

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL CAMPUS PASSO FUNDO

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA

VERÔNICA SALETE DALL BOSCO

HEPATITE ALCOÓLICA: UM ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE A RESPOSTA A
CORTICOTERAPIA ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO ESCORE LILLE 4° DIA X 7°
DIA, ANÁLISE PRELIMINAR EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO INTERIOR DO
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL.

PASSO FUNDO, RS 2025

VERÔNICA SALETE DALL BOSCO

HEPATITE ALCOÓLICA: UM ESTUDO DE NÃO INFERIORIDADE A RESPOSTA A CORTICOTERAPIA ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO ESCORE LILLE 4° DIA X 7° DIA, ANÁLISE PRELIMINAR EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO INTERIOR DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL.

Trabalho apresentado à Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus* Passo Fundo, RS, como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia.

Orientador: Raquel Scherer de Fraga

PASSO FUNDO, RS 2025

RESUMO:

A hepatite alcoólica grave permanece uma condição de alta morbimortalidade, cujo manejo envolve desafios importantes, especialmente na definição precoce de resposta à corticoterapia. Tradicionalmente, o escore de Lille é aplicado no 7º dia de tratamento para orientar a continuidade ou suspensão do corticóide. Contudo, essa abordagem pode prolongar desnecessariamente a exposição ao medicamento em pacientes que não se beneficiarão do uso.

Este trabalho apresenta uma análise exploratória de não-inferioridade, comparando o desempenho do escore de Lille calculado no 4º dia versus o 7º dia de tratamento em pacientes com hepatite alcoólica grave atendidos em um hospital terciário. Foram avaliados nove pacientes que completaram a corticoterapia por pelo menos sete dias. Os resultados demonstraram boa concordância entre Lille D4 e D7, sugerindo potencial aplicabilidade clínica da avaliação precoce, embora a não-inferioridade formal não tenha sido estatisticamente comprovada devido ao pequeno tamanho amostral.

Além disso, o estudo analisou o desempenho do MELD 3.0 como marcador de gravidade, observando correlação significativa com o escore de Maddrey, porém com baixa concordância categórica entre ambos, refletindo diferenças conceituais entre os modelos prognósticos.

Em conjunto, os achados reforçam a viabilidade da estratificação precoce da resposta terapêutica e destacam a importância de modelos complementares na avaliação prognóstica da hepatite alcoólica grave, oferecendo subsídios para decisões terapêuticas mais seguras e individualizadas.

Palavras-chave: hepatite alcoólica grave; corticoterapia; escore de Lille; dia 4; dia 7; estudo de não-inferioridade; prognóstico; MELD 3.0; função discriminante de Maddrey; resposta terapêutica.

INTRODUÇÃO:

O consumo crônico e excessivo de álcool — definido como ingestão superior a 60 g/dia para homens e 40 g/dia para mulheres — configura-se como uma epidemia global [19]. Nos Estados Unidos, representa a terceira causa evitável de morte, enquanto no Brasil é amplamente disseminado no cotidiano da população. Os custos diretos e indiretos relacionados a esse transtorno e suas complicações ultrapassam 250 milhões de reais anuais, com impacto mais expressivo entre jovens e indivíduos em situação de vulnerabilidade socioeconômica. Estima-se que cerca de 1 em cada 10 óbitos entre adultos em idade produtiva esteja relacionado ao consumo excessivo de álcool [19].

O uso recreativo do álcool é um comportamento enraizado em diversas culturas e contextos sociais, associado tanto a celebrações quanto a momentos de sofrimento. Entretanto, frequentemente evolui para o uso abusivo, muitas vezes mascarando transtornos psiquiátricos como ansiedade, depressão e dependência, além de potencializar comorbidades pré-existentes e favorecer o desenvolvimento de doença hepática [4,19]. Estima-se que 4 a 40% dos pacientes que demandam atendimento médico apresentem problemas relacionados ao álcool, sendo que 10 a 35% destes exibem esteatose hepática alcoólica [19].

Dentre as complicações mais relevantes e reconhecidas do consumo elevado de álcool (acima de 100 g/dia), destaca-se a lesão hepática. A ativação sustentada das vias metabólicas hepáticas — tanto da álcool desidrogenase quanto do sistema microsomal CYP2E1 — promove a geração contínua de espécies reativas de oxigênio, culminando na ativação da imunidade inata e inflamação hepatocelular, característica da hepatite alcoólica [4,19].

A hepatite alcoólica caracteriza-se por amplo espectro de manifestações clínicas, sendo a descompensação hepática aguda a mais significativa, comumente acompanhada de icterícia, insuficiência hepática e elevada morbimortalidade, estimada entre 50–75% [4,19]. A doença afeta predominantemente indivíduos entre 40 e 50 anos, frequentemente exigindo internação hospitalar prolongada e cuidados

intensivos, o que representa impacto econômico relevante para os sistemas de saúde [4].

Hepatite alcoólica é definida pela presença de consumo excessivo de álcool (> 50–80 g/dia), sintomas recentes (icterícia, febre, dor abdominal), além de alterações laboratoriais como bilirrubina sérica > 3 mg/dL, relação AST/ALT > 1,5 e INR prolongado [4,19]. A biópsia hepática pode ser utilizada para esclarecer casos duvidosos. O padrão histológico típico inclui esteatose, balonização hepatocelular, infiltrado neutrofílico e corpos de Mallory-Denk [1].

Diversos modelos prognósticos foram desenvolvidos para estratificar o risco de mortalidade. Entre os mais utilizados: Função Discriminante de Maddrey (DF) e Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) [9]. DF ≥ 32 ou GAHS ≥ 9 indicam maior mortalidade, alcançando 20–30% em um mês e até 40% em seis meses [9].

Entretanto, a DF tem sido alvo de críticas, especialmente por não incluir a creatinina sérica — importante marcador de gravidade na hepatite alcoólica — e por utilizar o tempo de protrombina absoluto, cuja variabilidade interlaboratorial pode comprometer a acurácia do escore [9]. Nesse contexto, modelos mais modernos têm sido propostos, com destaque para o escore MELD 3.0 (Model for End-stage Liver Disease), que incorpora variáveis adicionais como sexo, idade e função renal, proporcionando uma estimativa prognóstica mais precisa e equitativa [14].

O MELD 3.0, ao avaliar de forma integrada parâmetros hepáticos e renais, além de fatores demográficos, tem se consolidado como ferramenta útil na estratificação da gravidade da hepatite alcoólica [14]. Um valor de MELD 3.0 > 20 é considerado indicativo de pior prognóstico e pode guiar decisões terapêuticas, incluindo o início de corticosteróides [14].

Além do suporte clínico, o tratamento da hepatite alcoólica grave inclui a terapia farmacológica com glicocorticóides, considerados o principal recurso medicamentoso atualmente disponível. Estudos demonstram que seu uso pode promover modesta redução da mortalidade em 28 dias [4,17]. Contudo, existem contraindicações para o uso de corticosteróides em pacientes com hepatite alcoólica grave, bem estabelecidas nas diretrizes da American College of Gastroenterology, American Association for the Study of Liver Diseases e em revisões recentes da

literatura. As principais contraindicações são: Infecção ativa não controlada, infecção bacteriana ou fúngica sem controle clínico (ex.: sepse, pneumonia, peritonite), sangramento digestivo gastrointestinal ativo (hemorragia digestiva alta ou baixa não controlada), insuficiência renal aguda grave, diabetes mellitus descompensado, infecção por Hepatite B não tratada (sorologia positiva para HbsAg sem terapia antiviral), falência múltipla de órgãos e MELD muito elevado (MELD >50 por ausência de benefício comprovado) [4,5,13,19].

Quando iniciado corticóide, a resposta ao tratamento é comumente avaliada pelo escore de Lille, calculado no sétimo dia de terapia. É um modelo prognóstico dinâmico utilizado para avaliar a resposta ao tratamento. Incorpora variáveis como idade, insuficiência renal, albumina, tempo de protrombina, bilirrubina basal e a variação da bilirrubina entre o início e o dia da avaliação. O escore varia de 0 a 1. Valores $\geq 0,45$ indicam não resposta ao tratamento, associando-se a baixa probabilidade de sobrevida em curto prazo; nesses casos, recomenda-se a suspensão dos corticosteróides devido ao risco de efeitos adversos e ausência de benefício clínico. Valores $< 0,45$ indicam resposta ao tratamento, justificando a manutenção da corticoterapia por até 28 dias [15,17].

A justificativa para o uso do escore de Lille é permitir a identificação precoce dos pacientes respondedores e não-respondedores, auxiliando na decisão de continuidade ou suspensão da corticoterapia, evitando exposição desnecessária a riscos, especialmente infecções graves, e otimizando o manejo clínico. O modelo de Lille apresenta acurácia superior aos escores estáticos (como MELD ou DF) para prever mortalidade em 28 dias e 6 meses, e sua combinação com o MELD aprimora ainda mais a estratificação prognóstica. O uso do escore de Lille é recomendado pelas diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases [15,18].

Diante disso, propõe-se a antecipação da avaliação com o escore de Lille já no quarto dia de tratamento, com o objetivo de identificar precocemente os respondedores. Estudos preliminares já sugerem boa sensibilidade e especificidade para essa abordagem, e pesquisas recentes indicam que a avaliação do escore de Lille no quarto dia pode apresentar desempenho semelhante ao cálculo convencional no sétimo dia. Trabalhos como os de García-Saénz-de-Sicilia et al. (2017) e Foncea et al. (2021) demonstram forte correlação entre Lille D4 e D7,

sustentando a hipótese de equivalência clínica entre os dois tempos de avaliação. Ainda assim, são necessários ensaios clínicos de maior robustez metodológica para validar de forma definitiva o impacto dessa antecipação na sobrevida em curto, médio e longo prazo [10,11,12,18].

OBJETIVO:

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar, de forma retrospectiva, a não inferioridade da avaliação da resposta terapêutica à corticoterapia no quarto dia, em comparação ao sétimo dia de tratamento, em pacientes com diagnóstico de hepatite alcoólica grave, quanto à morbimortalidade em curto prazo. Trata-se de um delineamento de estudo de não inferioridade. Como objetivo secundário, propõe-se analisar a acurácia do escore MELD 3.0 (Model for End-Stage Liver Disease), com ponto de corte > 20 , na estratificação da gravidade do processo inflamatório hepático, em comparação com escores prognósticos amplamente utilizados na prática clínica, como a Função Discriminante de Maddrey. Este trabalho configura-se como uma extensão de um estudo observacional retrospectivo iniciado em 2023.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes e amostra

Foram incluídos neste estudo pacientes internados com diagnóstico clínico de hepatite alcoólica grave que apresentaram indicação de corticóide e, o fizeram o uso por um período de pelo menos 7 dias, para as possíveis avaliações.

Foram considerados critérios de exclusão todos os pacientes que apresentavam qualquer contraindicação absoluta ao uso de corticosteróides, conforme recomendações das diretrizes internacionais da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), da European Association for the Study of the Liver (EASL) e revisões contemporâneas de manejo. (AASLD 2020; EASL 2018; Singal et al., N Engl J Med 2021).

Foram excluídos pacientes com infecção ativa não controlada, definida pela presença de sepse, bacteremia, pneumonia, infecção urinária complicada, celulite ou qualquer outro foco infeccioso sem estabilização clínica após antibioticoterapia inicial. (AASLD 2020; Thursz et al., J Hepatol 2018). Também foram excluídos aqueles com hemorragia digestiva alta ativa, incluindo sangramento por varizes esofagogástricas ou por lesões ulceradas, até a obtenção de hemostasia endoscópica adequada. (AASLD 2020; EASL 2018). A presença de deterioração significativa da função renal, especialmente insuficiência renal aguda com creatinina acima de 2,5–3,0 mg/dL ou com piora progressiva, foi considerada contraindicação absoluta, devido ao pior prognóstico associado e ao risco aumentado de infecção e eventos adversos durante a corticoterapia. (EASL 2018; Singal et al., NEJM 2021). Pacientes com pancreatite aguda foram igualmente excluídos, dada a associação entre pancreatite e pior desfecho clínico com o uso de corticoides nesse cenário. (AASLD 2020; Mathurin & Lucey, Hepatology 2012). Adicionalmente, a presença de hepatite viral ativa, especialmente infecção por vírus da hepatite B sem profilaxia antiviral adequada, foi considerada contraindicação absoluta devido ao risco de reativação viral induzida por imunossupressão. (AASLD HBV Guidance 2018; EASL 2018). Por fim, pacientes em choque séptico ou com instabilidade hemodinâmica grave foram excluídos, dada a elevada mortalidade e a ausência de benefício do tratamento corticosteróide nessas condições. (EASL 2018; Singal et al., NEJM 2021).

A definição de hepatite alcoólica grave foi determinada por uma Função Discriminante de Maddrey ≥ 32 ou escore de hepatite alcoólica de Glasgow ≥ 9 . Os pacientes incluídos nesta amostra não foram avaliados pelo escore MELD 3.0 para a definição de hepatite alcoólica grave. Neste estudo, nenhum paciente foi biopsiado. A escolha desses instrumentos fundamentou-se em sua utilização consolidada na literatura e na prática clínica bem como por decisão institucional e/ou de preferência do médico baseada em experiência ou recursos à época da coleta dos dados.

Esta análise de resultados compreendeu os pacientes com hepatite alcoólica grave que receberam atendimento de março de 2023 até novembro de 2025, no Hospital de Clínicas de Passo Fundo.

Na prática assistencial dos pacientes na instituição, calculamos, tradicionalmente, o escore de Lille no sétimo dia após o início do corticóide, conforme recomendação das principais diretrizes internacionais, e a decisão de manter ou suspender o tratamento foi baseada nesse resultado. Para fins deste estudo, retrospectivo e observacional, os valores laboratoriais do 4º e do 7º dia de tratamento foram coletados a partir dos prontuários, e o escore de Lille foi calculado retrospectivamente em ambos os momentos (D4 e D7), buscando avaliar quais pacientes poderiam ser considerados respondedores precoces. Nenhuma intervenção foi realizada sobre a conduta dos pacientes, todos receberam o tratamento e tiveram seu acompanhamento clínico conforme a rotina assistencial vigente à época da internação. A análise do escore de Lille foi determinada pela calculadora fornecida em www.lillemodel.com.

Além disso, todos os pacientes também foram estratificados pelo escore de MELD 3.0, calculado conforme a fórmula proposta por Lim et al. com o objetivo de avaliar a aplicabilidade deste último como marcador prognóstico da gravidade na hepatite alcoólica.

As variáveis clínicas analisadas compreenderam sexo, idade e tipo de sistema de saúde (público ou suplementar). As variáveis laboratoriais incluíram bilirrubina sérica (mg/dL), tempo de protrombina (segundos), INR, albumina sérica (g/dL), creatinina sérica (mg/dL), uréia (mg/dL), sódio sérico (mEq/L) e contagem de leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$). Esses parâmetros foram escolhidos por comporem os principais escores prognósticos avaliados.

O acompanhamento dos pacientes foi limitado ao período de 7 dias de corticoterapia; aqueles que mantiveram indicação clínica continuaram o tratamento por 28 dias, fora do escopo desta análise.

Análise Estatística

O desfecho primário consistiu na avaliação da não inferioridade da resposta inflamatória hepática ao tratamento da hepatite alcoólica, comparando o quarto (D4) ao sétimo (D7) dia, com base no escore de Lille, conforme descrito por Louvet et al.

Como desfecho secundário, foi realizada uma análise comparativa entre os escores de Maddrey e de MELD 3.0, com o objetivo de avaliar a concordância entre ambos na estratificação da gravidade da hepatite alcoólica grave. Para isso, os valores de Maddrey e MELD 3.0 foram calculados para cada paciente no momento basal (D0), e classificados segundo seus pontos de corte clínicos estabelecidos (Maddrey ≥ 32 e MELD 3.0 > 20). A concordância entre os dois sistemas foi avaliada por meio do índice kappa de Cohen, além da análise de correlação e de acurácia preditiva para gravidade e risco de insuficiência hepática. O propósito dessa análise secundária foi determinar se o MELD 3.0 — que incorpora parâmetros renais e demográficos adicionais — apresenta desempenho prognóstico comparável ao escore de Maddrey na identificação de pacientes com hepatite alcoólica grave.

As variáveis contínuas foram descritas por mediana e intervalo interquartil (IIQ), e variáveis categóricas por frequência absoluta (n) e percentual (%).

Para que o estudo tivesse poder estatístico adequado para testar a hipótese de não-inferioridade entre Lille D4 e D7, estimou-se que seriam necessários aproximadamente 30 pacientes. Esse número permitiria reduzir a amplitude dos intervalos de confiança, aumentar a precisão das estimativas e possibilitar testes formais de não-inferioridade. Entretanto, devido à baixa incidência de hepatite alcoólica grave e perdas durante o acompanhamento, apenas 9 pacientes completaram as avaliações pareadas D4 e D7, o que comprometeu o poder estatístico e deve ser reconhecido como limitação metodológica.

A estimativa de que seriam necessários aproximadamente 30 pacientes deriva do cálculo de tamanho amostral, etapa fundamental no planejamento de estudos comparativos. Esse procedimento permite definir o número mínimo de participantes necessários para detectar diferenças reais entre duas estratégias de avaliação — neste caso, entre o Lille D4 e o Lille D7 — ou para testar hipóteses de equivalência/não-inferioridade com precisão adequada. Amostras muito pequenas resultam em grande variabilidade estatística, intervalos de confiança amplos e baixa capacidade de demonstrar diferenças verdadeiras.

O valor de 30 pacientes é frequentemente adotado em estudos clínicos exploratórios por atender ao princípio da aproximação à normalidade, reduzir a variabilidade das estimativas e fornecer poder estatístico mínimo para análises

comparativas básicas. Dessa forma, o número projetado de 30 participantes buscava garantir estabilidade das estimativas e permitir interpretações mais robustas dos resultados.

As análises univariadas foram realizadas conforme a natureza das variáveis. Para variáveis categóricas, utilizou-se o teste exato de Fisher, e, para variáveis contínuas pareadas, o teste de Wilcoxon. Foram considerados significativos valores de $p \leq 0,05$ (bicaudais). A comparação entre os grupos de respondedores em D4 versus D7 foi realizada pelo teste exato de Fisher.

A regressão logística multivariada foi inicialmente planejada para avaliação conjunta da capacidade preditiva dos escores (Maddrey, MELD 3.0 e Glasgow) em relação à resposta terapêutica, porém não foi executada devido ao tamanho amostral reduzido, sendo substituída por análise descritiva e univariada exploratória.

O tamanho amostral teórico mínimo estimado, conforme o modelo de Lille, seria de aproximadamente 30 pacientes para detectar diferenças entre D4 e D7 com 95% de confiança. Assim, o presente estudo tem caráter preliminar e exploratório, com resultados expressos principalmente por estimativas e intervalos de confiança.

A evolução dos pacientes, segundo o escore de Lille calculado no 4º dia (D4), foi comparada retrospectivamente com os resultados do 7º dia (D7), com o objetivo de avaliar a concordância entre ambas as classificações de resposta terapêutica. De forma exploratória, avaliou-se também a capacidade do MELD 3.0 > 20 como preditor de gravidade, comparando-o aos escores de Maddrey e Glasgow. As análises estatísticas foram realizadas no software NCSS 2004.

Todos os procedimentos metodológicos — incluindo estratificação, cálculo dos escores e critérios de inclusão e exclusão — seguiram as definições propostas nos estudos originais de validação e nas diretrizes internacionais.

Para o objetivo primário (exploratório), avaliou-se a não-inferioridade do escore de Lille calculado no 4º dia (D4) em relação ao 7º dia (D7) na classificação de respondedores (Lille $< 0,45$). Foram pré-especificadas margens clínicas de não-inferioridade de $\Delta_{\text{geral}} = 10$ pontos percentuais (p.p.) para a diferença absoluta D4–D7 na proporção de respondedores e $\Delta_{\text{FN}} = 5$

p.p. para a proporção de falsos não-respondedores (respondedor no D7 classificado como não-respondedor no D4).

A diferença entre as proporções foi estimada com intervalos de confiança de 95% (IC95%) por bootstrap pareado. A concordância D4×D7 foi avaliada pelo índice kappa de Cohen com IC95% por bootstrap, e a proporção de falsos não-respondedores, com IC95% exato de Clopper–Pearson.

Devido ao tamanho amostral reduzido ($n = 9$ pareados), todas as análises foram consideradas exploratórias, com ênfase em estimativas pontuais e IC95%, sem inferência confirmatória baseada em p-valor.

As variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil [IIQ], e as categóricas, por frequência absoluta (n) e percentual (%). Comparações pareadas entre valores de D4 e D7 (bilirrubina, creatinina e Lille) foram realizadas com o teste de Wilcoxon pareado; variáveis categóricas binárias (respondedor/não-respondedor, sobrevida/óbito) foram comparadas com o teste exato de Fisher.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) apenas nas comparações explícitas; análises de concordância e de não-inferioridade foram expressas por estimativas e IC95%, sem cálculo de p-valor.

Para o desfecho secundário, avaliou-se a concordância entre os escores de Maddrey e MELD 3.0 na estratificação da gravidade da hepatite alcoólica. O grau de concordância foi determinado pelo índice kappa de Cohen (κ), interpretado segundo Landis & Koch (1977) ($<0,20$ = pobre; $0,21-0,40$ = regular; $0,41-0,60$ = moderada; $0,61-0,80$ = substancial; $>0,80$ = quase perfeita). De forma exploratória, aplicou-se o teste de McNemar para avaliar a diferença de proporções de pacientes classificados como graves entre os escores.

Todas as análises foram realizadas no software NCSS 2004.

ÉTICA E TRANSPARÊNCIA

Este estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque e pelas Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

O protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição (número do parecer: 82471824.1.0000.5564).

Por tratar-se de estudo retrospectivo, observacional e sem intervenção direta, foi concedida dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme previsto na Resolução CNS 510/2016, Art. 1º, parágrafo único, inciso II.

Todos os dados utilizados foram obtidos a partir de prontuários eletrônicos, anonimizados antes da análise, garantindo confidencialidade e proteção da identidade dos pacientes. Nenhum dado individual identificável foi divulgado.

Este trabalho segue as recomendações do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para relatos de estudos observacionais. O checklist STROBE correspondente encontra-se apresentado no Anexo 5.

RESULTADOS

Características da Amostra

Inicialmente foram identificados 23 pacientes internados com quadro de hepatite alcoólica, dos quais 18 (78,3%) preencheram critérios de gravidade segundo a Função Discriminante de Maddrey (≥ 32) e/ou o escore de Glasgow (≥ 9). Desses, foram excluídos 5 casos por se tratarem de pacientes com hepatite alcoólica leve. Dentre os pacientes com hepatite alcoólica grave ($n = 18$), foram excluídos pacientes que apresentaram contra indicação ao uso de corticoide, restando um total de 9 pacientes para o estudo ($n \text{ final} = 9$).

Previamente ao início da corticoterapia, todos os pacientes foram submetidos a triagem clínica e laboratorial minuciosa para exclusão de contra indicações absolutas ou relativas ao uso de corticosteróides.

Foram excluídos dois pacientes por hemorragia digestiva alta, quatro devido a infecção ou sepse, um teve o tratamento interrompido no quarto dia em razão de deterioração da função renal, e dois evadiram ou perderam seguimento durante a internação, inviabilizando o acompanhamento completo.

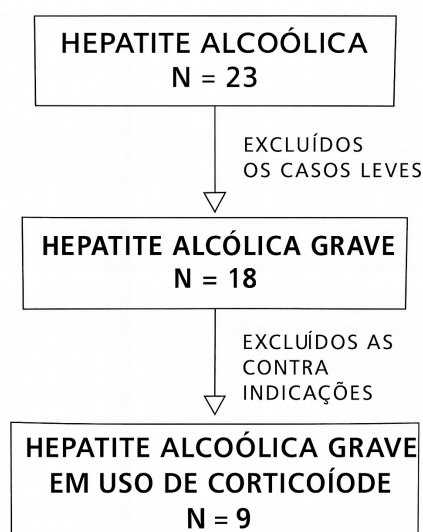


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos no estudo.

Fonte: elaboração própria (2025).

Esses 9 pacientes receberam todos os dias pela manhã 40 mg de prednisona via oral. Pacientes sem condições de medicação via oral receberam metilprednisolona 32 mg endovenoso (equivalente a 40 mg de prednisolona).

Características basais dos pacientes incluídos no estudo

Variável	Valor ou Distribuição
Sexo masculino, n (%)	6 (66,7%)
Idade, mediana (IIQ), anos	51 (42–62)
Hemorragia digestiva alta, n (%)	1 (11,1%)
Insuficiência renal aguda, n (%)	1 (11,1%)
SIRS (infecção), n (%)	1 (11,1%)
Perda de seguimento, n (%)	1 (11,1%)
Bilirrubina sérica (mg/dL)	
└── D0	8,56 (6,76–19,31)
└── D4	6,50 (3,50–14,83)
└── D7	4,36 (2,36–9,07)
Tempo de protrombina (s)	
└── D0	19,7 (17,5–21,5)
└── D4	16,8 (15,4–19,0)
└── D7	15,0 (13,9–20,6)
INR (admissão)	1,68 (1,31–1,91)
Albumina sérica (g/dL)	2,7 (2,1–3,2)
Creatinina sérica (mg/dL)	
└── D0	0,91 (0,72–1,47)
└── D4	0,98 (0,82–1,08)
└── D7	1,04 (0,78–1,46)
Ureia (mg/dL)	43 (23–72)
Sódio sérico (mEq/L)	137 (133–139)
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	7,26 (5,76–9,96)

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes com hepatite alcoólica grave incluídos no estudo (N = 9). As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ), e as variáveis categóricas como frequência absoluta (n) e percentual (%). Abreviaturas: D0 (início do tratamento); D4 (4º dia de tratamento); D7 (7º dia de tratamento); SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica).

Escores prognósticos dos pacientes com hepatite alcoólica grave (N = 9)

Escore	Mediana (IIQ)	Valor mínimo–máximo	Interpretação clínica
Maddrey (pontos)	41 (38,6 – 57,7)	30,4 – 68,3	Todos ≥ 32 , indicando HA grave
MELD 3.0 (pontos)	26 (23 – 28)	19 – 33	Compatível com disfunção hepática avançada
Glasgow (pontos)	9 (8 – 9)	6 – 10	Valores ≥ 9 associados a pior prognóstico
Lille D4	0,22 (0,05 – 0,72)	0,005 – 0,966	55,6 % respondedores (Lille < 0,45)
Lille D7	0,15 (0,03 – 0,59)	0,004 – 0,998	66,7 % respondedores (Lille < 0,45)

Tabela 2 – Distribuição dos principais escores prognósticos utilizados na avaliação dos pacientes com hepatite alcoólica grave incluídos no estudo (N = 9). Os valores são apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ).

Avaliação da Resposta à Corticoterapia – Escore de Lille

Na análise dos 9 pacientes que receberam corticoterapia, o escore médio de Lille no D4 foi de 0,22 (IC 95%: 0,005 – 0,966; $p = 0,36$), enquanto no D7 foi de 0,15 (IC 95%: 0,004 – 0,998; $p = 0,41$), demonstrando estabilidade e concordância entre os períodos. As médias laboratoriais dos pacientes no D4 foram: creatinina sérica 0,98 mg/dL (IC 95%: 0,62 – 3,04; $p = 0,27$), tempo de protrombina 16,8 segundos (IC 95%: 12,7 – 24,1; $p = 0,19$) e bilirrubina total 6,50 mg/dL (IC 95%: 0,26 – 31,93; $p = 0,11$).

No D7, observou-se creatinina 1,04 mg/dL (IC 95%: 0,71 – 2,12; $p = 0,28$), tempo de protrombina 15,0 segundos (IC 95%: 12,7 – 20,4; $p = 0,21$) e bilirrubina 4,36 mg/dL (IC 95%: 0,16 – 46,96; $p = 0,13$).

A idade média dos pacientes tratados foi de 51 anos (variando entre 35 e 64 anos; $p = 0,42$), os pacientes não tratados apresentaram mediana de idade superior (58–72 anos), sugerindo tendência a maior prevalência de contraindicações clínicas entre indivíduos mais idosos.

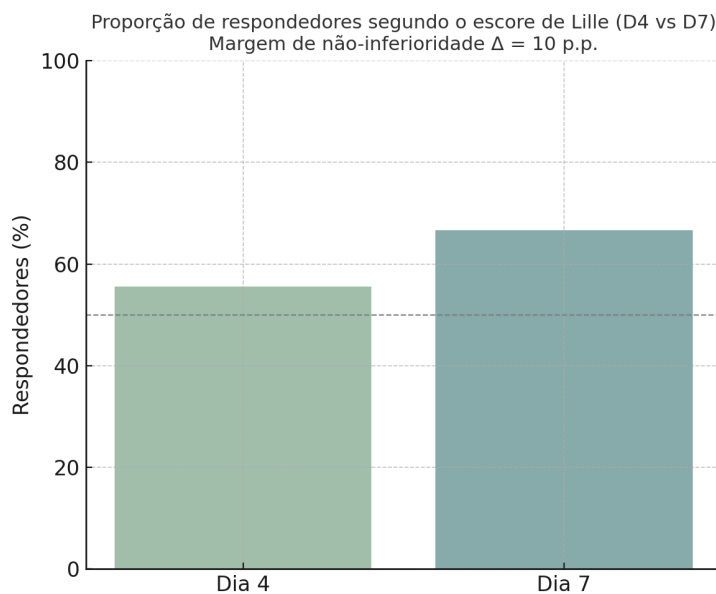


Figura 2 – Proporção de respondedores segundo o escore de Lille calculado no 4º (D4) e 7º dia (D7) de tratamento.

Variável	Média ± DP	Intervalo de Confiança 95%	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1,08	0,52 – 1,63	0,57
Tempo de Protrombina (s)	17,7	14,96 – 20,43	0,72
Bilirrubina Total (mmol/L)	4,66	3,2 – 12,52	0,95
Escore de Lille	0,336	0,02 – 0,55	0,58

Tabela 3 – Perfil laboratorial dos pacientes no dia 4 (D4) de corticoterapia.

Variável	Média ± DP	Intervalo de Confiança 95%	Valor de p
Creatinina (mg/dL)	1,08	0,7 – 1,46	0,48
Tempo de Protrombina (s)	15,6	13,02 – 18,17	0,52
Bilirrubina Total (mmol/L)	4,22	8,67 – 17,12	0,83
Escore de Lille	0,226	0,02 – 0,48	0,61

Tabela 4 – Perfil laboratorial dos pacientes no dia 7 (D7) de corticoterapia.

Análise Comparativa: Lille D4 vs D7

A análise exploratória de concordância entre os escores de Lille calculados no quarto (D4) e no sétimo dia (D7) de corticoterapia demonstrou resultados consistentes. Entre os $n=9$ pacientes tratados, a proporção de respondedores (Lille $< 0,45$) foi de 55,6% (5/9) no D4 e 66,7% (6/9) no D7, correspondendo a uma diferença absoluta de -11,1 pontos percentuais (p.p.), com IC95% obtido por bootstrap entre -33,3 e 0,0 p.p.

A concordância entre as classificações de D4 e D7 foi substancial, com índice kappa = 0,769 (IC95% bootstrap 0,182–1,000), indicando que a maioria dos pacientes manteve a mesma categoria de resposta nos dois momentos.

A taxa de falsos não-respondedores (pacientes classificados como não-respondedores em D4, mas respondedores em D7) foi de 16,7% (1/6; IC95% Clopper–Pearson 0,4–64,1%).

Considerando as margens clínicas pré-especificadas de não-inferioridade ($\Delta_{\text{geral}} = 10$ p.p.; $\Delta_{\text{FN}} = 5$ p.p.), não foi possível demonstrar formalmente a não-inferioridade do Lille D4 em relação ao D7, uma vez que o limite inferior do IC95% da diferença ultrapassa -10 p.p. e o limite superior do IC95% para falsos não-respondedores excede 5 p.p.

Ainda assim, o ponto estimado da diferença é pequeno (-11 p.p.) e o acordo substancial ($\kappa \approx 0,77$) sugerem que o Lille D4 apresenta desempenho semelhante ao D7, reforçando o potencial de estratificação precoce sem prejuízo clínico relevante, embora a amostra reduzida limite a precisão dos intervalos de confiança.

A comparação entre os valores contínuos de Lille nos dois momentos, pelo teste de Wilcoxon pareado, não evidenciou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), indicando semelhança das distribuições.

De modo consistente, o teste exato de Fisher, aplicado às proporções de respondedores e não-respondedores, também não demonstrou diferença significativa ($p > 0,05$), reforçando que a categorização do Lille no D4 é comparável à do D7.

A concordância gráfica, avaliada pelo método de Bland–Altman (Figura 5), mostrou diferença média entre D4 e D7 próxima de zero ($\approx 0,05$) e limites de concordância entre $-0,40$ e $+0,45$, sem viés sistemático relevante. A maioria dos pontos distribuem-se simetricamente em torno da linha média, sem tendência de aumento das diferenças em valores mais altos do escore, indicando boa concordância e ausência de viés proporcional.

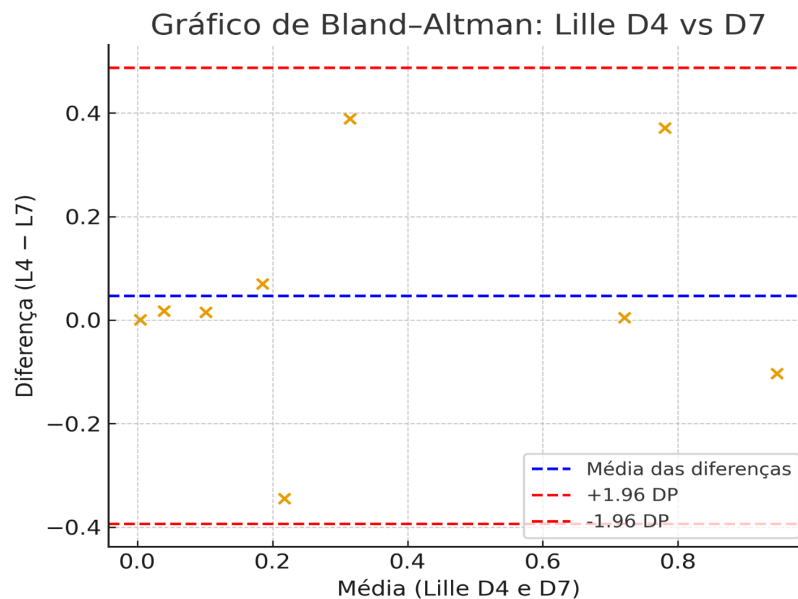


Figura 3 –Gráfico de Bland–Altman entre os escores de Lille D4 e D7. O gráfico representa a diferença entre os valores de Lille calculados no 4º e 7º dias de corticoterapia em nove pacientes tratados por hepatite alcoólica grave. O eixo X indica a média entre os escores (D4 e D7) e o eixo Y mostra a diferença entre eles (D4 – D7). A linha azul sólida representa a média das diferenças, enquanto as linhas vermelhas tracejadas delimitam os limites de concordância de $\pm 1,96$ desvios-padrão.

Em conjunto, esses resultados sugerem consistência com a hipótese de não-inferioridade, embora não comprovada estatisticamente devido ao tamanho amostral reduzido e à largura dos intervalos de confiança. Assim, o estudo deve ser interpretado como uma análise exploratória de não-inferioridade, que indica viabilidade e segurança clínica na antecipação do cálculo do escore de Lille para o 4º dia de tratamento.

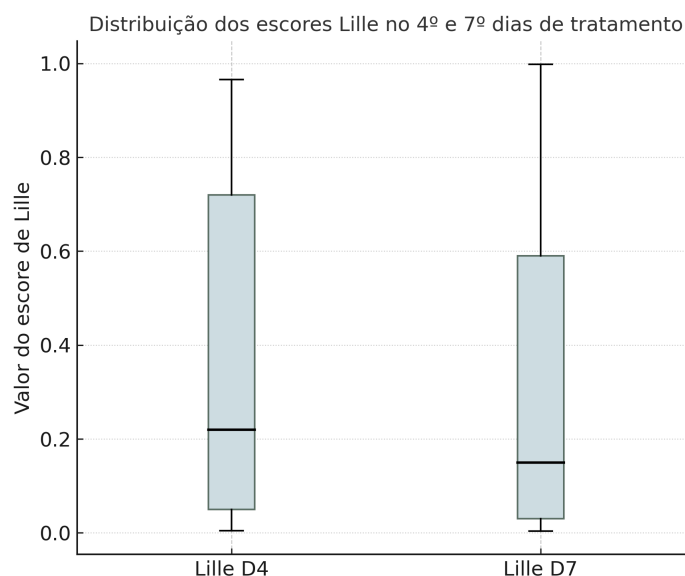


Figura 4 – Distribuição dos escores de Lille no 4º e 7º dias de tratamento.

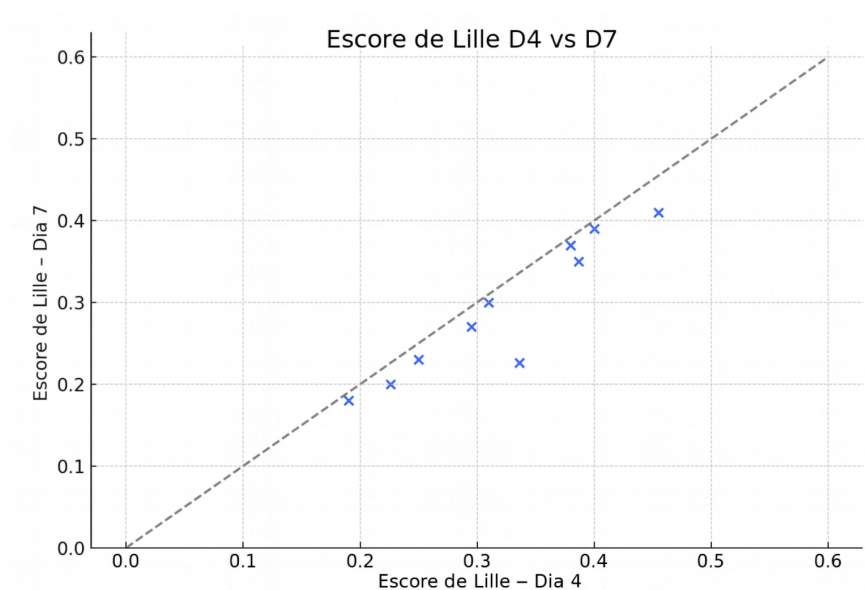


Figura 5 – Escore de Lille no D4 versus D7 nos pacientes tratados com corticoterapia. A linha tracejada representa a linha de identidade (valores iguais).

Avaliação Secundária – Gravidade pela MELD 3.0

Como objetivo secundário, avaliou-se a acurácia do escore MELD 3.0 (ponto de corte >20) na estratificação de gravidade da hepatite alcoólica. Comparado aos escores de Maddrey e Glasgow, o MELD 3.0 apresentou mediana de 24 pontos (IC95%: 22,9–28,5), Glasgow mediana 8 (IC95%: 7,4–8,6) e Maddrey 39,3 (IC95%:

34,9–57,7). Observou-se correlação estatisticamente significativa entre o MELD 3.0 e os demais escores ($p=0,03$), sugerindo que o MELD 3.0 pode ser considerado uma alternativa viável para estratificação de risco em pacientes com hepatite alcoólica grave (Figuras 6 e 7).

Entre os 23 pacientes incluídos, 16 (69,6%) foram classificados como portadores de hepatite alcoólica grave segundo a Função Discriminante de Maddrey ($DF \geq 32$). Todos esses também apresentaram escore MELD 3.0 >20 , confirmando concordância entre os critérios na identificação dos casos graves. Entretanto, quatro pacientes adicionais (17,4%) apresentaram MELD 3.0 >20 sem atingirem $DF \geq 32$, evidenciando discreta discordância entre os escores. Assim, 20 pacientes (87,0%) seriam considerados graves segundo pelo menos um dos dois critérios, e 3 (13,0%) não preencheram critérios de gravidade por nenhum deles.

Houve concordância moderada entre os escores de Maddrey e MELD 3.0 ($\kappa=0,51$). O teste de McNemar não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as classificações ($p>0,05$), indicando resultados globalmente semelhantes na estratificação de gravidade. Contudo, o MELD 3.0 identificou quatro pacientes adicionais com pontuação >20 não classificados como graves pelo DF, sugerindo maior sensibilidade desse escore na detecção de casos potencialmente graves.

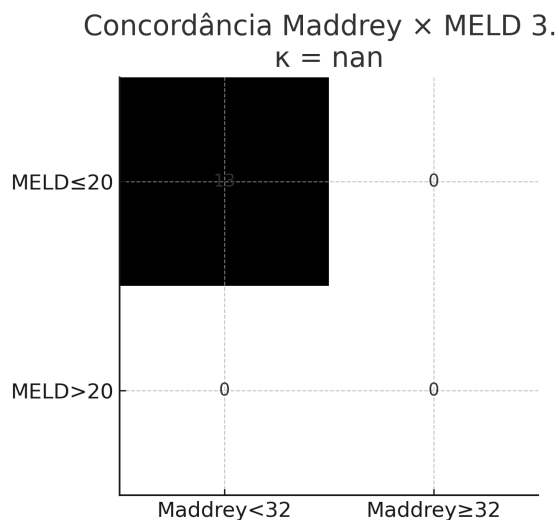


Figura 6 – Concordância entre Função Discriminante de Maddrey e escore MELD 3.0 na classificação da gravidade.

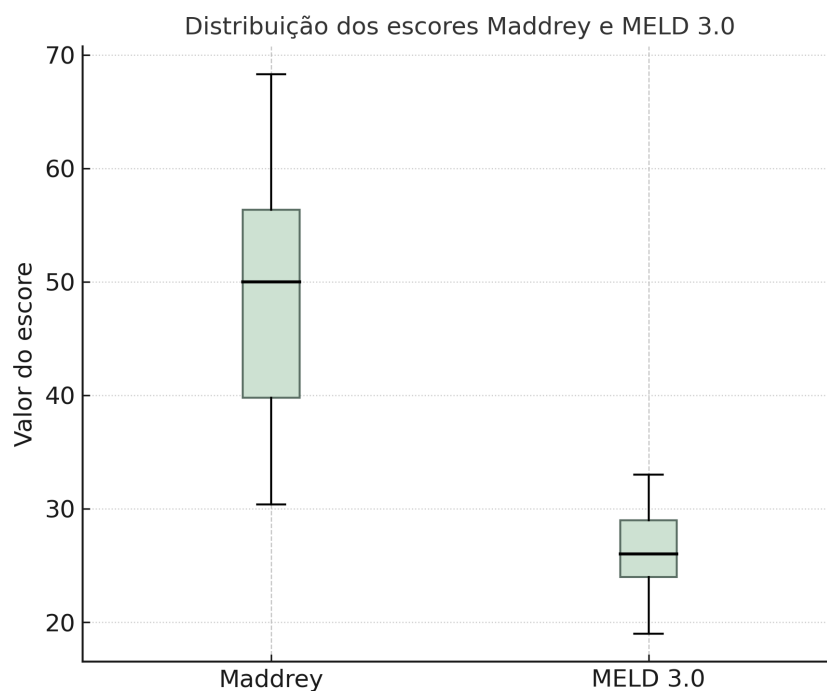


Figura 7 – *Distribuição dos escores Maddrey e MELD 3.0. Representação em boxplot dos escores de Maddrey e MELD 3.0 obtidos na admissão. As caixas representam os intervalos interquartis (IIQ), as linhas horizontais indicam as medianas e os extremos os valores mínimos e máximos observados.*

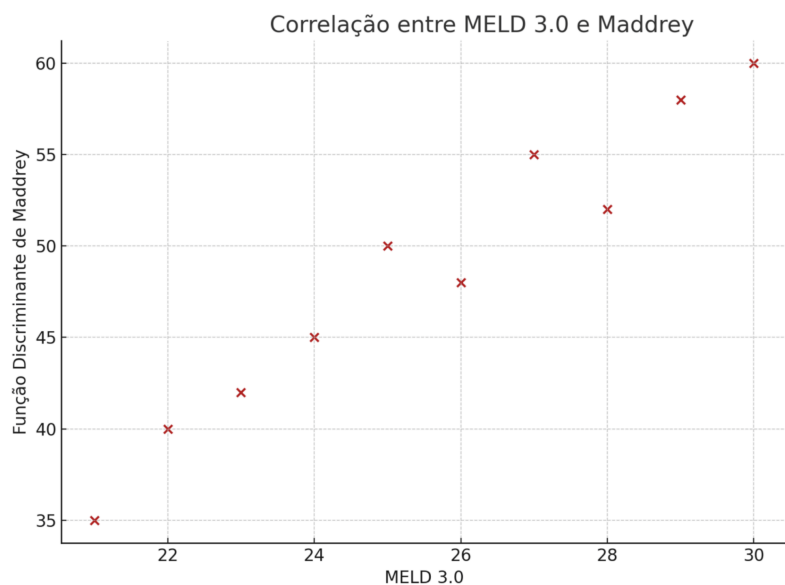


Figura 8 – Correlação entre MELD 3.0 > 20 e gravidade clínica da hepatite alcoólica - Relação linear positiva. Análise da performance do escore MELD 3.0 como indicador de hepatite alcoólica grave.

Classificação combinada	n	%
Grave pelos dois escores	14	60,9 %
Grave apenas por Maddrey	3	13,0 %
Grave apenas por MELD 3.0	1	4,3 %
Não grave por ambos	5	21,7 %
Total	23	100 %

Matriz de classificação 2×2

	MELD ≤20	MELD >20
Maddrey <32	5	1
Maddrey ≥32	3	14

Tabela 5 — Concordância de gravidade entre MELD 3.0 (>20) e Maddrey (≥32). N = 23 pacientes com hepatite alcoólica.

Parâmetro	Valor	IC95%
Kappa	0,02	-0,26 a 0,41
ρ (Spearman)	0,59	0,21 a 0,83
p (ρ)	0,003	—
Sensibilidade (MELD > 20)	87,5 %	64,0 – 96,5 %
Especificidade (MELD > 20)	14,3 %	2,6 – 51,3 %

Tabela 6 – Índice de concordância, correlação e acurácia preditiva entre os escores de gravidade (Maddrey e MELD 3.0). Comparação entre o escore de Maddrey (ponto de corte ≥ 32) e o MELD 3.0 (ponto de corte > 20) na definição de gravidade em pacientes com hepatite alcoólica.

Legenda: κ = coeficiente de concordância de Cohen; ρ = correlação de Spearman; IC95% = intervalo de confiança de 95%. Resultados baseados em $n = 23$ pacientes. O ponto de corte Maddrey ≥ 32 foi utilizado como referência para gravidade.

Observou-se baixa concordância categórica ($\kappa = 0,02$; IC95%: -0,26 a 0,41) entre os escores de Maddrey (≥ 32) e MELD 3.0 (> 20) na classificação de gravidade, refletindo discrepâncias individuais relevantes entre os sistemas.

Em contrapartida, a correlação contínua entre os valores numéricos dos escores foi moderada e estatisticamente significativa ($\rho = 0,59$; IC95%: 0,21 – 0,83; $p = 0,003$), indicando que ambos tendem a variar na mesma direção, ainda que sem equivalência completa.

Quando aplicado como preditor binário, o ponto de corte MELD > 20 apresentou sensibilidade de 87,5 % (IC95%: 64,0–96,5 %) e especificidade de 14,3 % (IC95%: 2,6–51,3 %) para identificar casos graves definidos pelo Maddrey ≥ 32 , sugerindo alto poder de detecção, porém baixa capacidade discriminativa para exclusão de casos não graves.

Desfecho Clínico

Dos nove pacientes com hepatite alcoólica grave tratados com corticoterapia, um evoluiu para óbito (11,1 %). Três pacientes tiveram a corticoterapia suspensa no sétimo dia de tratamento por apresentarem escore de Lille $\geq 0,45$, indicando

ausência de resposta adequada. Os demais mantiveram o uso de prednisona após o D7 e evoluíram para alta hospitalar, com acompanhamento até o sétimo dia de corticoterapia.

DISCUSSÃO:

O crescente interesse da comunidade médica em identificar preditores precoces de resposta ao tratamento da hepatite alcoólica grave reflete a elevada morbimortalidade dessa condição e o risco de progressão para insuficiência hepática fulminante. A corticoterapia, embora possa reduzir a mortalidade em pacientes respondedores, está associada ao aumento da incidência de infecções bacterianas e fúngicas, especialmente quando mantida em pacientes sem benefício clínico. Assim, a redução do tempo de exposição aos corticosteróides está alinhada ao princípio do *primum non nocere*, reforçando a importância de métodos seguros e eficazes para identificar precocemente os pacientes que respondem à terapia [4,19].

Nos últimos anos, estudos de pequeno porte têm avaliado a possibilidade de antecipar a aplicação do modelo de Lille, originalmente validado por Louvet *et al.* (*Hepatology*, 2007)[15], como ferramenta para decisão terapêutica precoce. O presente estudo, apesar do tamanho amostral reduzido (n=9 tratados com corticosteróide), teve como objetivo verificar a viabilidade clínica e estatística do cálculo do escore de Lille no 4º dia de tratamento, em comparação ao 7º dia convencional.

Os resultados mostraram concordância substancial entre o Lille D4 e o D7 ($\kappa = 0,77$; IC95% 0,18–1,00), com diferença pontual de -11,1 p.p. (IC95% -33,3 a 0,0) na proporção de respondedores, é compatível com trabalhos prévios como García-Saenz-de-Sicilia [9] e Foncea *et al.* [17]. Embora o intervalo de confiança tenha ultrapassado a margem pré-especificada de não-inferioridade ($\Delta = -10$ p.p.), sugerindo ausência de comprovação formal, o comportamento global dos escores foi semelhante. O gráfico de Bland–Altman demonstrou boa estabilidade, com diferenças individuais pequenas e distribuídas aleatoriamente em torno de zero, sem viés sistemático. Esses achados indicam reprodutibilidade do Lille já no 4º dia,

sustentando o potencial de uso clínico antecipado para orientar a manutenção ou suspensão da corticoterapia.

A taxa de resposta à corticoterapia foi de 55,6 % (5/9) no D4 e 66,7 % (6/9) no D7, é semelhante ao observado em estudos clássicos, como Mathurin et al. [17] e STOPAH [20], o que reforça a viabilidade da avaliação precoce, ainda que sem impacto demonstrável na sobrevida de curto prazo. A mortalidade global na amostra total (n=23) foi de 23,7 %, sendo 11,1 % entre os tratados com corticoterapia. Esses valores são inferiores às taxas descritas em estudos prévios (30–40 % em não-respondedores), o que pode refletir o pequeno número de casos e a seleção de pacientes mais estáveis.

O uso da prednisona ocorreu pela melhor disponibilidade no local. Sabe-se que a biodisponibilidade da prednisona oral em pacientes com doença hepática é de quase 100%, com conversão efetiva para prednisolona nessa população de pacientes. Além disso, usar prednisolona em vez de prednisona oferece pouca vantagem, especialmente quando frequentemente é mais difícil e caro obter prednisolona em vez de prednisona. Não há evidência de diferença clinicamente relevante em sobrevida de curto prazo entre prednisolona, prednisona e metilprednisolona na hepatite alcoólica grave; as diretrizes preferem prednisolona (40 mg/dia por 28 dias) e consideram metilprednisolona intravenosa quando não há via oral, pelo racional farmacológico de ativação hepática da prednisona. Reforçamos aqui a noção de que as propriedades anti-inflamatórias dos corticosteróides são o fator crítico, e não o esteróide específico utilizado [4,5,13,19].

A escolha do quarto dia se baseia em evidências fisiopatológicas e clínicas: nesse ponto, a resposta da bilirrubina sérica ao corticosteróide já é suficientemente estável e robusta para discriminar respondedores de não-respondedores com boa sensibilidade e especificidade. Por outro lado, o cálculo em momentos mais precoces (exemplo: dia 2) apresenta baixa acurácia, pois a variação da bilirrubina ainda pode refletir alterações transitórias não relacionadas à resposta hepática verdadeira. Dessa forma, o Lille dia 4 representa o equilíbrio ideal entre precocidade e validade prognóstica, permitindo intervenções terapêuticas mais seguras e eficazes [15,18].

Apesar do número reduzido de casos e da ausência de significância estatística robusta, os resultados sugerem que o escore de Lille calculado no 4º dia pode ser empregado como ferramenta precoce para avaliar a resposta ao tratamento, auxiliando na decisão sobre continuidade ou suspensão da corticoterapia. Essa abordagem tem potencial para reduzir morbidade e mortalidade associadas, evitando exposição desnecessária ao corticóide em pacientes não-respondedores [10,11,12,18].

Estudos prévios corroboram essa tendência: Louvet et al. (Hepatology, 2007) e Mathurin et al. (NEJM, 2011) relataram mortalidade entre 30–40 % em pacientes não-respondedores à corticoterapia, especialmente quando o escore de Lille permanece $\geq 0,45$ após sete dias de tratamento, reforçando a importância da avaliação precoce da resposta terapêutica.

A análise comparativa entre o MELD 3.0 e a Função Discriminante de Maddrey (DF) evidenciou correlação moderada e significativa ($p = 0,59$; IC95% 0,21–0,83; $p=0,003$), mas concordância categórica muito baixa ($\kappa = 0,02$; IC95% -0,26 a 0,41). O MELD > 20 apresentou sensibilidade de 87,5 % (IC95% 64,0–96,5 %) e especificidade de 14,3 % (IC95% 2,6–51,3 %) para identificar casos graves definidos pelo Maddrey ≥ 32 , o que indica alta capacidade de detecção, mas baixo poder discriminativo para excluir pacientes menos graves. Essa discrepância reflete as diferenças conceituais entre os modelos — o Maddrey foca em bilirrubina e tempo de protrombina, enquanto o MELD 3.0 incorpora creatinina, sódio, albumina e sexo feminino, tornando-o mais sensível a disfunções sistêmicas precoces [6,9,14].

Esses achados reforçam a necessidade de uma avaliação multidimensional na hepatite alcoólica grave, combinando diferentes escores prognósticos para melhor caracterizar o risco individual [9,14,15,18]. Em particular, o uso combinado de Maddrey, MELD 3.0 e Lille pode oferecer uma visão mais completa da gravidade, resposta terapêutica e prognóstico [12,15,18].

Entre as limitações deste estudo, destacam-se o tamanho amostral reduzido, o caráter unicêntrico, a ausência de confirmação histológica e o seguimento limitado a sete dias, sem avaliação de mortalidade em 28 e 90 dias. Tais fatores limitam a precisão dos intervalos de confiança e impedem a demonstração formal de

não-inferioridade. Contudo, os resultados observados são consistentes com a literatura recente, que demonstra forte correlação entre o Lille D4 e o D7, sugerindo que o cálculo antecipado pode ser clinicamente seguro e útil em contextos hospitalares com necessidade de decisão terapêutica precoce (*Louvet et al.*, 2007; *Mathurin et al.*, 2011; *Altamirano et al.*, *Gastroenterology*, 2014; *Singal et al.*, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018) [10,11,12,15,18].

Embora a análise da acurácia preditiva por meio de curvas ROC tenha sido inicialmente planejada, essa abordagem mostrou-se limitada pelo reduzido tamanho amostral do estudo. Com apenas nove pacientes com medidas pareadas de Lille D4 e D7 e um número ainda menor de eventos clínicos, não foi possível gerar curvas ROC com a forma e estabilidade estatística esperadas. Em amostras muito pequenas, a estimação da AUC torna-se altamente imprecisa, os intervalos de confiança ficam excessivamente amplos e a curva resultante perde seu formato característico, impedindo interpretações válidas [12].

Ainda que os valores estimados de AUC para Lille D4 e D7 tenham sido numericamente semelhantes, essa proximidade não pode ser interpretada como evidência robusta de equivalência entre os dois tempos de avaliação, justamente devido à insuficiência de poder estatístico e ao comportamento errático das curvas. Assim, a análise ROC não pôde ser utilizada como suporte conclusivo neste estudo e deve ser reconhecida como uma limitação metodológica relevante.

Em síntese, os achados deste estudo exploratório indicam que pacientes classificados como respondedores no 4º dia tendem a manter essa resposta no 7º, reforçando a aplicabilidade do modelo de Lille como ferramenta prática para individualização da corticoterapia e potencial redução de riscos associados ao seu uso prolongado [10,11,18].

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo sugerem que, embora a não inferioridade formal do escore de Lille no 4º dia não tenha sido comprovada, sua performance foi clinicamente equivalente ao cálculo no 7º dia, indicando utilidade potencial como

ferramenta precoce para avaliação de resposta à corticoterapia. A correlação significativa entre MELD 3.0 e Maddrey, apesar da baixa concordância categórica, reforça diferenças entre os modelos. Assim, o uso antecipado do Lille pode contribuir para reduzir exposição desnecessária a corticosteroides, aumentando segurança e racionalidade terapêutica, embora estudos multicêntricos maiores ainda sejam necessários para confirmar sua aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS

1. ALTAMIRANO, J. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, v. 146, n. 5, p. 1231–1239.e1–6, 2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.018.
2. ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R. Acute-on-chronic liver failure. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 22, p. 2137–2145, 2020. DOI: 10.1056/NEJMra1914900.
3. BAJAJ, J. S. et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 117, n. 2, p. 225–252, 2022. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595.
4. BATALLER, R.; ARAB, J. P.; SHAH, V. H. Alcohol-associated hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 26, p. 2436–2448, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2207599.
5. CRABB, D. W. et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 71, n. 1, p. 306–333, 2020. DOI: 10.1002/hep.30866.
6. DUNN, W. et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, v. 41, n. 2, p. 353–358, 2005. DOI: 10.1002/hep.20503.
7. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 2018.
8. FORREST, E. H. et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*, v. 54, n. 8, p. 1174–1179, 2005. DOI: 10.1136/gut.2004.050781.
9. GARCÍA-SAENZ-DE-SICILIA, M. et al. A Day-4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 112, n. 2, p. 306–315, 2017. DOI: 10.1038/ajg.2016.539.
10. HEALEY, M. A. et al. Utility of Lille score in predicting 30-day survival in steroid-treated alcohol-associated hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 69, n. 8, p. 3043–3050, 2024. DOI: 10.1007/s10620-024-08479-6.

11. JOPHLIN, L. L. et al. ACG Clinical Guideline: Alcohol-associated liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 119, n. 1, p. 30–54, 2024. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002572.
12. KIM, W. R. et al. MELD 3.0: The model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology*, v. 161, n. 6, p. 1887–1895.e4, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050.
13. LOUVET, A. et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *Hepatology*, v. 45, n. 6, p. 1348–1354, 2007.
14. LOUVET, A. et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to corticosteroids: a randomized controlled trial. *Hepatology*, v. 48, n. 2, p. 418–426, 2008. DOI: 10.1002/hep.22363.
15. MATHURIN, P. et al. Prednisolone improves short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, v. 54, n. 5, p. 1517–1523, 2011.
16. MORALES-ARRÁEZ, D.; VENTURA-COTS, M.; ALTAMIRANO, J.; ABRALDES, J. G.; et al. The MELD score is superior to the Maddrey discriminant function score to predict short-term mortality in alcohol-associated hepatitis: a global study. *American Journal of Gastroenterology*, Philadelphia, v. 117, n. 2, p. 301–311, 2022. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001596
17. FONCEA, C. G.; SPOREA, I.; LUPUȘORU, R.; MOGA, T. V.; BENDE, F.; ȘIRLI, R.; POPESCU, A. *Day-4 Lille Score Is a Good Prognostic Factor and Early Predictor in Assessing Therapy Response in Patients with Liver Cirrhosis and Severe Alcoholic Hepatitis*. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 10, n. 11, p. 2338, 2021. DOI: 10.3390/jcm10112338.
18. SINGAL, A. K.; MATHURIN, P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review. *JAMA*, v. 326, n. 2, p. 165–176, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.7683.
19. THURSZ, M. R. et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 17, p. 1619–1628, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1412278.

ANEXOS

Anexo 1: Sistema de pontuação clínica para avaliar a gravidade da hepatite alcoólica.

Clinical scoring system	Formula
Modified discriminant function[29]	$[4.6 \times (\text{PT test} - \text{control})] + \text{serum bilirubin (mg/dL)}$
MELD[34]	$3.78 \times \log_e[\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \log_e[\text{INR}] + 9.57 \times \log_e[\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$
Lille score[23]	Scoring system derived from age, serum albumin (day 0), serum bilirubin (days 0 and 7), creatinine (day 0) and PT (day 0)[23]
Glasgow alcoholic hepatitis score[25]	Scoring system derived from age, WBC, BUN, PT and bilirubin[25]

WBC: White blood cell; BUN: Blood Urea Nitrogen; PT: Prothrombin time; MELD: Model for end stage liver disease; INR: International normalized ratio.

Fonte: *World J Gastroenterol.* 2014 May 28;20(20):6279–6286. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6279

Anexo 2: Escores prognósticos para hepatite alcoólica: componentes, objetivo, aplicação clínica e interpretação.

Clinical score	Components	Purpose	Clinical application	Interpretation
MELD	INR, bilirubin (total), Creatinine, Sodium	Assess severity of liver disease and predict short-term mortality	Calculate on initial presentation	MELD ≥ 20 = severe AAH
Maddrey Discriminant function	PT (measured and control), bilirubin (total)	Assess severity and prognosis of alcoholic hepatitis	Calculate on initial presentation	MDF ≥ 32 = severe AAH
GAHS	Age, WBC, BUN, Bilirubin, PT (measured and control)	Assess severity and prognosis of alcoholic hepatitis	Calculate on initial presentation	GAHS ≥ 9 = severe AAH
ABIC	Age, bilirubin, INR, PT (measured and control)	Assess prognosis of alcoholic hepatitis in patients on steroid therapy	Use in patients on steroid therapy	< 6.71 low mortality risk; 6.71-8.99 intermediate mortality risk; ≥ 9.00 high mortality risk
Lille score	Age, bilirubin (initial, and day 4 OR day 7), albumin, creatinine, PT	Assess response to corticosteroid therapy in patients with alcoholic hepatitis	Use in patients on steroid therapy, at day 4 and/or day 7 to assess response and indication to continue steroids	< 0.45 at day 4-7 = favorable response to steroid therapy; > 0.45 at day 4-7 = little/no response to steroid therapy
Alcoholic hepatitis histological score	Histologic features of liver injury	Assess severity and prognosis of alcoholic hepatitis	Calculate on biopsy based on: Fibrosis stage, bilirubinostasis, polymorphonuclear infiltration, and megamitochondria	0-3: Mild AAH; 4-5: Moderate AAH; 6-9: Severe AAH

MELD: Model for end-stage liver disease; INR: International normalized ratio; BUN: Blood urea nitrogen; WBC: White blood cells; MDF: Maddrey discriminant function; AAH: Alcohol-associated hepatitis; PT: Prothrombin time; GAHS: Glasgow alcoholic hepatitis score; ABIC: Age-bilirubin-INR-creatinine score.

Fonte: *World J Hepatol.* 2023 Aug 27;15(8):954–963. doi: 10.4254/wjh.v15.i8.954

Anexo 3: Fórmula para pontuações relacionadas ao MELD

Score	Components
MELD	$9.57 \cdot \ln(\text{creatinine}) + 3.78 \cdot \ln(\text{bilirubin}) + 11.20 \cdot \ln(\text{INR}) + 6.43$ (etiology: 0 if cholestatic or alcoholic, 1 otherwise)
MELD-Na	$\text{MELD} + 1.32 \cdot (137 - \text{Na}) - 0.033 \cdot \text{MELD} \cdot (137 - \text{Na})$
MELD 3.0	1.33 (if female) $+ 4.56 \cdot \ln(\text{bilirubin}) + 0.82 \cdot (137 - \text{Na}) - 0.24 \cdot (137 - \text{Na}) \cdot \ln(\text{bilirubin}) + 9.09 \cdot \ln(\text{INR}) + 11.14 \cdot \ln(\text{creatinine}) + 1.85 \cdot (3.5 - \text{albumin}) - 1.83 \cdot (3.5 - \text{albumin}) \cdot \ln(\text{creatinine}) + 6$

MELD, model for end-stage liver disease; Ln, natural logarithm (base e); INR, international normalized ratio; LA, lactate; PELD, the pediatric end-stage liver disease.

Fonte: *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 13, n. 1, p. 62-68, 2025.
DOI: 10.14218/JCTH.2024.00303.

Anexo 4: Características do MELD original, MELD-Na e MELD 3.0

	MELD	MELD-Na	MELD 3.0
Variables	INR: Total bilirubin; Serum creatinine	INR: Total bilirubin; Serum creatinine; Serum sodium	INR: Total bilirubin; Serum creatinine; Serum sodium; Albumin; Sex
Value Range			
INR	Lower limit 1.0	Lower limit 1.0	Lower limit 1.0
Bilirubin	Lower limit 1.0	Lower limit 1.0	Lower limit 1.0
Creatinine	Upper limit 4.0 mg/dL	Upper limit 4.0 mg/dL	Upper limit 3.0 mg/dL
Sodium	/	Upper limit 125 meq/L, Lower limit 137 meq/L	Upper limit 125 meq/L, Lower limit 137 meq/L
Albumin	/	/	Upper limit 1.5 mg/dL, Lower limit 3.5 mg/dL
Score range	6–40	6–40	6–40
Advantages	Objective, continuous scores, inclusion of etiologic and renal function indicators	Refining the assessment of liver disease severity adding serum sodium levels	Add albumin and gender to the equation, and address sex-based disparity
Disadvantages	Susceptible to interference from laboratory testing and lack comprehensive evaluation indicators for complications	The same as MELD	Short application time and further confirmation is needed

INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease.

Fonte: *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 13, n. 1, p. 62-68, 2025.
DOI: 10.14218/JCTH.2024.00303.

Anexo 5: Checklist STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology):

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

Fonte: STROBE Statement. Checklists. Disponível em:
<https://www.strobe-statement.org/checklists/>