

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Caroline Canabarro Caurio

**Perfil e Fatores Associados à Descompensação da Cirrose em
Pacientes Internados em um Hospital Terciário na Região Sul do
Brasil**

**Santa Maria, RS
2020**

Caroline Canabarro Caurio

Perfil e Fatores Associados à Descompensação da Cirrose em Pacientes Internados em um Hospital Terciário na Região Sul do Brasil

Trabalho de dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciane Flores Jacobi

**Santa Maria, RS
2020**

Caurio, Caroline Canabarro¹

PERFIL E FATORES ASSOCIADOS À DESCOMPENSAÇÃO DA CIRROSE
EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NA REGIÃO SUL
DO BRASIL

Caroline Canabarro Caurio – 2020.

56 f.: il. Color.

Dissertação – Universidade Federal de Santa Maria, Programa de
Mestrado Profissional de Ciências em Saúde, Santa Maria, 2020

Orientadora: Luciane Flores Jacobi

1. Cirrose 2. Descompensação da cirrose 3. Insuficiência
hepática crônica agudizada 4. Falência orgânica
I. Jacobi, Luciane Flores II. Título.

Todos os direitos autorais reservados a Caroline Canabarro Caurio. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.


Endereço: Rua Conde de Porto Alegre, 1050, 301, Bairro Nossa Senhora de Fatima, Santa Maria, RS. CEP: 97015-110. Fone (0xx)55 999736789. E-mail: carolcaurio@gmail.com.

Caroline Canabarro Caurio

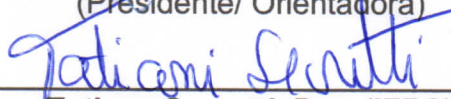
Perfil e Fatores Associados à Descompensação da Cirrose em Pacientes Internados em um Hospital Terciário na Região Sul do Brasil

Trabalho de dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovado em 28 de outubro de 2020:



Luciane Flores Jacobi, Dra. (UFSM)
(Presidente/ Orientadora)



Tatiane Secretti, Dra. (IFRS)

Luis Augusto Peukert Bassi, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2020

A todos que acolheram o complexo que sou. Tentando facilitar a saúde dos que até mim chegam, sigo exercendo os saberes neste movimento duplo de amadurecimento. Minha gratidão, amizade e dedicação do desenvolvimento deste trabalho, como fruto da medicina que exerço partindo da amorosidade a esta vocação.

A riqueza não é medida pelo que uma pessoa acumula, mas sim
pelo que ela é capaz de compartilhar.
Sri Sri Ravi Shankar

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Neusa e Jorge, que sempre foram meu porto seguro. Sou eternamente grata por terem feito de tudo pelos meus sonhos e por estarem ao meu lado em todas as minhas decisões, mesmo enfrentando dificuldades. Agradeço o exemplo de vida, amor, carinho e ensinamentos.

Às minhas irmãs, Vivian e Vitória, agradeço o amor, amizade, apoio, incentivo, e principalmente por estarem sempre presentes em todos os momentos de minha vida.

Ao meu noivo Kairam, por todo seu amor e principalmente apoio, por não deixar que eu desanimasse nos momentos difíceis. Por estar sempre ao meu lado e por ter feito parte de tudo isso.

Agradeço a minha família (meus tios, minha avó Linda e meus primos-irmãos) pelo carinho, apoio e por me proporcionarem muitos momentos de felicidade, vocês foram essenciais em todo o caminho percorrido até aqui. Em especial à minha tia Marcia, que foi sempre muito importante em minha vida.

À minha orientadora, prof. Dra. Luciane Flores Jacobi, pela oportunidade e acolhida, pela orientação, ensinamentos, pela paciência e apoio demonstrados, que proporcionaram a realização deste trabalho.

A todos os colegas e amigos do HUSM, que me proporcionaram bons momentos de amizade, divertimento, companheirismo e troca de informações. Em especial aos meus colegas de Residência de Clínica Médica e de Gastro, e à família Gastro-HUSM.

A todos os meus amigos e amigas que estiveram ao meu lado durante a realização deste trabalho.

Em especial a Laíssa, que segurou na minha mão para que eu não desistisse.

À minha psiquiatra, Mariana, por todo suporte emocional e por me fazer ter os melhores insights.

À Liliane, que nessa reta final foi como um anjo da guarda para me dizer que eu estava no caminho.

A todos os amigos que me incluem em suas orações e torcem pela minha felicidade e conquista.

RESUMO

PERFIL E FATORES ASSOCIADOS À DESCOMPENSAÇÃO DA CIRROSE EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NA REGIÃO SUL DO BRASIL

AUTORA: Caroline Canabarro Caurio
ORIENTADORA: Luciane Flores Jacobi

Introdução: A cirrose hepática é uma doença altamente prevalente, que cursa em sua história natural com o desenvolvimento de complicações. Estas, agregam elevada morbidade e mortalidade. Progressos têm sido feitos para melhor compreensão de sua fisiopatologia e, com isso, ofertar tratamentos mais adequados aos pacientes, bem como entender o momento de cessar recursos. Pouco se sabe sobre a prevalência de atendimentos desses pacientes na rede pública da região de Santa Maria-RS. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi descrever o perfil epidemiológico dos pacientes internados no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, com ênfase nos pacientes cirróticos e na análise de suas complicações e mortalidade associada. **Metodologia:** Para tal, foi feito um estudo epidemiológico transversal, descritivo e analítico retrospectivo através de análise de prontuários de pacientes diagnosticados com cirrose hepática internados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018 no serviço de Gastroenterologia do HUSM. Para a coleta de dados, foi utilizada uma ficha de autoria própria, onde foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade, motivo da internação, complicações durante a hospitalização, exames laboratoriais para classificação de Child-Pugh-Turcotte, etiologia da cirrose, perfis virais para hepatites, comorbidades e mortalidade intra-hospitalar. A amostra foi composta por 221 internações por cirrose do serviço de Gastroenterologia do HUSM, Santa Maria-RS. Os dados foram avaliados por meio da estatística descritiva (frequências absolutas e relativas; média (Desvio Padrão)). As associações foram verificadas através dos testes do Qui-Quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** A média de idade observada nos doentes foi de 56 (\pm 13,7) anos, sendo a maioria do sexo masculino (80,2%). Apresentavam Child-Pugh B ou C em 24,9% e 25,8% dos casos, respectivamente, o que estava relacionado positivamente ao óbito, e a etiologia preponderante da hepatopatia foi relacionada ao álcool (66,7%). O motivo da internação mais frequente foi ascite (52,5%), seguido de hemorragia digestiva alta (47,5%) e encefalopatia hepática (44,5%). Infecção foi responsável por 21,7% dos motivos de internação, tendo associação positiva com o óbito, sendo a peritonite bacteriana espontânea a mais frequente (8,1%). As complicações mais prevalentes durante a internação foram injúria renal aguda (20,8%), infecções (20,4%), encefalopatia hepática (19,9%), e ascite (19%). Observou-se que todas as complicações no intra-hospitalar, exceto ascite, foram associadas a maior mortalidade. Conclui-se, portanto, que a cirrose teve como principal etiologia o alcoolismo, seguido da infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC). Houve associação significativa entre mortalidade intra-hospitalar e cirrose descompensada por infecção.

Palavras-chave: Descompensação da cirrose. Cirrose hepática. Falência hepática.

ABSTRACT

PROFILE AND FACTORS ASSOCIATED WITH CIRRHOSIS DECOMPENSATION IN PATIENTS ADMITTED IN A TERTIARY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

AUTHOR: Caroline Canabarro Caurio

ADVISOR: Luciane Flores Jacobi

Liver cirrhosis is a highly prevalent disease, which develops in its natural history complications that adds high morbidity and mortality. Progresses have been made to better understand its pathophysiology and thereby offer more appropriate treatments to patients, as well as to understand the moment of ceasing resources. We know little about the prevalence of these patients' care at the public system in our region. The aim of our study was to describe the epidemiological profile of patients admitted to the Gastroenterology Service of Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), with an emphasis on cirrhotic patients and the analysis of their complications and associated mortality. To this end, a cross-sectional, descriptive and retrospective analytical study was developed through the analysis of medical records from patients diagnosed with liver cirrhosis admitted from January 2014 to December 2018 at the Gastroenterology service of HUSM. For data collection, we created a form, which evaluated the following variables: gender, age, reason for hospitalization, complications during hospitalization, laboratory tests for the classification of Child-Pugh-Turcotte, etiology of cirrhosis, comorbidities and in-hospital mortality. The sample consisted of an analysis of 221 hospitalizations due to cirrhosis at the Gastroenterology service of HUSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul (RS). The data were evaluated using descriptive statistics (absolute and relative frequencies). Associations were verified using Chi-square or Fisher's exact tests. The level of significance adopted was 5%. Results: The mean age observed in patients was 56 ± 13.7 , with the majority being male (80.2%). They had Child-Pugh B or C in 24.9% and 25.8% of cases, respectively, which was positively related to death, and the predominant etiology of liver disease was alcoholic (66.7%). The most frequent reason for hospitalization was ascites (52.5%), followed by upper gastrointestinal bleeding (47.5%) and hepatic encephalopathy (44.5%). Infection was responsible for 21.7% of the reasons for hospitalization, which had a positive association with death, and spontaneous bacterial peritonitis was the most frequent site of infection (8.1%). The most prevalent complications during hospitalization were acute kidney injury (20.8%), infections (20.4%), hepatic encephalopathy (19.9%), and ascites (19%). In our study, all in-hospital complications, except ascites, were associated with higher mortality. We conclude that hospitalizations due to cirrhosis had alcoholism as the main etiology, followed by HCV infection. There was a significant association between in-hospital mortality and decompensated cirrhosis due to infection.

Key words: Hepatic cirrhosis. Decompensation of cirrhosis. Hepatic failure.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil epidemiológico e comorbidades associadas ao óbito dos pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de 2014 a 2018.....	27
Tabela 2 – Comorbidades prévias de saúde dos pacientes cirróticos descompensados internados no Hospital Universitário de Santa Maria, 2014-2018.....	28
Tabela 3 – Causa da cirrose e associação com o óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.....	30
Tabela 4 – Motivos da internação associado a óbito. HUSM, Santa Maria, 2014-2018	31
Tabela 5– Descompensação prévia, Etiologia do Sangramento e Síndrome hepatorenal associado a óbito dos pacientes cirróticos internados no HUSM. 2014-2018.	32
Tabela 6 – Tipos de infecção associado a óbito dos pacientes cirróticos internados no HUSM. 2014-2018.....	33
Tabela 7 – Tipo de complicação durante a internação de cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.....	34
Tabela 8 – Tipos de infecção na internação associado a óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.....	35
Tabela 9– Etiologia do Sangramento e Síndrome hepatorenal durante a internação associado a óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.....	37
Tabela 10 – Alterações clínicas e laboratoriais na admissão associadas a falência orgânica e óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM, 2014-2018.....	400

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escore de pontuação CLIF-SOFA.....	8
Quadro 2 – Graus de ascite e sugestão de tratamento.....	10
Quadro 3 – Critérios de West Haven para alteração do estado mental em EH.....	11
Quadro 4 – Critérios diagnósticos de síndrome hepatorenal.	14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Etiologias da cirrose dos pacientes internados no Serviço de Gastroenterologia HUSM, Santa Maria, 2014-2018.</i>	29
Figura 2 – Boxplot dos escores MELD para os grupos óbito e não-óbito.....	42
Figura 3 – Boxplot dos escores de Child-Pugh para os grupos óbito e não-óbito.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APASL	<i>The Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CANONIC	Estudo de Insuficiência Hepática Crônica Agudizada
CHC	Carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma
CID	Código internacional de doença
CLIF-SOFA	<i>Chronic Liver Failure - Sequential organ failure assessment</i>
CRS	Coordenadoria regional de saúde
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CTI	Centro de terapia intensiva
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EASL-CLIF	<i>European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure</i>
EEG	Eletroencefalograma
EH	Encefalopatia hepática
EUA	Estados Unidos da América
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
GBD	Global Burden Disease
GGT	Gamaglutamiltransferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
ICA	<i>International Club of Ascitis</i>
IHCA	Insuficiência Hepática Crônica Agudizada
IRA	Injúria renal aguda
IRC	Injúria renal crônica
ITU	Infecção do trato urinário
INR	Razão Normatizada Internacional
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MELD	Model for End-stage Liver Disease
NACSELD	Consenso Norte-Americano para o Estudo de Doença Hepática Terminal
PAM	Pressão arterial média
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína c reativa
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrão
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
SpO ₂	Saturação de oxigênio em sangue arterial

SHR	Síndrome hepatorenal
SHR1	Síndrome hepatorenal tipo 1
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
TP	Tempo de protrombina
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Justificativa.....	2
1.2	Objetivos.....	3
1.2.1	Objetivo Geral.....	3
1.2.2	Objetivos Específicos.....	3
1.3	Estrutura Do Trabalho.....	3
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1	Fisiopatologia da Cirrose.....	7
2.2	Aspectos Clínicos e Relevância.....	9
2.3	Estágios Clínicos.....	15
2.4	Insuficiência Hepática Crônica Agudizada (IHCA).....	16
3	METODOLOGIA.....	21
3.1	Delineamento.....	21
3.2	População Alvo.....	21
3.3	Seleção da Amostra.....	21
3.4	Critérios de Exclusão.....	22
3.5	Variáveis em Estudo.....	22
3.6	Análise Estatística.....	24
3.7	Aspectos Éticos.....	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	26
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
	REFERÊNCIAS.....	46
	ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO.....	52
	ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH- TURCOTTE DA SEVERIDADE DA CIRROSE.....	55
	ANEXO C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	56

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados do Ministério da Saúde, as doenças do aparelho gastrointestinal são a sexta causa de óbitos no país (BRASIL, 2018). Em termos de morbidades, elas ocupam o terceiro lugar como principais causas de internação. As doenças hepáticas, como as hepatites virais, alcoólica e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) são altamente prevalentes na população; outras, como a cirrose, o carcinoma hepatocelular e as hepatites fulminantes são extremamente nocivas quando no seu diagnóstico (FLEMING *et al.*, 2011).

A cirrose é uma doença caracterizada por progressiva fibrose hepática, na qual a distorção arquitetural acaba gerando danos funcionais (SARGENTI *et al.*, 2015). Estes inicialmente são compensados, mas com o passar do tempo acabam levando ao surgimento de complicações, sendo as principais ascite, hemorragia digestiva varicosa, infecções bacterianas, injúria renal aguda e encefalopatia hepática (EH) (AMARAPURKAR *et al.*, 2015).

Essas descompensações da cirrose são a causa de aproximadamente um terço das internações por hepatopatia, e já é bem estabelecido na literatura que isso piora o prognóstico da doença e abrevia o óbito (NADER *et al.*, 2014).

O dano estrutural que ocorre no fígado cirrótico tem diversas causas, as quais geralmente levam a inflamação hepática crônica ou colestase (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008). No Ocidente, as principais causas ainda são a infecção crônica pelos vírus C e B, a doença hepática alcoólica e a doença hepática gordurosa não alcoólica. Ainda, outras causas possíveis são as doenças autoimunes, como hepatite autoimune colangite biliar primária, e as doenças de depósito, como hemocromatose, e mais raro, doença de Wilson, entre outras (HEIDELBAUGH; BRUDERLY, 2006).

O estilo de vida do mundo atual tem levado a um aumento expressivo nos casos de comorbidades metabólicas, como obesidade, diabetes *Mellitus* e dislipidemias (CHALASANI *et al.*, 2018). Isso se reflete, no fígado, em acúmulo de gordura e posterior inflamação e fibrose, fazendo com que esta seja uma das etiologias que atualmente mais cresce como causa de cirrose e transplante hepático (GBD, 2017; CHALASANI *et al.*, 2018; WONG *et al.*, 2015). Em relação à etiologia alcoólica, dados brasileiros mostram

que, apesar de uma queda nos óbitos por cirrose alcoólica, esta ainda é uma das principais responsáveis pela elevada carga de mortalidade prematura, especialmente entre homens (MELO *et al.*, 2017). Sobre as hepatite virais, dados do GBD de 2017 mostram que, somadas as mortes totais causadas por hepatite viral, incluindo câncer de fígado, casos agudos e cirrose, estamos falando de 1,34 milhões de mortes em todo o mundo relacionadas a etiologias virais, destas, 600 mil relacionadas a cirrose por vírus B e C, e 330 mil por hepatocarcinoma (GBD, 2017).

Estas taxas mostram que, apesar dos recentes avanços no tratamento da hepatite viral C, com novas drogas que curam até 90% dos casos em três meses, e apesar da disponibilidade de vacinas contra o vírus da hepatite B, ainda falta melhorar dados de vigilância epidemiológica, ampliar testagem para a população e ofertar programas vacinais, diagnóstico precoce e tratamento, especialmente aos mais vulneráveis.

Progressos têm sido feitos no entendimento da história natural e fisiopatologia da doença hepática crônica, bem como no tratamento de suas complicações, o que resulta em melhor manejo e qualidade de vida destes pacientes. Pouco se sabe sobre a prevalência de atendimentos desses pacientes na rede pública, e principalmente na região central do Rio Grande do Sul e no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Hoje, o HUSM é o maior hospital público do interior do Estado, e abrange uma população de 1,2 milhões de habitantes, perfazendo 45 municípios da região. Ele se caracteriza como um hospital público, de ensino, de nível terciário de complexidade. Tem por finalidade a formação profissional, por meio da assistência à comunidade na área da saúde por meio de ensino, pesquisa e extensão (EBSERH, 2020). Portanto, para que se possa melhorar alocação de recursos e otimização dos cuidados aos pacientes do HUSM, é necessário o entendimento do perfil populacional dos cirróticos que internam neste Hospital, bem como os seus principais fatores associados..

1.1 Justificativa

A cirrose representa um importante problema de saúde pública, com alto impacto socioeconômico, devido aos altos custos com tratamentos, necessidades de consultas ambulatoriais frequentes e recorrentes necessidades de internações hospitalares. É uma doença que agrega enorme morbidade, devido a suas numerosas complicações e

mortalidade (SARGENTI *et al.*, 2015; NUSRAT *et al.*, 2014; SCHUPPAN; AFDHAL, 2008; PUTIGNANO; GUSTOT, 2017).

Estudos brasileiros mostraram a doença hepática ocupando a oitava posição no ranking de mortalidade (NADER *et al.*, 2014). Tendo em vista o prognóstico reservado dos pacientes com cirrose, especialmente na presença de descompensações, se torna importante conhecer o perfil destes doentes. Na observância da escassa literatura que avalia as características e a evolução destes pacientes, o presente estudo pretende gerar material com dados significativos a fim de embasar os conhecimentos acerca deste tema.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar dados epidemiológicos e a evolução clínica dos pacientes internados com cirrose descompensada no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar as características demográficas e clínicas dos pacientes com cirrose.
- Identificar a presença de complicações relacionadas a cirrose durante a internação.
- Avaliar a mortalidade geral e associada às complicações.
- Identificar fatores associados relacionados ao óbito.
- Relacionar os escores Child-Pugh-Turcotte e MELD com mortalidade a curto prazo nos pacientes internados no HUSM.

1.3 Estrutura Do Trabalho

Esta dissertação foi dividida em cinco capítulos principais:

- O trabalho se apresenta com uma breve introdução para apresentar o recorte da temática, justificá-la e apresentar objetivos gerais e específicos para traçar a estratégia e propósito da dissertação.
- A revisão da literatura adentra em temas conceituais a fim de clarificar os principais termos e conceitos utilizados para a interpretação do método e resultados. Tais conceitos são: fisiopatologia da cirrose, aspectos clínicos e relevância, estágios clínicos e IHCA.
- A metodologia apresenta de forma clara e objetiva a estratégia de recorte de dissertação, denominada delineamento, população alvo, seleção da amostra, critérios de exclusão, variáveis em estudo, análise estatística e aspectos éticos.
- No item resultados e discussão estão as tratativas estatísticas de todos os dados levantados no questionário, aplicando a interpretação dos mesmos a partir de informações da literatura.
- Enfim, nas considerações finais, são confrontados os dados obtidos com o objetivo traçado a fim de deduzir quais elementos significativos foram notados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Cirrose é definida por fibrose irreversível do fígado, caracterizada por distorção da arquitetura hepática e formação de nódulos de regeneração, e é considerada o estágio final da doença neste órgão (SARGENTI *et al.*, 2015). Sua etiologia é multifatorial, sendo as principais causas a infecção crônica pelos vírus das hepatite B e hepatite C, o alcoolismo e a esteato-hepatite não alcoólica, e sua progressão variável, dependendo da etiologia (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008). Essa doença é considerada a oitava causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA), e a 13ª principal causa de morte no mundo (GBD, 2017).

Estudos brasileiros são escassos, porém uma análise feita por Nader, Mattos e Bastos (2014) mostrou que a doença hepática, assim como nos EUA, também ocupa a oitava posição no ranking de mortalidade. A hepatopatia foi responsável por 0,72% das internações no Brasil de 2001 a 2010, com um aumento importante a partir de 2007, sendo descompensação da cirrose a causa em um terço das mesmas (NADER; MATTOS; BASTOS, 2014). De fato, receber o diagnóstico de cirrose aumenta o risco de morte, com relação à população geral, mesmo nos pacientes com cirrose compensada, com sobrevida em 5 anos comparável à de pacientes com câncer de mama ou colorretal (FLEMING *et al.*, 2011).

O diagnóstico de cirrose, apesar de ser, por definição, histológico, pode ser confirmado pela combinação de fatores clínicos, laboratoriais e imaginológicos. Os estigmas de hepatopatia crônica, como eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia, presença de circulação colateral e ascite, bem como aumento do lobo hepático esquerdo e esplenomegalia são achados comuns em hepatopatas crônicos. Além disso, a presença de plaquetopenia, associada a função hepática prejudicada (hipoalbuminemia e prolongamento do tempo de protrombina -TP) sugere fortemente o diagnóstico. Tais avaliações são necessárias frente ao alto custo e aos riscos relacionados à biópsia hepática (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

A história natural da cirrose tem como característica uma doença que inicialmente é assintomática, e conforme a progressão, vai levando a um aumento da pressão no sistema porta e piorando a função hepática, até que surgem os sintomas clínicos como

ascite, hemorragia varicosa, infecções bacterianas, disfunção renal e/ou encefalopatia hepática. Estas descompensações frequentes podem levar a declínio funcional rápido, falência orgânica e, inclusive, óbito (AMARAPURKAR *et al.*, 2015).

A cirrose descompensada é definida pelo desenvolvimento dessas complicações da doença hepática, sendo a principal causa de hospitalização dos pacientes cirróticos. Elas podem ser isoladas ou acompanhadas de falência orgânica (renal, hepática ou de outros sistemas), sabendo-se que quando a cirrose descompensada se acompanha de falência orgânica, infecção ou hepatocarcinoma, o risco de óbito a curto prazo se torna maior (MOREAU *et al.*, 2013).

Insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA) caracteriza-se por uma piora aguda de uma doença hepática pré-existente, usualmente relacionada a um fator precipitante e associada a aumento da mortalidade em três meses por falência de múltiplos órgãos (HERNAEZ *et al.*, 2017; ARROYO *et al.*, 2020). Ainda não há consenso na literatura quanto ao que define de fato a síndrome e isso acaba limitando a aplicação clínica e as pesquisas relacionadas ao conceito (SARIN *et al.* 2008; MOREAU *et al.*, 2013; BAJAJ *et al.*, 2014; SARIN *et al.* 2014; HERNAEZ *et al.*, 2017). A Associação Europeia para o Estudo do Fígado - Consenso de insuficiência hepática crônica (EASL-CLIF), e o estudo de Insuficiência Hepática Crônica Agudizada (CANONIC) apresentam excelentes registros para o entendimento dos desfechos dos pacientes internados com cirrose descompensada (MOREAU *et al.*, 2013).

A estratificação de risco dos pacientes, junto com a ciência dos dados epidemiológicos ajuda na compreensão da história natural da doença e suas complicações, e dá ao médico informações mais objetivas e claras sobre o prognóstico e as necessidades do paciente, auxiliando na estimativa dos custos para a saúde pública e no planejamento dos serviços apropriados para o doente, assim como a utilização de escores de avaliação de falência orgânica ajuda na determinação diagnóstica e na predição dos desfechos na cirrose descompensada (JALAN *et al.*, 2014).

Os mais comumente utilizados são o escore MELD (*Model of End Liver Disease*), o qual se utiliza dos valores de bilirrubina, INR (*International Normalized Ratio*) e creatinina para prever mortalidade em três meses e alocar pacientes na fila de transplante (WIESNER *et al.*, 2003), o MELD-Na, que inclui o valor do sódio sérico na avaliação, o

escore Child-Pugh-Turcotte (CPT), que considera valores de albumina, bilirrubina e tempo de protrombina, em conjunto com avaliação de dados do exame clínico quanto à presença de ascite e encefalopatia (ANEXO B), e o escore SOFA (*Sepsis Organ Failure Assessment score*), sendo este último modificado em alguns estudos para levar em consideração características específicas dos pacientes cirróticos, escore CLIF-SOFA, de acordo com o Quadro 1 (MOREAU *et al.*, 2013).

O entendimento de como a doença se desenvolve e progride leva a avanços no manejo dos pacientes e à melhor alocação de recursos, visto que, com a possibilidade de estratificação dos pacientes quanto ao prognóstico, se consegue prever melhor a resposta ao tratamento, a necessidade de transplante e até mesmo a hora de cessarem investimentos fúteis (HUO *et al.*, 2006). Os escores anteriormente citados ajudam a prever o prognóstico no paciente cirrótico, e com isso definir as melhores estratégias terapêuticas em pacientes em estágio avançado da doença.

2.1 Fisiopatologia da Cirrose

Cirrose remete a um estágio avançado de fibrose hepática que se acompanha de distorção da vasculatura hepática, o que leva a formação de shunts do sistema porta e da artéria hepática diretamente para veias hepáticas (através das veias centrais), comprometendo a troca entre os sinusóides e o parênquima hepático, isto é, os hepatócitos (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008; SARGENTI *et al.*, 2015).

Os sinusóides hepáticos são capilares que ocupam o espaço entre as placas de hepatócitos, os quais são revestidos por endotélio fenestrado típico e macrófagos especializados, sobre uma folha de tecido conjuntivo permeável (o espaço de Disse). Já os hepatócitos são os responsáveis pela execução da maioria das funções do fígado. Na cirrose, o espaço de Disse é preenchido com tecido cicatricial e as fenestrações endoteliais são perdidas, um processo denominado capilarização sinusoidal. Com isso, a função dos hepatócitos fica prejudicada, ocorrendo um aumento da resistência intra-hepática, e levando à hipertensão portal, o que leva às anormalidades circulatórias comuns da cirrose, como a vasodilatação esplâncnica, vasoconstrição e hipoperfusão

renal, retenção de água e sal e aumento do débito cardíaco (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

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	12 ou mais
Rim (creatinina, mg/dL)	<1,2	≥ 1,2 a <2,0	≥ 2,0 a <3,5	≥3,5 a <5,0	≥ 5,0 ou terapia de substituição renal
Cerebral (grau EH)	não	I	II	III	IV
Órgão/Sistema	0	1	2	3	4
Coagulação (RNI)	<1,1	≥ 1,1 a <1,25	≥ 1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 ou Pla _q ≤20.000/mL
Circulação (PAM, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 ou dobutamina ou terlipressina	Dopamina >5 ou adrenalina ≤0,1 ou noradrenalina ≤0,1	Dopamina >15 ou adrenalina >0,1 ou noradrenalina >0,1
Pulmões (PaO ₂ /FiO ₂ ou SpO ₂ /FiO ₂)	> 400 > 512	>300 a ≤400 >357 a ≤512	> 200 a ≤ 300 > 214 a ≤ 357	>100 a ≤200 >89 a ≤ 214	≤ 100 ≤ 89

Fonte: Traduzido e adaptado de MOREAU *et al.*, 2013, p.3 (em negrito as falências orgânicas).

A hipótese inicial para a descompensação da cirrose identifica a hipovolemia secundária à vasodilatação esplâncnica como um dos primeiros mecanismos responsáveis pelas manifestações de descompensação da cirrose, como ascite e síndrome hepatorenal. Além disso, outros mecanismos reguladores do tônus vascular, da inflamação e da interação da microbiota intestinal com o hospedeiro estão implicados. A ativação da resposta imune inata do hospedeiro desencadeia mecanismos moleculares no endotélio responsáveis pela vasodilatação arterial, e prejudica a integridade do órgão

com uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Assim, a cirrose avançada pode ser vista não só como consequência de uma vasodilatação sistêmica, mas também como resultado de um síndrome inflamatória (BERNARDI *et al.*, 2015).

Na cirrose avançada, pode ocorrer translocação de bactérias Gram negativas, gerando infecção, a qual, mesmo que combatida, leva à descarga de subprodutos bacterianos conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Estes são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) do sistema imune inato, que respondem com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, gerando dano tecidual e morte celular. Isto gera descarga de padrões moleculares relacionados a dano (DAMPs), os quais também são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrão, perpetuando a inflamação (ANGUS; VAN DER POLLI, 2013; BERNARDI *et al.*, 2015).

Esses PAMPs e DAMPs acabam aumentando a inflamação na parede arteriolar esplâncnica, e estimulando a produção de vasodilatadores, como o óxido nítrico, o qual reduz o volume circulante efetivo e ativa vasoconstritores endógenos, levando a vasoconstrição renal e hipoperfusão. Esse quadro pode reduzir a taxa de filtração glomerular (TFG), levando à síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR1) (PIANO *et al.*, 2018). Além disso, essa produção de vasodilatadores pode estimular a disfunção miocárdica (BERNARDI *et al.*, 2015).

2.2 Aspectos Clínicos e Relevância

As principais complicações relacionadas à cirrose descompensada são ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva varicosa, infecções, síndrome hepatorenal e hepatocarcinoma (CHC). Assim, é possível ter vários espectros de uma mesma doença, desde um estágio inicial assintomático até o surgimento das complicações (D'AMICO *et al.*, 2018).

Primordialmente, ascite é o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, e é a complicação mais comum na cirrose. Ela ocorre devido ao aumento da pressão no sistema porta, o qual leva a vasodilatação esplâncnica e consequente redução do volume

circulante efetivo. Isso ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que faz com que haja maior retenção de sal e água, gerando expansão do volume de líquido extracelular e formação de ascite e edema.

Todo paciente com ascite deve ser submetido a uma paracentese diagnóstica, com análise adequada do líquido ascítico, com a finalidade de excluir outras causas de ascite e investigar peritonite bacteriana espontânea (PBE), uma das principais infecções no paciente cirrótico (EASL, 2010).

A ascite é dividida em graus que vão do leve (grau 1), moderado (grau 2) e grave (grau 3). O manejo depende da graduação, e é feito com diuréticos e restrição de sal da dieta (Quadro 2). O desenvolvimento de ascite piora a qualidade e reduz a expectativa de vida dos pacientes, além de poder levar ao surgimento de hérnias, restrição ventilatória e PBE (D'AMICO *et al.*, 2006).

A encefalopatia hepática se relaciona ao aparecimento de alterações neuropsiquiátricas em pacientes com disfunção hepática avançada. Podem ocorrer desde alterações cognitivas leves, como desatenção, alterações no ciclo sono-vigília, até desorientação, confusão mental e coma (VILSTRUP *et al.*, 2014).

Quadro 2 – Graus de ascite e sugestão de tratamento.

Graduação da ascite	Definição	Tratamento
Grau 1	Ascite leve, apenas detectável por ecografia	Nenhum
Grau 2	Ascite moderada, vista por distensão moderada simétrica do abdome	Restrição da ingestão de sódio e diuréticos
Grau 3	Ascite volumosa, com distensão abdominal acentuada	Paracentese de grande volume + restrição da ingestão de sódio e diuréticos (a menos que os doentes tenham ascite refratária)

Fonte: Traduzido e adaptado de EASL, 2010.

Os sintomas neuromusculares incluem bradicinesia, fala arrastada, *flapping*, hiperreflexia e nistagmo (VILSTRUP *et al.*, 2014). O mecanismo envolvido passa pelas neurotoxinas produzidas no intestino, especialmente a amônia, que não são removidas pelo fígado em virtude de shunts vasculares, além de outros compostos e metabólitos,

como falsos neurotransmissores e mercaptanos, que também podem contribuir para a instalação da encefalopatia. A amônia leva a uma alteração do gradiente osmótico cerebral, gerando edema. Além disso, a microbiota intestinal alterada do cirrótico também contribui para o aumento de citocinas pró-inflamatórias, as quais aumentam o dano cognitivo (ELSAID; RUSTGI, 2020).

A gravidade da encefalopatia é dividida em graus, que vão de I a IV (Quadro 3), baseado nas manifestações clínicas. O diagnóstico costuma ser clínico, com a exclusão de outras causas potenciais, como acidente vascular encefálico ou trauma, e avaliação do fator precipitante, o qual pode ser desde infecções, medicamentos diuréticos, benzodiazepínicos, desidratação ou hemorragia digestiva. O tratamento é multifatorial, incluindo o manejo de fatores desencadeantes, além da redução da concentração sanguínea de amônia, com medicações como a lactulose, metronidazol e ou a rifaximina e a correção de distúrbios eletrolíticos (GRACE, 1992).

Quadro 3 – Critérios de West Haven para alteração do estado mental em EH.

Grau	Consciência	Intelecto/comportamento	Achados neurológicos	EEG
0	Normal	Normal	Exame normal; testes psicomotores prejudicados	Normal
1	Leve perda de atenção	Redução na atenção; adição e subtração prejudicadas	Tremor ou <i>flapping</i> leve	Normal ou achados iguais ao do grau 2
2	Letárgico	Desorientado; comportamento inadequado	<i>Flapping</i> evidente; fala arrastada	Ondas trifásicas com atividade de onda lentificada
Grau	Consciência	Intelecto/comportamento	Achados neurológicos	EEG
3	Sonolento mas responsivo	Desorientação severa; comportamento bizarro	Rigidez muscular e clonus; hiperreflexia	Ondas trifásicas com atividade de onda lentificada
4	Coma	Coma	Postura de descerebração	Atividade delta, padrão de one muito lentificada

Fonte: Traduzido e adaptado de Adaptado de Gines *et al.*, 2012, p.s18.

Hemorragia digestiva é uma das descompensações da cirrose com maior

potencial de óbito, cerca de 20% a cada episódio, além de ser a segunda mais frequente, após a ascite, podendo ocorrer em 25% a 40% dos pacientes com cirrose. A presença de varizes gastroesofágicas está relacionada ao surgimento de um gradiente de hipertensão entre as veias porta e hepática, maior do que 12 mmHg, sendo que o sangramento ocorre com valor maior que 20mmHg. Isso é resultante de uma resistência ao fluxo de saída causado pela fibrose hepática, além de um influxo maior devido à vasodilatação arteriolar esplâncnica. O sangramento das varizes é uma das complicações mais graves, sendo responsável por um terço dos óbitos dos pacientes cirróticos, apesar de avanços nas terapias esclerosantes (GRACE, 1992).

A ocorrência de sangramento depende muito de fatores individuais do paciente, como idade, escore Child-Pugh, etc., além de localização, tamanho, aspecto das varizes e pressão das mesmas. O manejo imediato inclui ressuscitação volêmica, uso de drogas vasoativas para reduzir a hipertensão portal, antibioticoterapia profilática e endoscopia digestiva alta para promover a hemostasia através de ligadura elástica ou escleroterapia (IBRAHIM *et al.* 2017; MALLET, RUDLER e THABUT, 2017; EASL, 2018).

Num segundo momento, após a estabilização do quadro, deve ser realizada profilaxia secundária combinada, sendo utilizados betabloqueadores não seletivos e ligadura elástica. Pacientes sem varizes devem realizar endoscopia digestiva alta para investigar surgimento de varizes conforme classificação Child-Pugh-Turcotte ou surgimento de alguma complicação. Profilaxia primária com betabloqueador não seletivo ou ligadura elástica das varizes esofágicas está indicada em pacientes com varizes de pequeno calibre, se houver manchas vermelhas, em pacientes com cirrose Child-Pugh B ou C e em pacientes com varizes esofágicas de médio e grande calibres (MALLET, RUDLER e THABUT, 2017; EASL, 2018).

Infecções bacterianas são outras descompensações frequentes dos cirróticos. Seu caráter é multifatorial, mas envolve hipertensão portal e disfunção imune, levando a maior risco de disbiose e translocação bacteriana (ASCIONE *et al.*, 2017).

Peritonite bacteriana espontânea (PBE) é a principal infecção no cirrótico, chegando a ocorrer em até 30% dos pacientes cirróticos com ascite. Seu surgimento denota maior gravidade da hepatopatia e pior prognóstico, com mortalidade relacionada à infecção de até 40%, e mortalidade em dois anos de até 80% (TANDON; GARCIA-

TSAO, 2011).

É definida através de uma paracentese diagnóstica, na qual são visualizados mais de 250 polimorfonucleares/mm³ na contagem do líquido ascítico, além de cultura positiva (RIMOLA *et al.*, 2000).

Clinicamente o paciente pode apresentar dor abdominal febre e alteração do estado mental. Por vezes os pacientes podem ser oligossintomáticos, logo o índice de suspeição deve ser elevado. O tratamento empírico com antimicrobianos deve ser prontamente iniciado, cobrindo os germes mais comuns, como *Escherichia coli* e *Klebsiella*. Pacientes com alto risco de desenvolvimento de PBE são aqueles que já tiveram um quadro prévio, além de pacientes com hemorragia digestiva varicosa e pacientes com baixa concentração de proteína no líquido ascítico. Estes pacientes têm indicação de antibioticoprofilaxia visando reduzir o risco de infecção e de óbito (EASL, 2010).

Outras infecções não-PBE também são frequentes tanto na apresentação quanto podem se desenvolver durante a hospitalização, perfazendo 25% a 30% dos pacientes. As mais frequentes são as infecções do trato urinário (ITU), pneumonias, infecções de pele e partes moles e bacteremia (ASCIONE *et al.*, 2017). Pacientes com maior disfunção renal e hepática estão sob maior risco de pior desfecho. Além disso, é sabido que infecção neste contexto de descompensação da cirrose, tanto PBE ou não -PBE estão associadas a maior risco de IHCA.

O diagnóstico precoce deve ser aventado e o tratamento empírico iniciado com antibioticoterapia de amplo espectro, na dependência do perfil de bactérias e de resistência local, do tipo e da gravidade da infecção. O uso de albumina está indicado nos pacientes com PBE, visando prevenção de SHR, mas não é rotina em pacientes com outras infecções (EASL, 2018).

Disfunção renal no paciente cirrótico se relaciona com piores desfechos. Pode ocorrer tanto uma injúria renal aguda (IRA) quanto se sobrepor a um quadro crônico (IRC). IRA pode ocorrer em até 40-50% dos pacientes que necessitam de suporte intensivo em centros de terapia intensiva (CTI), em até 34% dos pacientes com PBE e em até 27% das infecções não PBE (TANDON; GARCIA-TSAO, 2011; CARRION *et al.*, 2019).

Apesar das suas limitações, a creatinina ainda segue sendo o principal parâmetro utilizado para avaliar a perda de função. Vários grupos avaliaram a definição de IRA, sendo a mais recente avaliada pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) e modificada pelo International Club of Ascites (ICA), as quais consideram IRA como aumento da creatinina basal $\geq 0,3\text{mg/dL}$ em 48 horas, ou um aumento de 50% na creatinina basal na última semana, ou ainda um débito urinário $< 0,5\text{mL/kg/h}$ em seis horas (ANGELI *et al.*, 2015).

Apesar de a insuficiência renal prerrenal ser o tipo mais comum de IRA, a síndrome hepatorenal (SHR) segue sendo a mais temida. Para o diagnóstico de SHR é necessária uma disfunção renal em um paciente cirrótico, sem uma causa identificável. No Quadro 4 estão descritos os critérios para o diagnóstico da síndrome hepatorenal (ANGELI *et al.*, 2015).

Quadro 4 – Critérios diagnósticos de síndrome hepatorenal.

Cirroze com ascite
Diagnóstico de IRA segundo os critérios do ICA.
Ausência de choque.
Ausência de melhora na função renal após 48h de retirada de diuréticos e expansão volêmica com 1g/kg/dia de albumina (máximo 100g/dia).
Ausência de exposição a drogas nefrotóxicas.
Ausência de doença parenquimatosa renal definida por proteinúria $< 0,5\text{g/dia}$ ou hematúria microscópica (< 50 hemácias/por campo de grande aumento) e ultrassom renal normal.

Fonte: Traduzido e adaptado de Angeli *et al.*, 2015, p.535.

Essa síndrome representa o estágio avançado de uma redução de perfusão renal induzida por hepatopatia severa e está diretamente relacionada à vasodilatação esplâncnica secundária à hipertensão portal, a qual diminui o volume circulante efetivo, diminuindo a perfusão renal, além de ativação do SRAA, disfunção cardíaca e resposta inflamatória sistêmica. O manejo inclui identificação das causas que levaram a perda da

função e reposição volêmica, com soluções cristalóides no caso de diarreia ou perda por diurese excessiva, mas com albumina e drogas vasoativas no caso de infecções, SHR ou causa indeterminada (CARRION *et al.*, 2019).

2.3 Estágios Clínicos

As taxas de descompensação da cirrose são de cerca de 5%-7% ao ano. Se trata de uma doença sistêmica, com comprometimento multiorgânico (SARGENTI *et al.*, 2015; SHUPPAN e AFDHAL. 2008).

É inicialmente assintomática, e foi dividida por D'AMICO *et al.* (2018) em estágios que vão de zero a seis. O chamado estágio zero cursa com uma hipertensão portal mínima, ainda sem varizes e sem ascite, com uma sobrevida média estimada de 12 anos. Neste estágio há mínima vasodilatação arteriolar e o débito cardíaco é normal. Neste estágio também é onde os pacientes mais se beneficiam do controle etiológico da doença, prevenindo a progressão.

No estágio 1, a hipertensão portal e a inflamação sistêmica progridem, mas o débito cardíaco vai tentando compensar a vasodilatação esplâncnica, aumentando a pressão no sistema porta. Esses pacientes têm um risco de óbito de 1% ao ano. Quando essa pressão ultrapassa os 10 mmHg, ocorre o surgimento das varizes de esôfago (estágio 2). Nesse estágio, há uma taxa de progressão para óbito de cerca de 10% em cinco anos. Além disso, os pacientes podem progredir no mesmo período para hemorragia digestiva varicosa em 8% dos casos, e outra descompensação não hemorrágica em 20% dos casos (D'AMICO *et al.*, 2014; D'AMICO *et al.*, 2018).

A partir do estágio 3, temos a chamada cirrose descompensada. As descompensações mais frequentes costumam ser ascite, com até 27% dos casos, sangramento digestivo em 18%, encefalopatia em até 7% dos casos e icterícia em 1,5% (D'AMICO *et al.*, 2014; D'AMICO *et al.*, 2018). O estágio 3 se caracteriza pela descompensação hemorrágica de sangramento de varizes esofagianas. Esse estágio tem melhor prognóstico que pacientes com outras descompensações. Apesar disso, a mortalidade em cinco anos é de até 20%.

No estágio 4, ocorre a primeira descompensação não hemorrágica, sendo a ascite

a mais comum (D'AMICO *et al.* 2014; D'AMICO *et al.*, 2018; D'AMICO *et al.*, 2006). A mortalidade em cinco anos nos pacientes que permanecem nesse estágio chega a 25% (D'AMICO *et al.*, 2006).

O estágio 5 se caracteriza por descompensações subseqüentes das mais variadas, sendo que a mortalidade em cinco anos passa dos 80%. Nesse estágio temos uma vasodilatação esplâncnica severa e um débito cardíaco já incapaz de compensar, reduzido.

Já no estágio 6, onde ocorrem as descompensações tardias, temos frequentemente ascite refratária, encefalopatia hepática, icterícia, disfunção circulatória, síndrome hepatorenal e maior risco de infecções e IHCA. A mortalidade nesse estágio beira os 80% em um ano (BERNARDI *et al.*, 2015).

2.4 Insuficiência Hepática Crônica Agudizada (IHCA)

Esta seria um estágio a parte na descompensação da cirrose, podendo acontecer com qualquer grau de progressão da doença. Inúmeras definições têm sido feitas por diferentes consensos de especialistas, ainda com alguma heterogeneidade entre elas (WLODZIMIROW *et al.*, 2013).

A primeira tentativa de definir a síndrome foi feita por um consenso de especialistas da *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL), publicada em 2008 (SARIN *et al.*, 2008) e revisada em 2014 (SARIN *et al.*, 2014). A definição incluía icterícia (bilirrubina total maior ou igual a 5 mg/dL) e coagulopatia (INR maior ou igual a 1,5), complicando em até quatro semanas com ascite ou encefalopatia em paciente hepatopata crônico. A grande questão dessa definição é que ela apenas considera falência hepática, não considerando falências orgânicas extra-hepáticas.

Posteriormente, IHCA foi também avaliada em um grande estudo multicêntrico observacional Europeu, envolvendo 1343 pacientes, conhecido como estudo CANONIC, realizado pelo consórcio EASL-CLIF, onde foram definidos critérios diagnósticos para esta síndrome (MOREAU *et al.*, 2013). Tais critérios foram baseados no escore CLIF-SOFA, que é uma adaptação para hepatopatas crônicos do escore SOFA, o escore de avaliação de falência orgânica na sepse, o qual é amplamente utilizado em centros de

terapia intensiva (FERREIRA *et al.*, 2001).

Além destas duas associações, o Consenso Norte-Americano para o Estudo de Doença Hepática Terminal (NACSELD) também se propôs a identificar fatores associados à mortalidade em uma população de cirróticos hospitalizados com histórico de infecção na admissão (BAJAJ *et al.*, 2014).

Para o NACSELD, IHCA no contexto de infecção se define pela presença de pelo menos duas falências orgânicas extra-hepáticas (choque, encefalopatia hepática grau III-IV, necessidade de diálise ou ventilação mecânica). Com a heterogeneidade de definições da mesma síndrome, fica clara a dificuldade de comparação de resultados entre os estudos, e a necessidade de melhor definir IHCA, visando unir esforços para o melhor manejo e reversão da patologia (MOREAU *et al.*, 2013; BAJAJ *et al.*, 2014; SARIN *et al.*, 2014).

Os critérios utilizados pelos dados do Consenso EASL-CLIF se utilizam do estudo CANONIC, anteriormente citado. Este foi um estudo pioneiro que avaliava a presença de insuficiência orgânica e mortalidade em menos de 28 dias da internação (MOREAU *et al.*, 2013).

Sua importância se deve ao fato de ser o primeiro estudo baseado em uma coorte prospectiva multicêntrica Europeia de pacientes cirróticos, independentemente da presença de infecção. Segundo este estudo, podemos classificar IHCA como uma descompensação aguda da cirrose, seguida de falência orgânica. Isto leva a uma maior mortalidade a curto prazo (MOREAU *et al.*, 2013).

Neste estudo, IHCA foi dividida em estágios, conforme a presença ou não de lesão de órgão alvo. Utilizou critérios baseados no escore CLIF-SOFA, que é uma adaptação para hepatopatas crônicos do escore de falência orgânica SOFA (FERREIRA *et al.*, 2001).

O CLIF-SOFA foi posteriormente simplificado no chamado CLIF Consortium Organ Failure score (CLIF-C OFs) (JALAN *et al.*, 2014). Foram consideradas falências orgânicas: a presença de bilirrubina total maior que 12mg/dL, níveis de creatinina maiores ou iguais a 2mg/dL ou terapia de substituição renal, encefalopatia hepática graus III e IV pela classificação de West-Haven (Quadro 2), INR maior ou igual a 2,5, uso de vasopressor e relação PaO₂/FiO₂ menor ou igual a 200, SpO₂/FiO₂ menor ou igual a 214

ou necessidade de ventilação mecânica (Quadro 1).

A presença de falência orgânica, bem como a quantidade delas acessada pelos escores foram associadas a mortalidade em 28 e 90 dias. Os critérios diagnósticos e a gravidade da doença foram estabelecidos conforme o tipo e o número de falências (MOREAU *et al.*, 2013).

Pode se apresentar em três diferentes estágios:

- grau 1= falência renal isolada ou outra falência orgânica associada a disfunção renal ou cerebral; disfunção renal é definida por um nível de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL, e disfunção cerebral é considerada com encefalopatia hepática leve a moderada (grau I a II);
- grau 2= duas falências orgânicas;
- grau 3= três a seis falências orgânicas.

A IHCA pode ser visualizada em qualquer estágio da doença hepática e tem taxas de mortalidade extremamente elevadas, especialmente na IHCA grau 3, mesmo com tratamento suportivo agressivo (SARIN *et al.*, 2008; MOREAU *et al.*, 2013; HERNAEZ *et al.*, 2017).

Evidências mostram que IHCA está presente em cerca de 22% a 40% dos pacientes cirróticos admitidos nos hospitais com alguma descompensação aguda (MOREAU *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2016). Geralmente está associada a um evento precipitante que acaba induzindo inflamação (MOREAU *et al.*, 2013; BAJAJ *et al.*, 2014), evento este que pode ser desde uma infecção bacteriana até mesmo o alcoolismo ou as hepatites virais (HERNAEZ *et al.*, 2017).

Também se observa que pacientes com IHCA são significativamente mais jovens do que aqueles sem IHCA, e as principais etiologias da cirrose no Ocidente são etilismo, com 60% dos casos, hepatite C em 13%, e essa associação de etilismo com hepatite C em 10% (BAJAJ *et al.*, 2014; HERNAEZ *et al.*, 2017; MOREAU *et al.*, 2013). Já no continente asiático, a hepatite viral B está mais implicada. Em um estudo que utilizou os critérios da APASL, 76% dos pacientes com cirrose por vírus da hepatite B e IHCA tiveram complicações, incluindo infecções e síndrome hepatorrenal, e a mortalidade em 28 e 90 dias foi de 27,8% e 40% respectivamente (CHEN *et al.*, 2019).

Em países ocidentais, os fatores precipitantes mais comumente identificados são

infecção bacteriana, com 39,1% dos casos, uso excessivo de álcool nos últimos 3 meses, com 22,9% dos casos, e hemorragia digestiva alta, que representa 17,9% dos casos, sendo os dois primeiros significativamente relacionados ao surgimento de IHCA. Em até 30% dos casos há mais de um evento precipitante (MOUREAU *et al.*, 2013; ARROYO *et al.*, 2015).

Já na Ásia, os fatores mais frequentes são infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), reativação de hepatite C (HCV) e, menos frequentemente, infecções pelos vírus A e (SARIN *et al.*, 2014; SARIN *et al.*, 2019). No estudo CANONIC, em 43,6% dos pacientes, o desenvolvimento da IHCA não teve uma etiologia plausível (MOREAU *et al.*, 2013).

A IHCA ocorre em cerca de 30% dos pacientes com descompensações da cirrose, sendo associada a uma mortalidade 15 vezes maior que alguém sem IHCA (MOREAU *et al.*, 2013). O curso da doença é dinâmico, sendo possível usar escores de prognóstico adaptados para o fígado (CLIF-SOFA) para melhor triar e definir prognóstico desses pacientes. Estes escores, porém, ainda não são bem validados, devido às discrepâncias nas definições de IHCA (BLASCO-ALGORA *et al.*, 2015; HERNAEZ *et al.*, 2017). No estudo CANONIC, 77% dos pacientes não apresentavam IHCA, e tiveram taxas de mortalidade entre 5-7% em 28 dias. Já 11% dos pacientes do referido estudo apresentaram IHCA grau 1, com uma taxa de mortalidade em 28 e 90 dias de 22,1% e 40,7% respectivamente. IHCA grau II ocorreu em 8% dos casos, com mortalidade de 32,0% e 52,3% em 28 e 90 dias. Já os pacientes com três ou mais falências orgânicas foram cerca de 3,5%, com taxas de mortalidade em 28 e 90 dias de 76,7% e 79,1%, respectivamente. Um outro estudo norte-americano, que usou a definição do NACSELD sobre IHCA em pacientes com descompensações agudas da cirrose, mostrou uma prevalência de IHCA de 10%, e uma taxa de mortalidade a curto prazo de 41%, ao contrário de 7% na ausência da síndrome (HERNAEZ *et al.*, 2019). Já um estudo conduzido na Ásia, que incluiu pacientes com cirrose por vírus da hepatite B (HBV), e que usou os critérios do estudo CANONIC, reportou uma prevalência de IHCA em 34% dos pacientes (LI *et al.*, 2016).

O manejo clínico ainda é incerto, com poucos dados de ensaios clínicos e falta de evidência clínica. A abordagem deve dar ênfase ao tratamento da causa de base, por

exemplo, manejo das hepatites virais, corticóides para hepatite alcoólica e antibióticos para as infecções, além de suporte orgânico, com ventilação mecânica, terapia de substituição renal e vasopressores, quando for o caso, e manejo das complicações (BLASCO-ALGORA *et al.*, 2015; HERNAEZ *et al.*, 2017; MOREAU *et al.* 2013). Se deve ter em mente o reconhecimento precoce de qualquer fator precipitante que possa vir a causar disfunção orgânica (BLASCO-ALGORA *et al.*, 2015), especialmente atentar para a profilaxia e tratamento de infecções, que são um dos principais gatilhos para o surgimento da síndrome (BAJAJ *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2001).

Idealmente, o manejo da IHCA deve ser feito em ambiente de UTI, próximo a um centro de transplante e com abordagem multidisciplinar (SARIN *et al.*, 2008; JALAN *et al.*, 2014; NADER *et al.*, 2014;). O transplante hepático é o tratamento definitivo da patologia. Portanto, salvo contraindicações, todos os pacientes devem ser avaliados para transplante. Ainda há muitos impasses frente ao transplante hepático nesse grupo de pacientes, visto que ainda não existem protocolos padrão para abordagem rápida pré-transplante.

Estudos futuros são cruciais para determinar melhor o tempo e a seleção ótimos para o transplante, e se pacientes com IHCA devem ou não ser priorizados em lista. Terapias com fatores de estimulação de colônias de granulócitos em pequenos grupos de pacientes tem tido resultados promissores, mas ainda aguardam validação em estudos maiores. Ainda, transplante celular, usando hepatócitos ou células tronco, visando melhorar a função hepática através da “repopulação” hepática também aguarda mais estudos (BLASCO-ALGORA *et al.*, 2015; PUTIGNANO; GUSTOT, 2017).

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, observacional e analítico, através da coleta de dados por análise de prontuários de internações de pacientes diagnosticados com cirrose hepática no período de janeiro de 2014 até dezembro de 2018 no serviço de Gastroenterologia do HUSM. Para a coleta de dados, foi utilizada uma ficha de autoria própria (ANEXO A).

3.2 População Alvo

A população alvo do presente estudo constituiu-se de todos os pacientes admitidos no serviço de emergência do HUSM, e que internaram para o Serviço de Gastroenterologia devido à descompensação aguda da cirrose no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018. O HUSM é um hospital terciário, que possui um ambulatório especializado em Gastroenterologia. Está localizado na região central do estado do Rio Grande do Sul e é referência da 4ª Coordenadoria Regional de Saúde (CRS), abrangendo 32 municípios e totalizando uma população de 541.247, conforme o censo de 2010. Foi avaliada cada internação isoladamente, mesmo que o paciente tenha mais de uma internação no período estudado.

3.3 Seleção da Amostra

Foram incluídos no estudo, pacientes maiores de 18 anos com CID (Código Internacional de Doenças) da internação ou da alta compatível com cirrose ou suas descompensações e/ou revisão de prontuários nos quais o diagnóstico de cirrose pudesse ser confirmado por dados clínicos, laboratoriais, de imagem, endoscópicos ou por dados histológicos. A descompensação aguda da cirrose foi definida por ascite de grande volume, encefalopatia hepática, infecção bacteriana/fúngica, e sangramento

gastrointestinal alto, ou qualquer combinação desses cenários.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que internaram no referido serviço, mas não apresentaram diagnóstico de cirrose, pacientes abaixo de 18 anos, os pacientes em que as informações do prontuário não foram suficientes para a pesquisa, e os que tiveram internação eletiva para procedimentos.

3.5 Variáveis em Estudo

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido tanto por histologia, quando disponível, quanto pela combinação de dados clínicos, de imagem e laboratoriais em pacientes com evidência de hipertensão portal. As variáveis epidemiológicas analisadas foram: gênero, idade, etiologia da cirrose, motivo da internação e complicações durante a hospitalização. Variáveis laboratoriais são leucócitos totais, contagem de plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Gamaglutamil transferase (GGT), sódio sérico, creatinina, relação normalizada internacional (INR), albumina, proteína C reativa (PCR), lactato venoso e bilirrubina total.

As variáveis clínicas analisadas foram: presença de encefalopatia, ascite, uso de drogas vasoativas, necessidade de suporte ventilatório invasivo, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca e relação SpO_2/FiO_2 . Esses dados foram avaliados através de ficha de coleta específica desenvolvida para tal estudo (ANEXO A). Com base nos dados coletados, foram calculados a classificação de Child-Pugh e MELD, e analisados os dados pertinentes para definição de falência orgânica e cálculo de taxas de mortalidade intra-hospitalar.

Foram avaliados dados referentes à internação hospitalar, e a progressão intra-hospitalar.

A definição etiológica da cirrose preencheu os seguintes critérios:

- VHC: anti-HCV reagente, com teste confirmatório pela reação em cadeia da

- polimerase (PCR) do VHC;
- VHB: HBsAg reagente, com teste confirmatório através da PCR do VHB;
 - Etiologia alcoólica: definida pela ingestão alcoólica acima de 210 g semanais por 10 anos ou mais no sexo masculino ou 140 g no sexo feminino;
 - Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): pelos achados histológicos, na ausência de ingestão de álcool que ultrapassasse os valores citados anteriormente e de marcadores de outras etiologias;
 - Doenças de depósito ou autoimunes: pelos achados da histologia hepática, presença de marcadores sorológicos característicos e ou exames de imagem;
 - Etiologia medicamentosa: pela informação do uso de drogas com potencial efeito hepatotóxico;
 - Criptogênica: quando não for identificado nenhum fator passível de estar relacionado a doença hepática.

Para classificar o paciente como etilista ativo, foi definido o consumo médio de 21 ou mais doses por semana para homens e 14 ou mais doses por semana para mulheres durante as quatro semanas anteriores à admissão (uma dose padrão equivale a 12g de álcool absoluto). Hepatite alcoólica foi avaliada conforme a clínica do paciente e exames laboratoriais.

Pacientes com suspeita de infecção na admissão hospitalar tiveram avaliação clínica confirmatória descrita em prontuário e/ou resultados de exames de imagem ou laboratoriais confirmando o diagnóstico e detalhando o sítio primário de infecção.

Foi avaliada se a ocorrência de infecção piora o desfecho óbito e se fatores como Child-Pugh e MELD mais alto, bem como valores mais baixos de albumina na internação foram associados com maiores índices de óbito. Peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada quando houve uma contagem de neutrófilos no líquido ascítico $\geq 250/\text{mm}^3$, na ausência de infecção intra-abdominal, independentemente do resultado da cultura, visto que nossos dados de cultura

raramente são positivos. Encefalopatia hepática foi graduada conforme os critérios de West-Haven (Quadro 2).

A gravidade da doença hepática foi estimada pelos sistemas de classificação Child-Pugh e MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), com base nos exames laboratoriais realizados na admissão, e conforme definição já bem detalhada na literatura vigente. A definição de falência orgânica, com base nos critérios do CLIF-SOFA já antes relatados não pode ser calculada, por muitos dados faltantes na amostra. Assim sendo, foram utilizados os parâmetros do escore já relatado, mas de forma separada por falência isolada, e dessa forma tentado comparar com o desfecho.

3.6 Análise Estatística

Os dados foram processados e analisados com o auxílio do pacote estatístico STATISTICA 9.0. Foram obtidas tabelas de frequência para todas as variáveis do banco de dados. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas por média e desvio padrão.

Para avaliar associação entre as variáveis categóricas, os testes Qui-Quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram usados, quando adequados.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

3.7 Aspectos Éticos

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, esta pesquisa não envolveu intervenções em seres humanos, apenas dados de pacientes avaliados em prontuário. Foram utilizadas informações disponíveis em prontuário médico, onde cada paciente foi identificado pelo seu número de registro hospitalar. Os resultados serão divulgados apenas em publicações ou eventos científicos de forma agregada e as informações pessoais serão mantidas em sigilo, dispensando assim o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pesquisadores seguiram as normas da resolução 466/12 que regulamenta as pesquisas em seres humanos no Brasil. Nesse sentido, a privacidade dos pacientes incluídos no estudo foi respeitada e os dados obtidos de seus prontuários foram utilizados somente de forma agregada sem identificação dos mesmos. Não houve riscos para os pacientes porque não houve abordagem dos mesmos, somente acesso aos seus dados. Não houve benefício pessoal para os pacientes devido aos motivos já expostos, porém os mesmos podem se beneficiar, no futuro, do conhecimento adquirido com este estudo.

O presente projeto foi registrado na Plataforma Brasil e encaminhado ao CEP da Universidade Federal de Santa Maria sendo aprovado, obtendo o número CAAE: 97369618.5.0000.5346.

O estudo possui um Termo de Confidencialidade (ANEXO C).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisadas 221 internações de pacientes cirróticos no período determinado, que preenchem critérios de inclusão. A maioria da amostra era composta por pacientes do sexo masculino (80,2%) e com uma média de idade geral de 56 anos [desvio padrão (DP) de $\pm 13,7$ anos], o que se assemelha a outros estudos mais antigos (FLEMING *et al.*, 2011; MOREAU *et al.*, 2013; SARGENTI *et al.*, 2015).

A predominância do sexo masculino, principalmente em pacientes com doença hepática alcoólica, se justifica pelas características já culturalmente conhecidas de maior consumo de álcool nesta população. Estudos populacionais brasileiros e internacionais evidenciam uma predominância de doença hepática alcoólica no sexo masculino, apesar do crescimento do alcoolismo no sexo feminino (PAROLIN *et al.*, 2002; REHM *et al.*, 2013; MELO *et al.*, 2017).

A média de idade dos homens era 54,6 ($\pm 13,7$) anos e das mulheres 63,4 ($\pm 12,2$) anos. Os pacientes em sua maioria eram brancos (83,3%), procedentes de Santa Maria (62,4%), etilistas ativos (34,4%) ou em abstinência há mais de 3 meses (34%). A maioria dos pacientes era abstêmio de cigarro (37,6%) ou tabagista ativo (34%), e tinha registro prévio de acompanhamento ambulatorial no HUSM (58,4%) (Tabela 1). A mortalidade intra-hospitalar encontrada nestes pacientes foi de 27,6%.

Associações de perfil com óbito não foram evidenciadas, exceto a de cor branca com o desfecho (Tabela 1). Isso provavelmente se deve ao mau preenchimento de prontuário, onde não existe autodeclaração, geralmente dados de documentos, que em sua maioria, são mal preenchidos. Outra questão a ser avaliada é a predominância histórica de colonização por imigrantes italianos e alemães na nossa região, o que justifica esse predomínio díspar.

Tabela 1 – Perfil epidemiológico e comorbidades associadas ao óbito dos pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de 2014 a 2018.

	Pacientes (n=221) n(%) [*]	Óbito na internação		p-valor
		Sim (n=61, 27,6%) n(%)	Não (n=152, 68,8%) n(%)	
Sexo				
Feminino	43(19,8)	9 (15,0)	33 (22,1)	0,243
Masculino	174(80,2)	51 (85,0)	116 (77,9)	
Procedência				
Santa Maria	138 (62,4)	43 (71,7)	92 (61,3)	0,158
Outro Município	78 (35,0)	17 (28,3)	58 (38,7)	
Etilismo				
Ativo	76 (34,4)	25 (44,6)	48 (33,3)	0,328
Não	54 (24,4)	13 (23,2)	41 (28,5)	
Abstinência	75 (34,0)	18 (32,1)	55 (38,2)	
Tabagismo				
Ativo	75 (34,0)	24 (43,6)	48 (35,0)	0,043
Não	40 (18,1)	15 (27,3)	23 (16,8)	
Abstinência	83 (37,6)	16 (29,1) ⁽⁻⁾	66 (48,2) ⁽⁺⁾	
Cor				
Branca	184 (83,3)	46 (83,6) ⁽⁻⁾	133 (93,7) ⁽⁺⁾	0,028
Outra	18 (8,1)	9 (16,4) ⁽⁺⁾	9 (6,3) ⁽⁻⁾	
Em lista de transplante de fígado				
Sim	42(19,0)	9 (52,9)	31 (62,0)	0,511
Não	30(13,6)	8 (47,1)	19 (38,0)	
Fez acompanhamento ambulatorial				
Sim	129(58,4)	27 (57,4)	97 (69,8)	0,121
Não	62(28,0)	20 (42,6)	42 (30,2)	
Classificação de Child-Pugh				
Classe A	7 (3,2)	1 (3,2)	6 (7,1)	0,000
Classe B	55 (24,9)	6 (19,4) ⁽⁻⁾	47 (56,0) ⁽⁺⁾	
Classe C	57 (25,8)	24 (77,4) ⁽⁺⁾	31 (36,9) ⁽⁻⁾	

* Os totais não correspondem a 221 e o percentual a 100% em função de dados faltantes. p-valor = significância do teste de Associação do Qui-Quadrado. Análise de resíduos: (+) associação significativa positiva, (-) associação significativa negativa.

Fonte: Autora.

Em concordância com os dados apresentados na Tabela 2, as principais comorbidades prévias dos pacientes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), perfazendo 65,6% das internações, seguido de diabetes *Mellitus* (DM), com 37,1%, e insuficiência renal crônica, em 6,8% dos casos. IC e doença neurológica estavam presentes em pouco mais de 6% dos pacientes que internaram. Em 18,5% dos casos, não havia comorbidades prévias sabidas. O predomínio de HAS e DM vai ao encontro do

grande aumento de hepatopatia crônica relacionada a comorbidades metabólicas. É sabido que não só esses pacientes têm maior risco de desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica, mas também os pacientes diabéticos têm maior propensão a formas mais graves e fibrose avançada (CHALASANI *et al.*, 2018).

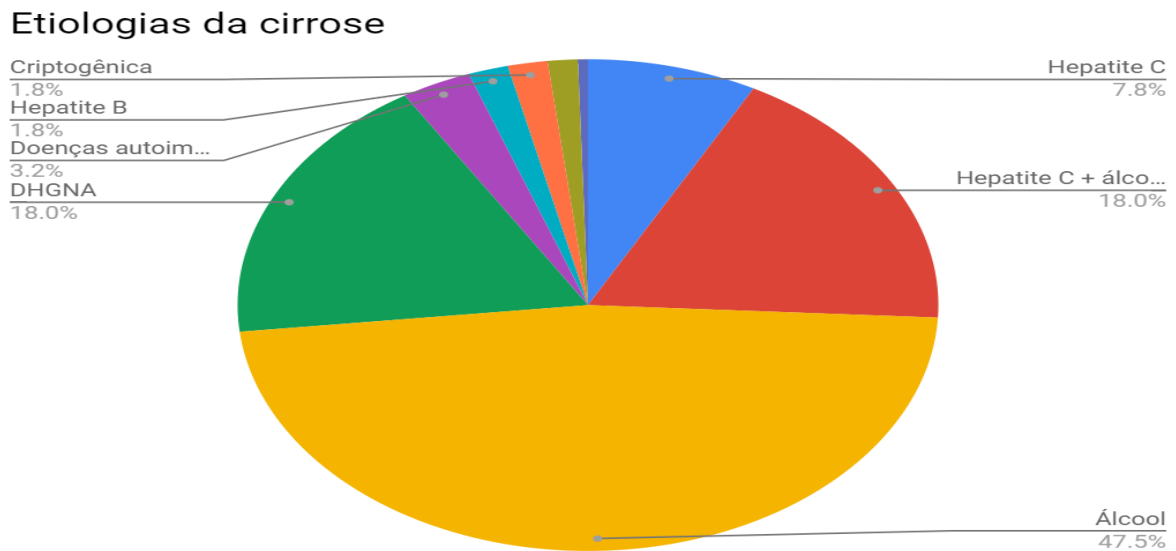
Tabela 2 – Comorbidades prévias de saúde dos pacientes cirróticos descompensados internados no Hospital Universitário de Santa Maria, 2014-2018.

Comorbidades prévias de saúde		
Variáveis	Frequência	Percentual
HAS	145	65,6
Doença arterial coronariana	9	4,1
Insuficiência cardíaca	14	6,3
Doença neurológica	14	6,3
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8	3,6
Diabetes <i>Mellitus</i>	82	37,1
Insuficiência renal crônica	15	6,8
Outras comorbidades	149	67,4
Nenhuma comorbidade prévia	41	18,6

Fonte: autora

Com relação à etiologia da cirrose, encontramos dados semelhantes aos da literatura vigente. Foi possível verificar a etiologia da cirrose em 213 das 221 internações (Figura 1). A etiologia mais prevalente foi a alcoólica pura (47,5%), seguida da associação álcool e hepatite viral C (18%), e isoladamente hepatite C (7,8%). Somados todos os casos com etiologia alcoólica, temos 142 casos em que o álcool esteve implicado com a cirrose (66,7%). Hepatite viral C esteve implicada em cerca de 26% dos casos. Já quatro pacientes não tinham etiologia da cirrose definida, ficando diagnosticados como cirrose criptogênica, e em oito pacientes não havia dados suficientes em prontuário para avaliar a etiologia da cirrose. Em nossa casuística, 18,3% das causas de cirrose estavam relacionadas com DHGNA, e apenas 3,3% apresentavam etiologia autoimune. Não houve associação estatisticamente significativa entre a causa da cirrose e o óbito (Tabela 3).

Figura 1 – Etiologias da cirrose dos pacientes internados no Serviço de Gastroenterologia HUSM, Santa Maria, 2014-2018.



Fonte: Autora.

No mundo, as principais causas de cirrose incluem hepatite viral B e C, doença hepática alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica e hepatite autoimune. No estudo de Galperim e colaboradores (2009) 57% dos pacientes apresentaram etiologia alcoólica, e 39% viral pelo HCV. A alta prevalência de pacientes com cirrose pelo vírus C reflete a magnitude da infecção no nosso meio, e a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento adequado, evitando assim, a progressão da doença.

A cirrose criptogênica ainda segue sendo um desafio ao hepatologista. Nesse estudo ela se relacionou a menos de 2% dos resultados (Figura 1), porém temos oito prontuários nos quais as causas não puderam ser determinadas, não se sabe se por falta de dados disponíveis em prontuário, ou por causa de o paciente não ter sido submetido a exames suficientes para o diagnóstico ou ainda se era de causa criptogênica. Estudos recentes mostram que cerca de 5-30% dos casos de cirrose ainda são de etiologia indeterminada. Além disso, ela é responsável por cerca de 10% dos pacientes que transplantam, e 14% dos pacientes em lista de transplante (OLAVE *et al.*, 2019).

A indefinição da etiologia da cirrose acaba prejudicando o paciente, visto que inviabiliza de receber o melhor tratamento conforme a etiologia, o qual impede a

progressão e auxilia, por vezes, na recuperação da função hepática (EASL, 2018). As principais hipóteses para a cirrose criptogênica se relacionam a uma esteato-hepatite não alcoólica ainda não reconhecida, uma hepatite autoimune silente, hepatite viral oculta ou alcoolismo não declarado (OLAVE *et al.*, 2019).

Nesta pesquisa a DHGNA foi responsável por 18,3% dos casos (Tabela 3). Tal doença vem crescendo como causa de cirrose no mundo, sendo que de 2004 a 2013 foi responsável por um aumento de 170% nos casos de pacientes com DHGNA aguardando em lista de transplante hepático (WONG *et al.*, 2015). Isso se relaciona também às duas principais patologias prévias encontradas na nossa amostra, a HAS e o DM, sabidamente relacionadas à síndrome metabólica e à DHGNA (CHALASANI *et al.*, 2018).

Tabela 3 – Causa da cirrose e associação com o óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.

Variáveis	Nº de casos/ amostra total n (%)	Óbito n (%)	p-valor**
Causa da cirrose*			
Álcool	142/213 (66,7)	43 (30,3)	0,140
DHGNA	39/213 (18,3)	6 (15,4)	0,115
HBV	4/213 (1,9)	1 (25,0)	1,000
HCV	56/213 (26,3)	13 (23,2)	0,601
Criptogênica	4/213 (1,9)	1 (25,0)	1,000
Doenças Autoimunes	7/213 (3,3)	1 (14,3)	0,678
Doenças de depósito	1/213 (0,5)	1 (100)	0,268
Outras	3/213 (1,4)	1 (33,3)	1,000

*Nota: questão de múltipla resposta. ** p-valor determinado pelo teste do Qui-Quadrado

Fonte: Autora.

Com relação a descompensações anteriores, cerca de 53% dos pacientes já tinham apresentado alguma descompensação prévia da cirrose (Tabela 5). Isto porém, não se relacionou com maior mortalidade em nosso estudo. De qualquer forma, uma falha do nosso estudo se dá pela falta de análise de dados como tipo de descompensação anterior, tempo de descompensação anterior, falência orgânica na última descompensação, que poderiam nos fornecer mais subsídios para discussão. O que sabemos hoje é que a cirrose tem taxas de progressão anual do estágio compensado para o descompensado de cerca de 5% a 7% ao ano. (SARGENTI *et al.*, 2015). Além disso a progressão nos diferentes estágios da cirrose denota maior morbimortalidade (D'AMICO *et al.*, 2014)

Tabela 4 – Motivos da internação associado a óbito. HUSM, Santa Maria, 2014-2018

Motivo da internação	n (%)	Óbito n (%)	p-valor*
Ascite	116 (52,5)	34 (29,3)	0,655
Leve	6 (2,7)		
Moderado	27 (12,2)		
Grande-tenso	54 (24,4)		
Sem dados	29 (13,1)		
Motivo da internação	n (%)	Óbito n (%)	p-valor*
Encefalopatia hepática	98 (44,3)	34 (34,7)	0,051
Estágio 1	27 (12,2)		
Estágio 2	31 (14,0)		
Estágio 3	7 (3,2)		
Estágio 4	9 (4,1)		
Sem dados	24 (10,8)		
Infecção bacteriana	48 (21,7)	24 (50,0)	< 0,001
Peritonite bacteriana espontânea	18 (8,1)		
Pneumonia	9 (4,1)		
Infecção do trato urinário (ITU)	5 (2,3)		
Infecção da pele	2 (0,9)		
Outro	6 (2,7)		
Mais de uma causa	8 (3,6)		
Sepse	7 (3,2)	6 (85,7)	0,002
Sangramento gastrointestinal	105 (47,5)	23 (21,9)	0,099
Sangramento de varizes	61 (27,6)		
Úlcera péptica	6 (2,7)		
Hipertensão portal não-varicosa/gastropatia	1 (0,4)		
Outras causas	5 (2,3)		
Mais de uma causa	20 (9,0)		
Sem dados	12 (5,4)		
Insuficiência renal	73 (33,0)	26 (35,6)	0,087
HRS tipo I	18 (8,1)		
HRS tipo II	5 (2,3)		
Pré-renal	20 (9,0)		
Desconhecido	1 (0,4)		
Indeterminado	17 (7,7)		
Outro	4 (1,8)		
Mais de uma causa	1 (0,4)		
Sem dados	7 (3,2)		
Carcinoma hepatocelular	19 (8,6)	5 (26,3)	1,000
Outras Causas	66 (29,9)	23 (34,8)	0,159

* p-valor determinado pelo teste do Qui-Quadrado

Fonte: Autora.

O principal motivo de admissões hospitalares (Tabela 4) foi ascite (52,5%), seguido de hemorragia digestiva (47,5%) e encefalopatia hepática (44,3%). Ao avaliarmos o motivo do sangramento digestivo, a principal causa foi hemorragia varicosa,

com 61 casos de forma isolada, e 13 casos associados a outras fontes de sangramento (Tabela 4). A insuficiência renal foi a quarta descompensação mais frequente (33%), sendo a principal etiologia prerrenal (9% dos casos), seguida de perto pela SHR tipo I. Infecções foram responsáveis por cerca de 21,7% dos motivos de internação, sendo a PBE a mais frequente (8,1% do total de internações). Cerca de 34,84% das internações tinha dois motivos, sendo que a maioria tinha mais de um único motivo.

Os motivos de internação que se associaram significativamente com o óbito foram infecção bacteriana ($p < 0,001$) e sepse ($p = 0,002$), conforme dados da Tabela 4. Já os tipos de infecção que apresentaram associação positiva foram PBE ($p = 0,018$), pneumonia ($p = 0,037$) e outras ($p = 0,020$), conforme pode ser avaliado na Tabela 6. Não houve associação estatisticamente significativa entre etiologia do sangramento e síndrome hepatorenal e óbito (Tabela 4).

É sabido que a presença ou não de complicações tem impacto direto na sobrevivência dos pacientes, com diferentes preditores de mortalidade (SARGENTI *et al.*, 2015). Os principais motivos das nossas internações hospitalares estão condizentes com os dados da literatura, os quais mostram ser ascite, hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática e infecções as principais causas de internação na doença hepática crônica (D'AMICO *et al.*, 2014; NADER *et al.*, 2014; D'AMICO *et al.*, 2018). O motivo de internação que se associou significativamente com o óbito foi infecção bacteriana ($p < 0,05$). Além disso, encefalopatia hepática teve um p-valor de 0,051, não apresentando significância provavelmente pelo tamanho pequeno da amostra (Tabela 4).

Tabela 5– Descompensação prévia, Etiologia do Sangramento e Síndrome hepatorenal associado a óbito dos pacientes cirróticos internados no HUSM. 2014-2018.

Variáveis	Nº de casos/ amostra total n (%)	Óbito n (%)	p-valor *
Descompensação prévia			0,149
Sim	107/199 (53,8)	23 (21,5)	
Não	92/199 (46,2)	29 (31,5)	
Etiologia do Sangramento			0,377
Sangramento de Varizes	74/105 (70,5)	14 (18,9)	
Outros	31/105 (29,5)	9 (29,0)	
Síndrome Hepatorrenal			0,374
Sim	20/73 (27,4)	5 (25,0)	
Não	53/73 (72,6)	21 (39,6)	

* p-valor determinado pelo teste exato de Fisher

Fonte: Autora.

As infecções bacterianas são as complicações mais graves que ocorrem nos pacientes com doença hepática avançada, ocorrendo na admissão ou durante a hospitalização em até 30% a 50% dos cirróticos (ASCIONE *et al.*, 2017). Estas são responsáveis por até 25% das mortes nesta população de pacientes. Estudos brasileiros observaram taxas de mortalidade durante a hospitalização entre cirróticos com infecção bacteriana cinco a seis vezes maiores que entre os cirróticos sem infecção (MATTOS *et al.*, 2003).

Nossos dados concordam com as evidências disponíveis na literatura, pois mostraram uma taxa de infecção durante a internação de 42,1% (21,7% na admissão-Tabela 4), sendo a segunda complicação mais prevalente no intra-hospitalar, ocorrendo em 20,4% das internações (Tabela 7). Dos pacientes que complicaram com infecção, 75,6% evoluíram com óbito, sendo que a presença de infecção em qualquer momento da hospitalização teve correlação positiva com o óbito intra-hospitalar (Tabela 4 e Tabela 7).

Tabela 6 – Tipos de infecção associado a óbito dos pacientes cirróticos internados no HUSM. 2014-2018.

Tipos de infecção*	Amostra total n (%)	Óbito n (%)	P-valor**
PBE	22 (10,0)	12 (54,5)	0,018
Pneumonia	10 (4,5)	6 (60,0)	0,037
Infecção do trato urinário	6 (2,7)	2 (33,3)	0,669
Infecção da pele	1 (0,5)	1 (100,0)	0,281
Infecção suspeita não comprovada	4 (1,8)	1 (25,0)	1,000
Outros	9 (4,1)	6 (66,7)	0,020

*Nota: questão de múltipla resposta. ** p-valor determinado pelo teste do Qui-Quadrado

Fonte: Autora.

Fonte: Autora.

Dentre os sítios de infecção mais comumente envolvidos nos pacientes com hepatopatia crônica, maior importância é dada à peritonite bacteriana espontânea (PBE) (MATTOS *et al.*, 2003). Ela ocorre frequentemente no paciente cirrótico devido à quebra da barreira mucosa intestinal, favorecendo translocação bacteriana, além da reduzida capacidade de destruição das bactérias em decorrência do comprometimento da atividade bactericida e opsonica nesse tipo de paciente (D'AMICO *et al.*, 2018).

Tabela 7 – Tipo de complicação durante a internação de cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.

Complicações durante a internação	Pacientes (n=221) n(%)*	Óbito n(%)	p-valor **
Presença de Complicações	76 (34,4)	42 (55,3)	<0,001
Ascite	42 (19,0)	17 (40,5)	0,060
sem dados	8 (3,6)		
leve a moderado	12 (5,4)		
grande – tenso	22 (9,9)		
Encefalopatia hepática	44 (19,9)	28 (63,6)	<0,001
Sem dados	10 (4,5)		
Estágio 1	4 (1,8)		
Estágio 2	10 (4,5)		
Estágio 3	6 (2,7)		
Estágio 4	14 (6,3)		
Infecção Bacteriana	45 (20,4)	34 (75,6)	<0,001
PBE	5 (2,3)		
Pneumonia	12 (5,4)		
Infecção do trato urinário (ITU)	7 (3,2)		
Infecção da pele	1 (0,4)		
Infecção suspeita não comprovada	2 (0,9)		
Outro	4 (1,8)		
Mais de uma	11 (5,0)		
Sem dados	3 (1,3)		
Sangramento Gastrointestinal	30 (13,6)	19 (63,3)	<0,001
Sangramento de varizes	17 (7,7)		
Úlcera péptica	1 (0,4)		
Gastropatia hipertensiva	1 (0,4)		
Desconhecido	3 (1,3)		
Mais de uma	5 (2,3)		
Sem dados	3 (1,3)		
Insuficiência renal	46 (20,8)	30 (65,2)	<0,001
SHR tipo I	11 (5,0)		
SHR tipo II	4 (1,8)		
Pré-renal	10 (4,5)		
Outro	2 (0,9)		
Desconhecido / Ainda indeterminado	5 (2,3)		
Mais de uma	2 (0,9)		
Sem dados	12 (5,4)		
Carcinoma Hepatocelular	5 (2,3)	5 (100)	0,001
Outras causas	29 (13,1)	22 (75,9)	<0,001

* p-valor determinado pelo teste Qui-Quadrado

Fonte: Autora.

A PBE apresenta uma taxa de recorrência em um ano próxima de 70% (D'AMICO *et al.*, 2018) e o prognóstico costuma ser reservado, principalmente na ausência de resposta precoce à antibioticoterapia (RIMOLA *et al.*, 2000). É evidente que, por se tratar de um estudo retrospectivo, houve muitos dados faltantes, o que dificultou a caracterização das infecções na admissão. Em nossa casuística, PBE e pneumonia na chegada tiveram associação positiva com o óbito, e durante a internação, todos os tipos

de infecção, exceto os de pele, tiveram significância estatística para o mesmo desfecho, denotando o pior prognóstico do cirrótico que cursa com infecção (Tabela 8).

Em nosso estudo, 45% das internações por infecção tiveram a PBE como fator causal, seguido de pneumonia, com 20,83%, e ITU, com 12,5% (Tabela 4). A infecção urinária e a pneumonia costumam ser as infecções bacterianas mais frequentes, refletindo em redução da sobrevida (MATTOS *et al.*, 2003). Sobre os tipos de infecção no intra-hospitalar, PBE, pneumonia e ITU seguiram sendo as mais frequentes (Tabela 8).

Tabela 8 – Tipos de infecção na internação associado a óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM, 2014-2018.

Tipos de infecção na internação*	Amostra total n (%)	Óbito n (%)	p-valor**
PBE	10 (4,5)	8 (80,0)	0,001
Pneumonia	20 (9,0)	16 (80,0)	<0,001
Infecção do trato urinário	10 (4,5)	7 (70,0)	0,008
Infecção da pele	2 (0,9)	1 (50,0)	0,477
Infecção suspeita não comprovada	4 (1,8)	4 (100)	0,007
Outros	10 (4,5)	8 (80,0)	0,001

*Nota: questão de múltipla resposta. ** p-valor determinado pelo teste Qui-Quadrado

Fonte: Autora.

Durante as hospitalizações, os pacientes apresentaram diversas complicações, as quais, com exceção de ascite, todas se associaram significativamente ao óbito (Tabela 7). A complicação intra-hospitalar mais prevalente foi perda de função renal, seguida de infecções e encefalopatia hepática.

O desenvolvimento de ascite foi uma complicação comum, ocorrendo em 42 internações no intra-hospitalar (19% dos casos), além de ter sido nossa principal causa de internação. Estudos mostram que, além de ela ser a principal e mais precoce complicação da cirrose, também é a que mais leva à internação (LUCENA *et al.*, 2002, D'AMICO *et. al*, 2014; D'AMICO *et.al*. 2018).

A cada ano, cerca de 5-10% dos pacientes com cirrose compensada acabam desenvolvendo ascite (EASL, 2010; EASL, 2018). Isso acaba sendo um marco na história natural da doença, pois aproximadamente 15% dos pacientes com ascite vão a óbito em um ano, e entre 30% a 44% em 5 anos (PLANAS *et al.*, 2006).

O desenvolvimento de ascite não esteve associado com mortalidade, mas, ainda

que isoladamente não haja significância estatística, ela predispõe a outras complicações, especialmente peritonite bacteriana espontânea. Além disso, ascite de difícil controle acaba levando a paracenteses de repetição e aumento da necessidade de diuréticos, o que pode gerar perda de função renal e desenvolvimento de SHR (EASL, 2010; TARIK *et al.*, 2020) .

Sangramento do trato digestivo foi a causa de 47,5% das internações, sendo hemorragia digestiva varicosa a fonte do sangramento em 70,5% dos casos (Tabela 4). O sangramento varicoso é uma das mais frequentes e sérias complicações consequentes da hipertensão portal, com mortalidade de até 50% em alguns estudos, chegando a aumentar em 30% nos casos de ressangramento (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017; D'AMICO *et al.*, 2018). Apesar do manejo adequado, com uso de drogas vasoativas, endoscopia terapêutica e antibioticoprofilaxia ter melhorado os desfechos, ainda segue associado com altas taxas de mortalidade, chegando a 20% em 6 semanas (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017; IBRAHIM *et al.*, 2018).

Em nossa casuística, o sangramento gastrointestinal foi responsável por quase metade dos motivos de internação. Quando se analisam as etiologias, varizes esofagogástricas foram responsáveis por cerca 70,5% das causas de sangramento, bem como quase 34% dos motivos de internação (Tabela 4). Isso vai ao encontro dos dados da literatura, que trazem que 70% das causas de sangramento digestivo alto estão relacionadas a varizes esofagogástricas (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017). Ainda, nosso trabalho mostrou que 66,7% dos pacientes, que se apresentaram com hemorragia digestiva na admissão, que foram a óbito, tinham varizes esofagogástricas como etiologia, porém não alcançou nível de significância (Tabela 9).

Além disso, no intra-hospitalar, 30 pacientes apresentaram hemorragia digestiva, sendo que destes, 19 morreram, perfazendo 63% do total dos que complicaram durante a internação. O sangramento varicoso ocorreu em 20 casos, e destes, 70% foram a óbito. A hemorragia digestiva alta estava associada ao óbito, porém o tipo de sangramento, se varicoso ou não, não alcançou significância estatística (Tabela 9).

Encefalopatia hepática foi o terceiro principal motivo de internação, ocorrendo em 44,3% dos pacientes na admissão (Tabela 4), além de ter sido uma das principais complicações durante a internação, com 19,9% dos pacientes apresentando algum grau

de encefalopatia (Tabela 7). O estágio mais comum no intra-hospitalar foi o grau IV na classificação West-Haven, porém boa parte dos casos não foi graduada.

Estudos evidenciam uma prevalência de EH no diagnóstico de cirrose de 10% a 14%, sendo de até 21% nos casos de cirrose descompensada. Durante o curso da doença, cerca de 30% a 45% dos pacientes apresentam EH manifesta (VILSTRUP *et al.*, 2014; ELSAID; RUSTGI, 2020). Também ficou demonstrado que a presença de EH esteve altamente associada com óbito intra-hospitalar, com $p < 0,001$ (Tabela 7). Isto está de acordo com a literatura, que mostra que a taxa de mortalidade pode chegar a 30% nesses pacientes (VILSTRUP *et al.*, 2014; WONG *et al.*, 2014; PATIDAR; BAJAJ, 2015; ELSAID; RUSTGI 2020).

Tabela 9– Etiologia do Sangramento e Síndrome hepatorenal durante a internação associado a óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM , 2014-2018.

Variáveis (durante a internação)	Nº de casos/ amostra total n (%)	Óbito n (%)	p-valor*
Etiologia do Sangramento			0,425
Sangramento de Varizes	20/30 (66,7)	14 (70,0)	
Outros	10/30 (33,3)	5 (50,0)	
Síndrome Hepatorrenal			0,073
Sim	15/46 (32,6)	13 (86,7)	
Não	31/46 (67,4)	17 (54,8)	

* p-valor determinado pelo teste exato de Fisher

Fonte: Autora.

Injúria renal aguda (IRA) foi a nossa quarta descompensação mais frequente na admissão (33%), sendo a principal etiologia prerrenal (9% dos casos), seguido de perto pela SHR tipo I. Além disso, ela foi a nossa principal complicação intra-hospitalar, perfazendo 20,8% das internações no período. Destas, 32,6% foram por SHR e 21,7% por IRA prerrenal. A insuficiência renal aguda (IRA) é outra complicação bastante frequente do paciente cirrótico. Ela ocorre principalmente devido à insuficiência prerrenal e à necrose tubular aguda (ANGELI *et al.* 2015). Sua incidência, avaliada em uma revisão sistemática recente com 18474 pacientes, foi de 29%. A mortalidade intra-hospitalar nesta mesma metanálise foi seis vezes maior entre os que tinham injúria renal aguda quando comparada aos que não apresentavam (*odds ratio* [OR] 6.72, 95% CI: 3.47-13, $p < 0.0001$, I 2 of 70%), além de se manter elevada em até um ano de seguimento. Escores

MELD mais elevados, Child-Pugh-Turcotte C, ascite e sepse foram fatores de risco para o desenvolvimento da IRA, sendo possível então desses potenciais complicadores serem reconhecidos na admissão (TARIK *et al.*, 2020). Em nossa casuística, a IRA prerrenal foi a mais prevalente na chegada, perfazendo 9% do total de internações, mas 28,77% dos casos de dano renal (Tabela 4). Ainda, a maioria dos casos ficou como desconhecida ou indeterminada (34,25%). A presença de IRA na chegada não foi associada com óbito (Tabela 4), mas o surgimento durante a internação teve associação positiva, sendo que 65,2% dos pacientes que desenvolveram durante a internação foram a óbito, independentemente do tipo de dano renal (Tabela 7).

SHR do tipo I esteve implicada em 18 dos 73 casos (24,66%) de injúria renal na chegada ao hospital e em 15 de 46 (32,6%) de casos no intra-hospitalar. A SHR é uma forma ‘funcional’ e reversível de falência renal. A marca da síndrome consiste em vasoconstrição renal intensa causada por distúrbios na hemodinâmica sistêmica e portal, com ativação de vasoconstritores e supressão de vasodilatadores na circulação renal (TURBAN *et al.*, 2007; GINÈS; SCHRIER, 2009). Ela representa o estágio final de uma sequência de reduções de perfusão renal induzidas pela injúria hepática severa. É um diagnóstico baseado em critérios clínicos e exclusão de outras causas de falência renal (GINÈS; SCHRIER, 2009).

A incidência de SHR avaliada em um estudo com 229 pacientes com cirrose e ascite foi de 18% e 39%, em um e cinco anos, respectivamente (GINÈS *et al.*, 1993) Em um estudo com 101 pacientes com hepatite alcoólica, 28 desenvolveram a doença (27,8%) (AKRIVIADIS *et al.*, 2000). Em nossos dados, SHR não foi relacionada à maior mortalidade na chegada nem durante a internação (Tabelas 5 e 9), apesar de estudos mostrarem que a SHR apresenta uma mortalidade muito elevada, em torno de 80% em 2 semanas na SHR do tipo 1 e 80% em 1 anos na do tipo 2 (TARIQ *et al.*, 2020). Isso provavelmente se deu ao não preenchimento adequado dos prontuários ou talvez pelo nosso tamanho da amostra. Estudos que avaliem melhor as causas, visando melhorar os desfechos desses pacientes, devem ser realizados.

Nossos dados mostraram uma prevalência baixa de CHC, sendo 8,6%(n=19) de casos como motivo da internação, e apenas cinco casos (2,3%) descobertos durante a internação. Hepatocarcinoma (CHC) é o quinto tumor mais prevalente no mundo e o

segundo relacionado a óbito por neoplasia. Sua incidência aumenta nos últimos anos, e tem sido atribuída ao aumento do número de casos de cirrose por vírus da hepatite C (VHC), além de DHGNA e síndrome metabólica (HEIMBACH *et al.*, 2018; SAGNELLI *et al.*, 2020). A cirrose é um fator de risco para o desenvolvimento de CHC, com uma prevalência de até 95% em algum momento da doença. A incidência anual de CHC em cirróticos é de cerca de 2% a 8%, dependendo da etiologia, e a letalidade costuma ser extremamente alta (MAKAROVA-RUSHER *et al.*, 2016; PETRICK *et al.*, 2016; HEIMBACH *et al.*, 2018; SAGNELLI *et al.*, 2020).

Estudos brasileiros revelaram uma sobrevida mediana geral de 4,6 meses, e sobrevida em um ano de aproximadamente 31%, podendo chegar a 61,9% em casos de lesões ressecáveis (SILVA *et al.*, 2008). Em nossos dados, todos os pacientes com CHC descobertos durante a internação foram a óbito, adquirindo significância estatística (Tabela 7). Isso nos leva dois questionamentos: nossos métodos de rastreamento ambulatorial estão suficientemente bons que os pacientes não chegam gravemente enfermos com tal complicação? Ainda, os pacientes que chegam sem diagnóstico, mas fazem essa descoberta no intra-hospitalar, poderiam ter sido diagnosticados mais precocemente? São avaliações possíveis de serem feitas em novos estudos.

Em uma análise mais detalhada (Tabela 10), foram avaliadas as diferentes falências orgânicas, pelos critérios do escore CLIF-SOFA. Como já dito anteriormente, esse escore foi adaptado do escore SOFA para avaliação de falência orgânica em pacientes hepatopatas, e considera seis falências distintas, já descritas no Quadro 1. Ele serve para calcular o grau ou estágio de IHCA, conforme o número de disfunções orgânicas envolvidas.

Conforme dados da Tabela 10, a falência hepática, determinada pelo grau de bilirrubina, esteve presente em 9,5% do total de internações, sendo que 60% dos que apresentaram bilirrubina total maior que 12 mg/dL morreram, demonstrando a associação positiva entre bilirrubina alta e o óbito. A falência cerebral, definida por encefalopatia hepática graus III e IV de West-Haven, esteve presente em 7,2% das internações e não apresentou associação com o óbito. Já a falência na coagulação, avaliada pela presença de INR > 2,5, ocorreu em 5,9% dos pacientes, se associando positivamente com o desfecho óbito. Cerca de 26,2% dos pacientes apresentavam creatinina da chegada

maior que 2 e apesar de estar relacionada com 36,8% dos óbitos nesses pacientes, não tendo associação significativa (Tabela 10). Não foi possível a análise de falência pulmonar devido muitos dados faltantes em prontuário, como a não realização de gasometria arterial de rotina nem a anotação da necessidade de O₂ suplementar ou não em prontuário, o que forneceria dados confiáveis relacionados à SatO₂/FiO₂ ou pO₂/FiO₂.

Tabela 10 – Alterações clínicas e laboratoriais na admissão associadas a falência orgânica e óbito de pacientes cirróticos com descompensações agudas internados no HUSM, 2014-2018.

	Pacientes (n=221) n(%) [*]	Óbito na internação		p – valor
		Sim (n=61) n(%)	Sim (n=61) n(%)	
Bilirrubina				
Menor ou igual a 12	174 (78,7)	42 (25,0) ⁽⁻⁾	126 (75,0) ⁽⁺⁾	0,001
Maior que 12	21 (9,5)	12 (60,0) ⁽⁺⁾	8 (40,0) ⁽⁻⁾	
Estágio da encefalopatia				
1 e 2	58 (26,2)	16 (29,6)	38 (70,4)	0,051
3 e 4	16 (7,2)	9 (56,2)	7 (43,8)	
INR				
Menor ou igual a 2,5	184 (83,2)	43 (24,0) ⁽⁻⁾	136 (76,0) ⁽⁺⁾	0,003
Maior 2,5	13 (5,9)	8 (61,5) ⁽⁺⁾	5 (38,5) ⁽⁻⁾	
Creatinina				
Menor ou igual a 2	153 (69,2)	37 (25,2)	110 (74,8)	0,097
Maior que 2	58 (26,2)	21 (36,8)	36 (63,2)	
Leucócitos				
Menor ou igual a 15000	170 (76,9)	38 (23,3) ⁽⁻⁾	125 (76,7) ⁽⁺⁾	0,007
Maior que 15000	46 (20,8)	20 (43,5) ⁽⁺⁾	26 (56,5) ⁽⁻⁾	
Albumina				
Menor ou igual a 2,8	153 (69,2)	50 (34,0) ⁽⁺⁾	97 (66,0) ⁽⁻⁾	0,018
Maior que 2,8	36 (16,3)	5 (13,9) ⁽⁻⁾	31 (86,1) ⁽⁺⁾	

***Nota:** Os totais não correspondem a 221 e o percentual a 100% em função de dados faltantes. P-valor = significância do teste de Associação do Qui-Quadrado. Análise de resíduos: (+) associação significativa positiva, (-) associação significativa negativa.

Fonte: Autora.

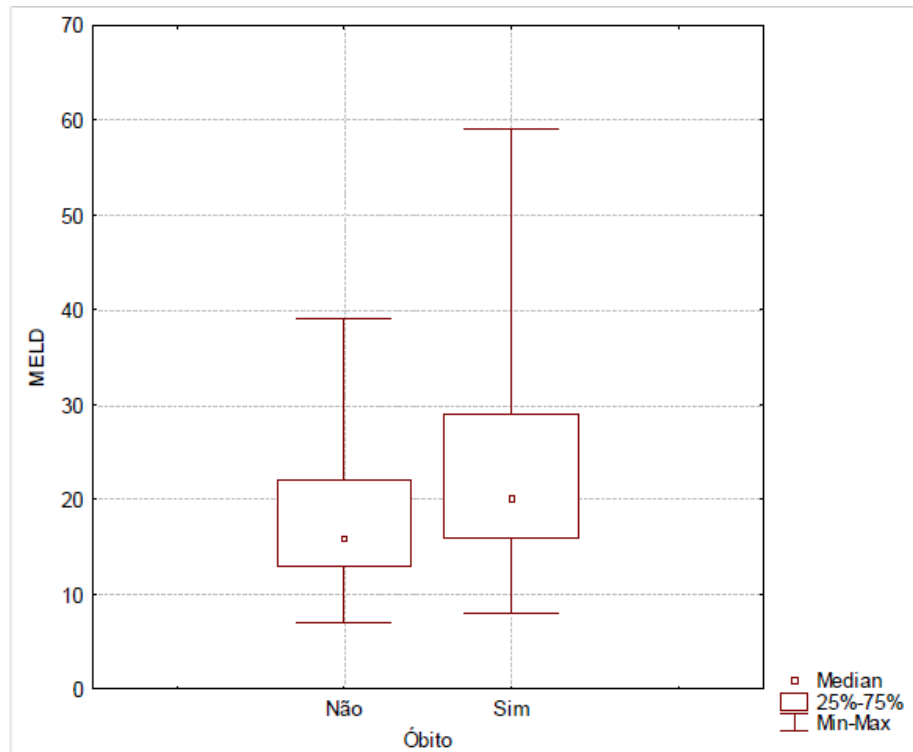
Foi realizada uma avaliação individual das falências orgânicas, conforme preconizadas pelo escore CLIF-SOFA, sendo possível concluir associação positiva com o óbito em pacientes com falência hepática, definida pela bilirrubina total, além da falência de coagulação. Não foi possível chegar a essa conclusão comparando falência renal (Creatinina >2mg/dL) e EH grau III e IV com o óbito (Tabela 10). Porém, os dados faltantes possivelmente atrapalharam essa análise dos dados. A implementação desses escores de forma adequada pode nos ajudar a melhorar o manejo clínico e facilitar novos estudos no diagnóstico e terapêutica da cirrose descompensada.

Inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais têm sido associadas com doença hepática avançada e com pior prognóstico. Analisamos presença de leucócitos $>15000/\text{mm}^3$ e albumina $<2,8 \text{ g/dL}$, sendo que ambas apresentaram associação positiva com o óbito (Tabela 10). A presença de leucocitose alta fala a favor de quadro infeccioso mais grave. Bajaj et.al. em 2014 evidenciou que contagens de leucócitos mais elevadas na chegada (acima de $10000/\text{mm}^3$) predisseram mortalidade. Além disso o mesmo estudo trouxe que valores mais elevados de albumina na internação foram preditores de sobrevida (BAJAJ *et al.*,2014). Isso demonstra que processos infecciosos e a gravidade da doença hepática estão associadas a pior desfecho.

Em relação ao grau de disfunção hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh, observou-se que o escore Child-Pugh C foi o mais prevalente, seguidos do escore Child-Pugh B, com poucos casos na classificação Child-Pugh A (Tabela 1). Esses resultados se assemelham aos descritos por Mattos et al (2003), onde 41,1% dos pacientes pertenciam à classificação B e 34,1% à classe C. A maior prevalência de internados pertencentes à classe C denota a gravidade do comprometimento da função hepática, e era esperado, além disso justifica-se pelo HUSM ser o hospital de referência na região e de nível terciário de atendimento. Além disso, houve associação positiva entre maior classificação CPT e óbito (Figura 3).

Com relação ao escore MELD, foi observado valores do score mais elevado no grupo que foi a óbito, (Figura 2). O escore MELD é utilizado como preditor de mortalidade em pacientes cirróticos, particularmente nos 3 primeiros meses, além de marcador de prioridade para transplante hepático em pacientes listados (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008). Nossos resultados vão ao encontro do esperado, que escores MELD mais elevados implicam em pior prognóstico, com maior risco de desenvolvimento de infecções, IHCA e óbito (BAJAJ *et al.*,2014).

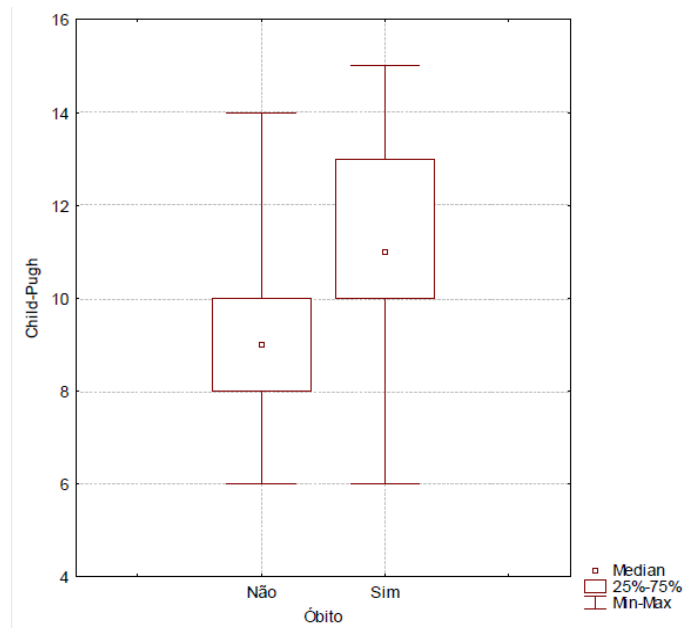
Figura 2 – Boxplot dos escores MELD para os grupos óbito e não-óbito



* Utilizado teste U- Mann Whitney ($p < 0,05$)

Fonte: Autora

Figura 3 – Boxplot dos escores de Child-Pugh para os grupos óbito e não-óbito



* Utilizado teste U-Mann Whitney ($p < 0,05$)

Fonte: Autora

As limitações do nosso estudo se deram em decorrência da análise retrospectiva, o que inevitavelmente gera perda de alguns dados clínicos pertinentes, secundário a falhas de preenchimento de prontuários e falta de parâmetros importantes para a possibilidade do cálculo do índice MELD e Child-Pugh-Turcotte de diversos pacientes, bem como impediu de realizar análise do escore CLIF-SOFA, importante marcador prognóstico na presença de falências orgânicas (MOREAU *et al.*,2013)

Este estudo nos aponta as características e a evolução de uma coorte de pacientes com cirrose, que internaram devido descompensações, principalmente ascite, encefalopatia e hemorragia digestiva, sendo evidenciada elevada mortalidade intra-hospitalar, demonstrando a gravidade da patologia, especialmente quando descompensada. A avaliação e acompanhamento destes pacientes por profissionais capacitados em serviço de referência se faz mandatória no intuito de otimizar o manejo e proporcionar um prognóstico mais favorável a esta população, especialmente por se tratar de doença associada com elevada morbidade e mortalidade, especialmente, em nosso caso, quando associada à presença de infecções na chegada.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com cirrose que necessitam internação apresentam complicações frequentes e mortalidade não desprezível. O conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes cirróticos internados por alguma descompensação aguda no HUSM coincidiu com a maioria dos estudos avaliados. Houve predomínio no sexo masculino e idade média de 56,0 anos \pm 13,7 anos.

Apresentavam Child-Pugh B ou C em 24,9% e 25,8% dos casos, respectivamente, e a etiologia preponderante da hepatopatia foi relacionada ao álcool. O motivo da internação relacionado às descompensações da cirrose mais frequente foi ascite (52,5%), seguido de hemorragia digestiva alta (47,5%), sendo a maioria relacionada ao sangramento de varizes esofagogástricas (27,6% do total das internações).

Além disso, encefalopatia hepática, insuficiência renal e infecções também se fizeram bastante presentes, sendo a peritonite bacteriana espontânea a principal infecção evidenciada. Em nosso estudo, o único fator na admissão associado ao desfecho óbito foi a presença de infecção, sendo elas PBE e pneumonia. As complicações mais frequentes durante a internação foram infecção, ascite, IRA e EH, sendo que destas, apenas ascite não teve associação positiva com o óbito.

Não foi possível avaliar os pacientes de forma adequada conforme classificação CLIF-SOFA, o que inicialmente era proposto, devido a falhas de preenchimento de prontuários e falta de parâmetros importantes. Novos estudos, e preferencialmente, protocolos de atendimento inicial desse tipo de paciente devem ser realizados, pois isso trará dados mais objetivos e melhorará o atendimento dessa parcela da população.

Cabe ressaltar que a análise estatística foi aplicada a internações, e não a pacientes individuais. Como o objetivo deste trabalho era avaliar a mortalidade dentro de cada internação, optou-se por essa forma de avaliação, mas devemos ter em mente que isso pode diluir o número de óbitos, visto que um paciente pode ter múltiplas internações ao longo da vida.

A análise de perfil dos pacientes cirróticos ajuda a conhecer melhor os dados epidemiológicos e de morbimortalidade dos pacientes portadores desta patologia neste hospital. Isto contribui para melhoria assistencial, pois conhecer as complicações e a

história natural da doença cirrose nos auxilia a planejar melhor os serviços para receber esses pacientes e prevenir as complicações ou até mesmo enxergar melhor as causas da cirrose para trabalhar com prevenção.

No caso específico do Hospital Universitário de Santa Maria, também atenta ao fato da necessidade do maior cuidado no preenchimento dos prontuários médicos, visando não só a promoção de melhores estudos, mas também objetivar o atendimento aos pacientes, tornando o mais seguro, claro, e otimizando a comunicação entre o médico e a equipe multidisciplinar, permitindo a continuidade da assistência ao paciente.

REFERÊNCIAS

- AKRIVIADIS, E. *et al.* **Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial.** *Gastroenterology*, v. 119, n. 6, p. 1637-1648, 2000.
- AMARAPURKAR, D *et. al.* **Acute-on-chronic liver failure: A prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality.** *Indian J Gastroenterol*, v 34, p. 216-224, 2015
- ANGELI, P. *et al.* **Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites.** *Journal of hepatology*, v. 62, n. 4, p. 968-974, 2015.
- ANGUS, D.C.; VAN DE POLL, T. **Severe sepsis and septic shock.** *N. Engl. J. Med.*, v. 369, p. 840-51, 2013.
- ARROYO V. *et al.*, **Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis.** *Journal of Hepatology*. vol. 62 j S131–S143, 2015.
- ARROYO, V. *et al.* **Acute-on-Chronic Liver Failure.** *N. Engl. J. Med.*, v. 382, p 2137-2145, 2020.
- ASCIONE, T. *et al.* **Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update.** *Le Infezioni in Medicina*, v. 25, p. 91-97, 2017.
- BAJAJ, J.S. *et al.* **Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures.** *Hepatology*, v. 60, n. 1, p.250-256, 2014.
- BERNARDI, M. *et al.* **Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilatation to systemic inflammation hypothesis.** *J. Hepatol.*, v. 63, p. 1272–1284, 2015.
- BLASCO-ALGORA, S. **Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management.** *World Journal Of Gastroenterology*, v. 21, n. 42, p.12125-12140, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação sobre Mortalidade.** Brasília 2018.
- CARRION, A.F. *et al.* P. **Diagnosis and management of renal dysfunction in patients with cirrhosis.** *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 14, p. 1-7, 2019.
- CHALASANI, N. *et al.* **The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases.** *Hepatology.*, v. 67, n. 1, 2018
- CHEN, T. *et al.* **Complications constitute a major risk factor for mortality in hepatitis**

B virus-related acute-on-chronic liver failure patients: a multi-national study from the AsiaPacific region. *Hepatology Int.*, v 13, p. 695- 705, 2019.

D'AMICO, G. *et al.* ***Clinical states of cirrhosis and competing risks.*** *Journal of Hepatology*, v. 68, p. 563–576, 2018.

D'AMICO, G. *et al.* ***Competing risks and prognostic stages in cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients.*** *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 39, p. 1180–1193, 2014.

D'AMICO, G.; *et al.* ***Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies.*** *J. Hepatol.*, v. 44, p. 217–231, 2006.

EASL - ***The European Association For The Study Of The Liver. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.*** *J. Hepatol.*, v. 69, p. 406-460, 2018.

EASL - ***The European Association For The Study Of The Liver. Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis*** *J. Hepatol.*, v.53, p 397-419, 2010.

EBSERH – **Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Institucional – Nossa história.** 2020.

ELSAID, M.I.; RUSTGI, V.K. ***Epidemiology of Hepatic Encephalopathy.*** *Clin. Liver Dis.*, v.24, n. 2, p. 157-174, 2020.

FERREIRA, F.L. *et al.* ***Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.*** *JAMA*, v. 286, p. 1754-58, 2001.

FLEMING, K.M. *et al.* ***All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study.*** *Liver International*, v. 32, n. 1, p.79-84, 6 abr. 2011.

GALPERIM, B. *et al.* ***Evaluation of the prognostic scores to predict mortality in hospitalized cirrhotic patient.*** *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*, v.53, n. 3, p. 21-225, 2009.

GARCIA-TSAO, G. *et al.* ***Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.*** *Hepatology*, vol. 65, n. 1, 2017.

GBD 2017. ***Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.*** *Lancet*, v. 392, p. 1736–1788, 2018.

GINÈS, A. *et al.* ***Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites.*** *Gastroenterology*, v. 105, n. 1, p. 229-236, 1993.

- GINÈS, P.; SCHRIER, R.W. **Renal failure in cirrhosis.** *N. Engl. J. Med.*, v. 361, n.13, p. 1279-1290, 2009.
- GINÈS, P. *et al.* **Management of critically-ill cirrhotic patients.** *Journal of Hepatology* v. 56, n. 1, p. 13-24, 2012
- GRACE, N.D. **Prevention of initial variceal hemorrhage.** *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, v. 21, n. 1, p. 149-61, 1992.
- HEIDELBAUGH JJ, BRUDERLY M. **Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation.** *Am Fam Physician.* Sep 1;74(5):756-762, 2006
- HEIMBACH, J.K. *et al.* **AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.** *Hepatology*, v. 67, p. 358-380, 2018.
- HERNAEZ, R. *et al.* **Acute-on-chronic liver failure: an update.** *Gut*, v. 66, n. 3, p.541-553, 4 Jan. 2017.
- HERNAEZ, R. *et al.* **Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: a national cohort study from the USA.** *J. Hepatol.*, v. 70, p. 639-647, 2019.
- HUO, T. *et al.* **Proposal of a modified Child Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the Model for end stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis.** *Liver Transplant*, v.12, p. 65-71, 2006.
- IBRAHIM, M.; *et al.* **New Developments in Managing Variceal Bleeding.** *Gastroenterology*, v. 154, n. 7, p. 1964-1969, 2018.
- JALAN, R. *et al.* **Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure.** *J. Hepatol.*, v. 61, n. 5, p.1038-1047, 2014.
- LI, H. *et al.* **Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B.** *Sci. Rep.*, v. 6, 25487, 2016.
- LUCENA, M.I. *et al.* **Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 58, p. 435-440, 2002.
- MAKAROVA-RUSHER, O.V. *et al.* **Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States.** *Cancer*, v.122, p. 1757-1765, 2016.
- MALLET, M.; RUDLER, M.; THABUT, D. **Variceal bleeding in cirrhotic patients.** *Gastroenterol.*, v. 5, n. 3, p.185-192, 2017.
- MATTOS, A.A. *et al.* **Infecção bacteriana no paciente cirrótico.** *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 40, n. 1, p. 11-15, 2003.

MELO, A.P.S. et.al. **Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015.** *Rev Bras Epidemiol*, 20 SUPPL 1: 61-74, 2017.

MOREAU, R. et al. **Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis.** *Gastroenterology*, v. 144, n. 7, p.1426-1437, jun. 2013.

NADER, L.A; MATTOS, A.A.; BASTOS, G.A.N. **Burden of liver disease in Brazil.** *Liver International*, v. 34, n. 6, p. 844-849, 7 fev. 2014.

NUSRAT, S. et. al. **Cirrhosis and its complications: evidence based treatment.** *World J Gastroenterol*. n 20, p.5442-5460, Maio, 2014.

OLAVE, M. C. et al. **Etiology of cirrhosis in the young.** *Human Pathology*, v. 96, p. 96- 103, 2019.

PAROLIN, M.B. et al. **Outcome of liver transplantation in patients with alcoholic liver disease.** *Arq Gastroenterol*, v. 39, p. 147-52, 2002.

PATIDAR, K. R.; BAJAJ, J. S. **Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management.** *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 13, n. 12, p. 2048–2061, 2015.

PETRICK, J.L. et al. **International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007.** *Int. J. Cancer*, v.139, p.1534-1545, 2016.

PIANO, S. et al. **Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipressin and albumin in patients with hepatorenal syndrome.** *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 16, n. 11, p. 1792-1800, 2018.

PLANAS, R. et. al. **Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites.** *Clin Gastroenterol Hepatol*, v 4, p.1385-1394, 2006.

PUTIGNANO, A.; GUSTOT, T. **New concepts in acute-on-chronic liver failure: Implications for liver transplantation.** *Liver Transplantation*, v. 23, n. 2, p.234-243, 2017.

REHM Jet al. **Global burden of alcoholic liver diseases.** *J Hepatol.*, v. 59, p.160-8, 2013.

RIMOLA, A. et al. **Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club.** *J. Hepatol.*, v. 32, p.142–153, 2000.

SAGNELLI, E. et al. **Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma.** *Infection*, v. 48, p. 7–17, 2020.

SARGENTI, K. et al. **Predictors of mortality among patients with compensated and**

decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*, v. 50, n. 7, p. 875-883, 19 fev. 2015.

SARIN, S.K. *et al.* **Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL).** *Hepatology International*, v. 3, n. 1, p. 269-282, 20 nov. 2008.

SARIN, S.K. *et al.* **Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014.** *Hepatology International*, v. 8, n. 4, p.453-471, 26 set. 2014.

SARIN, S.K. *et al.* **Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update 2019.** *Hepatology International*, vol. 69, 1384–1393, 2019.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N.H. **Liver cirrhosis.** *Lancet*, v. 371, p. 838–51, 2008.

SILVA, M. *et al.* **Avaliação da ressecção hepática em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular.** *Arq. Gastroenterol.*, v. 45, n. 2, p. 99-105, 2008.

TANDON, P.; GARCIA-TSAO, G. **Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis.** *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, v.9, p. 260-5, 2011.

TARIQ, R. *et al.* **Incidence, mortality and predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis.** *J. Clin. Transl. Hepatol.*, v. 8, n. 2, p. 135–142, 2020.

TURBAN, S.; *et al.* **Hepatorenal syndrome.** *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 13, n. 30, p. 4046–4055, 2007.

VILSTRUP, H. *et al.* **Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases.** *J. Hepatol.*, v. 61, n.3, p. 642–659, 2014.

WIESNER, R. *et al.* **Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.** *Gastroenterology*, v. 124, p. 91–96, 2003.

WLODZIMIROW, K.A. *et al.* **A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality.** *Liver Int*, v. 33, n. 1, p. 40–52, 2013.

WONG, R.J. *et al.* **Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States.** *Gastroenterology*, v. 148, n. 3, p. 547-55, 2015.

WONG, R.J.; *et al.* **Hepatic encephalopathy is associated with significantly**

increased mortality among patients awaiting liver transplantation. Liver Transpl., v. 20, p. 1454–1461, 2014.

ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO

Critério de inclusão:

- PACIENTE CIRRÓTICO ADMITIDO AO HOSPITAL POR MAIS DE UM DIA PARA TRATAR UMA COMPLICAÇÃO DA CIRROSE? SIM / NÃO

Avaliador _____ Data: _____

<p>DADOS DO PACIENTE NA ADMISSÃO</p> <p>Nome: _____</p> <p>Same: _____ Sexo: ()Fem ()Masc</p> <p>Idade: _____ Procedência _____</p> <p>Internação ____/____/____. Alta ____/____/____</p> <p>Óbito: ()sim ()não ()sim, nesta internação</p> <p>Etilismo: () não / ativo / abstinência)</p> <p>Tabagismo: () não / ativo / abstinência)</p> <p>Etnia: (s/dados/branco/preto/asiático/outro[especificar _____])</p> <p>Em lista de transplante de fígado (sim / não / sem dados)</p> <p>Acompanhamento ambulatorial prévio no HUSM (sim/não / sem dados)</p> <p>DADOS CLÍNICOS NA ADMISSÃO</p> <p>- Local de admissão: S/dados / UTI / Enfermaria / Pronto Socorro</p> <p>- Causa(s) de internação (todas as características clínicas devem ser indicadas):</p> <p>() Ascite (sim / não / sem dados); Se sim:</p> <p>Tipo: sem dados / leve / moderado / grande - tenso</p> <p>() Encefalopatia (Sim / Não / Sem dados); Se sim:</p> <p>Estágio: West Haven Score (Sem dados / 1/ 2/ 3/ 4)</p> <p>() Infecção bacteriana (sim / não / sem dados). Se sim:</p> <p>Tipo de infecção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBE (sim / não / sem dados) • Pneumonia (sim / não / sem dados) • Infecção do trato urinário (ITU) (sim / não / sem dados) • Infecção da pele (sim / não / sem dados) • Infecção suspeita não comprovada (sim / não / sem dados) • Outro (sim / não / sem dados); Se sim, especifique _____ <p>_____</p> <p>- Sepsis (sim / não / sem dados)</p> <p>Se sim: apenas sepsis / sepsis grave / choque séptico</p> <p>- Tempo desde o início da infecção (dias) _____</p> <p>_____</p> <p>- Local de aquisição: sem dados / comunidade / hospital</p> <p>() Sangramento gastrointestinal (sim / não / sem dados);</p> <p>Se sim: c/ choque hipovolêmico? (Sim / Não / sem dados)</p> <p>- Tempo do início até a internação hospitalar (dias) _____</p> <p>- Resolução (Sim / Não / sem dados);</p>	<p>- Etiologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sangramento de varizes (sim / não / sem dados) • Úlcera péptica (sim / não / sem dados) • Hipertensão portal não-varicosa/ gastropatia hipertensiva (sim / não / sem dados) • Outras causas (sim / não / sem dados); <p>Se sim, especifique _____</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desconhecido (sim / não / sem dados) <p>() Insuficiência renal (Sim / Não / sem dados); Se sim:</p> <p>- Tipo: Nenhum dado / HRS tipo I / HRS tipo II / Pré-renal / Outro: (_____) / Desconhecido / Indeterminado</p> <p>() Carcinoma hepatocelular (sim / não / sem dados)</p> <p>() Outras causas (especificar _____).</p> <p>CAUSA DA CIRROSE:</p> <p>() Álcool () DHGNA () HBV () HCV</p> <p>() Criptogênica () Medicamentosa</p> <p>() Doenças auto-imunes</p> <p>() Doenças de depósito. Se sim, especifique _____</p> <p>() Outro; Se sim, especifique _____</p> <p>• Outra doença anterior (sim / não / sem dados). Se sim:</p> <p>() Hipertensão arterial</p> <p>() Doença arterial coronariana</p> <p>() Insuficiência cardíaca congestiva</p> <p>() Doença neurológica; Se sim, especifique _____</p> <p>() Doença pulmonar obstrutiva crônica</p> <p>() Diabetes mellitus.</p> <p>Se sim: insulino-dependente (sim / não / sem dados)</p> <p>() Insuficiência renal crônica. Se sim:</p> <p>Em terapia de substituição renal? (sim / não / sem dados)</p> <p>() Outro; Se sim, especifique _____</p> <p>CURSO PRÉVIO DA DOENÇA</p> <p>() Descompensação anterior (Sim / Não / sem dados).</p> <p>Se sim:</p> <p>- Tempo desde a 1ª descompensação:</p> <p>(Não há dados / ≤ 1 semana / > 1 semana - 1 mês / > 1-3 meses / > 3 meses -1 ano / > 1-2 anos / > 2 anos)</p>
--	---

<p>CURSO PRÉVIO DA DOENÇA</p> <p>• Tipo de eventos:</p> <p>() Ascite. Se sim, número: 0 / 1 / 2 / 3 / >3/Sem dados</p> <p>() Encefalopatia. Se sim: número: 0 / 1 / 2 / 3 / >3/sem dados</p> <p>() Sangramento TGI. Se sim: 0 / 1 / 2 / 3 / >3/sem dados</p> <p>() Peritonite bacteriana espontânea (PBE).</p> <p>Se sim: sem dados / 0 / 1 / 2 / 3 / >3</p> <p>() Outros. Se sim: especifique _____</p> <p>• Qualquer evento precipitante nos 3 meses anteriores? Sim / Não / Não há dados. Se sim:</p> <p>- Número de internações hospitalares prévias (Sem dados / 1 / 2 / 3 / >3)</p> <p>- Consumo significativo de álcool > = 21g/dia (H) e 14g/d (M) nos 3 meses anteriores (sim / não / sem dados)</p> <p>- Paracentese terapêutica (Sim / Não / Sem dados). Se sim:</p> <p>- Volume da última paracentese terapêutica (L) _____</p> <p>-Uso de albumina (Sim / Não / Sem dados)</p> <p>TRATAMENTOS ANTERIORES (ÚLTIMOS 3 MESES) (Dose Média Recebida, mg/dia _____ / Nº dias em tratamento _____)</p> <p>() β-bloqueadores. Se sim, qual _____</p> <p>() Corticóides. Se sim, qual _____</p> <p>() Diuréticos. Se sim, quais _____</p> <hr/> <p>() Profilaxia para peritonite bacteriana espontânea - Se sim: Tipo: Sem dados / Primária / Secundária - Drogas: especifique _____</p> <p>() Antibióticos. Se sim: especifique _____</p> <p>() Inibidores da bomba de prótons</p> <p>() Terapêutica para hepatite viral. Se sim, tipo: _____</p> <hr/> <p>() Vasopressor. Se sim: terlipressina / noradrenalina / octreatide / adrenalina / dopamina / dobutamina (Dose Média Recebida, mg/dia _____ / Nº dias em tratamento _____)</p> <p>- Indicação:</p> <p>() Síndrome hepatorenal</p> <p>() Hemorragia gastrointestinal</p> <p>() Lactulose. Se sim: (DMR _____ mg/dia</p> <p>() Estatinas. Se sim: (DMR _____ mg / dia</p> <p>() Outros. Se sim, especifique _____</p> <p>() Ligadura de varizes</p> <p>() Escleroterapia de varizes</p>	<p>DADOS EXPLORATÓRIOS NA ADMISSÃO</p> <p>• Peso (Kg) _____ • FR (irpm) _____</p> <p>• PAS (mmHg) _____ • PAD (mmHg) _____</p> <p>• FC (bpm) _____ • TAx(°C) _____</p> <p>• SpO2 (%) _____ • O2 suplementar _____</p> <p>- Se não: FIO2 terá o valor "21%".</p> <p>- Se sim: dispositivo de entrega (escolha uma das seguintes opções):</p> <p>() sem dados;</p> <p>() cateter nasal: fluxo (litros(L) de O2/min): 1/ 2/ 3/ 4/ 5/ 6+</p> <p>() máscara facial c/reservatório: fluxo (L/min): 6/7/8/9 / 10+</p> <p>() máscara de venturi: fluxo (L/min): 4 / 8 / 12 +</p> <p>A relação SpO2 / FIO2 será calculada pelo aplicativo de entrada de dados.</p> <p>• Volume de urina (mL/h) _____</p> <p>• RX de tórax (normal / anormal / sem dados); Se anormal: Especifique _____</p> <p>LABORATORIAIS DAS PRIMEIRAS 24H DE INTERNAÇÃO</p> <p>Htc _____ Hb _____ Leucócitos _____</p> <p>Plaquetas _____ Albumina _____ % neutr. imaturos _____</p> <p>Bb total _____ Bb direta _____ Glicose _____</p> <p>TP _____ INR _____ % atividade prothr _____</p> <p>TTP _____ TTP controle _____ Na _____</p> <p>TGO _____ TGP _____ GGT _____</p> <p>FAL _____ PH _____ PaCO2 _____</p> <p>PaO2 _____ HCO3 _____ Lactato sérico _____</p> <p>PaO2 / FIO2 _____ Proteína C reativa plasmática _____</p> <p>Uréia _____ Creatinina sérica _____</p> <p>Proteinúria (S/ dados / ausente / traços / 1+ / 2+ / 3+ / 4+)</p> <p>Proteínas totais no líquido ascítico _____</p> <p>Contagem de neutrófilos no líquido ascítico _____</p> <p>Cultura realizada: (Sim / Não / sem dados); Se sim: líquido ascítico / líquido pleural / urina / escarro / sangue / outro. Especifique _____</p> <p>• Resultado: sem dados / positivo / negativo Se positivo, organismo isolado:</p>
--	---

COMPLICAÇÕES DA INTERNAÇÃO

(todas as características clínicas devem ser indicadas):

Ascite. Se sim:

Tipo: sem dados / leve a moderado / grande - tenso

Encefalopatia. Se sim:

Estágio: West Haven Score (Sem dados / 1/ 2/ 3/ 4)

Infecção bacteriana. Se sim:

Tipo de infecção:

- PBE (sim / não / sem dados)
- Pneumonia (sim / não / sem dados)
- Infecção do trato urinário (ITU) (sim / não / sem dados)
- Infecção da pele (sim / não / sem dados)
- Infecção suspeita não comprovada (sim / não / sem dados)
- Outro (sim / não / sem dados); Se sim, especifique _____

- Sepses (sim / não / sem dados), se sim:

Categoria: Apenas sepsis / sepsis grave / Choque séptico

- Tempo desde o início da infecção (dias) _____

- Local de aquisição: sem dados / comunidade / hospital

Sangramento gastrointestinal. Se sim:

Etiologia:

- Sangramento de varizes (sim / não / sem dados)
- Úlcera péptica (sim / não / sem dados)
- Gastropatia hipertensiva (sim / não / sem dados)
- Outras causas (sim / não / sem dados);

Se sim, especifique _____

• Desconhecido (sim / não / sem dados)

- HDA complicada por choque hipovolêmico? (Sim / Não / sem dados)

- Resolução (Sim / Não / sem dados);

Insuficiência renal (Sim / Não / sem dados); Se sim:

- Tipo: HRS tipo I / HRS tipo II / Pré-renal / Outro _____

- Desconhecido / Ainda indeterminado

Carcinoma hepatocelular (sim / não / sem dados)

Outras complicações. Especificar: _____

SEGUIMENTO DE 3 MESES (TODOS OS PACIENTES)

Status vital durante o acompanhamento (Informações podem ser obtidas por telefone)

• Data de acompanhamento ___ / ___ / ____

• Estado vital do paciente: vivo / morto / sem dados

Se o paciente estiver morto:

o Data de saída ___ / ___ / ____

SEGUIMENTO DE 6 MESES (TODOS OS PACIENTES)

Status vital durante o acompanhamento (Informações podem ser obtidas por telefone)

• Data de acompanhamento ___ / ___ / ____

• Estado vital do paciente: vivo / morto / sem dados

Se o paciente estiver morto:

o Data de saída ___ / ___ / ____

o Causas da morte:

→ Carcinoma hepatocelular (sim / não / sem dados)

→ Choque hipovolêmico (sim / não / sem dados)

→ Choque séptico (sim / não / sem dados)

→ Insuficiência de múltiplos órgãos na ausência de choque hipovolêmico ou séptico (Sim / Não / Não há dados).

Se sim:

• falhas de órgãos:

o Hepático (sim / não / sem dados)

o Renal (sim / não / sem dados)

o Cerebral (sim / não / sem dados)

o Respiratório (sim / não / sem dados)

o Cardíaca (sim / não / sem dados)

o Coagulação (sim / não / sem dados).

→ FMO após a recuperação do choque hipovolêmico (Sim / Não / Não há dados). Se sim: • falhas de órgãos:

o Hepático (sim / não / sem dados)

o Renal (sim / não / sem dados)

o Cerebral (sim / não / sem dados)

o Respiratório (sim / não / sem dados)

o Cardíaca (sim / não / sem dados)

o Coagulação (sim / não / sem dados)

→ FMO após a recuperação do choque séptico (Sim / Não / Sem dados). Se sim: • falhas de órgãos:

o Hepático (sim / não / sem dados)

o Renal (sim / não / sem dados)

o Cerebral (sim / não / sem dados)

o Respiratório (sim / não / sem dados)

o Cardíaca (sim / não / sem dados)

o Coagulação (sim / não / sem dados).

→ Outro (sim / não / sem dados); Se sim, especifique _____

→ Desconhecido (Sim / Não / Sem dados)

Se o paciente estiver vivo:

→ Paciente transplantado (sim / não / sem dados); Se sim:

Data ___ / ___ / ____

ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH- TURCOTTE DA SEVERIDADE DA CIRROSE

Parâmetros	Pontuação		
	1	2	3
Ascite	Ausente	leve	moderada
Bilirrubina	<2mg/dL	2 a 3mg/dL	>3mg/dL
Albumina	>3,5g/dL	2,8 a 3,5g/dL	<2,8g/dL
INR	<1,7	1,7 a 2,3	>2,3
Encefalopatia	Nenhuma	graus I e II	graus III e IV

Nota: 5 ou 6 pontos = Child A; 7-9 = Child B; 10-15 = Child C

Fonte: Traduzido e adaptado de Puhg *et al.*, 1973

ESCORE MELD

$$\text{MELD} = 3.8 \cdot \log_e(\text{bilirrubina sérica [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{creatinina sérica [mg/dL]}) + 6.4$$

Fonte: Calculadora Eletrônica disponível em: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-model>.

ANEXO C – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: PERFIL E FATORES ASSOCIADOS À DESCOMPENSAÇÃO DA CIRROSE EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NA REGIÃO SUL DO BRASIL.

Pesquisador responsável: Profª Drª Luciane Flores Jacobi

Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

Telefone para contato: (55) 99955-7393

Local da coleta de dados: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA

Os responsáveis pelo presente projeto se comprometem a preservar a confidencialidade dos dados dos participantes envolvidos no trabalho, que serão coletados por meio de revisão manual e online de prontuários dos pacientes selecionados, sendo avaliados apenas os pacientes internados no período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2017 no Hospital Universitário de Santa Maria, para o serviço de Gastroenterologia.

Informam, ainda, que estas informações serão utilizadas, única e exclusivamente, no decorrer da execução do presente projeto e que as mesmas somente serão divulgadas de forma anônima, bem como serão mantidas no seguinte local: UFSM, Avenida Roraima, 1000, prédio 13, Departamento de Estatística, sala 1205 B, 97105-970 - Santa Maria – RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade da Profª Drª Luciane Flores Jacobi. Após este período os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSM em/...../....., com o número de registro Caae

Santa Maria, 26 de Agosto de 2018.

.....
Profª. Drª Luciane Flores Jacobi