como visto na Tabela 3.

TABELA 3

Características de Base da Cirrose Hepática (N=86)

CIRROSE HEPÁTICA	86/100 (86%)
Child-Pugh	
A / B / C	6 (7%) / 20 (23%) / 60 (70%)
Álcool	79 (91,8%)
Álcool + HCV	5 (5,9%)
Álcool + HCV + HIV	2 (2,3%)
Varizes de esôfago	61 (71%)
Fino/ Médio/ Grosso	24 (39,3%)/ 24 (39,3%)/ 13 (21,4%)
Ausentes	25 (29%)
HDA na admissão	13 (15,1%)
Varicosa	5 (38,4%)
Não Varicosa	8 (61,6%)

Nota. HCV = Vírus da hepatite C; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida; HDA = Hemorragia Digestiva Alta.

Dos 75 pacientes que apresentaram descompensação da cirrose hepática na admissão, a ascite foi a mais comum 27 (36%), seguida da encefalopatia hepática 15 (20%) e hemorragia digestiva alta 13 (17%) como mostra a Figura 2. Esta última ocorreu somente em pacientes com cirrose hepática e as causas mais comuns foram a lesão aguda da mucosa gastroduodenal, úlcera péptica e gastrite erosiva. Em relação à etiologia hipertensiva ou varicosa, três dos cinco pacientes apresentaram sangramento por gastropatia hipertensiva.

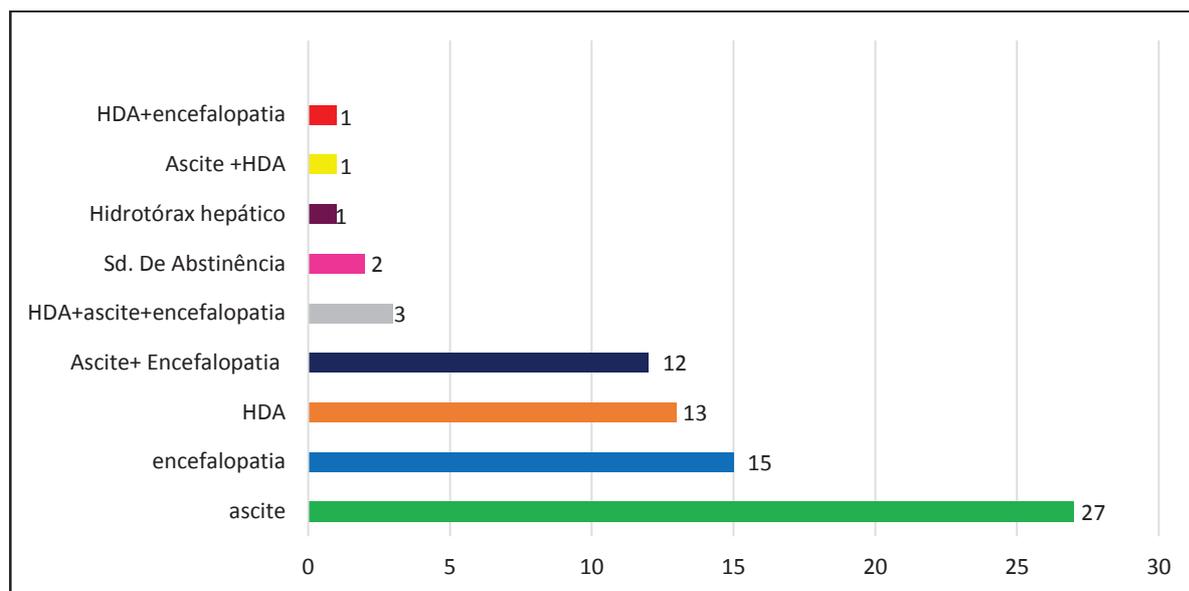


FIGURA 2

Complicações da cirrose hepática na admissão
HDA: Hemorragia Digestiva Alta.

Dos escores prognósticos aplicados na HA obteve-se os seguintes resultados: MELD 20 (6 - 40), MELD - Na 24 (6 - 40), FD 40 (\pm 27,3), Glasgow 8 (5 - 12) e ABIC 7,29 (4,40 - 10,53) (Tabela 4).

TABELA 4

Escores prognósticos da hepatite alcoólica

MELD	20 (6 - 40)
MELD-Na	24 (6 - 40)
FD	40 (\pm 27,3)
GLASGOW	8 (5 - 12)
ABIC	7,29 (4,40 - 10,53)

Nota. MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; MELD-Na = MELD + 1,59(135 - Na); FD: Função Discriminante de Maddrey; ABIC = *Age, Serum, Bilirrubin, INR and Creatinine*.

A taxa de óbito geral dos 100 pacientes foi 64 (64%), sendo 31(48,3%) durante a internação, em 3 meses 7 (11%), em 3 - 6 meses 3 (4,7%), em 6 - 12 meses 6 (9,4%) e 12 - 70 meses 17 (26,5%) (Figura 3). As causas dos óbitos durante o período de internação estão representadas na Figura 4.

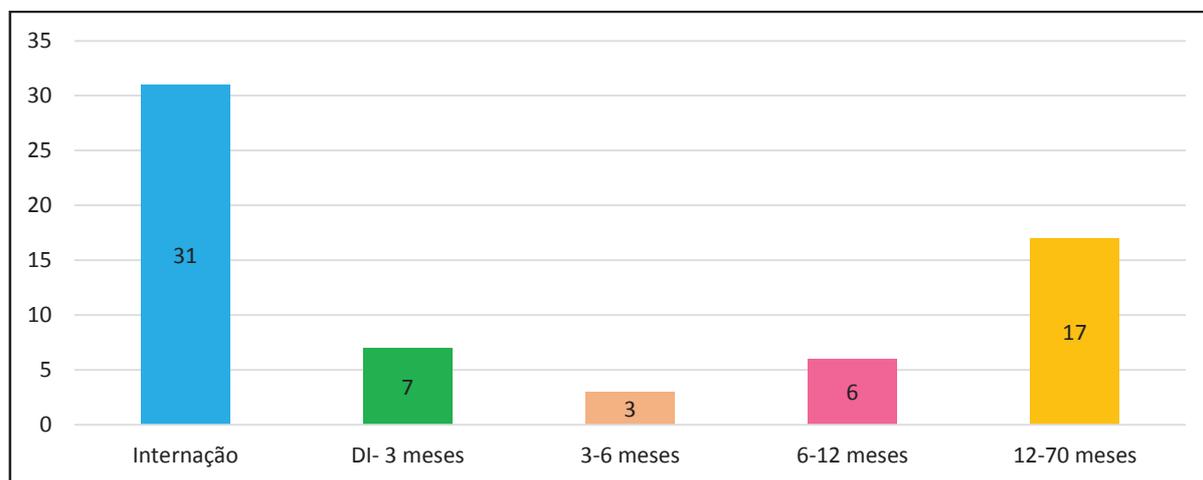


FIGURA 3

Número de óbitos dos pacientes por período (meses). DI=Data da internação.

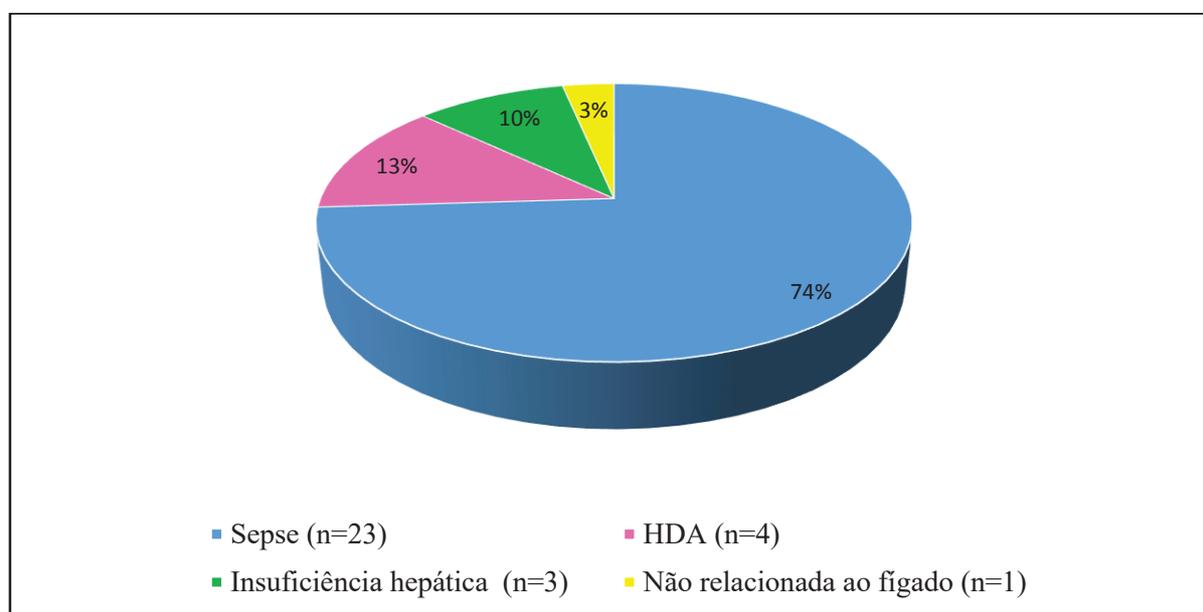


FIGURA 4

Causas dos óbitos na internação. HDA: Hemorragia digestiva alta.

Infecções ocorreram em 53 (53%) dos 100 pacientes, sendo pneumonia a mais prevalente 13 (24,5%), seguida da infecção urinária 12 (22,7%) e a de corrente sanguínea 7 (13,3%) como mostra a Tabela 5.

TABELA 5

Prevalência de infecções na admissão hospitalar

Nenhuma	47/100 (47%)
Infecções	53/100 (53%)
Pneumonia	13 (24,5%)
ITU	12 (22,7%)
Infecção de corrente sanguínea	7 (13,3%)
Bacteriascrite	5 (9,5%)
PBE	3 (5,7%)
Celulite	3 (5,7%)
ITU + PBE	2 (3,8%)
Pneumonia + ITU	2 (3,8%)
Outros	2 (3,8%)
PBS	1 (1,8%)
Foco indeterminado	1 (1,8%)
Pneumonia + PBE	1 (1,8%)
Abscesso dentário	1 (1,8%)

Nota. ITU = Infecção do Trato Urinário; PBE = Peritonite Bacteriana Espontânea; PBS = Peritonite Bacteriana Secundária.

Em relação à abstinência, dos pacientes que receberam alta, os dados estavam disponíveis nos 55 prontuários de pacientes da amostra estudada. Destes, houve abstinência do álcool em 15/55 (27,3%) pacientes. O suporte de apoio para a cessação do álcool foi descrito como “por conta própria” em 12 (80%), seguido do grupo da psicologia 2 (13,3%) e ajuda familiar 1 (6,7%) durante as consultas ambulatoriais. O etilismo ativo se manteve em 40 (72,7%) dos 55 sujeitos (Figura 5).

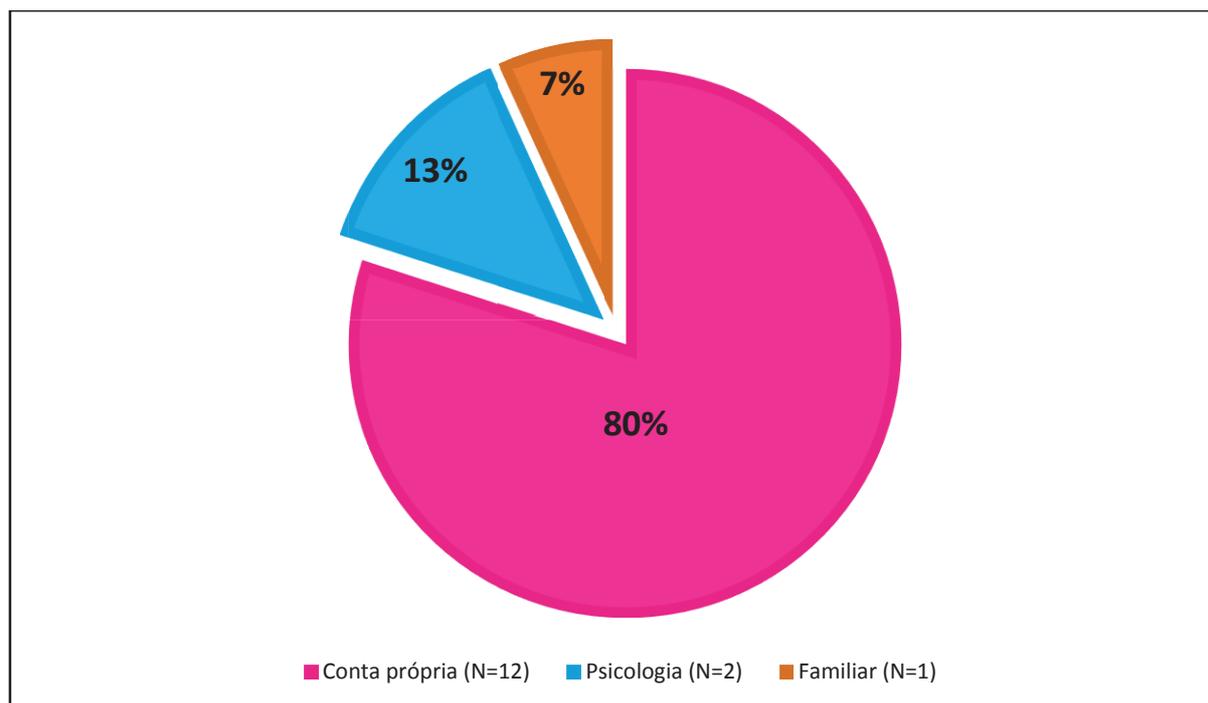


FIGURA 5

Suporte de aderência da abstinência alcoólica.

Em relação ao tratamento farmacológico da HA grave, definida por $FD > 32$, segundo sua primeira definição por Maddrey, Boitnott, Bedine, Weber, Mezey & White (1978) e mantida em tempos atuais (Singal, Bataller, Ahn, Kamath & Shah, 2018), 49 pacientes foram avaliados, sendo 6 (12,2%) tratados com corticoide e 43 (87,8%) com pentoxifilina.

Em uma análise univariada, a abstinência alcoólica ($P < 0,001$), FD ($P < 0,001$), IRA ($P < 0,001$), $MELD$ ($P < 0,001$), $MELD - Na$ ($P < 0,001$), Glasgow ($P < 0,001$), $ABIC$ ($P = 0,001$) e infecção ($P = 0,004$) foram variáveis associadas com sobrevida (Tabela 6). Na análise multivariada, somente a abstinência alcoólica ($P = 0,006$), $FD < 32$ ($P = 0,001$) e ausência de IRA ($P = 0,001$) permaneceram preditores independentes de sobrevida (Tabela 7).

TABELA 6

Fatores preditores de mortalidade em análise univariada por regressão de Cox

VARIÁVEIS	RR (IC 95%)	VALOR P
IDADE	1,012 (0,989-1,036)	0,302
TEMPO DE ETILISMO	1,003 (0,977-1,029)	0,827
ABSTINÊNCIA	0,143 (0,045-0,456)	<0,001
FD	1,020 (1,012-1,029)	<0,001
IRA	4,312 (2,554-7,280)	<0,001
MELD	1,077 (1,041-1,114)	<0,001
MELD-Na	1,083 (1,045-1,122)	<0,001
GLASGOW	1,378 (1,181-1,607)	<0,001
ABIC	1,370 (1,138-1,650)	0,001
INFECÇÃO	2,120 (1,278-3,516)	0,004

Nota. RR= Risco Relativo; IC= Intervalo de Confiança; FD=Função Discriminante de Maddrey; IRA: Injúria Renal Aguda; MELD = *Model for End - Stage Liver Disease*; MELD-Na = MELD +1,59(135 - Na); ABIC = *Age, Serum, Bilirubin, INR and Creatinine*; INR = *International Normalized Ratio*.

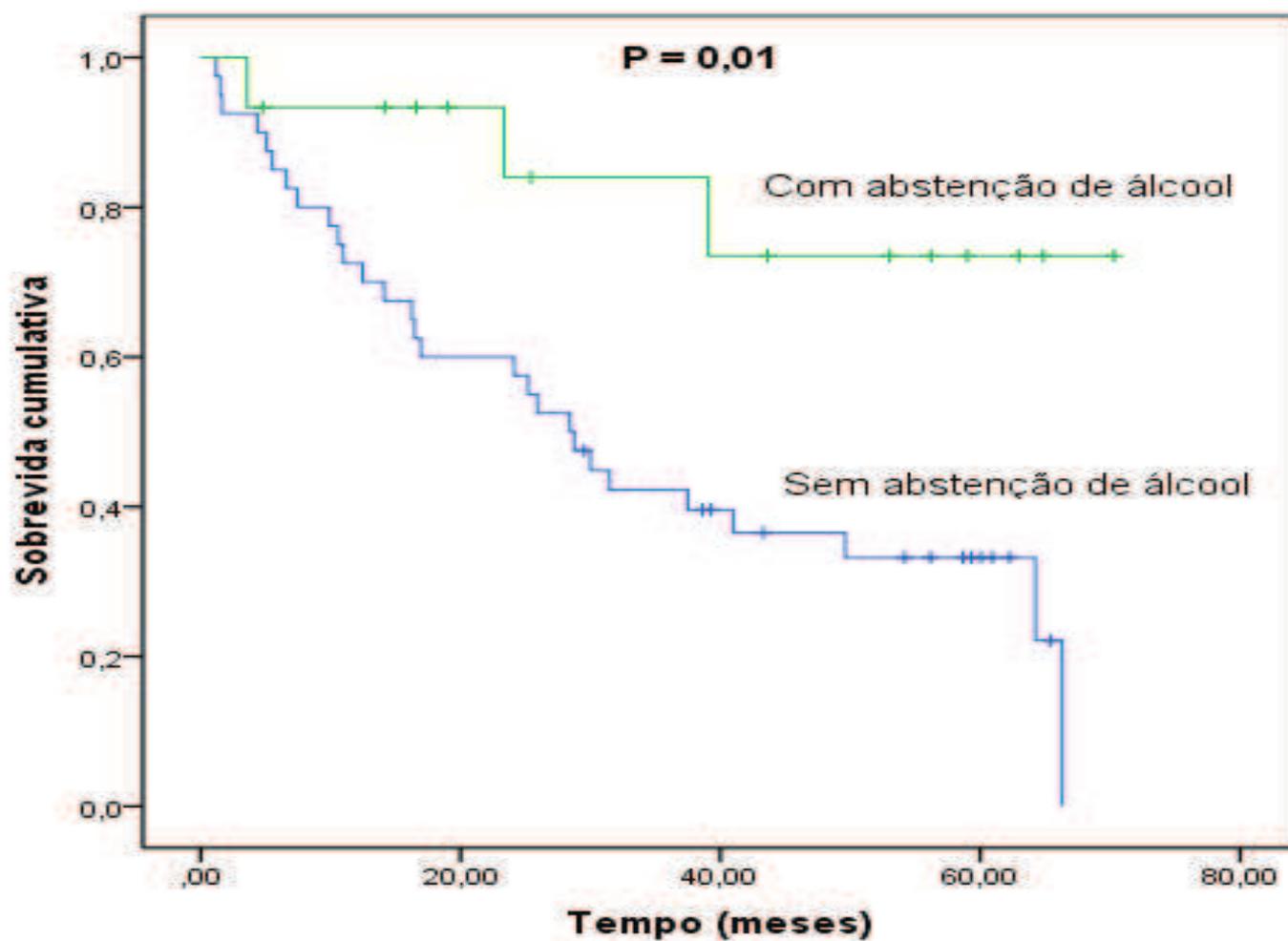
TABELA 7

Fatores preditores de mortalidade em análise multivariada por regressão de Cox

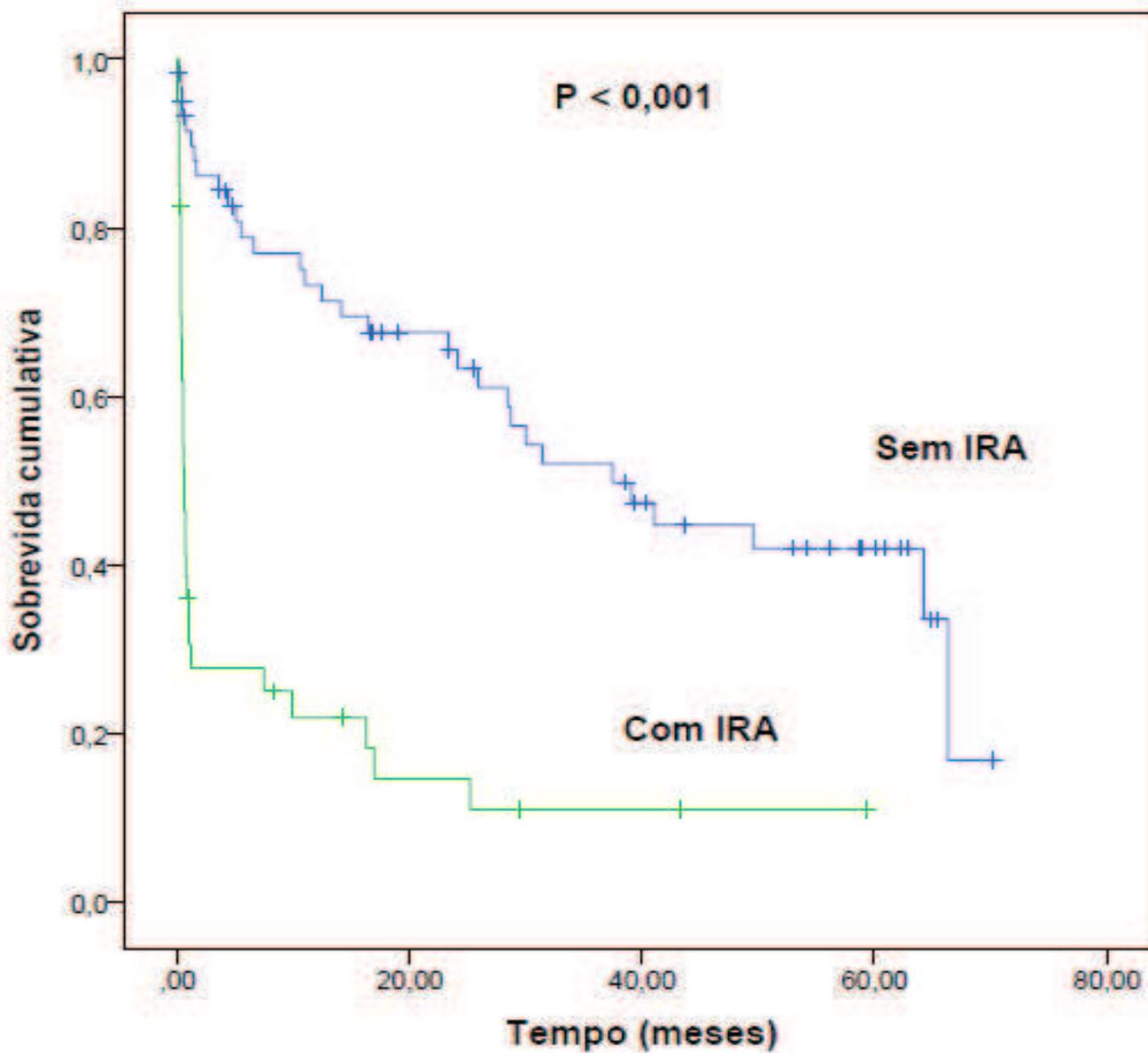
VARIÁVEIS	RR (IC 95%)	VALOR P
ABSTINÊNCIA	0,190 (0,058-0,622)	0,006
FD	1,015 (1,006-1,024)	0,001
IRA	2,626 (1,495-4,613)	0,001

Nota. RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança; FD = Função Discriminante de Maddrey; IRA= Injúria Renal Aguda.

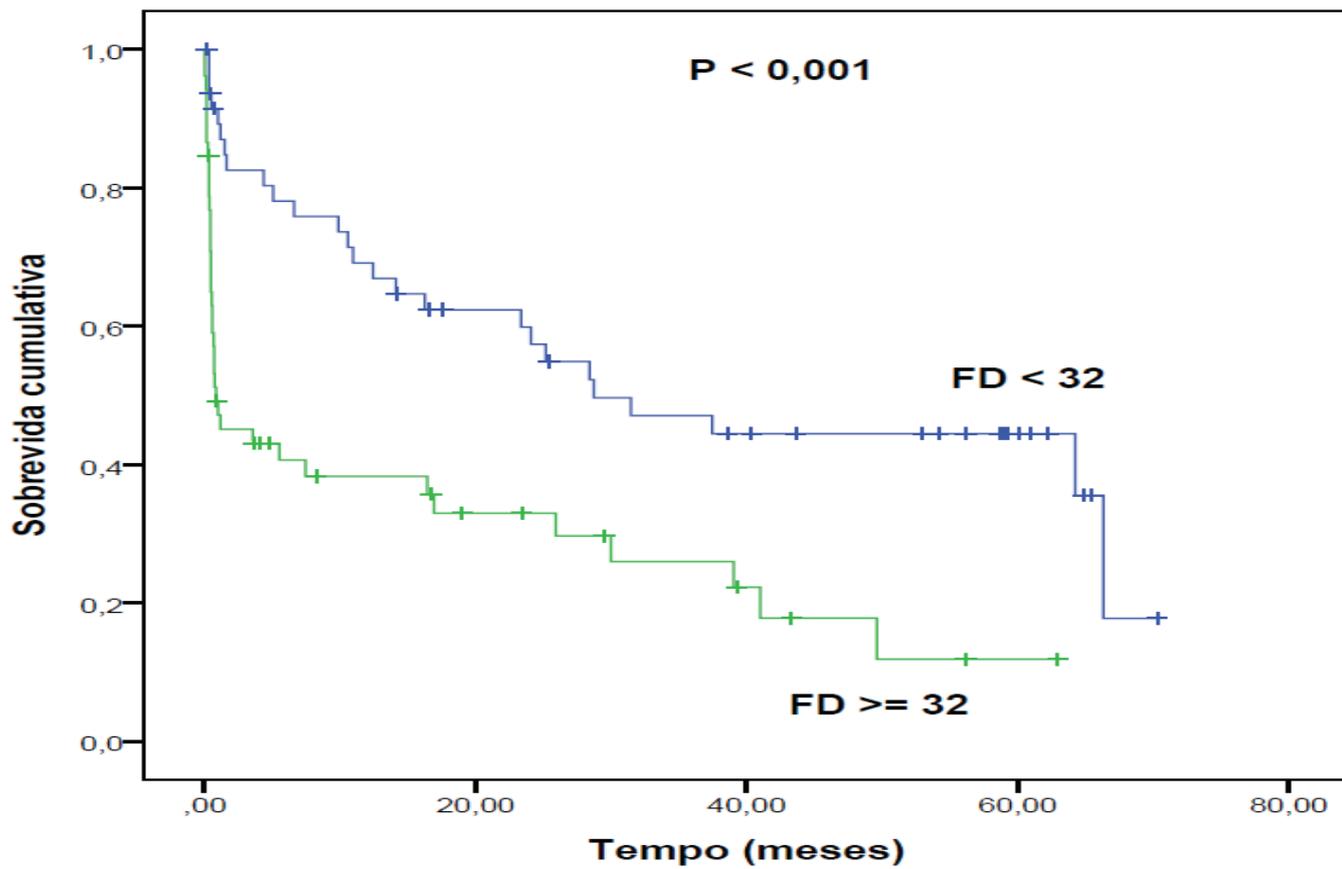
As curvas de sobrevida pelo método Kaplan-Meier estão representadas nas Figuras 6, 7 e 8. A comparação entre os grupos, feita pelo teste log-rank de Mantel, demonstrou diferença significativa, como demonstrado nas curvas de Kaplan-Meier.

**FIGURA 6**

Sobrevida cumulativa dos pacientes de acordo com a abstinência do álcool (Mediana foi 28 meses 11,921 – 44,079, IC 95%).

**FIGURA 7**

Sobrevida de pacientes com HA de acordo com a presença ou ausência de IRA
HA= Hepatite alcoólica; IRA=Injúria renal aguda

**FIGURA 8**

Sobrevida de pacientes com HA de acordo com o escore de FD
HA=Hepatite alcoólica; FD= Função discriminante de Maddrey

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou o impacto positivo da abstinência do álcool na sobrevivência de pacientes que foram internados com HA. Além disso, a sobrevivência foi maior também nos pacientes com ausência de complicações comumente vistas nesta situação, como a injúria renal aguda e altos valores do escore prognóstico de HA. Dentre as ferramentas para aderência à abstinência, prevaleceram a decisão própria do paciente e o suporte psicológico.

O alcoolismo tem sido uma das maiores preocupações da saúde pública, cuja dependência é acompanhada de distúrbios mentais, da saúde física, do comportamento social e econômico. A doença hepática alcoólica é uma doença complexa, correlacionada com altas taxas de mortalidade em todos os países. A literatura não estabelece um consenso sobre um limiar seguro para um consumo de álcool, e em doenças como a cirrose hepática não há razão para acreditar que existe um limiar de segurança, podendo ser difícil detectar um consumo abaixo de 10-12g/dia (Liver, 2012). A mediana da ingestão de álcool na presente amostra foi alta (153g/dia), se comparada a outro estudo, como o de Altamirano et al. (2017), o qual considerou uma média alta de ingestão de 60 g/dia.

Em um estudo de acompanhamento por até 13 anos, os fatores que influenciaram a abstinência no alcoolismo foram relatados pelos pacientes. Sessenta por cento dos sujeitos selecionaram mais de 30 fatores como necessários para manterem-se abstinências, sendo os elementos mais importantes o tempo médio de abstinência de 9 anos, apoio familiar e a participação nos Alcoólicos Anônimos (Alvares, 2013).

A maioria das diretrizes atualmente defendem a abordagem psicossocial como a base de tratamento na doença alcoólica (Addolorato, Mirejello, Barrio & Gual, 2016b).

No presente estudo, a taxa de sobriedade mostrou-se baixa, ressaltando a dificuldade dos sujeitos em abandonar a dependência. Rotineiramente, é feita uma abordagem psicológica

durante a internação; após a alta hospitalar, os pacientes são encaminhados para acompanhamento ambulatorial, através do Grupo de Etilismo, trabalho educativo com aconselhamento para os problemas ligados ao alcoolismo e fígado, de responsabilidade do Serviço de Psicologia. Seria interessante a inclusão de programas de reabilitação com uma equipe multidisciplinar (médicos, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas), para promover a saúde e prevenir as recaídas do alcoolismo.

Muitos agentes farmacológicos têm sido utilizados no tratamento da doença hepática alcoólica, incluindo disulfiram, acamprosate, naltrexone, topiramate, sertraline, e baclofen, porém, somente este último apresentou um perfil seguro, mesmo nas doenças avançadas (Singal, Bataller, Ahn, Kamath, & Shah, 2018). Esse arsenal terapêutico não é realizado de rotina no Serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital de Base, sendo um tema complexo, dada a gravidade da doença hepática dos pacientes referenciados a este hospital.

Outro fator que impactou o prognóstico dos pacientes no presente estudo foi a gravidade da doença hepática crônica. A maioria dos pacientes tinha cirrose hepática descompensada. A injúria renal aguda é uma complicação frequente e precoce nestes pacientes (Altamirano et al., 2012). Em concordância com a literatura, os pacientes que desenvolveram IRA tiveram maior mortalidade.

Outra complicação frequente nos pacientes foi a infecção, que ocorreu em aproximadamente metade da amostra, especialmente de origem bacteriana, corroborando o estudo de Karakike, Moreno & Gustot (2017), que detectou infecção em 30% a 80% dos casos. No presente estudo, a maior causa de óbito foi a sepse, o que sugere a necessidade de identificar precocemente a infecção nestes pacientes; inclusive este já é um fator associado a maior mortalidade e morbidade (Chan & Levitsky, 2016).

Finalmente, o terceiro fator prognóstico demonstrado no presente estudo, foi o escore de gravidade de HA, conhecido como Função discriminante de Maddrey. Um dos temas

debatidos é qual o melhor ponto de corte deste escore para prever mortalidade nos pacientes com HA, embora o valor clássico de 32 tenha se consagrado na literatura, após o estudo original, publicado por Maddrey et al. (1978). Entretanto, valores menores que este ponto de corte tem sido relatados na literatura como tendo maior sensibilidade (Rahimi & Pan, 2015), fato também constatado por um estudo anterior realizado pelo Serviço de Gastro-Hepatologia, o qual verificou que o valor de 27 identificou uma parcela importante dos pacientes que foram a óbito (Folhadela, et al., 2016).

Quanto ao tratamento específico para HA agentes farmacológicos em ensaios clínicos estão investigando uma combinação com corticoide, como N- acetilcisteína, metadoxina, fator estimulador de colônia de granulócitos, micofenolato mofetil (Lieber, Rice, Lucey, & Bataller, 2018). Até o momento, os corticoides permanecem o tratamento farmacológico de primeira linha na HA grave, embora não melhorem a mortalidade em longo prazo (Prado, Caballeria, Vargas, Bataller, & Altamirano, 2016). A pentoxifilina, outra medicação bastante estudada, vem tendo sua eficácia questionada e foi, recentemente, não mais recomendada (Park et al., 2014; Thursz et al., 2015).

O transplante de fígado precoce (realizado nos 3 primeiros meses), como uma opção terapêutica após um episódio de HA grave que não responde ao corticoide, permanece controverso. A maioria dos centros transplantadores requer um período de abstinência de 6 meses, basicamente por duas razões: a tentativa de recuperação da função hepática e a diminuição do risco da recidiva do álcool após o transplante (DiMartini et al., 2006).

Entretanto, as diretrizes mais atuais questionam esse período de 6 meses, sendo este arbitrário e sem evidências científicas (Addolorato et al., 2016a). Nos últimos anos, o transplante de fígado mostrou melhora na sobrevida desses pacientes (Im et al., 2016; Mathurin, 2015). Na coorte presente, nenhum paciente foi submetido ao transplante de fígado. Durante o episódio de HA, a legislação brasileira não permite que o mesmo seja realizado,

exigindo a regra dos 6 meses, como a maioria de outros países; por outro lado, mesmo após a alta hospitalar, no acompanhamento ambulatorial dos pacientes, o transplante não foi realizado e as possíveis razões seriam a melhora da função hepática ou, infelizmente, a perda de seguimento.

Quanto às limitações do presente estudo, pode-se citar o caráter retrospectivo, no qual a coleta de dados nem sempre obtém informações completas das características, e a perda de acompanhamento clínico dos pacientes, que foi minimizada pela ação da Assistência Social do hospital, que tentou contato telefônico com muitos deles para que retornassem em consulta ambulatorial com a equipe.

Portanto, otimizar o acompanhamento desses pacientes após a alta hospitalar, mudar seu comportamento em relação ao alcoolismo, melhorar a adesão ao tratamento clínico e psicossocial da doença hepática são desafios a serem enfrentados.

CONCLUSÕES

A taxa de abstinência alcoólica após a alta hospitalar foi baixa (27,3%), sendo a decisão própria do paciente, suporte psicológico e apoio familiar as principais ferramentas associadas à sua aderência. A sobrevivência em longo prazo teve como fatores preditores a abstinência de álcool, $FD < 32$ e a ausência de IRA.

REFERÊNCIAS

- Addolorato, G., Bataller, R., Burra, P., DiMartini, A., Graziadei, I., Lucey, R. M., Mathurin, P., O'Grady, J., Pageaux, G., & Berenguer, M. (2016a). Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation*, 100, 981-987.
- Addolorato, G., Mirijello, A., Barrio, P., & Gual, A. (2016b). Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 65,618-630
- Altamirano, J., Fagundes, C., Dominguez, M., Garcia, E., Michelena, J., Cardenas, A., Guevara, M., Pereira, G., Torres-Vigil, K., Arroyo, V., Caballeria, J., Gines, P., & Bataller, R. (2012). Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(1), 65-71.e63. doi:10.1016/j.cgh.2011.09.011
- Altamirano, J., Lopez-Pelayo, H., Michelena, J., Jones, P. D., Ortega, L., Gines, P., Callaberia, J., Gual, A., Bataller, R., & Lligona, A. (2017). Alcohol abstinence in patients surviving an episode of alcoholic hepatitis: prediction and impact on long-term survival. *Hepatology*. doi:10.1002/hep.29338
- Alvares, A. A. (2013). Fatores que favorecem a abstinência no alcoolismo. *Cadernos brasileiros de saúde mental*,5(12), 60-80
- Artru, F., Louvet, A., & Mathurin, P. (2017). Liver transplantation for patients with alcoholic hepatitis. *Liver International*, 37(3), 337-339. doi:10.1111/liv.13248
- Basra, S., & Anand, B. S. (2011). Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World Journal of Hepatology*, 3(5), 108-113.doi:10.4254/wjh.v3.i5.108
- Becker, U., Deis, A., Sorensen, T. I., Gronbaek, M., Borch-Johnsen, K., Muller, C. F., Schnohr, P., & Jensen, G. (1996). Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 23, 1025-1029.

- Bittencourt, P. L., Terra, C., Parise, E. R., Farias, A. Q., Arroyo, V., Fernandez, J., & Zyngier, I. (2015). Intensive care management of patients with liver disease: proceedings of a single-topic conference sponsored by the Brazilian Society of Hepatology. *Arquivos de Gastroenterologia*, 52(1), 55-72. doi: 10.1590/S0004-28032015000500004
- Casanova, J., & Bataller, R. (2014). Alcoholic hepatitis: prognosis and treatment. *Gastroenterología y Hepatología* 37(4), 262-268. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.02.001
- Chacko, K. R., & Reinus, J. (2016). Spectrum of alcoholic liver disease. *Clinical Liver Disease*, 20(3), 419-427. doi:10.1016/j.cld.2016.02.002
- Chan, C., & Levitsky, J. (2016). Infection and alcoholic liver disease. *Clinical Liver Disease*, (20), 595-606
- Dimartini, A., Day, N., Dew, A. M., Javed, L., Fitzgerald, G. M., Jain, A., Fung, J. J., & Fontes, P. (2006). Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplantation*, 12, 813-820
- Dugum, M. F., & McCullough, A. J. (2016). Acute alcoholic hepatitis, the clinical aspects. *Clinical Liver Disease*, 20, 499-508. doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.008
- Dunne, P. D. J., & Forrest, E. H. (2017). Review article: recent insights into clinical decision making in severe alcoholic hepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 46(3), 274-281. doi:10.1111/apt.14144
- Im, G. Y., Kim-Schluger, L., Shenoy, A., Schubert, E., Goel, A., Friedman, S. L., Florman, S., Schiano, T. D. (2016). Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States--A single-center experience. *American Journal of Transplantation*, 16(3), 841-849 doi:10.1111/ajt.13586
- Folhadela, S. R. M., Pereira, F. T. M., Gomes, C. H., Silva, C. E., Rocha, F. M., & Fucuta, S. P. (2016). Prospective study on predictors of death in patients with alcoholic hepatitis. *Annals of Public Health and Research*, 3(4), 150-156

- Friedmann, P. D. (2013). Clinical practice. Alcohol use in adults. *New England Journal of Medicine*, 368(4), 365-373. doi: 10.1056/NEJMcp1204714
- Karakike, E., Moreno, C., & Gustot, T. (2017). Infections in severe alcoholic hepatitis. *Annals of Gastroenterology*, 30(2), 152-160. doi.org/10.20524/aog.2016.0101
- Leggio, L., & Lee, R. M., (2017). Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *The American Journal of Medicine*, 130 (2), 124-134
- Lieber, S. R., Rice, J. P., Lucey, M. R., & Bataller, R. (2018). Controversies in Clinical Trials for Alcoholic Hepatitis. *Journal of Hepatology*, (68) 586-592 doi:10.1016/j.jhep.2017.09.013
- Liver, E. A. f. t. S. o. (2012). EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 57(2), 399-420. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.004
- Lucey, R. M., Mathurin, P., Morgan, R.T. (2009). Alcoholic hepatitis. *The New England Journal of Medicine* (26) 2758-2769
- Maddrey, W. C., Boitnott, J. K., Bedine, M. S., Weber, F. L., Mezey, E., White, R. I. Jr. (1978). Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* (75)193-199
- Mathurin, P. (2015). Therapeutic management of alcoholic hepatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 39(1), 41-45. doi:10.1016/j.clinre.2015.05.015
- Mathurin, P., & Bataller, R. (2015). Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 62, 38-46. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.006
- Matos, L., Batista, P., Monteiro, N., Henriques, P., & Carvalho, A. (2013). Hepatite alcoólica aguda- artigo de revisão. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 20(4), 153-161. doi.org/10.1016/j.jpg.2013.03.001
- Miller, W. R., Walters, S. T., & Bennett, M. E. (2001). How effective is alcoholism treatment in the United States? *Journal of Studies on Alcohol*, 62(2), 211-220

- Mincis, M. (2010). Hepatite alcoólica. In Mattos, A. A., & Dantas-Corrêa, E. B., (Eds.). *Tratado de Hepatologia* (pp. 357-369). Rio de Janeiro: Rubio
- Organização Mundial de Saúde, (2014). WHO global status report on alcohol and health, 1-100. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*
- O'Shea, R. S., Dasarathy, S., McCullough, A. J., Diseases, P. G. C. o. t. A. A. f. t. S. o. L., & Gastroenterology, P. P. C. o. t. A. C. o. (2010). Alcoholic liver disease. *Hepatology*, *51*(1), 307-328. doi:10.1002/hep.23258
- Osna, N. A., Donohue, T. M., & Kharbanda, K. K. (2017). Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Research*, *38*(2), 147-161
- Park, S. H., Kim, D. J., Kim, Y. S., Yim, H. J., Tak, W. Y., Lee, H. J., & Group, K. A. f. t. S. o. t. L. K.-A. R. P. S. (2014). Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *Journal of Hepatol*, *61*(4), 792-798. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.014
- Phillips, P. K., & Lucey, M. R. (2016). Acute Alcoholic Hepatitis: therapy. *Clinical Liver Disease*, *20*(3), 509-519. doi:10.1016/j.cld.2016.02.015
- Potts, J. R., Goubet, S., Heneghan, M. A., & Verma, S. (2013a). Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *38*(6), 584-595. doi:10.1111/apt.12427
- Potts, J. R., Howard, M. R., & Verma, S. (2013b). Recurrent severe alcoholic hepatitis: clinical characteristics and outcomes. *European Journal Gastroenterology & Hepatology*, *25*(6), 659-664. doi:10.1097/MEG.0b013e32835d83d9
- Prado, V., Caballeria, J., Vargas, V., Bataller, R., & Altamirano, J. (2016). Alcoholic hepatitis: how far are we and where are we going? *Annals of Hepatology*, *15*(4), 463-473
- Rahimi, E., & Pan, J. J. (2015). Prognostic models for alcoholic hepatitis. *Biomarker Research*, (3) 20. doi:10.1186/s40364-015-0046-z

- Saberi, B., Dadabhai, A. S., Jang, Y. Y., Gurakar, A., & Mezey, E. (2016). Current management of alcoholic hepatitis and future therapies. *Journal of Clinical and Translation Hepatology*, 4(2), 113-122. doi:10.14218/JCTH.2016.00006
- Singal, A. K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P. S., & Shah, V. H. (2018). ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 113(2), 175-194. doi:10.1038/ajg.2017.469
- Singal, A. K., Kamath, P. S., Gores, G. J., & Shah, V. H. (2014). Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(4), 555–564. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.013
- Soares, J. R., Donato, M., Farias, S. N. P., Mauro, M. Y. C., Araújo, E. F. S., & Ghelman, L. G. (2014). Grupo focal como estratégia para a prevenção da recaída no alcoolismo. *Revista de Enfermagem do Rio de Janeiro*, 2(4), 494-499
- Stickel, F., Datz, C., Hampe, J., & Bataller, R. (2017). Erratum: pathophysiology and management of alcoholic liver disease: update 2016. *Gut and Liver*, 11(3), 447. doi:10.5009/gnl11031
- Szabo, G. (2017). Clinical trial design for alcoholic hepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 37(4), 332-342. doi:10.1055/s-0037-1608788
- Thursz, M. R., Richardson, P., Allison, M., Austin, A., Bowers, M., Day, C. P., & Trial, S. (2015). Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1619-1628. doi:10.1056/NEJMoa1412278
- Torok, N. J. (2015). Update on alcoholic hepatitis. *Biomoleculares*, 5(4), 2978-2986. doi:10.3390/biom5042978
- Warwar, M. I., & Boin, I. F. S. F. (2012). Expectativa da recidiva do álcool em pacientes portadores de cirrose hepática. *Jornal Brasileiro de Transplantes*, 15(3), 1656-1660

ANEXO 1

Parecer consubstanciado do CEP


Comitê de Ética em
Pesquisa em Seres Humanos
CEP/FAMERP

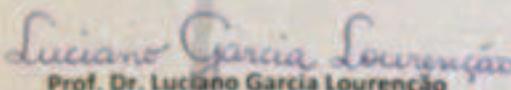
Parecer nº 1.375.132

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE 51192115.2.0000.5415 sob a responsabilidade de **Márcia Fumie da Rocha** com o título "Mortalidade em Curto, Médio e Longo Prazo em Pacientes com Hepatite Alcoólica e sua Relação com a Abstenção Alcoólica" está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi **aprovado por esse CEP.**

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos e também da notificação da data de inclusão do primeiro participante de pesquisa, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 18 de Dezembro de 2015.


Prof. Dr. Luciano Garcia Lourenção
Coordenador do CEP/FAMERP

Fone: (13) 3091-0813
e-mail: cep@famerp.br
R. Brigadeiro Faria Lima 3440 - Vila São Pedro
1300-000 - São José do Rio Preto-SP
www.famerp.br