



**UNICAMP**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Vanessa Nogueira Rodrigues da Cunha

Prevalência, fatores de risco e evolução de insuficiência hepática crônica agudizada nos pacientes com cirrose hepática internados no HC-UNICAMP

CAMPINAS

2018

Vanessa Nogueira Rodrigues da Cunha

Prevalência, fatores de risco e evolução de insuficiência hepática crônica agudizada nos pacientes com cirrose hepática internados no HC-UNICAMP

Dissertação a ser apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADOR: DR. TIAGO SEVÁ PEREIRA  
COORIENTADOR: DR. JAZON ROMILSON DE SOUZA ALMEIDA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO QUE SERÁ DEFENDIDA PELA  
ALUNA VANESSA NOGUEIRA RODRIGUES DA CUNHA, ORIENTADA PELO  
PROF. DR. TIAGO SEVÁ PEREIRA

CAMPINAS

2018

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências  
Médicas Maristella Soares dos Santos -  
CRB 8/8402

C914p	<p>Cunha, Vanessa Nogueira Rodrigues da, 1988- Prevalência, fatores de risco e evolução de insuficiência hepática crônica agudizada nos pacientes com cirrose hepática internados no HC-UNICAMP / Vanessa Nogueira Rodrigues da Cunha. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.</p> <p>Orientador: Tiago Sevá Pereira. Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Cirrose hepática. 2. Insuficiência hepática. 3. Insuficiência de múltiplos órgãos. I. Sevá-Pereira, Tiago, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Prevalence, risk factors and evolution of acute-on-chronic liver failure in patients with hepatic cirrhosis hospitalized at HC-UNICAMP **Palavras-chave em inglês:**

Cirrhosis

Liver failure

Multiple organ failure

**Área de concentração:** Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

**Titulação:** Mestra em Ciências **Banca examinadora:**

Tiago Sevá Pereira [Orientador]

Giovanni Faria Silva

Elza Cotrim Soares

**Data de defesa:** 22-03-2018

**Programa de Pós-Graduação:** Ciência Aplicada à Qualificação Médica

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE**

**VANESSA NOGUEIRA RODRIGUES DA CUNHA**

---

**ORIENTADOR:** TIAGO SEVÁ PEREIRA

**COORIENTADOR:** JAZON ROMILSON DE SOUZA ALMEIDA

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF. DR.** Tiago Sevá Pereira

**2. PROF. DR.** Giovanni Faria Silva

**3. PROF. DRA.** Elza Cotrim Soares

---

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: DATA DA DEFESA [22/03/2018]**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço àqueles que me apoiaram e colaboraram para a realização desta dissertação.

Primeiramente à Deus, pelo dom da vida e oportunidade de conhecer pessoas que muito acrescentaram na minha formação pessoal e profissional.

Em especial aos meus pais, Osmar e Marli, exemplos que espelham a minha vida, pelo amor e apoio incondicionais, pelo incentivo, paciência e por terem aberto as portas do meu futuro, iluminando meu caminho com a luz mais brilhante puderam encontrar: o estudo.

Ao Dr. Tiago Sevá Pereira, pela orientação, dedicação incondicional, estímulo contínuo e por ter dividido comigo tanta experiência e conhecimento não só durante a realização deste trabalho, mas também durante minha formação como gastroenterologista.

Ao Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida, professor extremamente dedicado e humano, exemplo de ética e boas condutas, agradeço pelo incentivo, ensinamentos e dedicação durante toda residência de Gastroenterologia.

Aos amigos e colegas de residência, pelo incentivo, paciência, cumplicidade e por tornarem meus dias de intranquilidade mais leves e agradáveis.

Aos mestres, professores e funcionários do Serviço de Gastroenterologia da UNICAMP, pelos ensinamentos e prestatividade.

## RESUMO

**Introdução:** A insuficiência hepática crônica agudizada (*Acute-on-chronic liver failure* – ACLF) é uma entidade clínica caracterizada por uma descompensação aguda da cirrose, associada a insuficiência de órgãos e/ou sistemas, em um indivíduo com doença hepática crônica pré-existente. Esta síndrome foi definida recentemente como sendo distinta da descompensação clínica progressiva da cirrose hepática. Suas principais características são: potencial reversibilidade e alta mortalidade em curto prazo. De acordo com o tipo e o número de disfunções orgânicas, os pacientes com ACLF são subdivididos em 3 níveis de gravidade. Esta classificação tem por objetivo prever mortalidade em curto prazo, funcionando como ferramenta auxiliar na determinação de pacientes que se beneficiariam de tratamento agressivo imediato, incluindo admissão precoce em UTI e transplante hepático. **Objetivos:** Avaliar o uso do protocolo existente para diagnóstico e classificação de ACLF em pacientes internados por descompensação da cirrose, em relação à prevalência e evolução dessa síndrome. Avaliar características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com ACLF. Determinar fatores de risco para o desenvolvimento de ACLF e para mortalidade. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte, observacional, com todos os pacientes adultos com descompensação aguda da cirrose hepática internados em um centro terciário, no período de 6 meses. Eles foram classificados como ausência ou presença de ACLF no momento da internação, utilizando os critérios para disfunção orgânica previstos no escore CLIF-SOFA. Casos classificados como ausência de ACLF foram reavaliados periodicamente durante a internação, para critérios de ACLF. Pacientes com ACLF foram avaliados quanto a presença de fatores desencadeantes, nível de ACLF inicial, progressão de graduação e mortalidade na internação. As variáveis numéricas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney e as categóricas pelo teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher. Os fatores de risco para ACLF e morte foram avaliados através de regressão logística. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Foram incluídos 60 pacientes cirróticos internados por descompensação aguda. Vinte e três pacientes (38%) preencheram os critérios para ACLF na admissão e 15 (25%) desenvolveram na internação. Do total de pacientes com ACLF (63,4%), 31,6% foram classificados como grau I, 21% grau II e 47,4% grau III. A mortalidade intra-hospitalar foi de 50% no grupo ACLF e não houve óbito entre os pacientes sem ACLF ou com ACLF grau I. Análise de regressão logística demonstrou que a mortalidade intra-hospitalar foi independentemente associada com a ausência de descompensação aguda nos últimos 6 meses (OR: 9,157 e  $p 0,0276$ ), com insuficiência renal aguda (OR: 33,07 e  $p 0,0014$ ) e falência cerebral (OR: 2,859 e  $p 0,0027$ ). **Conclusão:** A prevalência de ACLF em pacientes com cirrose e descompensação aguda foi elevada, assim como a mortalidade intra-hospitalar associada a este grupo. Disfunção orgânica e ausência de descompensação aguda prévia foram associados a mortalidade, demonstrando que não é somente o estágio da doença hepática crônica, mas o desenvolvimento de falência orgânica e sua repercussão que determinam o desfecho desses pacientes.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática; Insuficiência hepática; Falência de múltiplos órgãos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute-on-chronic liver failure is a condition defined by acute decompensation of cirrhosis associated with organ and / or system failure in an individual with a chronic hepatopathy previously diagnosed. This syndrome was recently defined as being distinct of the picture involving a progressive worsening of liver function characteristic of cirrhosis. ACLF main features involve a potential reversibility and high mortality in the short-term. Regarding to the type and number of organic dysfunctions, the patients with ACLF were usually divided in three levels of severity. This classification aims to predict short-term mortality, working as an auxiliary tool to identify and differentiate the subgroup of patients who would benefit from early admission in an ICU unit and liver transplantation. **Objectives:** Evaluate the protocol designed for diagnosis and grading of ACLF (CLIF-SOFA) in patients admitted with decompensated cirrhosis, establishing the prevalence and evolution of the syndrome. Evaluate epidemiological, clinical and laboratorial characteristics of the patients with ACLF and determine the risk factors for the development of this condition and for mortality. **Methods:** It was designed a cohort, observational study with adult patients admitted with decompensated cirrhosis in a tertiary center, in a period of 6 months. The patients were evaluated at admission for the presence of ACLF, using the criteria for organic dysfunction predicted in the CLIF-SOFA score. They were evaluated for the presence of precipitating factors, grading of ACLF, progression of grading and mortality during hospital stay. Numerical variables was analyzed using the Mann-Whitney test and categorical variables using Qui-Square test or exact test of Fisher. The risk factors for ACLF and death were evaluated through logistic regression. The level of significance adopted was 5% ( $p < 0,05$ ). **Results:** Sixty patients with cirrhosis hospitalized for acute decompensation were included. Twenty-three patients (38%) fulfilled the criteria for ACLF in admission, and 15 (25%) developed on hospitalization. Of the total ACLF patients (63.4%), 31.6% were classified as grade I, 21% grade II and 47.4% grade III. In-hospital mortality was 50% in the ACLF group and there was no death among patients without ACLF or with grade I of ACLF. Logistic regression analysis showed that in-hospital mortality was independently associated with the absence of acute decompensation in the last 6 months (OR: 9.157 and  $p$  0.0276), with acute renal failure (OR: 33.07 and  $p$  0.0014) and cerebral failure (OR: 2.859 and  $p$  0.0027). **Conclusion:** The prevalence of ACLF in patients with cirrhosis and acute decompensation was high, as was the in-hospital mortality associated with this group. Organic dysfunction and absence of previous acute decompensation were associated with mortality, demonstrating that it is not only the stage of chronic liver disease, but the development of organic failure and its repercussion that determine the outcome of these patients.

**Keywords:** Cirrhosis; Liver failure; Multiple organic failure

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -----	33
Descrição quanto a idade, sexo, etiologia, características clínico-laboratoriais e complicações prévias da cirrose hepática dos pacientes internados de Abril a Outubro 2017	
<b>Tabela 2</b> -----	34
Descrição da classificação de ACLF na internação e mortalidade intra-hospitalar	
<b>Tabela 3</b> -----	35
Descrição comparativa quanto à idade, complicações prévias, características clínico-laboratoriais e fatores precipitantes entre os pacientes internados sem e com ACLF	
<b>Tabela 4</b> -----	36
Descrição comparativa entre evolução ou não para ACLF grave ( $\geq 2$ )	
<b>Tabela 5</b> -----	37
Variáveis que tiveram significância como fator de risco para ACLF $\geq 2$	
<b>Tabela 6</b> -----	38
Associação de fatores na admissão com mortalidade intra-hospitalar em relação à idade, avaliação clínico laboratorial inicial, descompensação prévia e presença de fatores desencadeantes de ACLF	
<b>Tabela 7</b> -----	39
Descrição da mortalidade intra-hospitalar relacionada à disfunções orgânicas durante a internação, nos pacientes sem e com ACLF	
<b>Tabela 8</b> -----	40
Descrição da mortalidade intra-hospitalar relacionada à presença ou ausência de ACLF, ACLF $\geq 2$ e ao grau de ACLF	
<b>Tabela 9</b> -----	40
Fatores de risco para óbito (análise univariada)	
<b>Tabela 10</b> -----	41
Fatores de risco associados a óbito (análise multivariada)	

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

<b>Quadro 1</b> -----	17
Escore de pontuação CLIF – SOFA	
<b>Quadro 2</b> -----	19
Critérios de classificação de ACLF e associação de mortalidade em 28 e 90 dias	
<b>Quadro 3</b> -----	32
Descrição dos pacientes excluídos	
<b>Figura 1</b> -----	31
Fluxograma da evolução dos pacientes com hepatopatia crônica internados no período de Abril a Outubro de 2017	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACLF</b>	Insuficiência hepática crônica agudizada ( <i>Acute-On-Chronic Liver Failure</i> )
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferase
<b>AASLD</b>	American Association for the Study of Liver Diseases
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferase
<b>BCLC</b>	Barcelona Clinic Liver Cancer
<b>BPM</b>	Batimentos por Minuto
<b>CANONIC</b>	<i>Chronic Liver Failure of Acute-oN-ChrONic Liver Failure in Chirrosis</i>
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>CLIF</b>	<i>Chronic Liver Failure</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>EH</b>	Encefalopatia hepática
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fração Inspirada de oxigênio
<b>GGT</b>	Gama-glutamil transferase
<b>GOLD</b>	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>HC-UNICAMP</b>	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
<b>HDA</b>	Hemorragia digestiva alta
<b>ICA-AKI</b>	<i>International Club of Ascites – Acute Kidney Injury</i>
<b>IRA</b>	Insuficiência renal aguda
<b>MELD</b>	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>

<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PBE</b>	Peritonite Bacteriana Espontânea
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>RNI</b>	Relação Normalizada Internacional
<b>SHR</b>	Síndrome hepatorenal
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação de Oxigênio Periférica
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VHB</b>	Vírus da hepatite B
<b>VHC</b>	Vírus da hepatite C

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Insuficiência hepática crônica agudizada.....	15
1.1.1 Conceito e classificação .....	16
1.1.2 Epidemiologia e aspectos clínicos .....	19
1.1.3 Fisiopatologia.....	20
1.1.4 Relevância clínica.....	22
2. OBJETIVOS .....	24
2.1 Objetivo geral:.....	24
2.2 Objetivos específicos: .....	24
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
3.1 Aspectos éticos .....	25
3.2 Casuística .....	25
3.2.1 Critérios de inclusão: .....	25
3.2.2 Critérios de exclusão: .....	25
3.3 Métodos .....	26
3.3.1 Desenho .....	26
3.3.2 Definições .....	27
3.3.2.1 Critérios para definição de disfunção orgânica.....	27
3.3.2.2 Critérios para definição de potenciais fatores desencadeantes.....	27
3.3.2.3 Critérios para definição do sítio de infecção .....	28
3.3.3 Coleta de dados.....	28
3.4 Análise estatística .....	29
4. RESULTADOS .....	31
4.1 Características da casuística .....	31
4.2 ACLF .....	34
4.3 Mortalidade .....	37
5. DISCUSSÃO .....	42
6. CONCLUSÃO.....	48
7. REFERÊNCIAS.....	49
8. APÊNDICES.....	57
9. ANEXOS .....	63

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas representam importante problema de saúde pública, com alto impacto socioeconômico, visto que estão associadas a elevados custos com tratamentos, períodos prolongados de acompanhamento ambulatorial e internações hospitalares (1,2). No Brasil, foram 853.571 admissões hospitalares atribuídas a doença hepática no período de 2001 a 2010, o que corresponde a 0,72% de todas as admissões no país nesse período (3). Acarretam perda de qualidade e expectativa de vida, além de anos de vida produtiva do indivíduo, agregando importante morbidade e mortalidade, em consequência da progressão para cirrose, estágio final comum das doenças hepáticas crônicas (4). Nos Estados Unidos, a cirrose atingiu aproximadamente 49.500 mortes e foi a oitava principal causa de morte em 2010 (5). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cirrose hepática é a 18ª causa de morte no mundo (6). Os pacientes com cirrose apresentam um número mais elevado de comorbidades, utilizam mais os serviços de saúde, com maior número de hospitalizações, consultas médicas e cuidados de enfermagem, em relação à pacientes sem cirrose, acarretando um custo anual aproximado de 4.700 dólares por indivíduo, quase o dobro em relação aos indivíduos sem cirrose (7,8).

Existem inúmeras causas de doença hepática que podem resultar em cirrose, seja causando inflamação hepática crônica ou colestatases. As causas mais comuns de cirrose nos Estados Unidos são a hepatite C, doença hepática alcoólica e doença hepática não-alcoólica, que em conjunto representam aproximadamente 80% dos pacientes na lista de espera de transplante hepático entre 2004 e 2013 (9). Dados relacionados a etiologia da doença hepática no Brasil são raros. A maioria dos estudos aponta o alcoolismo crônico como a etiologia mais comum, seguido das hepatites crônicas virais C e B (10,11,12).

Independente da causa, a cirrose é muitas vezes assintomática, na sua forma compensada, e pode, durante sua progressão, evoluir para descompensação, com desenvolvimento de uma ou mais complicações da insuficiência hepática (13).

Durante o curso da doença hepática avançada, devido à incapacidade funcional do fígado, o paciente pode desenvolver complicações como ascite, encefalopatia hepática (EH), hemorragia gastrointestinal (HDA) e infecções bacterianas, que marcam o início da fase descompensada (14).

A avaliação clínica e subjetiva da doença hepática pode ser pouco clara, levando a dificuldade de interpretação e de comparação de resultados entre diferentes serviços médicos, sendo por isso interessante o uso de classificações universalmente aceitas para se definir doença hepática avançada. Classicamente, o método mais usado para se estabelecer a gravidade da cirrose é a classificação de Child-Pugh (15), na qual se atribuem pontos para cada um dos cinco parâmetros a seguir: ascite, grau de encefalopatia hepática, dosagem sérica de bilirrubina e de albumina, e determinação do tempo de protrombina. Por esta classificação, a disfunção hepática da cirrose pode ser expressa pelas categorias A (leve), B (moderada) e C (avançada), ou pelo valor final de pontos (de 5 a 15) [Anexo 1].

Outro modelo matemático, denominado MELD (Model for End-Stage Liver Disease), inicialmente desenvolvido para prever mortalidade em pacientes submetidos a tratamento para hipertensão portal (16), foi modificado e vem sendo usado para determinar sobrevida de pacientes com cirrose e como indicação de transplante hepático (17). Este modelo é baseado em três parâmetros laboratoriais: relação normatizada internacional (RNI), bilirrubina sérica e creatinina sérica (Anexo 2). Neste método, a doença hepática é considerada mais avançada quanto maior o resultado numérico final.

Esses sistemas de pontuação conduzem a definições terapêuticas e predizem prognóstico no paciente cirrótico com uma boa correlação clínica. No entanto, ambos os modelos são úteis para avaliação de pacientes em estágio avançado da doença hepática.

As descompensações, na forma de complicações da doença, são a principal causa de hospitalização dos pacientes cirróticos, e quando acontecem no contexto de evolução da doença hepática avançada, podem progredir para insuficiência orgânica, sendo associada a redução na sobrevida. Nesses casos, o transplante hepático é o único tratamento definitivo para prolongar a vida desses pacientes, visto que as chances de reversibilidade da doença hepática são muito limitadas (18,19). Em contrapartida, uma entidade clínica distinta foi observada entre os pacientes com doença hepática crônica que desenvolvem uma descompensação aguda associada a algum fator precipitante, e que resulta em falência orgânica. Esses pacientes mesmo que tenham uma boa reserva hepática, deterioram-se agudamente durante um curto

período, podendo, porém, retornar ao seu estado compensado, anterior ao evento agudo (19,20).

Sendo assim, a insuficiência orgânica pode ocorrer no contexto de uma progressão gradual da cirrose, durante meses, ou pode surgir subitamente, como uma deterioração aguda da função hepática, em dias ou semanas, após um evento precipitante conhecido ou não (21). Esses padrões distintos de apresentação podem implicar em evolução clínica e desfechos também diferentes, beneficiando os pacientes, de condutas não semelhantes.

Na agudização da doença hepática crônica, insultos agudos e crônicos estão ocorrendo simultaneamente, sendo os escores usados atualmente para avaliação clínica e prognóstico no paciente cirrótico incapazes de diferenciá-los (13,21,22). Estudos têm demonstrado que o desenvolvimento e o grau de lesão orgânica representam o principal determinante no desfecho de pacientes que sofrem uma deterioração aguda da doença hepática.

Até um terço dos pacientes desenvolvem falência hepática e de outros órgãos e/ou sistemas associados a descompensação da doença, e isso foi demonstrado estar associado a alta mortalidade em curto prazo, caracterizando a insuficiência hepática crônica agudizada (denominada na literatura internacional por *Acute-on-chronic liver failure* – ACLF) (19). Dessa forma, fez-se necessário a implementação de um novo modelo de avaliação, que levasse em consideração o desenvolvimento de disfunções multissistêmicas e que fosse capaz não só de prever prognóstico, mas ajudar na identificação desses pacientes (23).

ACLF é uma entidade de importância crescente, caracterizada como uma deterioração aguda da função hepática e de outros órgãos e/ou sistemas, em um indivíduo com doença hepática crônica pré-existente, distinta da descompensação de uma doença hepática terminal em curso (20,24).

O desafio do reconhecimento precoce, a incerteza do prognóstico, bem como o mau resultado das opções de tratamento disponíveis atualmente, tem suscitado interesse por esta condição clínica.

### 1.1 Insuficiência hepática crônica agudizada

Este termo (ACLF) foi usado pela primeira vez em 1995 para descrever uma condição em que dois insultos para o fígado podem agir simultaneamente, sendo um deles em curso e crônico, e outro agudo (25). Ao longo dos anos, cerca de treze definições diferentes foram propostas, criando confusão no campo (26).

Portanto, esta não se trata de uma nova doença. É uma condição clínica já conhecida, e o que mudou nos últimos anos é que os conceitos antigos em relação a ACLF foram esclarecidos através da proposição de definições objetivas para esta condição (27,28). Apesar disso, ainda são necessários critérios diagnósticos mais homogêneos, e estudos clínicos estão atualmente em andamento para alcançar uma definição baseada em evidências (21,29).

Com definições claras da ACLF, o conhecimento médico sobre ela está crescendo rapidamente, de modo que agora podemos começar a entender sua epidemiologia, sua fisiopatologia, seu curso natural e prognóstico e propostas de condutas terapêuticas (30).

Entre as várias propostas de definição, duas conferências de consenso elaboraram definições para essa síndrome. A primeira foi fornecida pela Associação Ásia-Pacífico para o Estudo de Doença Hepática (APASL) em 2009, descrevendo-a como um “insulto hepático agudo manifestado como icterícia e coagulopatia, complicado em 4 semanas por ascite e/ou encefalopatia em um paciente com doença hepática crônica previamente diagnosticada ou doença hepática não diagnosticada” (20,27). Subsequentemente, uma segunda definição surgiu de um simpósio da Associação Européia para Estudo do Fígado (EASL – “*European Association for the Study of the Liver*”) e da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (AASLD – “*American Association for the Study of Liver Diseases*”), como sendo uma “deterioração aguda da doença hepática crônica pré-existente, geralmente relacionada a um evento precipitante e associada ao aumento da mortalidade em 3 meses devido a falência de orgânica de múltiplos sistemas”(20,28). A definição do EASL-AASLD implica que a falência orgânica é um componente central desta síndrome e leva à hipótese de que os órgãos podem se comportar de forma diferente à doença crônica descompensada do fígado (31).

Um estudo recente com proposta de estabelecer critérios diagnósticos para ACLF no Japão, comparou as duas definições e concluiu que os critérios da APASL são superiores aos critérios do Consórcio EASL-AASLD para seleção de pacientes com cirrose que manifestam uma rápida deterioração da função hepática. Por outro lado, a taxa de sobrevivência sem transplante dos pacientes que preencheram os critérios APASL foi de 42,7%, enquanto entre os que obedeceram aos critérios do Consórcio EASL-AASLD foi de 35,8%. Assim, os critérios APASL mereceriam consideração para inclusão de pacientes com desfechos favoráveis e desfavoráveis (32). Ao contrário desse, em um estudo coreano, a definição do EASL-AASLD mostrou-se mais sensível para o diagnóstico de ACLF e também para um melhor desempenho prognóstico (33).

Essa diferença conceitual sofre influência das condições locais mais prevalentes que levam à síndrome, e embora seja diferente no Oriente e no Ocidente, há consenso que a mortalidade em curto prazo é alta para ambas as definições e, ainda, que uma das características é a sua potencial reversibilidade (19,27,34).

#### 1.1.1 Conceito e classificação

Com objetivo de desenvolver uma definição prática para esta síndrome, capaz de identificar pacientes cirróticos com alto risco de mortalidade, além de demonstrar outras características até então desconhecidas de ACLF, incluindo prevalência, fatores precipitantes e os principais mecanismos patogênicos, foi realizado um grande estudo multicêntrico, prospectivo e observacional, pelo Consórcio Europeu de Estudo das Doenças do Fígado (*European Association for the Study of the Liver - EASL-CLIF*), denominado estudo CANONIC (*Chronic Liver Failure of Acute-on-ChrONic Liver Failure in Cirrhosis*) (20).

Nesse estudo pioneiro, os requisitos pré-definidos para o diagnóstico de ACLF foram a presença de insuficiência orgânica e mortalidade em curto prazo (28 dias), considerada como igual ou superior a 15% (20,35).

Para definição dos critérios diagnósticos para a insuficiência de órgãos e prever mortalidade em curto prazo, baseou-se em um escore prognóstico, que envolve a presença de disfunções multissistêmicas, conhecido como SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment* (Anexo 3), bastante utilizado em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) para avaliação prognóstica em pacientes graves, no geral. No entanto, como alguns componentes deste escore não leva em consideração características

peculiares dos pacientes cirróticos, ele foi modificado e, então denominado CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure-SOFA*) (20). A partir desse escore foram extraídos os critérios para diagnóstico de falência de órgãos no ACLF (Quadro 1).

**Quadro 1: Escore de pontuação CLIF – SOFA**

Órgão / sistema	0	1	2	3	4
Fígado (bilirrubina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a ≤2,0	≥ 2,0 a <6,0	≥6,0 a <12,0	<b>≥12,0</b>
Rim (creatinina, mg/dL)	<1,2	≥ 1,2 a <2,0	≥ 2,0 a <3,5	≥3,5 a <5,0	≥ 5,0
			<b>Ou terapia de reposição renal</b>		
Cerebral (grau EH)	Não	I	II	III	IV
Coagulação (RNI)	<1,1	≥ 1,1 a <1,25	≥ 1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	<b>≥2,5 ou Plq ≤ 20.000/ml</b>
Circulação (PAM, mmHg)	≥70	<70	<b>Dopamina ≤5 ou dobutamina ou terlipressina</b>	<b>Dopamina &gt;5 ou adrenalina ≤0,1 ou noradrenalina ≤0,1</b>	<b>Dopamina &gt;15 ou adrenalina &gt;0,1 ou noradrenalina &gt;0,1</b>
Pulmões (PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ou SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> )	> 400 > 512	>300 a ≤400 >357 a ≤512	> 200 a ≤ 300 > 214 a ≤ 357	<b>&gt;100 a ≤200 &gt;89 a ≤ 214</b>	<b>≤ 100 ≤ 89</b>

Adaptado de: Medicine (Baltimore), 2016; 95 (26):e3935. CLIF-SOFA: Escore *Chronic Liver Failure in Cirrhosis - Sequential Organ Failure Assessment*; EH: encefalopatia hepática; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio arterial; FiO<sub>2</sub>: fração de oxigênio inspirado; SpO<sub>2</sub>: saturação oximetria do pulso

Nota: Tal como o escore SOFA, o escore CLIF-SOFA inclui subescalas que variam de 0 a 4 para cada um dos 6 componentes (fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e pulmões), com pontuações mais altas indicando deficiência orgânica mais grave. As pontuações agregadas variam de 0 a 24 e fornecem informações sobre a gravidade geral. O texto em negrito indica os critérios diagnósticos para falência de órgãos.

O desempenho do escore CLIF-SOFA na predição de mortalidade a curto prazo nos pacientes com cirrose internados em UTI foi semelhante e ligeiramente, mas significativamente, superior aos escores MELD, MELD-Na e Child-Pugh-Turcotte (21,36).

Baseado na definição de falência de órgãos e nas taxas de mortalidade encontradas, foram definidos quatro grupo de pacientes, classificados de acordo com o número de órgãos envolvidos, conforme descrito abaixo:

- Sem ACLF: Composto por 3 subgrupos: 1) pacientes sem insuficiência orgânica; 2) pacientes com uma única falência de órgão "não-renal" (ou seja, falha isolada do fígado, coagulação, circulação ou respiração) com um nível de creatinina  $<1,5$  mg/dL, sem encefalopatia hepática, e 3) pacientes com insuficiência cerebral que tenha um nível de creatinina  $<1,5$  mg/dL.
- ACLF grau 1: Composto por 3 subgrupos: 1) pacientes com insuficiência renal unicamente; 2) pacientes com insuficiência hepática, da coagulação, circulação, ou respiração, que tenha um nível de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia hepática leve a moderada (grau I a II) e 3) pacientes com insuficiência cerebral que tenha um nível de creatinina sérica entre 1,5 e 1,9 mg/dL.
- ACLF grau 2: Este grupo inclui pacientes com falência de 2 órgãos.
- ACLF grau 3: Este grupo inclui pacientes com falência de 3 ou mais órgãos.

Observou-se com esse estudo que os pacientes com uma única falência orgânica não poderiam automaticamente ser definidos como portadores de ACLF grau 1, uma vez que apenas a insuficiência renal, de forma isolada, foi associada a mortalidade de 28 dias maior do que o limite pré-definido que justificasse o diagnóstico de ACLF. De fato, qualquer outra única falência foi acompanhada de mortalidade superior a 15% somente quando associada a disfunção renal (definida como creatinina sérica variando de 1,5 a 1,9 mg/dL) (37). Ainda em relação ao prognóstico, viu-se que a gravidade da encefalopatia hepática estava associada à mortalidade independentemente de outras falhas de órgãos extra-hepáticos (38). Falência não-renal e não-cerebral isoladas, associadas com encefalopatia hepática grau I ou II também foram associadas a uma taxa de mortalidade que justificasse o diagnóstico de ACLF grau I.(20,21,35).

Quanto ao curso clínico da síndrome, um estudo baseado na mesma população do estudo CANONIC demonstrou que 49,2% dos pacientes resolveram ou melhoraram o ACLF, 30,4% tiveram um curso estável ou flutuante e 20,4% pioraram seu grau durante a internação. Vale ressaltar que a gravidade do ACLF entre o terceiro e o sétimo dia de diagnóstico previu o ACLF final em 81% dos pacientes e correlacionou-

se melhor com a mortalidade do que o grau ACLF no momento do diagnóstico (20,38). Com base nesses resultados, foi sugerido um protocolo de conduta para os pacientes com cirrose descompensada e diagnosticados com a síndrome (Anexo 4) (38).

### 1.1.2 Epidemiologia e aspectos clínicos

ACLF trata-se de uma síndrome extremamente relevante, com prevalência global de estimada entre 24% a 40% dos pacientes com cirrose admitidos em nível hospitalar (39,40), sendo no Brasil, encontrado prevalência semelhante, entre 24% a 37% (41,42). Foi evidente a associação com elevada mortalidade a curto prazo (mortalidade maior que 15% em 28 dias), sendo 15 vezes maior quando comparada a pacientes sem ACLF (33% em 28 dias e 51% em 90 dias). As taxas de mortalidade estiveram associadas à presença e número de disfunções orgânicas, conforme definição pelo escore CLIF-SOFA, estando correlacionadas com a graduação do ACLF (Quadro 2) (20,23,40).

**Quadro 2: Critérios de classificação de ACLF e associação de mortalidade em 28 e 90 dias**

Classificação	Critérios	Mortalidade	
		28 dias	90 dias
<b>Sem ACLF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de falência orgânica</li> <li>• Falência de 1 órgão (não-rim) + Cr &lt;1,5mg/dL + ausência EH</li> <li>• Falência cerebral + Cr &lt;1,5mg/dL</li> </ul>	<b>4,7%</b>	<b>14%</b>
<b>ACLF grau I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falência renal</li> <li>• Falência de 1 órgão (não-rim) + Cr 1,5-1,9mg/dL e/ou EH grau I-II</li> <li>• Falência cerebral + Cr 1,5-1,9mg/dL</li> </ul>	<b>22,1%</b>	<b>40,7%</b>
<b>ACLF grau II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falência de 2 órgãos</li> </ul>	<b>32%</b>	<b>52,3%</b>
<b>ACLF grau III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falência de 3 órgãos ou mais</li> </ul>	<b>76,7%</b>	<b>79,1%</b>

Nota: ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; Cr: creatinina; EH: encefalopatia hepática

Um recente estudo francês demonstrou que, entre 2008 e 2013, a proporção anual de pacientes cirróticos com ACLF submetidos ao transplante de fígado aumentou de 32% para 51% (43). Da mesma forma, nos Estados Unidos, de 2001 a 2011, número de hospitalizações por cirrose aumentou anualmente entre 2001 (n = 371,100) e 2011 (n = 658,900), enquanto a proporção de pacientes com diagnóstico de ACLF

aumentou de 1,5% em 2001 para 5,0% em 2011 (44). Nesse mesmo estudo, foi demonstrado que os custos de internação por cirrose aumentaram 2 vezes (US\$ 4,8 bilhões para US\$ 9,8 bilhões) e 5 vezes (US\$ 320 milhões para US\$ 1.7 bilhões) para ACLF. Em 2011, o custo por hospitalização para ACLF foi 3,5 vezes superior ao da cirrose sem ACLF (44).

Observou-se também que pacientes com ACLF eram significativamente mais jovens do que aqueles sem ACLF e as principais etiologias foram etilismo (60%), hepatite C (13%) e etilismo associado a hepatite C (10%) (20). Os pacientes que desenvolvem a síndrome mais frequentemente tem presença de ascite e maior contagem de glóbulos brancos, assim como concentração sérica de proteína C reativa (20). ACLF se desenvolveu em pacientes sem histórico de descompensação aguda prévia em cerca de 23% dos casos, sendo esses pacientes mais jovens, etilistas ativos e associados a níveis mais elevados de mediadores inflamatórios. Nesses pacientes também foram identificadas formas mais graves de ACLF, assim como maior mortalidade em relação a pacientes com história de descompensação prévia (20,35). Assim, o ACLF não pode ser visto como um evento terminal na cirrose descompensada a longo prazo (19).

A insuficiência renal foi a disfunção orgânica mais comum nos pacientes com ACLF (56%), seguido de insuficiência hepática, da coagulação, cerebral e respiratória (44%, 28%, 24%, 17% e 9%, respectivamente) (11,35).

A prevalência de fatores desencadeantes potenciais também varia de acordo com a área do mundo. Por exemplo, no estudo CANONIC, as infecções bacterianas e o alcoolismo são os dois principais fatores identificáveis, em comparação com a China, onde a recaída da hepatite B foi predominante, seguida de infecções bacterianas (20,32,33). Ainda assim, em mais de 40% dos casos nenhum evento foi identificado. (20,45)

### 1.1.3 Fisiopatologia

Sabe-se que, em seu curso, a cirrose hepática leva progressivamente a um estado de disfunção imunológica, caracterizado por inflamação sistêmica, imunodeficiência, e, conseqüentemente, maior predisposição a infecções. Na ACLF dois insultos simultâneos estão acontecendo, agudos e crônicos. O grau de cada lesão é variável, com predominância de um ou de outro (24). Nesse contexto, vários estudos tem

mostrado que uma resposta inflamatória exacerbada está presente nesses casos de descompensação aguda em pacientes com cirrose pré-existente (46).

Diante de uma inflamação estéril, o objetivo principal da resposta inflamatória é promover o reparo tecidual (47). A resposta de reparo de tecidos pode envolver componentes especializados da imunidade inata e adaptativa, mas não conduz à imunidade adaptativa. Em alguns casos, a resposta inflamatória estéril pode ser excessiva e tornar-se sistêmica, causando danos graves em múltiplos órgãos (47,48). Além disso, achados sugerem fortemente que a imunopatogenia (resposta inflamatória sistêmica precoce às bactérias, que pode ser excessiva e causar danos aos órgãos) desempenha um papel importante no desenvolvimento de falências orgânicas. (19,46,49). Sendo assim, uma resposta inflamatória exacerbada relacionada a ACLF deve ser entendida nesse contexto imune específico secundário à doença hepática subjacente (49,50).

Cerca de 40% dos pacientes com ACLF apresentam inflamação sistêmica para a qual não há desencadeantes clinicamente identificáveis (20,40). Entre hipóteses propostas para justificar a patogênese desse processo, há estudos justificando-o como resultado de uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada à translocação bacteriana do lúmen para a parede intestinal, e desta para a circulação sistêmica em um paciente naturalmente imunocomprometido, ou à própria infecção bacteriana (51). Sabe-se que a resposta inflamatória induzida pela própria translocação bacteriana, com aumento de citocinas, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) principalmente, leva ao aumento de óxido nítrico, induzindo vasodilatação na circulação sistêmica e esplâncnica, exacerba o dano da mucosa intestinal, favorecendo sua permeabilidade, criando, portanto, um ciclo vicioso. (23,49,52).

A inflamação sistêmica e o desenvolvimento de disfunções orgânicas são atribuídos a infecção bacteriana em aproximadamente 30% dos pacientes com ACLF (20,39), sendo que inclusive alguns estudos sugerem que o mecanismo fisiopatológico segue as bases de um conceito empregado na sepse, denominado PIRO (Predisposição, Injúria, Resposta e Órgãos) (53). De acordo com essa abordagem, a predisposição é representada pela gravidade da doença subjacente; injúria, a natureza e gravidade do evento precipitante; resposta, a gravidade da inflamação e risco de infecção expressa

na resposta do hospedeiro à lesão; e órgãos, pela extensão da falência orgânica, que é responsável pelo prognóstico dos pacientes com ACLF (14,17,52).

O evento precipitante pode afetar e agravar diretamente a função hepática, sendo a origem das respostas inflamatórias e estresse oxidativo identificados no próprio fígado, como no caso de uma lesão hepática induzida por fármaco, hepatite alcoólica, hepatite viral sobreposta, doenças vasculares (principalmente trombose de veia porta ou síndrome de Budd-Chiari) e hepatite isquêmica. Assim como pode advir de um evento extra-hepático que pode indiretamente induzir descompensação, como hemorragia digestiva, cirurgia, trauma e/ou infecção (29,51).

Há muito ainda o que se entender sobre a fisiopatologia da ACLF. Fatores relacionados aos antecedentes patológicos dos pacientes que a desenvolvem, os aspectos relacionados ao frágil e instável equilíbrio entre pró e antinflamação, e a divergência na tolerância à insultos inflamatórios nesses pacientes são desafios que vem sendo bastante explorados em estudos atuais.

#### 1.1.4 Relevância clínica

ACLF é uma síndrome dinâmica, com potencial reversibilidade, que pode durante seu curso clínico se resolver, melhorar ou piorar sua gravidade. A identificação precoce de pacientes de alto risco para falência orgânica e morte é importante para se definir tratamentos específicos, prevenir complicações e a disfunção de outros órgãos (38,39). Além disso, a possibilidade de se prever precocemente e com precisão o curso e prognóstico da síndrome, é importante para o manejo adequado desses pacientes (54).

Dessa forma, estratificar o paciente com insuficiência hepática crônica agudizada poderia ser uma boa ferramenta tanto para se identificar o quanto antes condições que exigem admissão precoce em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), quanto para avaliar a influência de cuidados médicos na evolução da doença, considerando, entre eles, a possibilidade de transplante hepático de urgência ou por outro lado, definindo a potencial futilidade de cuidados (38,55).

O transplante hepático como alternativa terapêutica está indicado não só para os pacientes com cirrose em estágio final e falência de outros órgãos (insuficiência renal, encefalopatia, coagulopatia, etc.), como para pacientes com disfunção orgânica

múltipla desenvolvida em associação a uma descompensação aguda (54,56). Estudos mostram que o transplante hepático pode ser realizado de forma segura em pacientes com ACLF grave, se a condição do paciente preencher os critérios da "janela de transplante", com taxas de sobrevivência de até 83,6% em 1 ano, quando comparado aos pacientes não transplantados (54,56). Para obter esses bons resultados, no entanto, o tempo é crucial na identificação e manejo desses pacientes, haja visto a estreita janela de oportunidade que eles podem ter. (54,57,58).

Há uma escassez de dados em relação ao transplante hepático em ACLF, apesar deste representar a única terapêutica definitiva para pacientes que não recuperam a função hepática com medidas de suporte para múltiplos órgãos. A instabilidade hemodinâmica e a necessidade de inotrópicos em altas doses, o comprometimento neurológico e a presença de infecções bacterianas e/ou fúngicas graves, tornam os pacientes muitas vezes inadequados para serem submetidos a transplante (59). Apesar do medo de que os pacientes com ACLF pudessem ter resultados ruins após o transplante hepático, um estudo recente demonstrou que eles tiveram uma taxa de sobrevivência de 12 meses de 70%, o que na verdade é inferior à taxa de 91,4% dos pacientes sem ACLF, mas está longe de ser inaceitável (43).

Embora o estudo CANONIC represente um marco para melhor compreensão e melhor definição de ACLF, ainda existe a necessidade de validar os seus resultados (20). Além disso, a gravidade e o prognóstico dos episódios de descompensação aguda (e também de ACLF) podem variar entre países e instituições, dependendo de diversos fatores, incluindo a disponibilidade de equipe especializada, unidades de terapia intensiva e programas de transplante hepático. Desta forma, este estudo busca, entre outros objetivos, validar a definição de ACLF em uma coorte de pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose em um hospital terciário.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral:**

Avaliar o uso de um protocolo para diagnóstico e classificação de ACLF em pacientes internados por descompensação aguda da cirrose. Avaliar características epidemiológicas, clínico-laboratoriais e desfecho dos pacientes que desenvolvem ACLF.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- Avaliar a prevalência e a classificação de gravidade de ACLF nos pacientes hospitalizados com cirrose hepática
- Avaliar a evolução clínica destes pacientes em termos de mortalidade hospitalar
- Avaliar os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de ACLF e na mortalidade desses pacientes

## 3. MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Aspectos éticos

O protocolo do estudo obedece aos princípios éticos do Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina e foi encaminhado em 10 de Março de 2017 ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp, sendo aprovado sob o parecer de número 2.171.663, em 13 de julho de 2017 (Anexo 5). Foi fornecido um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Apêndice 1, e foram incluídos no estudo os pacientes que estiveram de acordo, mediante assinatura própria ou de seu representante, quando não o pudesse por condições clínicas.

### 3.2 Casuística

O estudo incluiu todos os pacientes portadores de cirrose hepática internados no Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-UNICAMP) por descompensação da doença, e acompanhados pela equipe da Gastroenterologia Clínica no período de Abril a Outubro de 2017.

Obedeceu-se aos critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo:

#### 3.2.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes com cirrose internados no hospital por descompensação da doença hepática;
- Inclusão uma vez no estudo, sendo considerada a primeira internação no período de Abril a Outubro de 2017;
- Idade maior que 18 anos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo próprio paciente ou por seu representante, quando aquele não o puder fazer por condições clínicas.

#### 3.2.2 Critérios de exclusão:

- Gravidez;
- Carcinoma hepatocelular (CHC) avançado, isto é, lesão única maior que 5 cm ou múltiplas lesões (duas ou mais) com ao menos uma medindo mais que 3 cm;
- Transplante de órgãos;

- Neoplasia não hepática;
- Conhecimento prévio de doenças extra-hepáticas graves ou uso de medicações que pudessem comprometer a definição de falência orgânica, entre as quais se destacam: insuficiência renal crônica com necessidade de hemodiálise, doença cardíaca severa [NYHA classe  $\geq 3$ ] (60); doença pulmonar crônica severa [GOLD classe  $\geq 3$ ] (61); doenças neuropsiquiátricas não metabólicas, graves; doença hemofílica ou uso de anticoagulante dicumarínico;
- Internação para procedimentos eletivos, sem descompensação clínica, com duração menor que 48 horas.

### **3.3 Métodos**

#### **3.3.1 Desenho**

Foi realizado um estudo de coorte, observacional, com todos os pacientes adultos com cirrose hepática internados por alguma descompensação aguda. Em Abril de 2017, a partir da elaboração de uma ficha para a coleta de dados, foi implementado na prática clínica um protocolo para diagnóstico e seguimento dos pacientes (Apêndice 2). Com essa base de dados, obtida no período de 1º de Abril a 13 de Julho de 2017, foi feita uma análise retrospectiva. A partir de 14 de Julho de 2017, quando o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética, até Outubro de 2017, a análise foi realizada de forma prospectiva.

O conceito de ACLF definido pelo consórcio EASL-AASLD, caso não seja dito o contrário, foi o utilizado nesse trabalho.

De acordo com a presença e gravidade das disfunções orgânicas (item 3.3.2.1), os pacientes foram classificados quanto à presença ou ausência de ACLF na admissão. Os casos classificados como ausência de ACLF foram reavaliados periodicamente (a cada 48- 72 horas) durante a internação, quanto ao desenvolvimento de disfunções orgânicas e critérios de ACLF. Pacientes com ACLF foram avaliados quanto a presença de fatores desencadeantes (item 3.3.2.2) na admissão (considerado o período de até 30 dias antes da internação), graduação do ACLF inicial, progressão de graduação e mortalidade na internação. Os pacientes foram acompanhados desde a admissão até a alta hospitalar, transplante hepático ou óbito.

### 3.3.2 Definições

A cirrose hepática foi definida por biópsia, exame de imagem ou sinais clínicos e laboratoriais de comprometimento da função hepática. Descompensação aguda foi definida como desenvolvimento agudo de uma das complicações: encefalopatia hepática, ascite, sangramento gastrointestinal, infecção bacteriana ou a combinação destes. Descompensação aguda prévia foi considerada como o desenvolvimento agudo de qualquer uma das referidas complicações, que demandasse internação nos últimos 6 meses do período considerado no estudo.

#### 3.3.2.1 Critérios para definição de disfunção orgânica:

- a) Falência renal: creatinina > 2mg/dL ou necessidade de diálise.
- b) Falência hepática: bilirrubina total > 12mg/dL.
- c) Falência cerebral: encefalopatia grau 3 ou 4 na classificação de West-Haven (Anexo 6) (62).
- d) Falência da coagulação: RNI  $\geq$  2,5 ou plaquetas < 20.000/mm<sup>3</sup>.
- e) Falência hemodinâmica: necessidade de uso de droga vasoativa ou inotrópico (terlipressina, dobutamina, noradrenalina ou vasopressina) em qualquer dose.
- f) Falência respiratória:  $PaO_2/FiO_2$  ou  $SpO_2/FiO_2 \leq 200$ . Na avaliação de insuficiência respiratória, gasometria arterial foi realizada naqueles com clínica de insuficiência respiratória ou oximetria de pulso < 88%, e registrado os parâmetros ventilatórios daqueles em ventilação mecânica.

A falência de órgãos foi avaliada e adaptada conforme o critério de CLIF-SOFA, e a classificação de ACLF (de 0 a 3) foi baseada no tipo e número de disfunções orgânicas, de acordo com o que foi observado no estudo CANONIC (20). Definimos ACLF grave quando maior ou igual a grau 2.

#### 3.3.2.2 Critérios para definição de potenciais fatores desencadeantes:

Os critérios foram avaliados conforme avaliação clínica e laboratorial, realizada pela equipe assistente. Entre os principais eventos precipitantes que podem afetar e agravar a função hepática, temos:

- a) Fatores que afetam diretamente a função hepática: hepatite alcoólica, hepatite viral aguda, lesão hepática induzida por drogas, doenças vasculares (principalmente trombose de veias supra-hepáticas, veia porta, esplênica e/ou mesentérica)
- b) Fatores que afetam indiretamente a função hepática: hemorragia digestiva, cirurgia de grande porte e infecção (item 3.3.1.3).

### 3.3.2.3 Critérios para definição do sítio de infecção:

A presença de infecção foi baseada no número de leucócitos, proteína C reativa (PCR) e nos exames de triagem infecciosa (urina I e urocultura, hemocultura, citologia e cultura de líquido ascítico, radiografia de tórax) e em dados clínicos, como febre (TAX  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) associada a sintomas sugestivos de foco infeccioso provável.

Os critérios para definição de sítio de infecção foram avaliados pela equipe assistente, conforme avaliação clínica, radiológica e laboratorial. Para o diagnóstico específico de peritonite bacteriana espontânea (PBE), um dos principais focos de infecção no paciente com cirrose hepática e ascite, foi adotado: contagem de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) em líquido ascítico  $\geq 250/\text{mm}^3$ , na ausência de outro foco infeccioso abdominal.

### 3.3.3 Coleta de dados

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados no momento da internação na Enfermaria de Gastroenterologia ou, caso já internado sob cuidados de outra equipe, no momento da primeira avaliação da equipe de Gastroclínica. Cada paciente foi incluído somente uma vez, e considerada apenas a primeira internação no período do estudo. A avaliação clínica dos pacientes inseridos no estudo foi realizada sempre por um dos pesquisadores participantes.

Os exames realizados e os dados clínicos coletados fizeram parte da rotina da Enfermaria de Gastroenterologia e buscou-se, com sua sistematização, estabelecer o diagnóstico e a classificação ACLF para todos os pacientes com cirrose hepática internados por descompensação, de tal forma que tornasse rotineira a sua prática, em forma de protocolo de condutas.

Todos os pacientes tiveram seus dados coletados na admissão e anotados numa ficha própria e incluíram:

- Dados gerais e avaliação clínica e laboratorial inicial:

Idade, sexo, etiologia da cirrose, complicações da doença hepática já existentes, exames e dados clínicos para avaliação do MELD (16) e classificação Child-Pugh (15) (sódio sérico, albumina, bilirrubina total, creatinina, tempo de protrombina, presença de ascite e encefalopatia);

- Avaliação quanto a presença de fatores de risco / precipitantes:

Fatores desencadeantes foram avaliados baseando-se na história clínica e exames complementares:

a) Infecção: achados clínico-laboratoriais sugestivos (item 3.3.2.3)

a) HDA: história atual de hemorragia digestiva por hipertensão portal baseado na clínica e achados endoscópicos;

b) Etilismo ativo: baseado no histórico de ingestão alcoólica (mais de 14 doses por semana em mulheres e mais de 21 doses por semana em homens dentro dos 3 meses anteriores);

c) Registrado se o paciente foi submetido recentemente à cirurgia de grande porte;

d) Na suspeita de doença vascular aguda, avaliação ultrassonográfica com Doppler foi realizada e confirmada por exame de imagem contrastado;

e) Sorologia para hepatites virais na suspeita de hepatite viral aguda ou reativação viral;

f) Histórico do uso de medicações e outras substâncias com potencial hepatotoxicidade, nos últimos dias 30 dias

### **3.4 Análise estatística**

Foi realizado análise exploratória de dados através de medidas de resumo (frequência, porcentagem, média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo). Foram comparados os grupos: “Sem ACLF” vs “ACLF”, “ACLF < 2” vs “ACLF ≥ 2” e “Óbito” vs “Não óbito”. As variáveis numéricas foram comparadas através do teste de Mann-Whitney e as categóricas pelo teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher. Os fatores de risco para ACLF, ACLF ≥ 2 e óbito foram avaliados através de regressão logística

univariada e multivariada. Nesta última, o critério de seleção *stepwise* foi o utilizado. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

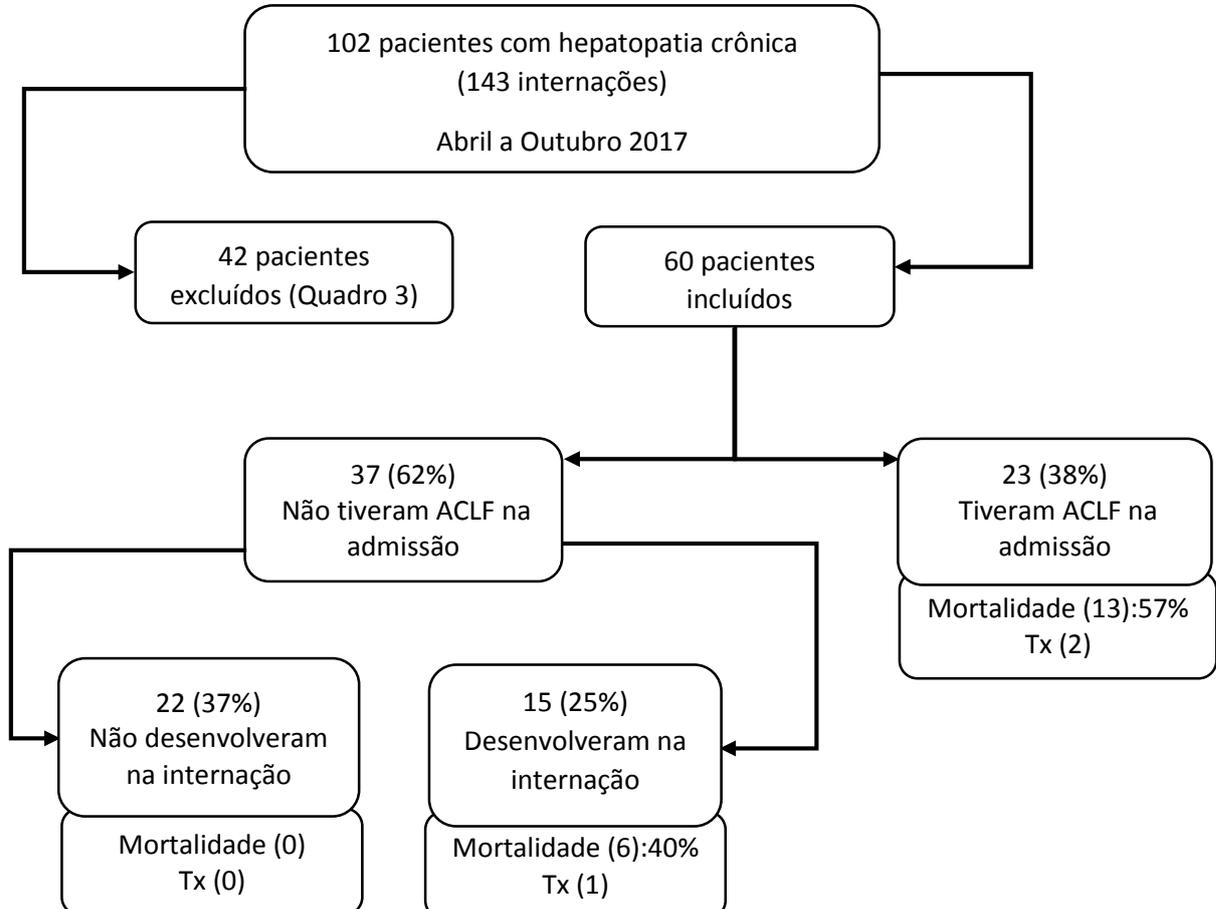
## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características da casuística

No período de Abril de 2017 a Outubro de 2017, 143 internações de 102 pacientes portadores de hepatopatia crônica foram registradas (conforme exibe o fluxograma abaixo – Figura 1). Considerando os critérios de inclusão, 60 pacientes preencheram e 42 foram excluídos (descriminados no quadro 3).

Quatorze pacientes (23%) foram transferidos para unidade de terapia intensiva durante a internação e três pacientes incluídos realizaram transplante hepático no período da hospitalização.

**Figura 1** - Fluxograma da evolução dos pacientes com hepatopatia crônica internados no período de Abril a Outubro de 2017



Nota: ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; Tx: Transplante hepático

**Quadro 3 – Descrição dos pacientes excluídos**

- 5 não caracterizaram cirrose hepática
- 25 internações eletivas com duração  $\leq$  48 horas
- 6 neoplasias extra-hepática
- 4 carcinomas hepatocelular avançados
- 1 Doença renal crônica dialítica
- 1 uso de dicumarínico

A mediana de idade foi de 59 anos, com predominância masculina (63,3%). Na admissão, trinta e dois pacientes (54,2%) eram Child-Pugh C e a mediana do MELD 20 (9 – 35). Considerando a etiologia da doença hepática, foi visto no total que 43,3% dos pacientes tinham álcool como etiologia, isoladamente ou associado ao vírus da hepatite C (VHC). Das complicações prévias, as mais comuns foram ascite (86.7%) e varizes esofágicas (85%), e história prévia de descompensação aguda da cirrose nos últimos 6 meses foi observada em 43,3% da amostra. Os dados clínicos e laboratoriais na admissão se encontram descritos na Tabela 1.

**Tabela 1 - Descrição quanto a idade, sexo, etiologia, características clínico-laboratoriais e complicações prévias da cirrose hepática dos pacientes internados de Abril a Outubro 2017.**

	TOTAL (n = 60)
IDADE (ANOS)	59.0 (24.0-80.0)
SEXO	
Feminino	22 (36.7%)
Masculino	38 (63.3%)
Relação M/F	1,73
ETIOLOGIA DA CIRROSE	
Álcool	19 (31,7%)
Álcool + VHC	7 (11,7%)
VHC	10 (16,7%)
VHB	1 (1,7%)
Outras	23 (38,3%)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS	
Ascite na admissão	
ausente	10 (16,7%)
leve / moderada	29 (48,3%)
acentuada	21 (35%)
EH na admissão	
ausente	27 (45%)
grau I/II	21 (35%)
grau III/IV	12 (20%)
Bilirrubinas (mg/dL)	21 (0,5 – 52,9)
Creatinina (mg/dL)	1,2 (0,4 – 6,4)
RNI	1,6 (1,0 – 2,7)
Albumina (g/dL)	2,5 (1,0 – 4,0)
PCR (mg/L)	30,1 (1,6 – 162)
Leucócitos	7085 (1820 – 24080)
Plaquetas (U/l)	87500 (15000 – 275000)
CHILD	
B	27 (45,8%)
C	32 (54,2%)
MELD	20,5 (9 – 39)
COMPLICAÇÕES PRÉVIAS DA CIRROSE HEPÁTICA	
Ascite	52 (86.7%)
PBE	12 (20.0%)
EH	26 (43.3%)
VE	51 (85.0%)
HDA	26 (43.3%)
Descompensação prévia (nos últimos 6 meses)	26 (43.3%)

Nota: n: número; M/F: relação masculino/feminino; VHC: Vírus da hepatite C; VHB: Vírus da hepatite B; EH: encefalopatia hepática; RNI: razão internacional normatizada; PCR: Proteína C reativa; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. PBE: Peritonite bacteriana espontânea; VE: Varizes esofágicas; HDA: Hemorragia digestiva alta. Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo-máximo); variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem).

## 4.2 ACLF

Sessenta pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 23 tiveram critérios para ACLF na admissão e 15 desenvolveram ACLF durante a internação, totalizando 38 pacientes (63,4%). Desses, 47,4% foram a óbito. Dos pacientes que desenvolveram ACLF, a maioria (47,4%) atingiu grau III. Na tabela 2 encontra-se detalhada a distribuição de graduação do ACLF e a mortalidade por grupo. Conforme esperado, pacientes com maior número de falência orgânicas, e portanto, maior graduação do ACLF, apresentaram mortalidade mais elevada. Pacientes que não preencheram critérios para ACLF ou apresentaram ACLF grau I não foram à óbito na internação.

**Tabela 2 - Descrição da classificação de ACLF na internação e mortalidade intra-hospitalar**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>PREVALÊNCIA</b> <b>N TOTAL =60</b>	<b>MORTALIDADE</b> <b>N TOTAL = 18</b>
Sem ACLF	22 (36,6%)	0%
ACLF grau I	12 (20%)	0%
ACLF grau II	8 (13,3%)	2 (11,1%)
ACLF grau III	18 (30%)	16 (88,9%)

Nota: N: número; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada. Variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem).

Inicialmente, na avaliação de fatores associados à ACLF, os mais relevantes foram o nível de creatinina e o MELD. A tabela 3 apresenta os fatores associados a ACLF em sua totalidade.

**Tabela 3 – Descrição comparativa quanto à idade, complicações prévias, características clínico-laboratoriais e fatores precipitantes entre os pacientes internados sem e com ACLF**

	<b>SEM ACLF (n = 22)</b>	<b>COM ACLF (n = 38)</b>	<b>p valor</b>
IDADE (anos)	58.0 (28.0-72.00)	59.0 (24.0-80.0)	0.3485
<b>COMPLICAÇÕES PRÉVIAS DA CH</b>			
Ascite	17 (77.3%)	35 (92.1%)	0.1291
PBE	6 (27.3%)	6 (15.8%)	0.3275
EH	9 (40.9%)	17 (44.7%)	0.7731
VE	19 (86.4%)	32 (84.2%)	1.0000
HDA	9 (40.9%)	17 (44.7%)	0.7731
Descompensação prévia (últimos 6 meses)	7 (31.8%)	19 (50.0%)	0.1708
<b>AValiação CLINICO-LABORATORIAL</b>			
Bilirrubinas (mg/dL)	2,3 (0,5 – 17,4)	1,9 (0,5 – 52,9)	0.7070
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>0,5 (0,4 – 1,4)</b>	<b>1,7 (0,5 – 6,4)</b>	<b>&lt;.0001</b>
RNI	1,4 (1,0 – 2,1)	1,6 (1,1 – 2,7)	0.0690
Albumina (g/dL)	2,5 (1,9 – 3,3)	2,5 (1,0 – 4,0)	0.6010
PCR (mg/L)	26,1 (1,6 – 91)	33,3 (10,1 – 162,0)	0.0657
Leucocitos	4780 (2140 – 24080)	7610 (1820 – 23280)	0.1367
Plaquetas	87500 (29000 – 197000)	875000 (15000 – 275000)	
Ascite admissão			
Ausente	6 (27,3%)	4 (10,5%)	0.2235
Leve/Moderada	10 (45,5%)	19 (50%)	
Acentuada	6 (27,3%)	15 (39,5%)	
EH admissão			
Ausente	11 (50%)	16 (42,1%)	0.0663
GI / GII	10 (45,5%)	11 (28,9%)	
GIII / GIV	1 (4,5%)	11 (28,9%)	
<b>MELD</b>	<b>15 (9 - 28)</b>	<b>24 (13 - 39)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>CHILD</b>			
B	12 (57,1%)	15 (39,5%)	0.1921
C	9 (42,9%)	23 (60,5%)	
Infecção	13 (59.1%)	19 (50.0%)	0.4964
Etilismo	2 (9.1%)	7 (18.4%)	0.4640
HDA	4 (18.2%)	9 (23.7%)	0.7508
Sem fator desencadeante	3 (13.6%)	8 (21.6%)	0.5122

Nota: n: número; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; CH: Cirrose hepática; PBE: Peritonite bacteriana espontânea; EH: Encefalopatia hepática; VE: Varizes esofágicas; HDA: Hemorragia digestiva alta; RNI: razão internacional normatizada; PCR: Proteína C reativa; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo-máximo); variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem). Em negrito, as variáveis que tiveram associação estatística.

Após uma primeira análise do estudo, tendo em vista que ACLF grau I não foi relacionado à mortalidade, consideramos ACLF grave como ACLF  $\geq 2$ , e a partir desse critério, por apresentar maior relevância clínica, foi feita uma análise descritiva de associação e de fator de risco.

Entre os fatores associados a ACLF  $\geq 2$ , além daqueles clínico-laboratoriais associados (bilirrubinas, RNI, MELD e Child-Pugh), que estão presentes como critérios na própria definição de ACLF, foram observados também maior contagem de leucócitos e valores mais altos de PCR (Tabela 4)

**Tabela 4 – Descrição comparativa entre evolução ou não para ACLF grave ( $\geq 2$ )**

	ACLF < 2 (n = 34)	ACLF $\geq 2$ (n = 26)	p valor
Idade (anos)	61.0 (28.0-80.00)	53.5 (24.0-80.0)	0.0942
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL</b>			
<b>Bilirrubinas (mg/dL)</b>	<b>1,6 (0,5 – 17,4)</b>	<b>3,8 (0,5 – 52,9)</b>	<b>0.0225</b>
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,4 – 6,4)	1,6 (0,5 – 3,9)	0.0796
<b>RNI</b>	<b>1,5 (1,0 – 2,7)</b>	<b>1,7 (1,1 – 2,6)</b>	<b>0.0088</b>
Albumina (g/dL)	2,5 (1,5 – 4,0)	2,5 (1,0 – 3,8)	0.4456
<b>PCR (mg/L)</b>	<b>24,2 (1,6 – 91,0)</b>	<b>46,6 (10,1 – 162)</b>	<b>0.0225</b>
<b>Leucócitos</b>	<b>5005 (1820 – 24080)</b>	<b>9425 (2030 – 23280)</b>	<b>0.0011</b>
Plaquetas	84500 (25000 – 197000)	91500 (15000 – 275000)	0.3472
Ascite na admissão			
Ausente	7 (20,6%)	3 (11,5%)	0.6022
Leve/Moderada	15 (44,1)	14 (53,8%)	
Acentuada	12 (35,3%)	9 (34,6%)	
EH na admissão			
Ausente	15 (44,1%)	12 (46,2%)	0.7924
Grau I/II	13 (38,2%)	8 (30,8%)	
Grau III/IV	6 (17,6%)	6 (23,1%)	
<b>MELD</b>	<b>17 (9 – 28)</b>	<b>25 (13 – 39)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>CHILD</b>			
<b>B</b>	<b>19 (57,6%)</b>	<b>8 (30,8%)</b>	<b>0.0402</b>
<b>C</b>	<b>14 (42,4%)</b>	<b>18 (69,2%)</b>	
Descompensação nos últimos 6 meses	15 (44,1%)	11 (42,3%)	0.8885
Infecção	19 (55,9%)	13 (50%)	0.6508
Etilismo	3 (8,8%)	6 (23,1%)	0.1574

Nota: n: número; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; RNI: razão internacional normatizada; PCR: Proteína C reativa; ; EH: Encefalopatia hepática; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*. Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo-máximo); variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem). Em negrito, as variáveis que tiveram associação estatística.

Além da análise descritiva, foi realizada uma regressão logística univariada para fator de risco para ACLF  $\geq 2$ , conforme mostra a Tabela 5. Na análise multivariada, os fatores associados foram PCR e MELD, sendo considerado apenas 41 pacientes nesta análise, visto que faltaram dados de PCR do restante. Isso se deve ao fato desse exame não ser coletado de rotina em ambiente fora da Enfermaria.

**Tabela 5 – Variáveis que tiveram significância como fator de risco para ACLF  $\geq 2$**

	<b>N</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p valor</b>
<b>Univariada</b>				
CHILD C vs B	59	3,05	(1.03 - 9.01)	0,0431
Bilirrubina (mg/dL)	60	1,10	(1.01 - 1.21)	0,0366
RNI	60	6,53	(1.10 - 38.96)	0,0394
PCR (mg/L)	41	1,03	(1.00 - 1.05)	0,0379
Leucócitos	60	4,72	(1.45 - 15.32)	0,0098
MELD	60	1,21	(1.09 - 1.34)	0,0004
<b>Multivariada</b>				
PCR (mg/L)	41	1,03	(1.00 - 1.06)	0,0465
MELD	41	1,22	(1.06 - 1.41)	0,0044

Nota: N: número; OR: *odds ratio*; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; RNI: razão normalizada internacional; PCR: Proteína C reativa

### 4.3 Mortalidade

Na avaliação de fatores de risco associado a óbito, primeiramente foi feita uma análise dos fatores clínico-laboratoriais e possíveis fatores precipitantes na admissão. Observamos que os níveis de creatinina, a contagem de leucócitos e o MELD tiveram associação com óbito. Identificou-se possível fator precipitante de ACLF em 78,4% dos pacientes, porém não houve associação de nenhum fator com óbito na amostra estudada, conforme pode ser visto na Tabela 6.

**Tabela 6 – Associação de fatores na admissão com mortalidade intra-hospitalar em relação à idade, avaliação clínico laboratorial inicial, descompensação prévia e presença de fatores desencadeantes de ACLF**

	NÃO ÓBITO (n = 42)	ÓBITO (n = 18)	GERAL (n = 60)	p valor
IDADE (anos)	60,5 (24 – 80)	56 (36 – 80)	59 (24 – 80)	0.5994
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL</b>				
Bilirrubinas (mg/dL)	1,9 (0,5 – 35,2)	3,7 (0,5 – 52,9)	2,1 (0,5 – 52,9)	0.2834
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>1,0 (0,4 – 6,4)</b>	<b>1,7 (0,5 – 39,9)</b>	<b>1,2 (0,4 – 6,4)</b>	<b>0.0437</b>
RNI	1,6 (1,0 – 2,7)	1,6 (1,1 – 2,6)	1,6 (1,0 – 2,7)	0.3969
Albumina (g/dL)	2,5 (1,0 – 4)	2,5 (1,7 – 3,1)	2,5 (1,0 – 4,0)	0.6919
PCR (mg/L)	26,1 (1,6 – 146)	46,6 (14,5 – 162)	30,1 (1,6 – 162)	0.0762
<b>Leucócitos</b>	<b>5195 (1820 – 24080)</b>	<b>11023 (3340 – 23280)</b>	<b>7085 (1820 – 24080)</b>	<b>0.0018</b>
Plaquetas	87000(15000 – 275000)	87500 (41000 – 213000)	87000 (15000 – 275000)	0.4678
Ascite admissão				
Ausente	8 (19,5%)	2 (11,1%)	10 (16,9%)	0.7400
Leve/Moderada	20 (46,3%)	9 (50%)	29 (47,5%)	
Acentuada	14 (34,1%)	7 (38,9%)	21 (35,6%)	
EH admissão				
Ausente	21 (48,8%)	6 (33,3%)	27 (44,1%)	0.4346
Grau I/II	14 (4,1%)	7 (38,9%)	21 (35,6%)	
Grau III/IV	7 (17,1%)	5 (27,8%)	12 (20,3%)	
<b>MELD</b>	<b>17.5 (9 – 39)</b>	<b>25 (13 – 36)</b>	<b>20.5 (9 – 37)</b>	<b>0.0042</b>
CHILD				
B	21 (52,5%)	6 (33,3%)	27 (46,6%)	0.1758
C	19 (47,5%)	12 (66,7%)	31 (53,4%)	
Descompensação prévia (últimos 6 meses)				
Não	21 (51,2%)	13 (72,2%)	34 (57,6%)	0,1328
Sim	20 (48,8%)	5 (27,8%)	25 (42,4%)	
Fator desencadeante	34 (81%)	14 (82,4%)	48 (81,4%)	1.0000
Infecção	22 (53,7%)	10 (55,6%)	32 (54,2%)	0.8929
Etilismo	6 (14,3%)	3 (16,7%)	9 (15%)	1.0000
HDA	8 (19,5%)	5 (27,8%)	13 (22%)	0.5091

Nota: n: número; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; RNI: razão internacional normatizada; PCR: Proteína C reativa; ; EH: Encefalopatia hepática; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; HDA: hemorragia digestiva alta.

Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo-máximo); variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem). Em negrito, as variáveis que tiveram associação estatística.

Entre as disfunções orgânicas associadas à óbito, destaca-se insuficiência renal aguda, coagulopatia, insuficiências circulatória, respiratória e cerebral. Apesar de não ser considerada para os critérios de falência renal do CLIF-SOFA/ACLF valores de creatinina < 2, observou-se, também, associação de óbito com valores de creatinina > 1,5, que configura disfunção orgânica nesse escore. Os pacientes com creatinina > 1,5 ≤ 2, foram denominados de ICA-AKI (*International Club of Ascites – Acute Kidney*

*Injury*), em menção aos atuais critérios para disfunção renal aguda do Clube Internacional de Ascite. A descrição de todos os fatores estão dispostos na Tabela 7.

**Tabela 7 - Descrição da mortalidade intra-hospitalar relacionada à disfunções orgânicas durante a internação, nos pacientes sem e com ACLF**

	<b>NÃO ÓBITO (n = 42)</b>	<b>ÓBITO (n = 18)</b>	<b>TOTAL (n = 60)</b>	<b>p valor</b>
<b>Disfunção orgânica</b>				
<b>Não</b>	<b>18 (42.9%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>18 (30%)</b>	<b>0.0009</b>
<b>Sim</b>	<b>24 (57.1%)</b>	<b>18 (100.0%)</b>	<b>42 (70%)</b>	
<b>Insuficiência renal aguda</b>	<b>13 (31%)</b>	<b>16 (88.9%)</b>	<b>28 (47.5%)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>ICA-AKI</b>	<b>21 (50%)</b>	<b>17 (94.4%)</b>	<b>37 (62.7%)</b>	<b>0.0011</b>
Insuficiência hepática	6 (14.3%)	5 (27.8%)	10 (16.9%)	0.2790
<b>Insuficiência coagulação</b>	<b>2 (4.9%)</b>	<b>12 (66.7%)</b>	<b>14 (23.7%)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>Insuficiência circulatória</b>	<b>3 (7.3%)</b>	<b>17 (94.4%)</b>	<b>20 (33.9%)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>Insuficiência respiratória</b>	<b>2 (4.9%)</b>	<b>17 (94.4%)</b>	<b>19 (32.2%)</b>	<b>&lt;.0001</b>
<b>Insuficiência cerebral</b>	<b>7 (17.1%)</b>	<b>13 (72.2%)</b>	<b>20 (33.9%)</b>	<b>&lt;.0001</b>

Nota: N: número; ICA-AKI: *International Club of Ascites – Acute Kidney Injury*; Variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem). Em negrito, as variáveis que tiveram associação estatística.

A mortalidade intra-hospitalar no período considerado do estudo foi de 30%, sendo que todos apresentavam ACLF com mais de 2 falências orgânicas ( $ACLF \geq 2$ ). Entre os 22 pacientes sem ACLF não houve óbito. Dois apresentaram insuficiência hepática, um apresentou choque circulatório e um, encefalopatia hepática grave, com recuperação das disfunções. Não houve óbito intra-hospitalar entre os 12 pacientes com ACLF grau 1. Entre eles, todos apresentavam disfunção renal, sem configurar falência renal e 5 deles apresentavam insuficiência cerebral (EH grau III ou IV) como falência única. Nos 2 pacientes com ACLF grau 2 que evoluíram para óbito, um apresentava falência renal e cerebral, e o outro, falência circulatória associada à falência respiratória.

Óbito esteve associado à severidade do ACLF, sendo a mortalidade de 11,1% no grau 2 e 88,9% no grau 3 (Tabela 8).

**Tabela 8 - Descrição da mortalidade intra-hospitalar relacionada à presença ou ausência de ACLF, ACLF  $\geq$  2 e ao grau de ACLF**

	NÃO ÓBITO (n = 42)	ÓBITO (n = 18)	TOTAL (n = 60)	p valor
ACLF				
Não	22 (52.4%)	0 (0.0%)	22 (36.7%)	<.0001
Sim	20 (47.6%)	18 (100.0%)	38 (63.3%)	
ACLF $\geq$ 2				
Não	34 (81%)	0 (0%)	22 (56.7%)	<.0001
Sim	8 (19%)	18 (100.0%)	25 (43.3%)	
GRAU ACLF				
I	12 (28.5%)	0 (0.0%)	12 (20.3%)	<.0001
II	7 (16.6%)	2 (11.1%)	8 (13.6%)	
III	1 (2.3%)	16 (88.9%)	17 (28.8%)	

Nota: N: número; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada.  
Variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem).

Análise de regressão logística foi realizada para investigar fatores de risco associados com mortalidade intra-hospitalar. A tabela 9 mostra os fatores de risco associado a mortalidade, na análise univariada.

**Tabela 9 - Fatores de risco para óbito (análise univariada)**

	OR	IC 95%	p valor
ACLF	27,22	NC	< 0,0001
ACLF $\geq$ 2	103,69	NC	< 0,0001
Disfunção orgânica	18,54	NC	0,0003
Insuficiência renal aguda	19,33	(3.83 - 97.35)	0,0003
Insuficiência cerebral	12,62	(3.39 - 46.96)	0,0002
Insuficiência circulatória	215,31	NC	< 0,0001
Insuficiência respiratória	331,47	NC	< 0,0001
Leucócitos (x 1000)	4,24	(1.37 - 13.05)	0,0117
MELD	1,15	(1.04 - 1.27)	0,0044

Nota: OR: *odds ratio*; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada ; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

NC: Não foi calculado intervalo de confiança devido distribuição das variáveis

Na análise multivariada, observou-se que pacientes com maior chance de óbito não tinham história de descompensação prévia nos últimos 6 meses e as falências orgânicas que tiveram risco aumentado para óbito foram a insuficiência renal aguda e insuficiência cerebral (Tabela 10).

**Tabela 10 – Fatores de risco associados a óbito (análise multivariada)**

	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p valor</b>
Não ter descompensação prévia	9,15	(1.276 - 65.72)	0,0276
Insuficiência renal aguda	33,07	(3.872 - 282.45)	0,0014
Insuficiência cerebral	20,76	(2.859 - 150.82)	0,0027

Nota: ACLF: OR: *odds ratio*; ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*

~~Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo-máximo); variáveis categóricas apresentadas como número (porcentagem).~~

## 5. DISCUSSÃO

Na última década diversos estudos foram realizados explorando os aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos da ACLF. Entretanto, estes estudos encontraram uma dificuldade, que foi a ausência de uma definição cientificamente adequada de ACLF. Este estudo buscou validar a definição dessa entidade clínica proposta pelo consórcio EASL-CLIF, investigando os fatores relacionados à sua presença no momento da hospitalização e explorando sua relação com a sobrevida. Encontramos uma alta prevalência da síndrome na nossa realidade e, como descrito na literatura, uma alta mortalidade em curto prazo entre os pacientes que a desenvolvem. Fatores relacionados a resposta inflamatória estiveram associados à mesma e presença de disfunções orgânicas (em especial, insuficiência renal aguda e falência cerebral) e ausência de descompensação prévia estiveram associados à mortalidade.

Na nossa casuística a prevalência de ACLF foi de 63,4%, sendo que à admissão essa taxa foi de 38%. A maioria dos pacientes que desenvolveram ACLF atingiu grau III na internação (47,4%). Estes resultados diferem daqueles relatados no estudo CANONIC, onde a prevalência de ACLF foi de 22,6% à admissão e houve predominância de ACLF grau 1 na internação (6,7%) (20), e aproxima-se mais de um outro estudo realizado em um centro do Brasil, no qual ACLF foi diagnosticada em 37% dos pacientes com cirrose descompensada (41) e de outros estudos mais recentes, em que estima-se que ACLF está presente entre 24% e 40% dos pacientes com cirrose admitidos no hospital (39,40,63). A diferença na predominância de ACLF mais grave neste estudo provavelmente deve-se ao fato de o mesmo ter sido realizado em um único centro, terciário e referência de transplante hepático, com admissão frequente de pacientes bastante complexos e graves. Soma-se a isso o fato de que em nossa análise, consideramos o grau máximo de ACLF atingido e não o ACLF à admissão ou em tempos diferentes da evolução, o que poderia ter subestimado a prevalência de ACLF grau 1. Como um todo, o prognóstico de pacientes diagnosticados com ACLF na admissão hospitalar não foi significativamente diferente do de pacientes que o desenvolveram durante a hospitalização (11). Portanto, os pacientes devem ser gerenciados de forma similar independentemente do momento do diagnóstico de ACLF (20,38,39).

Apesar de não ter havido evidência estatística de associação de ascite prévia com ACLF e com mortalidade no estudo, observamos que a grande maioria dos pacientes que desenvolveram ACLF tinha doença hepática já complicada com ascite (92,1%), sendo que grande parte deles (86,7%), já apresentavam essa complicação previamente. Ascite também é um marcador prognóstico importante na cirrose e no contexto da descompensação aguda é provavelmente um indicador de doença hepática mais avançada (64,65). Vários estudos também demonstraram este fato, provavelmente refletindo a relação próxima entre a presença de ascite e o risco de disfunção renal na cirrose (20,66,67).

A identificação, prevenção e tratamento precoce dos possíveis fatores desencadeantes de ACLF são relevantes diante de uma síndrome potencialmente reversível. Notamos que fator desencadeante de ACLF à admissão foi identificado em 78,4% dos nossos pacientes, enquanto que no estudo CANONIC, em uma parcela importante de pacientes (43,3%) nenhum fator foi identificado. Apesar disso, já foi demonstrado que a presença ou ausência ou o tipo de evento precipitante não esteve relacionado à ACLF e à taxa de mortalidade em curto prazo (20,45).

Entre os possíveis fatores desencadeantes envolvidos no desenvolvimento de ACLF, infecção foi o mais frequente (53,3%), sendo que na nossa casuística infecção do trato urinário foi o sítio mais comum. Nota-se, no entanto, que infecção teve uma alta prevalência como um todo no paciente cirrótico (59,1 % no grupo sem ACLF vs 50% no grupo ACLF), fato que é evidenciado há décadas na literatura, haja visto o perfil de comprometimento multifatorial do sistema imunológico do paciente cirrótico (68,69,70). Estima-se que aproximadamente 50% das internações hospitalares de pacientes com cirrose são por sepse (71). Houve alta prevalência de infecção no nosso estudo, porém esta não foi associada ao desenvolvimento de ACLF ou óbito. Apesar disso, marcadores relacionados a infecção grave, como maior contagem no número de leucócitos e PCR elevado estiveram associados à ACLF grave, sendo que leucocitose ainda esteve relacionada à óbito. Isso corrobora com a hipótese de que uma resposta inflamatória excessiva associada a disfunção circulatória sistêmica, já presente na cirrose descompensada, poderia induzir danos nos tecidos (um processo chamado imunopatologia) e falência de órgãos (72), sugerindo que somente infecções mais graves estariam associadas a ACLF. De modo semelhante, a tolerabilidade

reduzida à resposta inflamatória nesses pacientes também poderia explicar tal achado, já que ela é percebida mesmo na ausência de infecção (70,71).

ACLF grave foi associada com inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais usualmente associadas com doença hepática avançada e com pior prognóstico (bilirrubina, RNI, Child B/C, MELD). Estes resultados também são similares aos reportados na maior parte dos estudos, inclusive envolvendo a população brasileira, e eram esperados, visto que várias dessas variáveis fazem parte da própria definição de ACLF do consórcio EASL-CLIF (20,41,42). Isso demonstra que uma má função hepática pode predispor os pacientes ao desenvolvimento de insuficiência orgânica após um evento de descompensação aguda. Este fato já é bem conhecido em pacientes com cirrose que desenvolvem uma infecção bacteriana, uma vez que a incidência de insuficiência renal aguda é significativamente maior naquelas com ascite e alto índice MELD (73,74). Ao contemplar a presença de múltiplas disfunções orgânicas além da função hepática, estudos que avaliaram o escore CLIF-SOFA / ACLF, mostraram que assim como o MELD e Child-Pugh, esse parece ser um bom preditor de mortalidade, pelo menos a curto prazo (28 dias) (26,36,41,42,75). Silva *et al.* também mostraram que o CLIF-SOFA é um forte preditor de mortalidade a curto prazo em uma população brasileira (42).

A mortalidade intra-hospitalar no período considerado do estudo foi de 30%, sendo que todos os pacientes que foram à óbito apresentavam ACLF, em especial ACLF  $\geq$  2. Entre os pacientes com ACLF, quase metade (47,4%) foram a óbito, reforçando a premissa de que ACLF é uma síndrome associada a alta mortalidade em curto prazo. No estudo CANONIC, a mortalidade em 28 dias nos pacientes com ACLF foi de 32,9%, um pouco menor que na nossa casuística. Em estudo realizado no Sul do Brasil, 54,8% dos pacientes que desenvolveram ACLF foram a óbito (41). Nesse mesmo estudo, 70% dos pacientes diagnosticados com ACLF à admissão eram ACLF grau I, dado semelhante ao que encontramos em nosso estudo, em torno de 65% (41). A mortalidade em 30 dias em pacientes com ACLF  $\geq$  2 também foi significativa (100%) em outra coorte brasileira (42). No nosso estudo não foi registrado nenhum óbito entre os paciente sem ACLF ou com ACLF grau I, o que pode ser explicado pela avaliação apenas de mortalidade intra-hospitalar neste estudo, o que provavelmente minimizou o que seria a mortalidade em 28 dias. Além disso, avaliamos apenas o ACLF máximo

atingido e não em diferentes tempos de evolução, por isso não temos dados sobre a avaliação de mortalidade em pacientes que iniciaram com ACLF grau I.

Conforme esperado, creatinina foi considerada fator de risco para ACLF e o tipo de falência orgânica mais associada a óbito foi a insuficiência renal aguda, sendo inclusive a disfunção mais prevalente tanto nos pacientes que não desenvolveram ACLF, quanto naqueles que tiveram apenas uma falência orgânica, configurando ACLF grau I. Na própria definição de ACLF, destaca-se que o tipo de falha orgânica foi claramente um fator de risco de mortalidade. Essa foi superior a 15% no subgrupo de pacientes com insuficiência renal, e em contraste, foi inferior a 15% para falhas únicas de órgãos "não-renais" (20). Baseado nisso, a falência renal foi considerada como única disfunção na definição de ACLF grau I e os valores de creatinina critério relevante na estratificação dos pacientes. (20,76). A presença de insuficiência renal aguda na ACLF tem pior prognóstico do que na cirrose descompensada sem critérios para ACLF, mesmo considerando valores iguais de creatinina sérica (77). Em nosso estudo, insuficiência renal aguda esteve presente em 88,9% dos pacientes que evoluíram para óbito, aumentando este risco em 33 vezes.

Nosso estudo evidenciou, ainda, que o fato de não ter tido descompensação aguda prévia foi fator associado a mortalidade. Esse fato pode parecer surpreendente, porém já foi relatado em outros estudos, que além de demonstrarem ter associação com mortalidade, ausência de descompensação aguda prévia esteve relacionada a formas mais graves de ACLF e a níveis mais altos de mediadores inflamatórios (20,23,63). Na tentativa de entender essa associação, encontra-se na literatura evidências de que o dano tecidual capaz de levar insuficiência orgânica depende não apenas da intensidade da resposta inflamatória, mas também da capacidade intrínseca do hospedeiro para tolerar seus efeitos, (78,79) e que pacientes sem descompensação aguda prévia teriam uma resposta inadequada e menor tolerância à inflamação (20,69). Além disso, pacientes com história prévia de descompensação hepática podem ter adquirido uma capacidade de tolerância aumentada que os protege quando expostos a novos estímulos nocivos (39). Uma outra hipótese pode ser baseada no fato de que ACLF é o resultado de dois insultos simultâneos acontecendo, um agudo e outro crônico, sendo que o grau de cada lesão é variável, com predominância de um ou de outro (24). Nesse contexto, podemos imaginar que, caso a doença hepática crônica não seja tão grave a ponto de causar descompensação, possivelmente o fator

desencadeante para causar descompensação aguda e ACLF tenha que ser mais importante e mais grave, justificando maior mortalidade nesses pacientes. Em contrapartida, Yoon *et al.*, em uma avaliação de prognóstico a longo prazo em pacientes que tiveram ACLF, demonstrou que história prévia de descompensação aguda foi o fator preditor de mortalidade mais importante. Considerando esse achado, a diminuição da reserva hepática seria fator predominante sobre a resposta inflamatória inadequada ou a gravidade do ACLF em relação ao desfecho a longo prazo desses pacientes que sobreviveram ao ACLF (80).

ACLF é uma síndrome dinâmica que pode melhorar ou piorar durante a hospitalização. Analisando nossos dados em relação ao curso clínico dos pacientes que desenvolveram a síndrome, observamos que quase metade dos pacientes (47,4%) tiveram ACLF resolvido ou receberam alta hospitalar, sendo que 2 pacientes ainda foram submetidos a transplante hepático. Desses que melhoraram ou tiveram alta, 60% apresentavam ACLF grau I, 30% ACLF grau II e 10% ACLF grau III. Nesse contexto, Gustot *et al.*, ao avaliarem o curso clínico de pacientes incluídos no estudo CANONIC, encontraram taxas semelhantes à nossa, especialmente em pacientes que tiveram ACLF resolvido ou melhorado (49%). Trinta por cento tiveram curso estável ou flutuante e 20% pioraram o grau de ACLF (20,38). No entanto, a taxa de resolução dependia do grau de ACLF inicial. Enquanto ACLF foi resolvido em 55% dos pacientes com ACLF grau 1, ele só resolveu em 15% dos pacientes com ACLF grau 3. Na metodologia do referido estudo, a classificação final de ACLF foi definida como a última avaliação nos primeiros 28 dias após o diagnóstico, antes do óbito, transplante ou alta hospitalar, sendo os pacientes avaliados periodicamente neste período(38). No nosso estudo, apesar de avaliarmos os pacientes periodicamente, consideramos como ACLF na internação o grau máximo de ACLF desenvolvido durante o período de hospitalização. Além disso, concentramos nossa análise estatística no grau de ACLF atingido na internação e não à admissão. Apesar disso, um achado interessante que Gustot *et al.* trazem é que, embora o grau de ACLF no diagnóstico se correlacionasse com o prognóstico, o curso clínico da síndrome durante a hospitalização foi o determinante mais importante da mortalidade a curto prazo (38). A maioria dos pacientes atingiu a nota final de ACLF na primeira semana; portanto, a avaliação da nota ACLF nos dias 3-7 após o diagnóstico previu uma mortalidade de 28 dias e 90 dias com maior precisão do que o grau ACLF no diagnóstico. Essa

avaliação sequencial do prognóstico permitiu inclusive o desenvolvimento de um algoritmo, com proposta de ajudar na avaliação prognóstica e tomada de decisão em pacientes com cirrose e ACLF (38) [Anexo 4].

Este estudo apresentou algumas limitações, entre elas o fato de ter sido realizado em nível hospitalar, em um único centro terciário, o que reflete uma população selecionada, que apresenta sobrevida reduzida, em regra, relacionada à presença das complicações. Além disso, nosso período de estudo não foi suficiente para abranger a amostra pretendida, apesar de termos encontrado resultados de relevância estatística, e por fim, apesar de possuímos os dados suficientes, não foi realizada avaliação no tempo para o desenvolvimento de ACLF, visto que a princípio esta análise não estava prevista nos nossos objetivos. Ainda em relação a associação com mortalidade, ACLF e seus níveis de gravidade não fizeram parte da análise de regressão logística multivariada para óbito, visto que em nosso estudo todos os pacientes que foram a óbito apresentaram ACLF em sua evolução, não sendo portanto possível analisar estatisticamente o risco real dessa variável, mesmo tendo significância estatística evidente.

Com a realização desse trabalho acreditamos que a implementação de um protocolo que permita a identificação e estratificação dos pacientes que desenvolvem ou estão sob o risco de desenvolver ACLF, pode melhorar o manejo clínico desses pacientes, auxiliando o profissional na tomada de decisão e possibilitando a otimização de recursos. Também acreditamos que ao identificar tais pacientes, torna-se relevante a discussão sobre o transplante hepático como alternativa terapêutica para esses pacientes, que como pudemos observar, tem uma alta mortalidade a curto prazo, mas que por outro lado, já foi demonstrado obterem taxas de sobrevida pós transplante consideráveis (29,54,56). Proporcionar a discussão acerca do melhor escore prognóstico para os pacientes cirróticos que desenvolvem disfunções orgânicas e questionar se esses mereceriam prioridade na fila de transplante devido a alta mortalidade são questões desafiadoras para estudos futuros. Enfim, conhecer o perfil e evolução desses pacientes pode facilitar novos estudos com objetivo de identificar estratégias inovadoras no diagnóstico e terapêutica da ACLF.

## 6. CONCLUSÃO

O uso de um protocolo para diagnóstico e classificação de ACLF em pacientes internados por descompensação aguda da cirrose no HC-UNICAMP pôde ser aplicado na nossa realidade e permitiu estratificar e distinguir os pacientes com evoluções diferentes.

A prevalência de ACLF em nosso meio foi elevada (63,4%), e a mortalidade foi maior naqueles com grau de ACLF mais elevado, chegando a 88,9% no grau III.

Os fatores de risco independentes associados ao desenvolvimento de ACLF foram aumento dos níveis de creatinina e maior pontuação de MELD no momento da admissão. Para ACLF grave, além do MELD, PCR mais elevada também foi considerado fator de risco independente.

O desenvolvimento de ACLF foi fator de risco para óbito, assim como foram o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, falência cerebral e ter ACLF sem história de descompensação aguda prévia.

## 7. REFERÊNCIAS

1. GIANNOUSIS IP, PAPANICOLAOU GV, DEUTSCH MJ, *et al.* The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 172-9.
2. GINES P, QUINTERO E, ARROYO V, *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-8.
3. NADER LA, DE MATTOS AA, BASTOS GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int.* 2014; 34: 844-9.
4. D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural History and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31.
5. MURRAY CJ, ATKINSON C, BHALLA K, *et al.* The state of US health, 1990-2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.
6. European Association for the Study of Liver, The Burden of Liver Disease: A review of epidemiological data. 2013; Disponível em: <<http://www.easl.eu>> (Acesso em: 20/01/18)
7. D'AMICO G, MORABITO A, PAGLIARO L, *et al.* Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
8. RAKOSKI MO, MCCAMMON RJ, PIETTE JD, IWASHYNA TJ, *et al.* Burden of Cirrhosis on Older Americans and Their Families: analysis of the Health and Retirement Study. *Hepatology* 2012; 55: 184-91.
9. WONG RJ, AGUILAR M, CHEUNG R, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547.

10. Brasil, Ministério da Saúde. Indicadores de fatores de risco e de proteção, 2009; Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dh.exe?idb2009/g05.de>> (Acesso em: 15/12/17)
11. GONCALVES PL; GOMES MPZ; MARQUES CC, *et al.* Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. *Clinics* 2013; 68:3.
12. CARVALHO JR, VILLELA-NOGUEIRA CA, PEREZ RM, *et al.* Burden of Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis in Brazil - the Brazilian Global Burden of Disease Study in *Ann Hepatology*, 2017;16(6):893-900.
13. LEE WM, STRAVITZ RT, LARSON AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55:965.
14. AMARAPURKAR D, DHAROD MV, CHANDNANI M, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: a prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*, 2015; 34(3):216–24.
15. CHILD, C.G. III; TURCOTTE, J.G. Surgery in portal hypertension. In: CHILD, C.G. III, ed. *The liver and portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders, 1964; p. 50-64.
16. MALINCHOC, M.; KAMATH, P.S.; GORDON, *et al.* A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Hepatology*, 2000; 31:864-71.
17. KAMATH, P.S.; WIESNER, R.H.; MALINCHOC, M.; *et al.* A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Disease. *Hepatology* 2001; 33(2):464-70.
18. HUO T, LIN HC, WU JC, *et al.* Proposal of a modified ChildTurcotte-Pugh scoring system and comparison with the Model for endstage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 65-71.
19. SOLÉ C. & GINÈS E., Acute on chronic liver failure: The syndrome in Systemic Inflammation and Organ Failure in Cirrhosis. *The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome (ACLF) in 1<sup>o</sup> International Meeting of EASL-CLIF Consortium, Barcelona, 2016; pp. 11-14.*

20. MOREAU, R.; JALAN, R.; GINES, P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013;144:1426-1437.
21. JALAN, R.; YURDAYDIN, C.; BAJAJ, JS, *et al.* Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 2014; 147: 4–10.
22. WEHLER, M., KOKOSKA, J., REULBACH, U., *et al.* Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*. 2001; 34: 255–26.
23. ARROYO V, MOREAU R, JALAN R, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2015; S131-S143.
24. VIZZUTTI F, ARENA U, LAFFI G, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: from pathophysiology to clinical management. *Trends Anaesth Crit Care*. 2013; 3:122–129.
25. SEN S, WILLIAM R, JALAN R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 2002; 22(Suplemento 2):5–13.
26. WLODZIMIROW KA, ESLAMI S, ABU-HANNA A, *et al.* A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int* 2013; 33(1):40–52.
27. SARIN, S.K., KUMAR, A., ALMEIDA, J.A., *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatology Int*. 2009; 3: 269–282.
28. OLSON, J.C., WENDON, J.A., KRAMER, D.J., *et al.* Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 54: 1864–1872.
29. JALAN R.; GINES P.; OLSON JC.; *et al.* Acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*. 2012; 57:1336–1348.
30. MATTOS AZ & MATTOS AA. Acute-on-chronic liver failure: old concepts made clearer, *Gastroenterol Hepatology*, 2017; 2: 111.

31. BERNAL, W.; JALAN R.; QUAGLIA A.; *et al.* Acute-on-chronic liver failure. The Lancet , 2015; 386:1576 – 1587

32. MOCHIDA S, NAKAYAMA N, IDO A, *et al.* Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan. Hepatology Research, 2018; 48(4): 219-224.

33. KIM TY, SONG DS, KIM HY, Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. PLoS One, 2016; 11(1):650-59.

34. ANAND L., KUMAR A, SARIN S. Regenerative medicine: a new approach for the treatment of acute-on-chronic liver failure in Thepary in Liver Deseases, 2017; pp. 171-174.

35. JALAN R, SALIBA F, PAVESI M, *et al.* Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2014; 61:1038–47.

36. LEVESQUE E.; HOTI E.; AZOULAY D.; *et al.* Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. Journal of Hepatology, 2012; 56: 255-261.

37. BAJAJ JS, O'LEARY JG, TANDON P, *et al.* Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. Clin Gastroenterol Hepatology, 2017; 15:565-74.

38. GUSTOT T, FERNANDEZ J, GARCIA E, *et al.* Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. Hepatology. 2015; 62:243-252.

39. HERNAEZ R, SOLÀ E, MOREAU R, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut 2017; 66:541-53.

40. SHI Y, YANG Y, HU Y, *et al.* Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. Hepatology, 2015; 62:232–42.

41. PICON RV, BERTOL FS, TOVO CV, *et al.* Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients, *World J Gastroenterol*, 2017; 23(28): 5237–5245.
42. SILVA PE, FAYAD L, LAZZAROTTO C, *et al.* Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int.* 2015; 35(5):1516-23.
43. LEVESQUE E, WINTER A, NOORAH Z, *et al.* Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 2017; 37:684-93.
44. ALLEN AM, KIM WR, MORIARTY JP, *et al.* Time trends in the health care burden and mortality of acute on chronic liver failure in the United States. *Hepatology*, 2016; 64: 2165–2172.
45. PIANO S, TONON M, VETTORE E, *et al.* Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis, *J Hepatol.*, 2017; 67(6):1177-1184.
46. CLÀRIA J, ARROYO V , MOREAU R. The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or When the Innate Immune System Goes Astray . *J Immunol*, 2016; 197 (10) 3755-3761.
47. MEDZHITOV R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 2010; 140: 771-6.
48. IWASAKI A & MEDZHITOV R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol* 2015; 16:343–53.
49. MARTÍN-MATEOS R. & ALBILLOS A., Mechanism of systemic inflammation in acute-on-chronic liver failure in Theparry in *Liver Diseases*, 2017; pp. 171-174.

50. BLASCO-ALGORA S, MASEGOZA-ATAZ J, GUTIERREZ-GARCIA ML, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol.*, 2015; 21:12125-12140.
51. WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.*, 2014; 60(1):197–209.
52. CHOUDHURY A, KUMAR M, SHARMA BC, *et al.* Systemic Inflammatory Response Syndrome in Acute-on-chronic liver failure – Relevance of “Gold Window” – a Prospective Study. *J. Gastroenterol Hepatol*, 2017; 32(12):1989-199
53. MORENO, R.P., METNITZ, B., ADLER, L., *et al.* SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.*, 2008; 34: 496–504.
54. ARTRU F, LOUVET A, RUIZ I, *et al.* Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol.*, 2017; 67:708-15.
55. MOREAU R, ARROYO V. Acute-on-chronic liver failure: a new clinical entity. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2015; 13:836-841
56. T. BITTERMANN, G. MAKAR, D.S. GOLDBERG Early post-transplant survival: Interaction of MELD score and hospitalization status in *J Hepatol.*, 2015; 63:601-608.
57. MCPHAIL M.J.W, SHAWCROSS D.L., ABELES R.D., *et al.* Increased survival for patients with cirrhosis and organ failure in liver intensive care and validation of the chronic liver failure-sequential organ failure scoring system in *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2015; 13:1353-1360.
58. NARENDRA C.H., NEERAJ S., ARVINDER S.S. Liver transplantation for grade 3 acute-on-chronic liver failure: Type of organ failure is important in *Journal of Hepatology*, 2017; pp. 708-715.
59. LALEMAN W, VERBEKE L, MEERSSEMAN P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2011; 5:523-537.

60. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(1 supl.1): 1-71.
61. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2004; vol 30 (supl. 5): 1-39.
62. CONN HO & LIEBETHAL MM . The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore. Williams and Wilkins 1979.
63. ALAM A, CHUN SUEN K, MA D, Acute-on-chronic liver failure: recent update, J Biomed Res. 2017; 31(4):283-300.
64. BRUNO S, SAIBENI S, BAGNARDI V, *et al.* Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. Am J Gastroenterol., 2013; 108:1112-22.
65. PLANAS R, MONTOLIU S, BALLESTE B, *et al.* Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol., 2006; 4:1385-94.
66. GINES P, SCHRIER RW. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med, 2009; 361:1279-90.
67. MOREAU R & LEBREC D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. Hepatology, 2003; 37:233-43.
68. CALY WR & STRAUSS E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J.Hepatol., 1993; 18(3):353–8.
69. ROSA MERTÍN-MATEOS AND AUGUSTÍN ALBILOS, Mechanism of systemic inflammation in acute-on-chronic liver failure, Therapy in Liver Diseases, 2017; 6:171-82.
70. BORZIO M, SALERNO F, PIANTONI L, *et al.* Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. Dig Liver Dis., 2001; 33(1):41–8.

71. LINDEROTH G, JEPSEN P, SCHONHEYDER HC, *et al.* Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: A population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006; 30(4): 636–641.
72. BERNARDI M, MOREAU R, ANGELI P, *et al.* Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.*, 2015; 63:1272–1284 .
73. TERRA , M. GUEVARA , A. TORRE , R. *et al.* Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: MELD score, *Gastroenterology*, 2005; 129:1944 – 1953.
74. FASOLATO , P. ANGELI , L. DALLAGNESE, *et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features, *Hepatology*, 2007; 45:223 – 229.
75. YI-XIANG Z., XIAO Z., YA-JUN LI, *et al.* Performance of scoring systems to predict mortality of patients with acute-on-chronic liver failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017; 32(10):1668-1678.
76. MÜCKE M.M, RUMYANTSEVA T., MÜCKE V.T, *et al.* Bacterial infection-triggered acute-on-chronic liver failure is associated with increased mortality. *Liver International*, 2017; doi: 10.1111/liv.13568. [Epub ahead of print].
77. MAIWALL R, KUMAR S, CHANDEL SS, *et al.* AKI in patients with acute on chronic liver failure is different from acute decompensation of cirrhosis. *Hepatol Int.*, 2015; 9(4):627–39.
78. MALIK R, MOOKERJEE RP, JALAN R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol*, 2009; 51(3): 426–429 .
79. ALBILLOS, M. LARIO, M. ALVAREZ-MON, Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance, *J. Hepatol.*, 2014; 61:1385–1396.
80. YOON EL , KIM TY , LEE CH , *et al.* Long-term Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure Survivors. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2018; doi: 10.1097/MCG. 987. [Epub ahead of print]

## 8. APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### **Título da Pesquisa: Prevalência, fatores de risco e evolução de insuficiência hepática crônica agudizada nos pacientes com cirrose hepática internados no HC-UNICAMP**

CAAE: 67781917.6.0000.5404

#### **Disciplina de Gastroenterologia/Faculdade de Ciências Médicas/ Hospital das Clínicas/Unicamp**

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

**Justificativa e objetivos:** Os resultados permitirão conhecer melhor o perfil dos pacientes internados por descompensação da cirrose hepática, os motivos que agravam sua saúde e sua evolução no HC-UNICAMP, permitindo que, no futuro, tenhamos melhores resultados na evolução desses pacientes. A proposta desta pesquisa é estudar as características, os fatores que levam à descompensação e mortalidade em pacientes com cirrose, e sua informação médica servirá a este propósito.

**Procedimentos:** Participando do estudo você estará sendo convidado a: prestar informação sobre sua situação atual e passada de saúde, fornecendo dados para que possamos preencher um questionário. Apenas utilizaremos os dados dos exames já realizados pela rotina do hospital, nesta sua condição: exames laboratoriais de sangue, urina e líquido ascítico, além de exames de imagem como ultrassom, radiografia e tomografia computadorizada. Seu consentimento, portanto, nos permitirá transcrever estes dados para o questionário. Nenhum tempo adicional, ao já utilizado na rotina hospitalar, será utilizado na pesquisa. A duração do estudo será o tempo da sua internação, até a alta hospitalar, ou a indicação de outra terapia não conservadora (cirurgia, por exemplo, transplante, etc.)

**Desconfortos e riscos:** Não há risco previsível na sua participação no estudo, nem mesmo desconforto relacionado ao mesmo. Sua internação ocorrerá seguindo a mesma rotina que seguiria se não houvesse a pesquisa.

**Benefícios:** Não haverá benefícios individuais imediatos decorrentes da pesquisa. No entanto, poderá haver uma melhor compreensão das características dos pacientes que passam por situações semelhantes à sua, bem como a identificação das causas e avaliação da resposta aos tratamentos propostos nessas situações. Isto poderá permitir, no futuro, melhores resultados nesta situação clínica, com tratamentos mais eficazes.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**Sigilo e privacidade:** Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os dados utilizados no estudo são os mesmos que já constam do prontuário médico.

**Ressarcimento:** Fica assegurado ao paciente demandar por indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, conforme as leis do país. A aceitação em particular do estudo não implica renúncia a esse direito.

**Contatos:** Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os pesquisadores

**-Tiago Sevá Pereira**

Função: Médico Assistente da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica

Médica – FCM \_Unicamp

Local de trabalho: HC/Unicamp/Gastrocentro/Unicamp

Endereço: Rua Carlos Chagas, 420

Telefones :3521-7056/3521-8556

**- Jazon Romilson de Souza Almeida**

Função: Professor Assistente Doutor

Local de trabalho: HC/Unicamp/Gastrocentro/Unicamp

Endereço: Rua Carlos Chagas, 420

Telefones: 3521-7056 / 3521-8565

**- Vanessa Nogueira Rodrigues da Cunha**

Função: Residente de Gastroenterologia

Local de trabalho: HC/Unicamp/Gastrocentro/Unicamp

Endereço: Rua Carlos Chagas, 420

Telefones: 3521-7056 / 3521-8565

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter tido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

**Nome do(a) participante:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

## APÊNDICE 2 – Ficha de coleta de dados

### Ficha de Admissão

Número: \_\_\_\_\_

#### GERAL

Nome: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M 

Data de Internação: Hospitalar \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Enfermaria \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### CIRROSE

Etiologia  Álcool  VHC  VHB  Criptogênica Desconhecida  Outra \_\_\_\_\_Antecedentes  Ascite  PBE  EH  Varizes \_\_\_\_  HDA CHC BCLC \_\_\_\_\_  Disfunção renal funcional

#### COMORBIDADES

 Diabetes  HAS  DRC (parenquimatosa) Outras \_\_\_\_\_

P \_\_\_\_\_ Kg Alt \_\_\_\_\_ cm

Medicações em uso Propranolol \_\_\_\_\_ Furosemida \_\_\_\_\_

Espironolactona \_\_\_\_\_ Norfloxacino \_\_\_\_\_

Outras \_\_\_\_\_

S/N	FATORES DE EXCLUSÃO
	<b>Gravidez</b>
	<b>CHC fora dos critérios de Milão</b> Lesão única $\geq 5$ cm ou $\geq 3$ lesões com ao menos uma medindo mais que 3cm
	<b>Neoplasia não hepática</b>
	<b>Doença extra-hepática grave</b> DRC com necessidade de hemodiálise, doença cardíaca severa [NYHA classe $\geq 3$ ]; doença pulmonar crônica severa [GOLD classe $\geq 3$ ]; doenças neuropsiquiátricas não metabólicas, graves
	<b>Doença hemofílica ou uso de anticoagulante cumarínico</b>
	<b>Internação para procedimentos eletivos, por menos de 48 horas</b>
	<b>Assinou TCLE</b>

#### AValiação LABORATORIAL INICIAL (primeiras 48 horas da admissão)

Albumina	AST	Na sérico	Uréia
Bilirrubina total	ALT	K sérico	Encefalopatia
INR	PCR	Plaquetas	<input type="checkbox"/> Ausente
Creatinina	Leucograma	Ascite	<input type="checkbox"/> Grau I/II
			<input type="checkbox"/> Grau III/IV

#### Escores prognósticos na admissão:

Child-Pugh \_\_\_\_\_

Meld \_\_\_\_\_

#### AValiação CLÍNICA INICIAL (primeiras 48 horas da admissão)

FC
PA
FR
Tax
SatO2

Paciente está em ventilação mecânica? S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
Se sim ou SatO2 < 88%: Fração inspirada de oxigênio (%) _____
Pressão arterial parcial de oxigênio (mmHg) _____

**Lesão renal aguda** (Aumento no valor basal da creatinina em 0,3mg/dL em 48 horas ou aumento maior que 50% em 7 dias)

Creatinina basal: \_\_\_\_\_ Creatinina atual: \_\_\_\_\_ (DATA: \_\_\_\_\_)

- AKI I (Aumento da cr sérica  $\geq 0,3$  mg/dl ou  $\geq 1,5 - 2$  vezes cr basal)
- AKI II (aumento > 2 – 3 vezes cr basal)
- AKI III (aumento > 3 vezes cr basal ou cr  $\geq 4$  mg/dl com um aumento agudo  $\geq 0,3$ mg/dl ou início de terapia de substituição renal)

FATORES PRECIPITANTES	ADMISSÃO (Até 30 dias da internação)	DURANTE A INTERNAÇÃO	DATA
Uso de drogas nefrotóxicas (Contraste iodado, AINES, polimixina, amicacina, etc)			
Hipovolemia/desidratação (Avaliação clínica)			
Sinais de choque (PAS < 70mmHg, taquicardia, não responsivo à volume)			
Uso de droga vasoativa			
Infecção Sítio _____			
Paracentese de alvío Data da última _____ Litros _____ Albumina _____			
Etilismo ativo Consumo de mais de 14 doses por semana em mulheres e mais de 21 doses por semana em homens dentro dos 3 meses anteriores			
Hepatite viral aguda HbsAg +, Anti Hbc IgM +, AntiHbs - ; Anti HVA IgM + ; AntiHCV < 12sem			
Hepatotoxicidade por drogas			
HDA			
Trombose aguda de veia porta			
Foi submetido à cirurgia ou trauma			
Não identificado fator precipitante			

DISFUNÇÃO ORGÂNICA	SIM	DATA	DESFECHO
<b>Insuficiência renal</b> Creatinina sérica $\geq 2$ ou diálise			<b>Creatinina:</b>
<b>Insuficiência hepática</b> Bilirrubina total $\geq 12$ mg/dL			
<b>Insuficiência cerebral</b> Encefalopatia hepática grau III ou IV			<b>Encefalopatia grau:</b>
<b>Disfunção da coagulação</b> RNI > 2.5 ou PLT $\leq 20.000$ /mm .			
<b>Disfunção circulatória</b> Uso de droga vasoativa ou inotrópico (terlipressina, dobutamina, noradrenalina ou vasopressina).			
<b>Insuficiência respiratória</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ou SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 200$			

**CLASSIFICAÇÃO ACLF**

<b>Classificação</b>	<b>Critérios</b>	<b>ADMISSÃO</b>	<b>INTERNAÇÃO</b>	<b>DESFECHO</b>
<b>Sem ACLF</b>	<input type="checkbox"/> Ø falência orgânica <input type="checkbox"/> Falência de 1 órgão (não-rim) + Cr <1,5mg/dL + Ø EH <input type="checkbox"/> Falência cerebral + Cr <1,5mg/dL			
<b>ACLF grau I</b>	<input type="checkbox"/> Falência renal <input type="checkbox"/> Falência de 1 órgão (não-rim) + Cr 1,5-1,9mg/dL e/ou EH grau I-II <input type="checkbox"/> Falência cerebral + Cr 1,5-1,9mg/dL			
<b>ACLF grau II</b>	Falência de 2 órgãos			
<b>ACLF grau III</b>	Falência de 3 órgãos ou mais			

**DESFECHO**

Paciente foi admitido na UTI?  SIM  NÃO

Paciente sobreviveu à hospitalização?  SIM  NÃO  Transplantado

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1 - Classificação Child-Pugh

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
RNI	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada / Grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)

5 – 6 pontos: Child-Pugh A; 7 – 9 pontos: Child-Pugh B; 10 – 11 pontos: Child-Pugh C

### ANEXO 2 - Pontuação Meld

**MELD** (*Model for End-Stage Liver Disease*) =  $3,78[\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln RNI}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$

Obs: Ln = Logaritmo natural. Resultados de parâmetros laboratoriais < 1,0 foram considerados 1,0; Pacientes em hemodiálise teriam a creatinina estimada em 4,0, conforme adaptação do sistema UNOS, e também do Sistema Nacional de Transplantes.

### ANEXO 3 - Escore SOFA

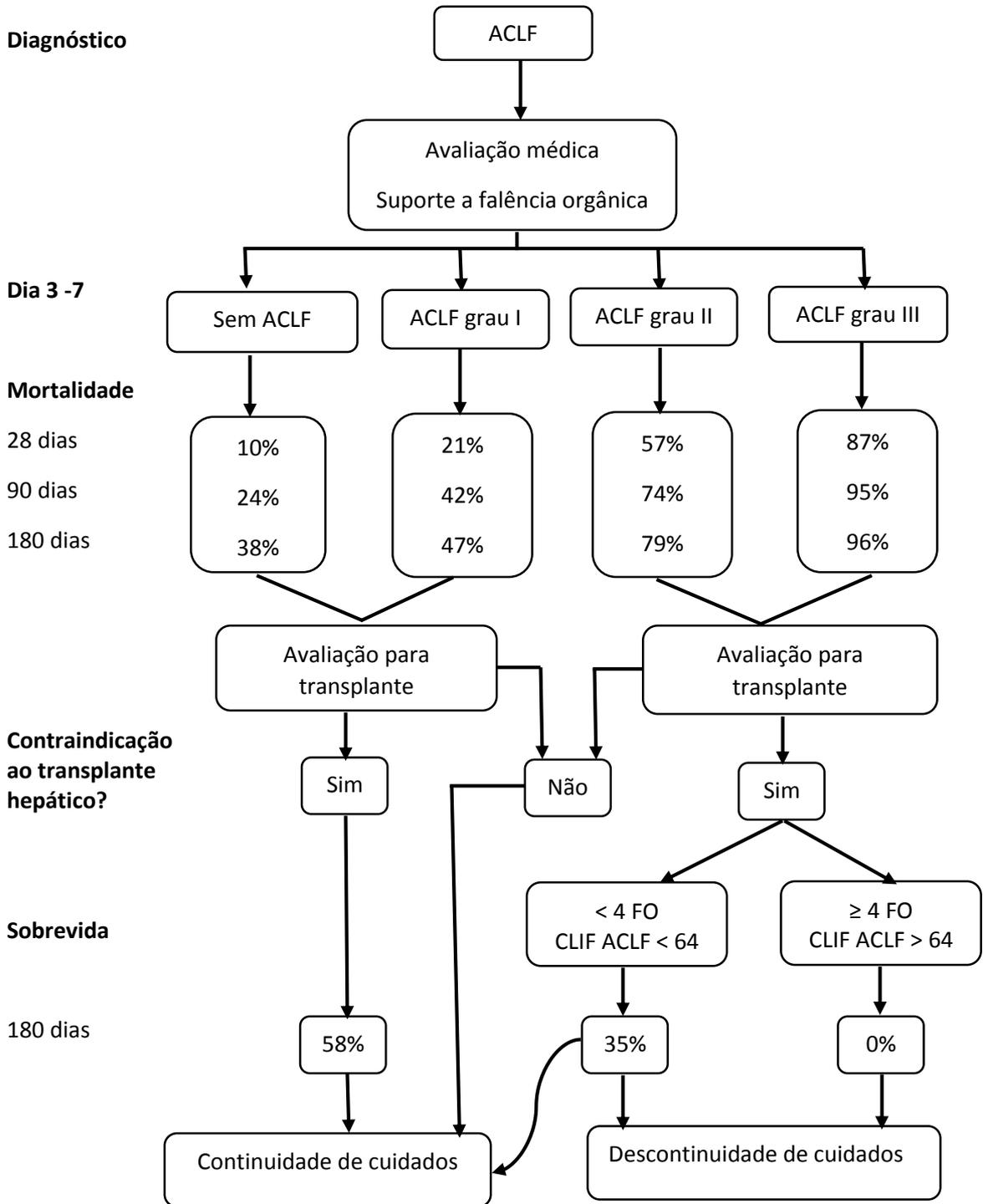
Sistemas / Órgãos	0	1	2	3	4
<b>RESPIRAÇÃO</b> <sup>a</sup> PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	> 400	<400	<300	<200	<100
<b>COAGULAÇÃO</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>	> 150	<150	<100	<50	<20
<b>FÍGADO</b> Bilirrubina (mg / dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
<b>CARDIOVASCULAR</b> <sup>b</sup> Hipotensão	PAM > 70	PAM <70	Dopamina ≤ 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou norepinefrina ou Epinefrina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou norepinefrina ou Epinefrina > 0,1
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b> Coma de Glasgow	>14	13-14	10-12	6-9	<6
<b>RENAL</b> Creatinina (mg / dL) ou a produção de urina (ml/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500	> 5,0 ou <200

O escore SOFA original é descrito por Vincent et al. Inclui subescalas que variam de 0 a 4 para cada um dos 6 componentes (fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e pulmões), com pontuações mais altas indicando deficiência orgânica mais grave. As pontuações agregadas variam de 0 a 24 e fornecem informações sobre a gravidade geral.

(a) Com suporte ventilatório

(b) Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em mcg/kg/min)

**ANEXO 4 - Algoritmo proposto para o manejo de pacientes com insuficiência hepática aguda-crônica (ACLF) ou cirrose descompensada**



Adaptado de Gustot *et al.* (20)

Nota: ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada; FO: falência orgânica; CLIF-ACLF: escore de avaliação de falência orgânica no pacientes cirrótico

## ANEXO 5 – Documento de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa UNICAMP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência, fatores de risco e evolução de insuficiência hepática crônica agudizada nos pacientes com cirrose hepática internados no HC-UNICAMP **Pesquisador:** Tiago Sevá Pereira **Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 67781917.6.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO

#### PARECER Número

**do Parecer:** 2.171.663

#### Apresentação do Projeto:

Introdução: A insuficiência hepática crônica agudizada (Acute-on-chronic liver failure – ACLF) é uma entidade clínica caracterizada por deterioração aguda da função hepática e/ou de outros órgãos e sistemas, em um indivíduo com doença hepática crônica pré-existente. Esta síndrome foi definida recentemente como sendo distinta da descompensação clínica progressiva da cirrose hepática. Suas principais características são: potencial reversibilidade e alta mortalidade em curto prazo. Os fatores precipitantes mais comuns incluem infecções bacterianas e virais, hepatite alcoólica e cirurgia, porém em mais de 40% dos pacientes, nenhum evento precipitante é identificado. Inflamação sistêmica e suscetibilidade à infecção são características fisiopatológicas. O Modelo de Avaliação de Falência Orgânica Sequencial (SOFA) é amplamente utilizado em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) para diagnosticar insuficiência orgânica e prever mortalidade. Considerando características específicas dos pacientes com cirrose hepática, o escore de SOFA foi modificado (CLIF-SOFA), para definição e classificação de falência orgânica, além de avaliação prognóstica de pacientes com ACLF. De acordo com o tipo e o número de órgãos afetados, os pacientes com ACLF são subdivididos em 3 níveis de gravidade. Esta classificação tem por objetivo prever mortalidade em curto prazo, funcionando como ferramenta auxiliar na determinação de pacientes que se beneficiariam de tratamento agressivo imediato, incluindo

admissão precoce em UTI e transplante hepático, diferenciando-os daqueles que potencialmente seriam submetidos a cuidados fúteis. Objetivos: Avaliar o uso de protocolo para diagnóstico e classificação de ACLF em pacientes internados por descompensação da cirrose, em relação à prevalência e evolução dessa síndrome. Avaliar características epidemiológicas, clínicas e

laboratoriais dos pacientes com ACLF. Determinar fatores de risco para o desenvolvimento de ACLF e para mortalidade. Métodos: O protocolo de estudo será submetido ao Comitê de Ética Médica e os pacientes deverão assinar o Termo de Consentimento fornecido para inclusão no estudo. Serão incluídos todos os pacientes adultos com descompensação da cirrose hepática internados no Hospital de Clínicas da Unicamp. Avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial será realizada no momento da internação ou, caso já internado sob cuidados de outra equipe, no momento da

primeira avaliação da equipe de Gastroclínica. Casos classificados como ausência de ACLF serão reavaliados periodicamente durante a internação, para critérios de ACLF. Pacientes com ACLF serão avaliados quanto a presença de fatores desencadeantes, nível de ACLF inicial, progressão de graduação e mortalidade na internação. O desfecho final será a alta hospitalar, transplante hepático ou óbito. Os critérios para disfunção orgânica utilizados são os previstos no escore de CLIF-SOFA, definidos como: falência renal: presença de creatinina > 2mg/dL ou necessidade de diálise;

falência hepática: bilirrubina total > 12mg/dL; insuficiência respiratória: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ou SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200; insuficiência circulatória: uso de droga vasoativa ou inotrópico; falência da coagulação: RNI > 2,5 ou plaquetas < 20.000/mm<sup>3</sup> e falência cerebral: encefalopatia hepática grau III ou IV. O diagnóstico de ACLF será definido pela presença de: falência renal isolada; ou falência de órgão "não rim" associada à creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia hepática < grau III; ou falência cerebral com creatinina entre 1,5 e 1,9 mg/dL; ou mais que 2 falências orgânicas.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o uso de um protocolo para diagnóstico e classificação de ACLF em pacientes internados por descompensação da cirrose. Avaliar características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com ACLF.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a prevalência e a classificação de gravidade de ACLF nos pacientes hospitalizados com cirrose hepática
- Avaliar os fatores de risco envolvidos, com objetivo de se identificar possíveis fatores

precipitantes, no desenvolvimento de ACLF nesses pacientes

- Avaliar a evolução clínica destes pacientes em termos de prognóstico e mortalidade hospitalar •
- Avaliar a possível correlação entre desfechos e parâmetros clínico laboratoriais

entre os escores de gravidade utilizados na prática clínica atual (Child-Pugh e MELD) e CLIF-SOFA / ACLF

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não haverá risco adicional aos pacientes submetidos ao estudo, visto que os exames realizados e os dados clínicos coletados fazem parte da rotina da Enfermaria de Gastroenterologia.

Benefícios:

Dados sobre as características e gravidade dos pacientes portadores de cirrose podem auxiliar a uma melhor compreensão dos fatores que agravam sua saúde, permitindo que, no futuro, tenhamos melhores resultados na evolução destes paciente. Melhorar a assistência ao paciente com cirrose hepática internado por descompensação da doença, através de um protocolo para diagnóstico e classificação de ACLF.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo observacional. Serão incluídos 90 participantes adultos com descompensação da cirrose hepática internados no Hospital de Clínicas da Unicamp. Avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial será realizada no momento da internação ou, caso já internado sob cuidados de outra equipe, no momento da

primeira avaliação da equipe de Gastroclínica. Casos classificados como ausência de ACLF serão reavaliados periodicamente durante a internação, para critérios de ACLF. Pacientes com ACLF serão avaliados quanto a presença de fatores desencadeantes, nível de ACLF inicial, progressão de graduação e mortalidade na internação. O desfecho final será a alta hospitalar, transplante hepático ou óbito. Os critérios para disfunção orgânica utilizados são os previstos no escore de CLIF-SOFA, definidos como: falência renal: presença de creatinina > 2mg/dL ou necessidade de diálise;

falência hepática: bilirrubina total > 12mg/dL; insuficiência respiratória: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ou SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200; insuficiência circulatória: uso de droga vasoativa ou inotrópico; falência da coagulação: RNI > 2,5 ou plaquetas < 20.000/mm<sup>3</sup> e falência cerebral: encefalopatia hepática grau III ou IV. O diagnóstico de ACLF será definido pela presença de: falência renal isolada; ou falência de órgão “não rim” associada à creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia hepática < grau III; ou

falência cerebral com creatinina entre 1,5 e 1,9 mg/dL; ou mais que 2 falências orgânicas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Folha de rosto: devidamente preenchida e assinada;
2. Comprovante de vínculo: adequado;
3. Projeto original: bem elaborado e adequado para avaliação ética;
4. Orçamento: adequado;
5. Cronograma: adequado;
6. TCLE: adequado.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

Todas as pendências anteriores foram atendidas e corrigidas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_878263.pdf	13/06/2017 21:22:18		Aceito
Outros	Resposta_CAPPesq.pdf	13/06/2017 21:21:09	VANESSA NOGUEIRA RODRIGUES DA CUNHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_correto.pdf	13/06/2017 21:18:21	VANESSA NOGUEIRA RODRIGUES DA CUNHA	Aceito
Outros	CrachaUnicamp.pdf	22/03/2017 23:48:11	Tiago Sevá Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_mestrado_ACLF.pdf	10/03/2017 19:36:02	VANESSA NOGUEIRA	Aceito
Investigador	Projeto_mestrado_ACLF.pdf	10/03/2017 19:36:02	RODRIGUES DA CUNHA	Aceito

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_CEP.pdf	10/03/2017 19:33:22	VANESSA NOGUEIRA RODRIGUES DA CUNHA	Aceito
----------------	------------------------	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 13 de Julho de 2017

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**( Coordenador )**

**ANEXO 6 - Classificação encefalopatia hepática - critérios West-Haven**

<b>Grau I</b>	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático.
<b>Grau II</b>	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
<b>Grau III</b>	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
<b>Grau IV</b>	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.