

ARTIGO DE REVISÃO

Hepatite alcoólica aguda - Artigo de revisão

Luís Matos^{a,b,*}, Paulo Batista^b, Nuno Monteiro^b, Pedro Henriques^b e Armando Carvalho^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Medicina Interna I, Centro Hospitalar Tondela-Viseu E.P.E., Viseu, Portugal

Recebido a 28 de fevereiro de 2012; aceite a 19 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 2 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Hepatite alcoólica aguda;
Doença hepática alcoólica;
Biopsia hepática

KEYWORDS

Acute alcoholic hepatitis;
Alcoholic liver disease;
Liver biopsy

Resumo A hepatite alcoólica aguda é uma condição de difícil diagnóstico, em relação com o seu pleomorfismo clínico, associado, por vezes, apenas a discretas alterações analíticas, muitas vezes presentes em doentes com história de consumo abusivo de bebidas alcoólicas. Os autores pretendem fazer uma revisão teórica dos conceitos mais atuais no que diz respeito a diagnóstico e terapêutica desta entidade potencialmente fatal.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastreterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Acute alcoholic hepatitis - Literature review

Abstract Acute alcoholic hepatitis is an often misdiagnosed condition, which relates to its multiple clinical manifestations, in association with mild analytical changes, often present in patients with significant history of alcoholic consumption. The authors intend to review the current knowledge about the diagnosis and treatment of this potentially fatal disease.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Gastreterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O espectro da doença hepática alcoólica (DHA) é bastante variável, mesmo dentro do seu *continuum* evolutivo que engloba a esteatose, a esteato-hepatite e a cirrose hepática.

A esteato-hepatite alcoólica é um paradigma desse facto, pois cursa, desde formas ligeiras e apenas diagnosti-

cáveis histologicamente, até um quadro clínico grave, com prognóstico sombrio por falência hepática aguda, que se designa por hepatite alcoólica aguda (HAA)¹.

A sua patogenia envolve a agressão hepática efetuada pelo álcool, através da sua metabolização em acetaldeído, formação de radicais livres de oxigénio, peroxidação lipídica e formação de adutos com proteínas e ácido desoxiribonucleico, associada a alteração da permeabilidade intestinal com passagem de endotoxinas para a circulação portal. Estes processos condicionam uma ativação das células de Kupfer e libertação de citocinas (TNF- α , IL-1, prostaglandinas, leucotrienos), aumento de expressão de moléculas de adesão e quimiocinas, levando ao recrutamento de leucócitos

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: costamatos.luis@gmail.com (L. Matos).

polimorfonucleares, com o desencadear de uma resposta imune local, cuja intensidade e autopropagação caracteriza a HAA¹.

A apresentação clínica desta entidade é muito variável. Talvez devido a esta variabilidade, a HAA tende a ser subvalorizada e subdiagnosticada pelos clínicos, apesar de estar associada a uma mortalidade significativa².

Apesar de vários relatos prévios de icterícia após episódios de consumo excessivo de álcool, o termo «HAA» só foi usado pela primeira vez por Beckett em 1961³.

Mais recentemente, o termo «aguda» passou a ser desencorajado, pois, na maior parte dos casos, representa uma exacerbação da doença crônica subjacente – a DHA⁴.

A incidência exata da HAA é desconhecida; numa coorte de 1604 doentes alcoólicos submetidos a biopsia hepática, era de 20%⁵. Na Dinamarca, estimou-se recentemente uma incidência anual de 46 casos/1 000 000 de habitantes homens e de 34/1 000 000 de habitantes mulheres, valores que tem apresentado uma tendência crescente⁶.

Diagnóstico

O quadro clínico típico da HAA caracteriza-se por icterícia de início súbito, febre, taquicardia, anorexia, náuseas, vômitos, ascite e hepatomegalia dolorosa, em indivíduos de ambos os sexos, com predomínio do sexo masculino, entre os 40 e os 60 anos, com história de abuso crônico de álcool (com uma média de ingestão superior a 100 g/d), com ou sem doença hepática já estabelecida. Geralmente, é precedida por episódios de consumo copioso de álcool (independentemente do tipo de bebida), frequentemente relacionados com situações de *stress* pessoal ou familiar, e podendo ocorrer mesmo após várias semanas de abstinência⁷⁻¹⁰.

Nas suas formas mais ligeiras, pode ainda cursar apenas com anorexia, náuseas e febre, sem sinais ou sintomas específicos de patologia hepática, mas, nas formas mais graves, rapidamente se instala um quadro de insuficiência hepática aguda, com encefalopatia, coagulopatia, hipertensão portal com hemorragia e falência multiorgânica, com uma mortalidade que chega aos 50-60%^{8,11,12}.

Os achados típicos de doença hepática ao exame físico geralmente são pouco sensíveis para detectar HAA. Pode ser auscultado um sopro na área hepática, tendo sido descrito entre 2 e mais de 50%, conforme as séries^{13,14}. A ocorrência de encefalopatia, circulação colateral no abdómen anterior, edemas, ascite, telangiectasias e fraqueza muscular proximal é comum a outras doenças hepáticas. No entanto, a presença de cada um destes sinais na HAA está independentemente associada a um risco aumentado de mortalidade após um ano¹⁵.

Na **tabela 1** refere-se a frequência dos sinais e sintomas de hepatite alcoólica descritos na literatura.

De referir a emergência médica que é a síndrome de privação de álcool, e que se pode desenvolver em doentes admitidos com HAA. Normalmente tem início 6 a 24 h após a diminuição súbita do consumo, aumentando de intensidade até às 48-72 h^{4,16}. Pode assumir a forma de delírio alcoólico agudo ou *delirium tremens*, que pode evoluir para um quadro de desidratação intensa, mal epilético, colapso cardiocirculatório e morte^{16,17}.

Tabela 1 Frequência dos sinais e sintomas de hepatite alcoólica

Anorexia	27-77%
Náuseas e vômitos	34-55%
Dor abdominal	18-46%
Perda de peso	29-43%
Febre	23-56%
Hepatomegalia	71-81%
Esplenomegalia	26%
Ascite	35%
Icterícia	37-60%
Encefalopatia	18-45%
Varizes esofágicas	12%
Hemorragia gastrointestinal	23%
Desnutrição	56-90%
Sopro hepático	2-59%

Adaptado de: Amini et al.⁸, Basra et al.¹².

Nas alterações laboratoriais, é de salientar a elevação das aminotransferases, com uma relação AST/ALT > 2. Uma relação AST/ALT > 3, especialmente em doentes sem cirrose, é altamente sugestiva de DHA. Normalmente, esta elevação não excede 500 UI/L na aspartato aminotransferase (AST) e 200 UI/L na alanina aminotransferase (ALT). Níveis superiores devem levar a considerar outra etiologia¹⁸.

Pensa-se que esta subida moderada das aminotransferases com predomínio da AST é causada pela redução da atividade hepática da ALT, devido à depleção de piridoxal 5'-fosfato (necessário para a síntese das aminotransferases, especialmente da ALT) causada pelo metabolismo oxidativo do álcool^{7,8}. É também característica do alcoolismo a elevação dos níveis de AST mitocondrial, em que podem estar envolvidos mecanismos alterados de regulação da translação proteica¹⁹.

Análiticamente, pode ainda estar presente leucocitose com neutrofilia, elevação da bilirrubina, creatinina e do international normalized ratio (INR). A subida da creatinina sérica é um sinal de mau prognóstico, pois normalmente precede a instalação de uma síndrome hepatorenal.

Num doente com icterícia, ascite e história de consumo abusivo de bebidas alcoólicas, a combinação da elevação descrita das aminotransferases, uma bilirrubina total superior a 5 mg/dL, elevação do INR e presença de neutrofilia, deve sempre colocar-se à cabeça o diagnóstico de HAA, até prova em contrário^{7,13}.

A elevação da proteína c reativa também é comum e parece estar relacionada com a gravidade do quadro clínico²⁰.

Em todos os doentes admitidos por HAA devem ser excluídas infeções bacterianas, como pneumonia, peritonite bacteriana espontânea e infeções urinárias, através do estudo citobacteriológico do líquido ascítico, hemoculturas e urocultura^{7,21}.

A percentagem de transferrina deficiente em carboidrato documentar o consumo de suspeita de HAA, pode ser útil para documentar o consumo de álcool²². Apesar de ter sido proposta como um dos marcadores mais fiáveis na deteção do consumo abusivo de álcool, apresenta algumas limitações, como o fato de os seus níveis serem significativamente mais

baixos em situações de sobrecarga de ferro, estado comum na DHA²³.

O uso de um índice denominado AshTest, que engloba a idade, sexo, α 2-macroglobulina, bilirrubina total, haptoglobina, apolipoproteína A1, GGT e AST, tem uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 84% para o diagnóstico de esteato-hepatite alcoólica moderada a severa²⁴.

Embora não de uso corrente, a elevação sérica da citoqueratina-18 (o componente *major* dos corpos de Mallory), mas não da citoqueratina-19 (CYFRA 21.1), é característica da HAA²⁵.

A realização de biópsia hepática em quadros de HAA era controversa, dado ser um procedimento invasivo e com morbidade significativa. Usava-se mais em protocolos de investigação quando o diagnóstico de hepatite alcoólica era evidente, mas o doente e/ou a família negavam terminantemente a ingestão de álcool. Normalmente, só é possível efetuar a biópsia por via transjugular, dadas as alterações na coagulação^{7,8,26,27}.

No entanto, as últimas recomendações da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) claramente indicam a biópsia hepática como mandatória para o diagnóstico histológico de DHA. No entanto, dado ser um procedimento invasivo, deverá ser reservada para as situações mais graves de HAA – precisamente aquelas que poderão beneficiar de tratamento farmacológico, discutido mais à frente, e não isento de efeitos secundários – e também quando há suspeita da presença de outros cofatores que possam contribuir para o agravamento da doença⁴. Com efeito, é necessário ter presente que até 20% dos doentes com história de abuso de álcool apresentam uma causa secundária ou coexistente de doença hepática²⁶.

O diagnóstico histológico de esteato-hepatite alcoólica baseia-se no achado de fígado gorduroso com um quadro de esteato de predomínio de macrófagos, acompanhado de infiltrado inflamatório e lesões hepatocitárias. O infiltrado inflamatório está geralmente presente em focos lobulares dispersos, podendo atingir os espaços porta, constituído por neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. A lesão hepatocitária mais frequente é a degenerescência em balão ou balonização dos hepatócitos. Normalmente, é mais proeminente na zona 3, onde se pode associar a fibrose perissinusoidal e outros hepatócitos esteatósicos. Outro achado histológico comum são os corpos de Mallory-Denk. A presença de colestase canalicular, proliferação ductular, lesões veno-oclusivas e necrose hialina esclerosante é muito sugestiva da etiologia alcoólica da esteato-hepatite²⁸.

Recentemente, foi relatada a utilidade de usar um corante imuno-histoquímico para K8/18, com vantagem de uma maior uniformização na interpretação das biópsias hepáticas para avaliar a gravidade da HAA, podendo produzir informação diagnóstica e prognóstica relevante²⁹.

A biópsia tem também a vantagem de permitir um estadiamento muito mais preciso da DHA.

A ecografia hepática deve ser efetuada em todos os doentes com suspeita de HAA. É útil para excluir obstruções das vias biliares, acessos hepáticos e calcinoma hepatocelular, no diagnóstico diferencial da icterícia^{7,21}.

Foi também demonstrado que a HAA está associada com um aumento do diâmetro e do fluxo da artéria hepática, que pode ser medido através do modo doppler duplex³⁰.

A elastografia hepática transitória é um avaliador não invasivo da fibrose hepática. É efetuada com um transdutor de ultrassons, que, baseado na elastografia com transitória unidimensional, consegue medir a velocidade de propagação, que está diretamente relacionada com a elasticidade hepática. É um método rápido, indolor, reprodutível e pouco dependente do operador³¹. Contudo, a elastografia pode não ser adequada na presença de esteato-hepatite, sobrestimando a presença de fibrose^{32,33}.

A tomografia axial computadorizada abdominal não é usada por rotina no diagnóstico da HAA. Não existem dados sobre nenhum tipo de imagem característica da HAA, usando este método de imagem, como também pode ser um fator de confusão ao revelar lesões pseudotumorais na forma de áreas com hipervascularização arterial, que poderão corresponder a focos de intensa hiperplasia regenerativa focal³⁴.

Alguns centros diferenciados efetuam a medição do gradiente de pressão venoso hepático, cujo aumento está associado a uma maior mortalidade³⁵.

Com interesse histórico, mas ainda possivelmente indicado em caso de dúvidas no diagnóstico ou dados contraditórios, refere-se o cintigrama hepato-esplênico com tecnécio 99m enxofre coloidal. O desvio do coloide para a medula óssea e para o baço é muito característico da HAA³⁶.

Classificação

Efetuada o diagnóstico, interessa avaliar a gravidade do quadro, para estabelecer o prognóstico e, fundamentalmente, para identificar os doentes que beneficiarão com o tratamento, descrito mais à frente³⁷.

Os sistemas de classificação mais utilizados são: a função discriminativa de Maddrey (FDM)^{38,39}, o *score Model for End-stage Liver Disease* (MELD)⁴⁰, e o *score de Glasgow da hepatite alcoólica* (GAHS)⁴¹ (tabela 2).

Outros sistemas propostos, mas menos usados, são o Índice Combinado da Universidade de Toronto¹⁵, o Modelo de Beclere⁴², o *score do Liver Failure Group/University College London*, que combina a determinação de dimetilarginina sérica com a medição da pressão portal, mas que carece ainda de validação⁴³, e o *score ABIC*, do grupo de Barcelona, que considera a idade, bilirrubina sérica, creatinina e INR⁴⁴.

A função discriminativa de Maddrey é o mais usado¹⁸. É o mais antigo, proposto em 1978, modificado por Carithers em 1989³⁹ e, mais tarde, revalidado numa reanálise dos dados de 3 grandes estudos⁴⁵.

Os doentes com FDM ≥ 32 , sem tratamento, apresentam uma mortalidade de 75% nas primeiras 4 semanas, enquanto que aqueles com uma FDM < 32 , apresentam uma mortalidade de 0%, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 61,5%. O ponto de corte com um valor de 32 foi mais uma vez confirmado num estudo retrospectivo de 5 anos, em que foram determinadas as curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) da FDM para estudar a precisão deste índice na predição da mortalidade a curto prazo. A curva ROC com a melhor *Area Under the Curve* (AUC), portanto, com melhor capacidade de discriminar os doentes com a maior probabilidade de morte nas primeiras 4 semanas, foi a calculada para uma FDM de 33⁴⁶.

Tabela 2 Sistemas prognósticos de pontuação usados na hepatite alcoólica aguda

Nome	Elementos	Prognóstico
Função discriminativa de Maddrey modificada	$4,6 \times (\text{TP do doente} - \text{TP controle}) + \text{bilirrubina total (mg/dL)}$	Mau prognóstico se ≥ 32
MELD	$3,8 \times \log_e (\text{bilirrubina total mg/dL}) + 11 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{creatinina mg/dL}) + 6,4$	Mau prognóstico se > 18
Score de Glasgow da hepatite alcoólica (GAHS)	Soma das pontuações:	Mau prognóstico se > 8 (calculado no 1.º ou 7.º d de internamento)
	Idade	
	1 < 50	2 ≥ 50
	2 < 15	3 -
	3 < 5	-
	4 < 1,5	5 ≥ 5
	5 < 7,3	6 1,5-2,0
	6 < 7,3	7 7,3-14,6
	7 > 2,6	8 > 14,6
	8 > 14,6	9 > 14,6

Adaptado de: O'Shea et al.¹⁸.

O MELD tem uma acuidade pelo menos semelhante à da FDM, mas o seu *cut off* para discriminar os doentes com pior prognóstico ainda não é completamente consensual. Inicialmente, foi sugerido um *score* $> 11^{47}$; outro estudo sugeriu que um *score* > 18 à admissão teria uma maior sensibilidade e especificidade⁴⁸. No entanto, valores de 19⁴⁹ e 21⁵⁰ foram também propostos como preditores de mortalidade aos 90 dias.

Quanto ao GASH, apesar de uma maior especificidade, tem uma sensibilidade substancialmente inferior para prever a mortalidade a um e a 3 meses, comparativamente com o MELD e a FDM⁴¹.

Após a avaliação na admissão, a evolução dos doentes ao longo do tempo tem uma relação direta com o prognóstico, como veremos mais à frente com o *score* de Lille. Uma subida de 2 pontos no *score* MELD na primeira semana é um fator preditivo, independente, de mortalidade⁴⁸.

A estratificação dos doentes em baixo e alto risco, considerando-se estes últimos os que apresentam uma FDM ≥ 32 , ou um MELD ≥ 18 , ou encefalopatia hepática, independentemente dos *scores*, permite decidir sobre a necessidade de instituição de terapêutica.

Tratamento

Em todos os doentes, as medidas nutricionais e de suporte são fundamentais.

A abstinência alcoólica é óbvia e obrigatória; melhora o prognóstico, as lesões histológicas, diminui a pressão portal, a progressão para a cirrose e melhora a sobrevivência em todas as fases da DHA. Após um episódio da HAA, não há «consumo seguro», sendo bastante provável a recidiva e/ou a evolução para cirrose, especialmente no sexo feminino¹⁸.

É frequente a desnutrição calórico-proteico em doentes alcoólicos, bem como deficiências em vitaminas e minerais, como as vitaminas A e D, tiamina, folatos, piridoxina e zinco^{51,52}. Estas alterações devem ser identificadas e corrigidas, pois podem ter implicações no prognóstico. Há indicações de que a simples instituição de dieta entérica padrão de 2000 kcal/d pode ser tão eficaz como a terapêutica médica e, inclusivamente, potenciar a eficácia desta última^{53,54}.

Nos doentes de alto risco, estão preconizadas outras terapêuticas.

Dada a natureza inflamatória da HAA, os anti-inflamatórios esteroides parecem ser uma terapêutica racional. De facto, na HAA, a administração de corticoides diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais a IL-8 e o TNF- α , para além de várias moléculas de adesão intracelular^{55,56}. Esta diminuição parece ser consequência do aumento da expressão de uma proteína designada *Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper* (GILZ), que inibe francamente a via do fator nuclear kB e a ativação de monócitos e macrófagos em resposta ao LPS⁵⁷.

A administração de corticoides tem sido a terapêutica mais estudada na HAA, mas nem por isso é livre de controversia. Nos últimos 40 anos, foram publicados 13 estudos onde a administração de prednisolona na HAA; contudo, a maioria era de pequena dimensão e com populações heterogêneas. A mais recente meta-análise mostra que a administração de prednisolona (40 mg/d durante 4 semanas) se revelou benéfica em termos de redução da mortalidade

dos doentes com FDM ≥ 32 e/ou com encefalopatia⁵⁸. Esta situa-se em 65%, comparativamente aos 84,6% dos não tratados, representando, ainda assim, uma diminuição do risco relativo de morte em 30%, com um número necessário para tratar de apenas 5⁴⁵.

De salientar que a eficácia da prednisolona, na diminuição da mortalidade a curto prazo, não foi demonstrada em casos muito graves, podendo mesmo ser prejudicial. Com efeito, a existência de pancreatite, hemorragia digestiva, insuficiência renal ou infeção ativa foram critérios de exclusão nos estudos atrás mencionados. Foi sugerido que, com FDM > 54 , a mortalidade é maior aquando do tratamento com corticoide⁵⁹.

Existem ainda doentes não respondedores aos corticoides, numa percentagem que pode chegar aos 40%. A decisão de suspender os corticoides pode ser tomada calculando ao sétimo dia o *score* de Lille, que se baseia nos valores de bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, creatinina e idade do doente. Um *score* de Lille superior a 0,45 indica uma ausência de resposta aos corticoides e está associado a uma sobrevivência aos 6 meses inferior a 25% (<http://www.lillemodel.com/score.asp?score=lillept>)^{4,6,60}.

Uma meta-análise englobando os dados dos 5 estudos mais recentes com a utilização de corticoides dividiu os doentes em percentis do *score* de Lille, classificando-os em respondedores completos (0-0,16), respondedores parciais (0,17-0,56) e não respondedores ($> 0,56$). Demonstrou-se uma melhoria estatisticamente significativa da corticoterapia na sobrevida dos 2 primeiros subgrupos, pelo que poderá haver benefício em manter a terapêutica com corticoides mesmo com *scores* de Lille algo superiores ao *cut-off* determinado na validação inicial⁶¹.

Já antes tinha sido notado que uma diminuição precoce nos níveis de bilirrubina (definida simplesmente como um valor de bilirrubina ao sétimo dia inferior ao da admissão), em doentes tratados com prednisolona, era um fator de prognóstico independente⁶².

As alterações do fluxo portal (fluxo invertido ou alterante) nos doentes tratados com corticoides parecem também prever a mortalidade no primeiro ano, embora nenhuma alteração da conduta esteja recomendada em face destes resultados⁶³.

A pentoxifilina é um inibidor da fosfodiesterase, apresentando vários efeitos, entre os quais a diminuição da transcrição do TNF- α . A sua administração na dosagem de 400 mg tid mostrou também diminuir a mortalidade às 4 semanas, de 46 para 24%, especialmente por diminuição da incidência da síndrome hepatorenal¹⁴. Infelizmente, a pentoxifilina não mostrou qualquer eficácia em doentes não respondedores aos corticoides⁶⁴.

Recentemente, foi descrito que a teofilina, um inibidor da fosfoinositídeo-3-cinase reconhecido pelo seu discreto efeito broncodilatador, mas também por aumentar a sensibilidade pulmonar aos corticoides no tratamento da bronquite crónica, poderá ter um efeito semelhante a nível hepático na HAA, pelo menos *in vitro*. Serão necessários estudos clínicos para avaliar se a teofilina terá potencial para diminuir a percentagem dos doentes não respondedores aos corticoides^{65,66}.

A utilização de outras terapêuticas com efeitos anticitocinas na HAA foi proposta com base nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Embora exista um forte racional

para o uso de terapêutica anti-TNF- α na HAA, há também uma base teórica para minimizar a inibição do TNF- α , pois este desempenha um papel na regeneração dos hepatócitos, bem como na apoptose⁶⁷.

Num primeiro estudo, envolvendo pequeno número de doentes tratados com corticoide, o infliximab (anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α) foi comparado com placebo, verificando-se uma diminuição significativa da FDM e dos níveis de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ) ao 28.º d no grupo do infliximab, mas sem diferenças de mortalidade⁶⁸.

Foi tentada uma nova abordagem, desta vez com o dobro da dose de infliximab (10 mg/kg versus 5 mg/kg) associado ao corticoide, tendo este estudo sido suspenso por um aumento significativo da mortalidade, maioritariamente por um aumento das complicações infecciosas⁶⁹.

O etanercept é uma proteína de fusão composta pelo recetor humano para TNF- α e a porção Fc da IgG1. A administração (sem corticoide) de 25 mg em 6 tomas durante 3 semanas, em 26 doentes com HAA moderada a severa (MELD *score* ≥ 15), não revelou qualquer benefício na mortalidade às 4 semanas; pelo contrário, a mortalidade era claramente superior, aos 6 meses, no grupo do etanercept⁷⁰.

Devido à ausência de resultados positivos na maioria dos ensaios com infliximab e ao estudo com etanercept, o uso de inibidores do TNF- α deve permanecer restrito aos ensaios clínicos. Não há também dados suficientes que permitam sustentar a administração de terapêuticas combinadas^{18,71}.

Outras substâncias inibidoras do TNF- α que foram descritas em trabalhos preliminares são: talidomida, misoprostol, adiponectina e probióticos; estes devem ser considerados ainda sem interesse na prática clínica e não recomendado o seu uso¹⁸.

Foram ainda propostos outros fármacos para o tratamento da HAA, como a vitamina E, silimarina, outros antioxidantes, colchicina, propiltiouracil, insulina associada a glucagon, esteroides anabolizantes, amlodipina e lecitina poli-insaturada, mas estes nunca demonstraram qualquer eficácia⁷².

A N-acetilcisteína isolada no tratamento da HAA não revelou qualquer eficácia^{73,74}; no entanto, a sua associação com corticoides revelou uma eficácia superior na redução da mortalidade a 28 d, comparativamente ao tratamento isolado com prednisolona. Isto poderá ser um indício de um mecanismo sinérgico entre os 2 fármacos^{4,75}.

Sendo a HAA grave um episódio, na maior parte das vezes, de insuficiência hepática aguda, foi depositada grande esperança no surgimento de sistemas de suporte hepático artificial extracorporeal, como, por exemplo, a diálise com albumina - *Single-Pass Albumin Dialysis* (SPAD), o *single-pass albumin dialysis, fractionated plasma separation and adsorption* (Prometheus) e o *Molecular Adsorbent Recycling System* (MARS). A pouca experiência neste campo mostra melhorias significativas dos níveis de bilirrubina, creatinina, tempo de protrombina, encefalopatia, pressão arterial média, resistências vasculares sistémicas e débito cardíaco; contudo, ainda nenhum sistema de suporte artificial demonstrou qualquer diminuição da mortalidade comparado com a terapêutica médica (tratamento de suporte, corticoides ou pentoxifilina, quando indicados). Em consequência, os sistemas de suporte hepático artificial extracorporeal não são recomendados por rotina em doentes com DHA descompensada⁷⁶⁻⁷⁸.

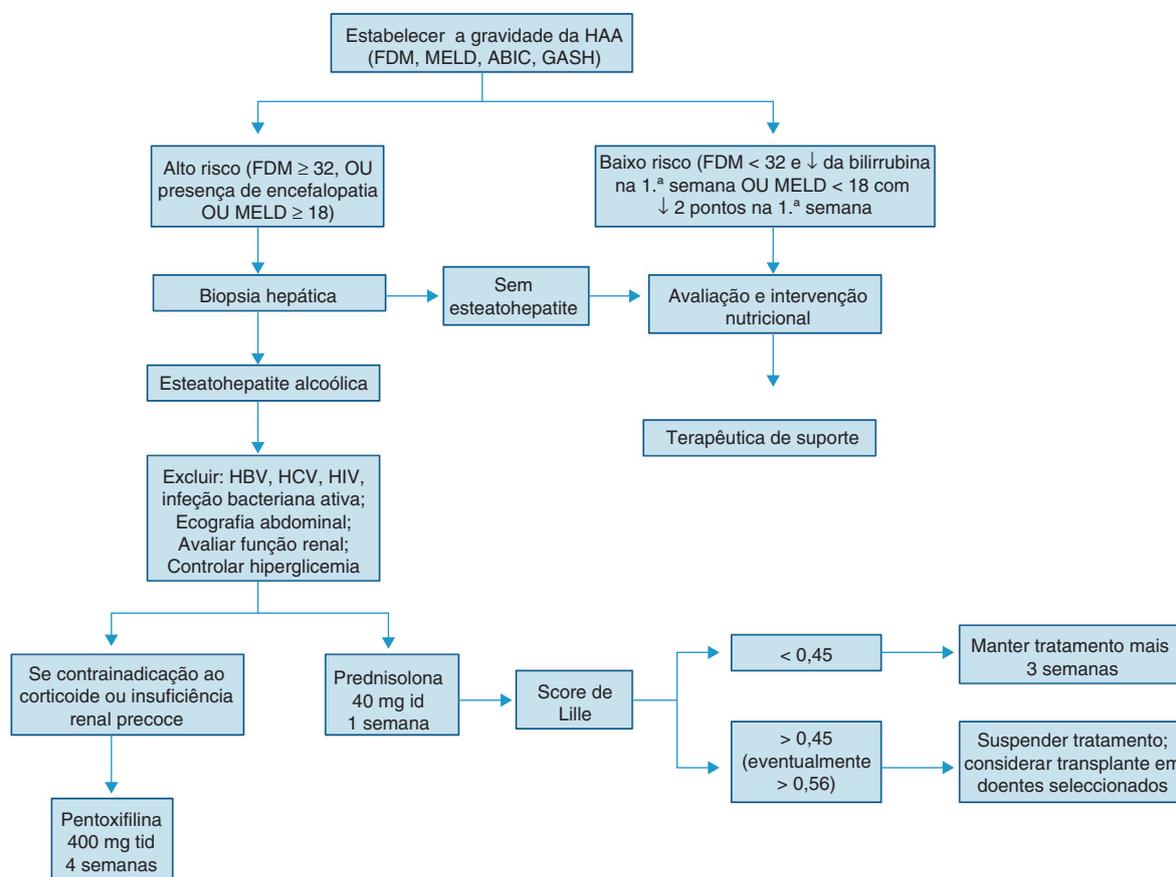


Figura 1 Algoritmo terapêutico para a HAA.

Adaptado de: European Association for the Study of Liver⁴ e O'Shea et al.¹⁸.

Está também a ser aplicada a granulocitofereze em casos de HAA. Embora com resultados promissores, faltam ainda estudos comparativos e de maior dimensão⁷⁹.

O transplante hepático, outrora completamente proscrito na HAA, coloca-se agora como opção a considerar⁸⁰⁻⁸².

De salientar que a DHA é a segunda indicação mais frequente para transplante hepático a nível do mundo ocidental; apesar disso, 95% dos indivíduos com DHA terminal nunca são formalmente avaliados como candidatos. O requerido período de 6 meses de abstinência não prediz com exatidão as recaídas após esse período, e a verdade é que as sobrevivências são similares após transplante por DHA versus não alcoólica, as taxas de rejeição são semelhantes e a *compliance* no seguimento também. A existência de HAA no fígado explantado não piora o prognóstico^{18,37,83-86}.

De momento, pode-se então considerar o transplante hepático como uma alternativa viável no tratamento da HAA, especialmente em casos de: doença grave, tornando improvável a sobrevivência aos 6 meses; sem resposta ao tratamento médico; sem contraindicações para transplante; e quando possível uma avaliação psicossocial e familiar adequada⁸⁷.

O tratamento das complicações, como a ascite, encefalopatia, coagulopatia, hemorragia por varizes esofágicas e síndrome hepatorenal não difere das outras etiologias de insuficiência hepática aguda⁸.

Na **figura 1** propomos um algoritmo terapêutico baseado nas recomendações da *American Association for the Study*

of Liver Diseases (AASLD) e da EASL para a HAA, que achamos concordantes e complementares.

Conclusão

Uma vez que o diagnóstico clínico é muitas vezes difícil pelo pleomorfismo das formas de apresentação que, muitas vezes, se confundem com as da doença hepática de base (nomeadamente, com as suas complicações), o recurso a exames laboratoriais reveste-se de grande importância. No entanto, ainda não foi descoberto um marcador bioquímico suficientemente sensível e específico que permita afirmar ou infirmar a existência de HAA. A conjugação dos fatores clínicos e laboratoriais permite, geralmente, o diagnóstico desta condição; no entanto, o diagnóstico histológico através de biopsia hepática está recomendado nas formas graves da doença.

A ecografia abdominal é útil apenas para o diagnóstico diferencial, podendo haver no entanto aumento do diâmetro e fluxo da artéria hepática no *doppler*. A TAC não tem interesse no diagnóstico da HAA.

Após o diagnóstico, existem vários *scores* de classificação que estes podem estar estadiando e prognóstico. Entre estes, os mais comumente utilizados são a função discriminante de Maddrey (FDM), o MELD e o *score* de Glasgow da hepatite alcoólica (GASH). Estes permitem ainda facilitar a decisão de início de terapêutica. Entre as diversas medidas

terapêuticas estudadas, as mais uniformemente aceites são a corticoterapia, a pentoxifilina e o suporte nutricional. Todas as outras são ainda controversas e carecem de mais estudos que comprovem a sua eficácia. De salientar o papel do transplante hepático na HAA grave, caso seja possível fazer uma avaliação psicossocial e familiar adequada.

Financiamento

Nenhuns a declarar.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Costa Matos L. Doença hepática alcoólica. *Med Interna*. 2006;13:207-16.
- Sofia C. Hepatite aguda alcoólica: aspectos patogénicos e importância clínica. *Arq Hepato Gastroenterol Port*. 1993;2:7-14.
- Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. *Br Med J*. 1961;2:1113-9.
- European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:399-420.
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25:108-11.
- Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: A nationwide population based cohort study. *J Hepatol*. 2011;54:760-4.
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2758-69.
- Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4905-12.
- Sougioultzis S, Dalakas E, Hayes PC, Plevris JN. Alcoholic hepatitis: From pathogenesis to treatment. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1337-46.
- Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011;3:108-13.
- Ceccanti M, Attili A, Balducci G, Attilia F, Giacomelli S, Rotondo C, et al. Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:833-41.
- Basra G, Basra S, Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011;3:118-20.
- Zoneraich S, Zoneraich O. Diagnostic significance of abdominal arterial murmurs in liver and pancreatic disease. A phonocardiographic study. *Angiology*. 1971;22:197-205.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
- Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: Toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology*. 1983;3:896-905.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Alcoholism*. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition, International Edition New York: McGraw-Hill; 2009:1096-8.
- Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med*. 2003;348:1786-95.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307-28.
- Pol S, Nalpas B, Vassault A, Bousquet-Lemerrier B, Franco D, Lacour B, et al. Hepatic activity and mRNA expression of aspartate aminotransferase isoenzymes in alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Hepatology*. 1991;14:620-5.
- Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2012;56:S39-45.
- Halm U, Tannapfel A, Mössner J, Berr F. Relative versus absolute carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in patients with acute alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23:1614-8.
- De Feo TM, Fargion S, Duca L, Mattioli M, Cappellini MD, Sampietro M, et al. Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron. *Hepatology*. 1999;29:658-63.
- Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratzu V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2006;44:1175-85.
- Gonzalez-Quintela A, García J, Campos J, Perez LF, Alende MR, Otero E, et al. Serum cytokeratins in alcoholic liver disease: Contrasting levels of cytokeratin-18 and cytokeratin-19. *Alcohol*. 2006;38:45-9.
- Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med*. 1979;66:429-34.
- Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6909-21.
- Yerian L. Histopathological evaluation of fatty and alcoholic liver diseases. *J Dig Dis*. 2011;12:17-24.
- Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;55:1103-11.
- Han SH, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:573-7.
- Marinho R, Serejo F, Velosa J, Carneiro de Moura M. Utilidade da elastografia hepática transitória (FibroScan®) na cirrose hepática. *J Port Gastroenterol*. 2007;14:16-21.
- Nahon J, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2008;49:1062-8.
- Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:966-72.
- Colli A, Massironi S, Faccioli P, Conte D. "Pseudotumoral" hepatic areas in acute alcoholic hepatitis: A computed tomography and histological study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:831-6.
- Rincon D, Lo Iacono J, Pajl C, Gomezer-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:841-8.
- Hoefs JC, Green G, Reynolds TB, Sakimura I. Mechanism for the abnormal liver scan in acute alcoholic liver injury. *Am J Gastroenterol*. 1984;79:950-8.

37. Day CP. Treatment of alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2007;13:569–75.
38. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber Jr FL, Mezey E, White Jr RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75:193–9.
39. Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med.* 1989;110:685–90.
40. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464–70.
41. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut.* 2005;54:1174–9.
42. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology.* 1996;110:1847–53.
43. Mookerjee RP, Malaki M, Davies NA, Hodges SJ, Dalton RN, Turner C, et al. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2007;45:62–71.
44. Dominguez M, Rincón D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2747–56.
45. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers Jr RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol.* 2002;36:480–7.
46. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:453–9.
47. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:2.
48. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2005;42:700–6.
49. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4020–5.
50. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005;41:353–8.
51. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1991;11:340–8.
52. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolch KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med.* 1984;76:211–22.
53. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombrana JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology.* 2000;32:36–42.
54. Alvarez MA, Cabré E, Lorenzo-Zúñiga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1375–80.
55. Taieb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: Effect of corticosteroids. *J Hepatol.* 2000;32:579–86.
56. Pahr J, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: Correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol.* 2001;35:582–9.
57. Hamdi H, Bigorgne A, Naveau S, Balian A, Bouchet-Delbos L, Cassard-Doulcier AM, et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper: A key protein in the sensitization of monocytes to lipopolysaccharide in alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2007;46:1986–92.
58. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: Glucocorticosteroids for systemic hepatitis - a Cochrane Review. *Hepatology* systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1167–78.
59. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: A reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19:635–41.
60. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45:1348–54.
61. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: Meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60:255–60.
62. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology.* 2003;38:1363–9.
63. Duvoux C, Radier C, Roudot-Thoraval F, Maille F, Anglade MC, van Nhieu JT, et al. Low-grade steatosis and major changes in portal flow as new prognostic factors in steroid-treated alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2004;40:1370–8.
64. Louvet A, Diaz E, Dharancay S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol.* 2008;48:465–70.
65. Kendrick SF, Henderson E, Palmer J, Jones DE, Day CP. Theophylline improves steroid sensitivity in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2010;52:126–31.
66. Beyazit Y, Sayilir A, Kekilli M, Kurt M, Gorgulu O. Phosphoinositide-3-kinase inhibition with theophylline reverses steroid insensitivity in acute alcoholic hepatitis. *Med Hypotheses.* 2011;77:157.
67. Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: Role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G583–9.
68. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled pilot study. *J Hepatol.* 2002;37:448–55.
69. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancay S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2004;39:1390–7.
70. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aql B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled mul-

- ticenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1953–60.
71. Williams R. The pervading influence of alcoholic liver disease in hepatology. *Alcohol Alcohol*. 2008;43:393–7.
 72. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2005;9:103–34.
 73. Phillips M, Portman H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis - a randomised clinical trial. *J Hepatol*. 2006;44:784–90.
 74. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degré D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: A randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol*. 2010;53:1117–22.
 75. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1781–9.
 76. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38:24–31.
 77. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I. MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: A single-center experience. *Liver Transpl*. 2007;13:1189–92.
 78. Rademacher S, Oppert M, Jörres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:591–9.
 79. Morris JM, Dickson S, Neilson M, Hodgins P, Forrest EH. Granulocytapheresis in the treatment of severe alcoholic hepatitis: A case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:457–60.
 80. Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol*. 2002;36:829–31.
 81. O'Grady JG. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! *Gut*. 2006;55:1529–31.
 82. Neuberger J. Public and professional attitudes to transplanting alcoholic patients. *Liver Transpl*. 2007;13:S65–8.
 83. Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, Jain A, Dodson F, Torbenson M, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: Long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation*. 2001;72:619–26.
 84. McCallum S, Masterton G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: A systematic review of psychosocial selection criteria. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:358–63.
 85. Mathurin P, Louvet A, Dharancy S. Hépatite alcoolique aiguë: Quelle prise en charge en 2007? *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:5179–81.
 86. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2009;15:1814–20.
 87. Dureja P, Lucey MR. The place of liver transplantation in the treatment of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2010;52:759–64.