



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

BRUNA ROLIM PEIXOTO DA SILVA

FEBRE, ICTERÍCIA E HEPATITE NEM SEMPRE
CORRESPONDEM A INFECÇÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

BRASÍLIA

2023

BRUNA ROLIM PEIXOTO DA SILVA

FEBRE, ICTERÍCIA E HEPATITE NEM SEMPRE
CORRESPONDEM A INFECÇÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

Trabalho de Conclusão de Residência Médica em Clínica Médica, apresentado à Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília – UnB-HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Clínica Médica.

Orientador: Prof. MSc. Adriana Gherardi da Ponte

Brasília – DF

2023

BRUNA ROLIM PEIXOTO DA SILVA

FEBRE, ICTERÍCIA E HEPATITE NEM SEMPRE
CORRESPONDEM A INFECÇÃO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

UnB-HUB/EBSERH

Brasília, 24/02/2023

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof(a). MSc(a) Adriana Gherardi da Ponte

Faculdade de Medicina- Universidade de Brasília-UnB

Orientador(a)

Prof(a). Dr(a) Maria Alice de Vilhena Toledo

Faculdade de Medicina- Universidade de Brasília-UnB

Coordenador(a) da residência de Clínica Médica

Epígrafe

“Apressa-te a viver bem e pensa que cada dia é, por si só, uma vida” (Sêneca).

RESUMO

Introdução: As síndromes febris agudas associadas a icterícia e a hemorragia são um desafio diagnóstico. A etiologia é variada, sendo as hepatites virais, leptospirose, febre amarela e malária as principais causas infecciosas. A hepatite alcoólica aguda (HAA) é uma situação prevalente, de elevada mortalidade não infecciosa que faz parte do diagnóstico diferencial.

Relato de caso: Descrevemos um caso de uma jovem de 32 anos que evoluiu com grave comprometimento hepático, febre e icterícia e que apesar do resultado sorológico positivo pelo método ELISA para leptospirose, teve como diagnóstico HAA. Trata-se de paciente etilista há mais de duas décadas, após libação alcoólica evoluiu com quadro de dor abdominal, calafrios, icterícia e encefalopatia grau IV. Realizado tratamento empírico com prednisolona 40 mg/dia (Maddrey >32) com resposta no sétimo dia (Lille < 0.45). Apesar da resposta inicial, houve nova piora com grave coagulopatia e choque hipovolêmico por sangramento intrabdominal. A autópsia revelou necrose hepática aguda por provável HAA e o Teste de Aglutinação Microscópica (MAT) veio negativo, descartando assim leptospirose.

Conclusão: Este presente relato é importante pois deve-se sempre lembrar que a tríade de icterícia, hepatite e febre tem como diagnóstico diferencial doenças não infecciosas, assim como a hepatite alcoólica e a hepatite medicamentosa fulminante.

Palavras-chave: Hepatite Aguda Alcoólica; Leptospirose; Icterícia.

ABSTRACT

Introduction: Acute febrile syndromes associated with jaundice and hemorrhage are a diagnostic challenge. The etiology is varied, with viral hepatitis, leptospirosis, yellow fever and malaria being the main infectious causes. Acute alcoholic hepatitis (AHA) is a prevalent situation, with high non-infectious mortality that is part of the differential diagnosis.

Case report: We describe a case of a 32-year-old woman who developed severe hepatic impairment, fever and jaundice and who, despite the positive serological result by the ELISA method for leptospirosis, was diagnosed with AHA. She has been an alcoholic patient for more than two decades, after alcoholic libations she developed abdominal pain, chills, jaundice and grade IV encephalopathy. Empirical treatment was performed with prednisolone 40 mg/day (Maddrey >32) with response on the seventh day (Lille < 0.45). Despite the initial response, there was a new worsening with severe coagulopathy and hypovolemic shock due to intrabdominal bleeding. The autopsy revealed acute hepatic necrosis due to probable AHA and the Microscopic Agglutination Test (MAT) was negative, thus ruling out leptospirosis.

Conclusion: This present report is important because it should always be remembered that the triad of jaundice, hepatitis and fever has non-infectious diseases as a differential diagnosis, as well as alcoholic hepatitis and fulminant drug-induced hepatitis.

Keywords: Acute Alcoholic Hepatitis; Leptospirosis; Jaundice.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 01 – Evolução dos exames laboratoriais	17
---	----

LISTA DE ABREVIACÕES

ALT – Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

HAA – Hepatite aguda alcoólica

HDA – Hemorragia Digestiva Alta

MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*

PCR - Reação em cadeia da polimerase

PBE - Peritonite bacteriana espontânea –

RHZE - *R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.*

RNI - Razão normalizada internacional

USG - Ultrassonografia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

PTT - Púrpura trombocitopênica trombótica

SHU - Síndrome hemolítico-urêmica

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
RELATO DE CASO	14
DISCUSSÃO.....	17
CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

INTRODUÇÃO

A síndrome febril íctero-hemorrágica em adultos caracteriza-se por relato de febre com duração de até 3 semanas, apresentando sinais clínicos de icterícia cutânea e/ou mucosa e um ou mais sinais de hemorragia espontânea: mucosa, cutânea, intestinal, pulmonar, múltiplos órgãos. (MS, 2004).

Febres hemorrágicas englobam síndrome que podem variar de uma doença hemorrágica febril, com fragilidade capilar até um choque agudo grave. Elas se constituem como um importante problema de saúde pública, devido às suas altas taxas de morbimortalidade associada e suas incidências. Dentre os diagnósticos diferenciais das febres hemorrágicas estão: dengue hemorrágica, febre amarela, leptospirose, malária, hepatites virais e entidades não infecciosas, como hepatite aguda alcoólica, com ou sem quadro infeccioso associado (ex: peritonite bacteriana espontânea - PBE). (BACON et al, 2008).

Os sinais e sintomas clínicos da hepatite aguda alcoólica são icterícia, anorexia, febre, hepatomegalia dolorosa, entre outros. Exames laboratoriais revelam transaminases moderadamente elevadas (em geral até níveis de 300 unid int./mL) com uma proporção de aspartato aminotransferase (AST) para alanina aminotransferase (ALT) de dois ou mais. Pode haver ainda dor em quadrante superior direito e/ou epigastria, encefalopatia hepática e sinais de desnutrição. (LEVITSKY; MAILLIARD, 2004).

Em geral, as características clínicas e laboratoriais são frequentemente adequadas para estabelecer o diagnóstico de hepatite alcoólica em um paciente com uma extensa história de abuso de álcool (acima de 100g dia por mais de 20 anos), desde que o paciente não tenha fatores de risco para outras causas de febres íctero-hemorrágicas. Nesses pacientes, é possível um diagnóstico clínico de hepatite aguda alcoólica se houver icterícia, aminotransferases moderadamente elevadas (em geral <300 e raramente acima de 500), como já citado, uma relação AST/ALT maior ou igual a 2, aumento sérico de bilirrubinas (acima de 5) e uma razão normalizada internacional (INR) elevada. (LUCEY; MATHURIN; MORGAN, 2009).

Vários modelos foram propostos para determinar a gravidade da hepatite alcoólica de um paciente. Os mais usados para identificar pacientes com maior chance de benefício com terapia farmacológica são a função discriminante de Maddrey e o MELD score (*Model for End-stage Liver Disease*). (EASL, 2018).

A gravidade da doença e o risco de mortalidade em pacientes com hepatite aguda alcoólica podem ser estimados usando a função discriminante de Maddrey. O cálculo envolve a bilirrubina sérica, o tempo de protrombina do paciente e o tempo de protrombina controle. Os paciente com Maddrey maior ou igual a 32 apresentam alta mortalidade em curto prazo e podem se beneficiar do tratamento com glicocorticoides, enquanto aqueles com pontuações mais baixas apresentam baixa mortalidade em curto prazo, sem aparente benefício com glicocorticoide. (EASL, 2018).

O escore MELD é um modelo estatístico desenvolvido para prever a sobrevida em pacientes com cirrose, mas que também tem sido usado para prever a mortalidade em pacientes hospitalizados por hepatite alcoólica. A pontuação varia de 6 a 40 e é baseada na bilirrubina sérica, creatinina e razão normalizada internacional. Sua utilidade na avaliação do prognóstico a curto prazo da hepatite alcoólica foi estudada em estudos retrospectivos, que sugerem que pacientes com escore MELD acima de 20 apresentam alto risco de mortalidade em 90 dias. (EASL, 2018).

Para pacientes que recebem glicocorticoides, a duração do tratamento é de 28 dias. No entanto, interrompe-se a terapia em pacientes que não apresentam sinais de melhora após uma semana (ou seja, aqueles que não apresentaram melhora de sua bilirrubina ou do escore Maddrey). (EASL, 2018).

O escore de Lille é outro método para determinar se os pacientes com hepatite alcoólica estão respondendo à terapia com glicocorticoides. Combina seis variáveis: idade, insuficiência renal ($Cr > 1,3$ ou clearance de creatinina < 40 mL/minuto), albumina, tempo de protrombina, bilirrubina e evolução da bilirrubina no dia 7 (bilirrubina no dia 7 – bilirrubina no dia 0). Uma pontuação $> 0,45$ sugere que o paciente não está respondendo à terapia com glicocorticoides. (EASL, 2018).

Em uma coorte de validação de 118 pacientes, os 40 por cento dos pacientes que tiveram uma pontuação de Lille $> 0,45$ tiveram uma mortalidade maior em seis meses em comparação com aqueles com uma pontuação mais baixa (75 versus 15 por cento). (LOUVET et al, 2007).

As características clínicas da hepatite alcoólica aguda e das febres ictero-hemorrágicas podem se sobrepor, pois tais entidades podem apresentar manifestações clínicas muito variáveis, com diferentes graus de severidade. Diante disso, faz-se necessária a discussão dos

diagnósticos diferenciais de síndrome febril icterica nos pacientes das unidades de terapia intensiva, visando melhor manejo e prognóstico.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 32 anos, solteira, com história de etilismo importante (desde os 12 anos) e uso de drogas ilícitas (como cocaína, maconha, crack), este último interrompido há cerca de 02 meses previamente à admissão. Condições de moradia precárias, com infestação domiciliar por roedores. Hipertensa, em uso de losartana 50 mg/manhã e em tratamento de tuberculose laríngea há 04 meses (fez uso de esquema RHZE por 2 meses e no momento da admissão estava em uso de rifampicina e isoniazida). No início de janeiro de 2022 apresentou quadro de dor abdominal de forte intensidade em andar superior sem irradiação, associado a distensão abdominal (há pelo menos duas semanas), icterícia progressiva (há cerca de dois meses) e calafrios há uma semana. História de libação alcoólica nas festas de final de ano.

À época, foi internada em pronto-socorro, com principal hipótese diagnóstica de hepatite aguda alcoólica, com Maddrey acima de 32, sobreposta a cirrose hepática (alcoólica), com um escore MELD 37. Foi investigado PBE, descartado posteriormente, porém iniciado tratamento para sepse pulmonar. Foi transferida para unidade de terapia intensiva - UTI - com piora da função renal: IRA KDIGO III em urgência dialítica (anúria, acidose metabólica), porém com hipocalemia: 3,3.

À avaliação, encontrava-se em grave estado geral, sonolenta, taquidispneica, em uso de oxigenoterapia por máscara de venturi 50% (evoluindo posteriormente para ventilação mecânica), em uso de drogas vasoativas: noradrenalina 0,3 mcg/kg/min e vasopressina 0,02UI/min. Ao exame físico admissional, encontrava-se afebril, icterícia +3/+4, com má perfusão periférica e edema de membros inferiores +2/+4. Iniciada terapia de substituição renal (hemodiálise) e tratamento empírico com prednisolona 40 mg/dia (Maddrey >32) com resposta no sétimo dia (Lille 0,038). Realizou ainda tratamento para síndrome hepatorenal: expansão com albumina e vasopressor por 14 dias, com boa resposta. Necessitou ser hemotransfundida e recebeu também terapia com plasma (sangramento em óstio de cateteres com RNI alargado).

Foi evidenciado em tomografia de tórax de 14/01/22: derrame pleural bilateral, laminar à esquerda e pequeno à direita. Provável consolidação de permeio à atelectasia do pulmão direito e múltiplos focos de opacidades com atenuação em vidro fosco esparsas nos lobos superiores, sugestivas de processo inflamatório/infeccioso. Edema difuso do tecido subcutâneo. Em tomografia de abdome de 14/01/22: moderada ascite. Fígado aumentado de volume, com realce difusamente heterogêneo, que poderia estar associado a alterações inflamatórias ou

congestão. Foi realizada antibioticoterapia inicialmente com piperacilina e tazobactam e posteriormente com meropenem, com melhora do quadro infeccioso pulmonar.

Tabela 01 – Evolução dos exames laboratoriais

	12/01/ 22	13/01/ 22	14/01/ 22	19/01/ 22	20/01/ 22	25/01/ 22	28/01/ 22	31/01/ 22	02/02/ 22	04/02/ 22	11/02/ 22	15/02/ 22
Hb	6.9	6.1	7.5	8.7	8.1	7.7	5.8	7.3	6.8	7.7	7.5	5.9
Ht	19.6%	17.4%	20.9%	22.9%	21.8%	21%	15.4%	20.2%	18.6%	21.3%	20.2%	16.9%
Leuco	24920	16310	20280	27860	26430	29540	18350	24020	24150	23750	6720	15510
Plaq	111 mil	76 mil	109 mil	103 mil	134 mil	122 mil	90 mil	77 mil	74 mil	101 mil	58 mil	79 mil
U	92	52		61	86	75	86	108	115	95	133	126
Cr	4.8	2,6		2.1	2.2	1.2	0.9	1.2	1.1	0.9	1.7	3.0
TGO	122	78			54	75		61	80	98	46	66
TGP	7	7			5	17		34	39	46	31	21
BT	13,8	11.76	13.71		12.55		15.07	14.68	15.82	13.56	9.17	11.12
BI	1,78	1.86	02.03		2.63		4.28	3.77	3.86	3.49	1.23	1.99
BD	12,02	9.9	11.68		9.92		10.79	10.91	11.96	10.07	7.94	9.13
FAL	116	77						94			111	80
GGT		99										117
RNI	4.13	1,85		2.24		2.97	2.27	2.7	3.42	2.35	2.15	03.09
TTPA	94.4s	52s		50,3s		46s	45.4s	45.1s	42,6s	39.2s	44.8s	60.1s
CPK	32											
Albumina	1.8	1,9			2.6	3.1	3.5	4.1	4.3	3.6	2.4	3.8
DHL	478	290										
Fósforo	6.5	3.7	1.9	3.1		2.8	2.9	3.2	3.3	1.8		6.7
Calcio	7.1	6.2	9.5	8.8	8.1	8.8	8.6	9.4		9.4	8.6	8.9
Mg	1.0	1.2	1.7	2.1	2.1	2.0	1.5	1.2	1.2	1.2	1.3	2.1
Na	139	142	138	133	131	132	133	132	137	138	136	131
K	3.94	2.54	2.14	3.7	3.41	3.44	3.67	3.67	3.67	3.48	05.08	6.49
Cl	103	110	103	100	99	100	98	97	101	103	103	99
PCR	12,76	8.29	9.69	8.36	6.0	4.46	3.67	3.54	04.01	3.61	17.74	10.21
Pro-cal	6.38		6,63	2.26	2.19	1.71					05.07	4.12
Fibrinogênio	136	178					200					

Evoluiu com hemorragia digestiva alta (HDA) em 25/01/2022, devido úlceras gástricas, com tratamento endoscópico.

Em investigação adicional de disfunção renal, veio com sorologia IgM para leptospirose reagente (02/02/2022). Devido melhora clínica, recebeu alta da UTI, porém evoluiu posteriormente com nova piora infecciosa (foco pulmonar/abdominal), nova piora de função renal, dessaturação, rebaixamento do nível de consciência e quadro de coagulação intravascular disseminada, após paracentese diagnóstica e de alívio, guiada por ultrassonografia (USG), com óbito após cerca de 32 dias da internação.

Após conversa com familiares, foi autorizada necrópsia, que concluiu que a causa mortis da paciente foi choque hipovolêmico, com hemorragia intra-abdominal, discrasia sanguínea e hepatite necrótica aguda fulminante. A hipótese mais provável é que tenha sido após paracentese de alívio/diagnóstica, no contexto de nova piora infecciosa.

Ela teve ainda associado um choque séptico por broncopneumonia. A investigação foi positiva para leptospirose (IgM +), entretanto, exame por microaglutinação match em 23/03/2022 negativa. Em reunião multidisciplinar 05/04/2022 de equipe da patologia, apresentados novos exames e descartou-se leptospirose.

DISCUSSÃO

A leptospirose é uma zoonose com diversas apresentações clínicas, causada por espiroquetas patogênicas do gênero leptospira. Em geral, é subnotificada e não há números confiáveis de incidência global. Outros nomes para a doença podem ser: doença de Weil, doença de Swineherd, febre do campo de arroz, febre transmitida pela água, febre do cortador de cana, entre outras. (COSTA et al, 2015).

O organismo vive nos túbulos renais de mamíferos infectados e é eliminado pela urina. Humanos são hospedeiros acidentais, infectados após exposição animal ou ambiental. A transmissão ocorre aos seres humanos por meio de portas de entrada, incluindo cortes/escoriações na pele, membranas mucosas ou conjuntivas. Em geral as exposições envolvem contato com solo ou água contaminados com urina (por exemplo, enchentes, lagoas, esgotos), ingestão de água ou alimentos contaminados ou contato direto com a urina ou fluidos de animais infectado. A infecção por meio de contato com pele íntegra é controversa. (CDC, 2018).

Com relação às manifestações clínicas, a doença pode cursar de diversas maneiras: maioria dos casos é leve e autolimitada ou assintomática, enquanto alguns casos são graves e potencialmente fatais. Pode ser dividida em leptospirose anictérica e ictérica (a forma mais grave da doença). A leptospirose anictérica é descrita como uma doença de "fase aguda" e "fase imune", embora a maior parte dos pacientes experimente apenas a primeira. (KATZ et al, 2001).

A fase aguda pode durar cerca de uma semana e é uma doença febril inespecífica caracterizada por início abrupto de febre, calafrios, mialgias (especialmente nas panturrilhas e na parte inferior das costas) e cefaleia. Uma característica distintiva é a sufusão conjuntival, que ocorre em mais da metade dos pacientes. (KATZ et al, 2001).

Uma minoria de pacientes experimenta a fase imune, que se caracteriza pelo retorno da febre, cefaleia e mialgia que duram cerca de uma semana. Meningite asséptica e uveíte podem complicar esta fase. (KATZ et al, 2001).

A Leptospirose ictérica - doença de Weil – consiste em doença multissistêmica rapidamente progressiva e ocorre em 5 a 10 por cento dos pacientes e tem uma taxa de mortalidade de 5 a 15 por cento. As características incluem febre, icterícia e insuficiência renal.

A hemorragia pulmonar é uma complicação grave que foi relatada como fatal em 50 a 70 por cento dos pacientes afetados. (CETIN et al, 2004).

Deve-se suspeitar de leptospirose em pacientes com doença febril compatível, especialmente em áreas endêmicas ou cenários de surto. O diagnóstico é confirmado por uma reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva de sangue ou urina ou por teste sorológico positivo; raramente, um diagnóstico é feito por uma cultura positiva de sangue ou urina. O diagnóstico não é descartado por resultados de teste negativos porque a sensibilidade do teste de leptospirose é abaixo do ideal. (MS, 2014).

O diagnóstico diferencial de leptospirose é vasto e neste contexto nos deparamos com a hepatite aguda alcoólica. Ambas as doenças podem ser difíceis de distinguir de muitas outras doenças infecciosas e não infecciosas. Sufusão conjuntival, quando ocorre, é uma das características distintivas mais confiáveis para leptospirose, pois raramente ocorre com outras doenças infecciosas, o que não ocorreu com a paciente do caso. (MS, 2014).

As infecções que são comuns em áreas onde a leptospirose é endêmica são: malária, dengue, chikungunya. Doenças rickettsiais, incluindo *Rickettsia typhi* (tifo murino) ou rickettsias do grupo da febre maculosa, podem apresentar uma ampla gama de sintomas infecciosos. O tifo murino pode apresentar hemorragia ocular, bem como erupção cutânea. As febres tifóide e paratifóide podem mimetizar a leptospirose, particularmente em pacientes com queixas gastrointestinais proeminentes. (MS, 2014).

Hantavírus e outras febres hemorrágicas podem apresentar complicações renais, pulmonares e oftalmológicas semelhantes às observadas na leptospirose. Assim como a leptospirose, os roedores são reservatórios importantes para o hantavírus. (MS, 2014).

Várias síndromes não infecciosas podem estar associadas a febre e uma combinação de manifestações renais, hepáticas ou pulmonares, como a púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica (PTT/SHU); além das síndromes pulmonares-renais vasculíticas. (MS, 2014).

CONCLUSÃO

Este presente relato é importante pois deve-se sempre lembrar que a tríade de icterícia, hepatite e febre tem como diagnóstico diferencial doenças infecciosas e não infecciosas, como a leptospirose e a hepatite alcoólica.

Faz-se necessária, portanto, a discussão dos diagnósticos diferenciais de síndrome febril icterica nos pacientes das unidades de terapia intensiva do país, visando melhor manejo e prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BACON, J. et al. **Febres Hemorrágicas**. *Revista Médica de Minas Gerais*, Minas Gerais, v. 18, n 3, supl 4, p. 80 - 84, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde. 27 de maio, 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n04.pdf. Acesso em: 3 jan. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília, 2014.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Leptospirosis: Fact sheet for clinicians. 30 de janeiro, 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/leptospirosis/pdf/fs-leptospirosis-clinicians-eng-508.pdf> Acesso em: 03 jan. 2023.
- CETIN, B. D. et al. **Acute Renal Failure: A Common Manifestation of Leptospirosis**. *Renal failure*, v. 26, n. 6, p. 655–661, 2004.
- COSTA, F. et al. **Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review**. *PLOS Neglected tropical diseases*, v. 17, n. 9, p. 01-19, set. 2015.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease**. *Journal of Hepatology*, v. 69, n 1, p. 154 - 181, jul. 2018.
- KATZ, A. R. et al. **Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 Cases of Laboratory Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974–1998**. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. 11, p. 1834-1841, dec. 2001.
- LEVITSKY, J.; MAILLIARD, M.E. **Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease**. *Seminars in Liver Disease*, New York, v. 24, n. 3, p. 233-247, 2004.
- LOUVET, A. et al. **The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids**. *Hepatology*, v. 45, n. 6, p. 1348-1354, jun. 2007.
- LUCEY, M. R.; MATHURIN, P.; MORGAN, T. R. Alcoholic Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 360, n 26, p. 2758 - 2769, jun. 2009.