

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GASTROENTEROLOGIA

CAROLINE ALCURE PINTO

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÔNICA (IHAC)
TÍTULO DA LÍNGUA INGLESA: ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF):
REVISÃO DE LITERATURA

VITÓRIA
2018

CAROLINE ALCURE PINTO

**INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÔNICA (IHAC)
TÍTULO DA LÍNGUA INGLESA: ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF):
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra Luciana Lofego Gonçalves.

VITÓRIA
2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Residência Médica

**"INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÔNICA (IHAC) TÍTULO
DA LÍNGUA INGLESA: ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF):
REVISÃO DE LEITURA"**

CAROLINE ALCURE PINTO

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica de GASTROENTEROLOGIA do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo - como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em GASTROENTEROLOGIA.

Aprovada em 30 de Novembro de 2018.

Prof. Dra Luciana Lofêgo Gonçalves
Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes
Orientadora

Prof. Dra Maria da Penha Zago Gomes
Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes
Membro interno

Dra Ana Carolina de Mattos Pimentel Oliveira
Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes
Membro interno

Agradeço a Deus pela realização deste sonho. Aos meus pais e irmãos pelo apoio e incentivo em todas as etapas da minha formação, vocês foram fundamentais para mais essa conquista. Aos meus colegas de residência pela amizade e ensinamentos compartilhados. Aos meus professores pela paciência e por todo aprendizado.

RESUMO

Insuficiência Hepática Aguda Sobre Crônica (IHAC) do título da língua inglesa *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF) é definida como uma síndrome que ocorre em pacientes cirróticos, caracterizada por descompensação hepática aguda resultante de falência hepática e uma ou mais falências orgânicas extra-hepáticas com elevada taxa de mortalidade no período de 28 dias a 3 meses. Os principais fatores precipitantes da ACLF são infecções bacterianas, ingestão alcoólica e reativação do vírus da hepatite B. As principais falências orgânicas acometem fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e/ou respiratório. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre ACLF por meio de uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed. O manejo do ACLF consiste na rápida identificação e tratamento dos fatores precipitantes, prevenindo sua progressão, a fim de evitar insuficiência de múltiplos órgãos e insuficiência hepática em fase terminal. Uma abordagem multidisciplinar entre hepatologistas, intensivistas e equipe de transplante é crucial para sucesso do tratamento .

Palavras-chave: Acute-on-chronic liver failure; falência hepática; inflamação sistêmica; disfunção orgânica; transplante hepático.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. CLIF Consortium organ failure score. (ARROYO, 2016)	14
Tabela 2. Classificação de <i>Acute-on-chronic liver failure</i> (ACLF) conforme estudo CANONIC. (ARROYO, 2016)	15
Tabela 3. Padrões e tipos de cursos clínicos nos pacientes com <i>Acute-on-chronic liver failure</i> (ACLF) estudados (CANONIC). (GUSTOT, 2015)	16

LISTA DE SIGLAS

ACLF	Acute-on-chronic liver failure
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
CLIF-SOFA Assessment	Consortium organ failure score - Sequential Organ Failure
Cys34	Cisteína-34
DAMPS	Padrões Moleculares Associados A Danos
EASL-CLIF	Chronic Liver Failure Consortium of the European Association of the Study of the Liver
FiO2	Fração de oxigênio inspirado
G-CSF	Fator Estimulante De Colônias De Granulócitos
HBV	Vírus da hepatite B
HEV	Vírus da hepatite E
HMA	Mercaptalbumina humana
HNA	Não mercaptalbumina humana
IL	Interleucina
INR	Internacional Normalized Ratio
MARS	Dispositivos de recirculação de adsorventes moleculares
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NOD	Oligomerização de ligação dos nucleotídeos
PAM	Pressão arterial média
PAMPS	Padrões moleculares associados a patógenos
PaO2	Pressão parcial de oxigênio arterial
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína C reativa
PRRs	Receptores de reconhecimento padrões
SIRS	Síndrome Da Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO2	Saturação de oximetria de pulso
TLRs	Receptores Toll like

SUMÁRIO

1.	Introdução	9
2.	Justificativa	10
3.	Objetivo	11
4.	Material e método	12
5.	Revisão de literatura	13
	5.1.1 Definição e Classificação	13
	5.1.2 Prevalência	15
	5.1.3 Etiologia e Fisiopatologia	16
	5.1.4 Falência orgânica	19
	5.1.5 Tratamento e Prognóstico	21
6.	Conclusão	24
7.	Referências bibliográficas	25

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Hepática Aguda Sobre Crônica (IHAC), termo da língua inglesa: *Acute-On-Chronic Liver Failure* (ACLF), é definida como uma síndrome que ocorre em pacientes cirróticos, caracterizada por descompensação hepática aguda resultante de falência hepática e uma ou mais falências orgânicas extra-hepáticas associadas à alta taxa de mortalidade no período de 28 dias a 3 meses (1). O *Chronic Liver Failure Consortium of the European Association of the Study of the Liver* (EASL-CLIF), consórcio europeu para estudos da falência hepática crônica, desenvolveu um escore para identificar e diferenciar a presença de ACLF, descompensações agudas (DA) e disfunções orgânicas (OF). Esse escore permite a classificação da ACLF em graus de 1 a 3 de acordo com a gravidade e estimativa de mortalidade em 28 e 90 dias (2,3). Os principais fatores precipitantes da ACLF são infecções bacterianas, ingestão alcoólica e reativação do vírus da hepatite B, porém em 40% dos casos nenhum evento precipitante é identificado. Sua fisiopatologia ainda não é bem compreendida, acredita-se que ocorra uma resposta inflamatória excessiva associada a disfunção circulatória desencadeando falências orgânicas. As principais falências orgânicas acometem fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e/ou respiratório. A insuficiência renal foi a disfunção mais frequente, seguido pela hepática, neurológica e de coagulação (2,4,5).

Nessa revisão de literatura abordaremos os conceitos, escores, classificações, fisiopatologia, falências orgânicas e tratamento. Sendo a identificação rápida e tratamento precoce do ACLF fundamentais para melhora da sobrevida dos pacientes.

2 JUSTIFICATIVA

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) é a descompensação aguda associada a falência orgânica nos pacientes cirróticos, sendo causa frequente dos atendimentos de urgência e necessidade de internações hospitalares, com alta mortalidade em curto prazo. É fundamental que o médico gastroenterologista realize o diagnóstico precoce e inicie o tratamento eficaz para redução da mortalidade desses pacientes.

3 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sobre *Acute-on-chronic liver failure* – ACLF, conhecer principalmente os métodos diagnósticos e prognósticos, para orientar o médico nas medidas terapêuticas mais eficazes.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> de maio de 2017 até outubro de 2018, buscando com os localizadores “*Acute-on-chronic liver failure*”, no período de 6 anos. Foram encontrados 4.888 selecionados 15 artigos pela autora para elaboração da revisão.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Definição e Classificação

A cirrose hepática, independente da etiologia, evolui de forma assintomática até o primeiro episódio de descompensação aguda (DA), sendo as mais comuns: ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia hepática (EH) e hemorragia digestiva alta varicosa (HDA), complicações que ocorrem devido à hipertensão portal e/ou insuficiência hepática. A cirrose descompensada pode retornar à cirrose compensada se a causa da doença for removida (4).

ACLF é definida como uma síndrome que ocorre em pacientes cirróticos com ou sem diagnóstico prévio, caracterizada por descompensação hepática aguda, resultante de falência hepática e, uma ou mais falências orgânicas extra-hepáticas associadas à alta taxa de mortalidade no período de 28 dias a 3 meses (1).

O primeiro e único grande estudo prospectivo destinado a definir ACLF e seu fenótipo, foi o estudo CANONIC (3), desenvolvido pelo EASL-CLIF. Resumidamente, 1.343 pacientes cirróticos internados em 29 hospitais europeus para tratamento de descompensação aguda da cirrose foram inscritos. Para diagnosticar a presença de falência de órgãos/sistemas (fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e/ou respiratório) e definir prognóstico foram utilizados critérios de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) modificados, levando em consideração especificidades da cirrose; foi criado o escore CLIF-OF (Tabela 1) (2,3).

Os três pilares da ACLF são a definição de falência orgânica (determinada pelo escore de CLIF), presença de cirrose hepática pré estabelecida (critério de inclusão) e taxa de mortalidade elevada (estimada de 15% em 28 dias). Os valores de corte que definem as subcategorias de ACLF foram estabelecidos, a partir do cálculo do risco de aumento das taxas de mortalidade em 28 dias, em cada uma das categorias e comparados com o risco inicial. A área sombreada na tabela 1, descreve os critérios para o diagnóstico de falência orgânica (3).

O Estudo CANONIC mostrou que somente a insuficiência renal como falência orgânica isolada, está associada à mortalidade maior que 15% em 28 dias, justificando sua classificação em ACLF grau 1. Caso paciente tenha outras falências isoladas, não configuram ACLF e devem ser classificadas como grau 0 ou ACLF ausente. Na associação de creatinina entre 1,5-1,9 mg/dl e/ou encefalopatia hepática grau I e II

com falência orgânica não renal, a classificação é ACLF grau I, pois nestes casos a mortalidade foi superior a 15% (Tabela 2) (2,9).

Tabela 1. *CLIF Consortium organ failure score. (CLIFC OF)*

Falência orgânica	1 Sub-escore = 1	2 Sub-escore = 2	3 Sub-escore = 3
Fígado (Bilirrubinas, mg/ml)	<6	6 – 12	> 12
Rins (Creatinina, mg/dl)	<2	2 - 3,5	> 3,5 ou em terapia de substituição renal
Cérebro (grau de EH West-Haven)	0	I – II	III - IV
Coagulação (INR)	<2	2 – 2,5	> 2,5
Circulação (PAM, mmHg)	>70	<70	Uso de Vasopressores
Respiração (PaO ₂ /FiO ₂) ou (SpO ₂ /Fio ₂)	>300 >357	200-300 214-357	<200 <214

EH- encefalopatia hepática; PAM- pressão arterial média; INR – International normalised ratio; PaO₂ – pressão parcial de oxigênio arterial; FiO₂- fração de oxigênio inspirado; SpO₂ – saturação de oximetria de pulso. (ARROYO e cols, 2016).

A tabela 2 mostra a classificação de ACLF em ausente, grau 1, 2 e 3. O prognóstico piora em paralelo com grau ACLF, apresentando mortalidade em 28 dias de 22% no grau 1, 32% no grau 2 e de 79% no grau 3 (2,9).

Tabela 2. Classificação de *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF) conforme estudo CANONIC

	CRITÉRIO
ACLF ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de falência orgânica; • Falência de um órgão (não rim) com Cr <1,5mg/dl e sem encefalopatia; • Falência cerebral isolada (Cr<1,5mg/dl)
ACLF grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Falência renal isolada • Falência hepática, coagulação, circulação ou respiração com Cr 1,5 – 1,9mg/dl e ou encefalopatia leve/moderada; • Falência cerebral com Cr 1,5 – 1,9mg/dl.
ACLF grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Falência de 2 órgãos.
ACLF grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Falência de 3 órgãos.

Cr – creatinina. (ARROYO e cols, 2016)

A partir do estudo CANONIC foram criados os escores CLIF-C ACLF e CLIF-C AD, onde o CLIF-C ACLF compreende o escore CLIF-C OF, idade e contagem de glóbulos brancos. Já o escore CLIF-C AD é utilizado para os pacientes com descompensação aguda da cirrose porém sem ACLF e compreende idade, nível sérico de sódio, nível sérico de creatinina, contagem de glóbulos brancos e INR. Ambas as pontuações variam entre 0 e 100, sendo mais precisas que o MELD e o Child-Pugh como escores prognósticos (6).

5.2 Prevalência

ACLF é uma complicação frequente em cirróticos e causa comum de admissão hospitalar, o estudo CANONIC mostrou que 23% dos pacientes cirróticos apresentavam ACLF na admissão hospitalar e 11% desenvolveram durante a hospitalização, correspondendo a prevalência global de 31% (2).

ACLF é um processo dinâmico que pode ser desenvolvido, melhorado, resolvido ou piorado durante o período de internação hospitalar. No CANONIC, a ACLF foi resolvida ou melhorada em 192 pacientes (49,5%), seguiu um curso estável ou flutuante com grau ACLF final inalterada em 118 (30,4%), e piorou em 78 (20,1%). Os pacientes com ACLF-1, apenas 21% progrediram para ACLF grau 2 ou 3. Já a maioria dos pacientes com ACLF-3 inicial não melhorou com tratamento (84%) (7,8).

Tabela 3. Padrões e tipos de cursos clínicos nos pacientes com *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF) estudados (CANONIC).

Grau inicial no momento do diagnóstico	Grau de ACLF ao final do seguimento de 28 dias após o diagnóstico ou no momento do transplante hepático ou do óbito, si ocorreram antes do dia 28.			
	Sem ACLF (n=165)	ACLF-1 (n= 70)	ACLF-2 (n= 59)	ACLF-3 (n= 94)
ACLF-1 (n=202)	54,5%	24,3%	8,9%	12,4%
ACLF-2 (n=136)	34,6%	14%	25,7%	25,7%
ACLF-3 (n=50)	16%	4%	12%	68%

(GUSTOT e cols, 2015)

5.3 Etiologia e Fisiopatologia

Os eventos precipitantes da ACLF variam de acordo com a região geográfica: em países asiáticos, a reativação do vírus da hepatite B (HBV) e superinfecção por vírus E (HEV) são mais comuns, já nos países ocidentais, as infecções bacterianas e ingestão de álcool representam os principais fatores precipitantes, embora em 40% dos casos nenhum evento precipitante é identificado (4,5). Entre 40-50% dos cirróticos admitidos nos hospitais possuem critérios para SEPSE, sendo as infecções mais comuns: PBE, pneumonia e infecção do trato urinário (4). A taxa de mortalidade é independente da presença ou do tipo de evento precipitante (9).

Em 25% dos casos não há histórico prévio de descompensação aguda. Em 25% dos pacientes, a ACLF se desenvolve dentro de um período muito curto (3 meses) após o primeiro episódio de descompensação, sendo uma complicação da cirrose precoce. (3).

A fisiopatologia da ACLF ainda não é bem compreendida. O estudo CANONIC forneceu dados indiretos, sugerindo uma resposta inflamatória excessiva, com níveis significativamente mais elevados da contagem de leucócitos e proteína Creativa (PCR), em comparação aos de pacientes sem ACLF (2).

Nos pacientes com ACLF ocorre translocação de moléculas pró inflamatória conhecidas como PAMPS (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) do lúmen intestinal para a circulação sistêmica e da liberação de DAMPS (Padrões Moleculares Associadas a Danos), que são moléculas derivadas de células mortas ou de células em sofrimento. Os DAMPS e os PAMPS se ligam a receptores específicos da microcirculação, receptores estes conhecidos como PRRs (Receptores de Reconhecimentos de Padrões) (10).

A presença destas moléculas na circulação promove uma inflamação sistêmica (IS) estéril, que está associada a disfunção circulatória. Esta alteração na fisiologia normal, acarretada pela descompensação aguda, é responsável pela hipoperfusão, inflamação da microcirculação e alteração da homeostase celular (10).

A fisiopatologia descrita acima explica a diferença entre pacientes com ACLF daqueles pacientes cirróticos compensados e dos indivíduos sadios(10).

Os PAMPS são reconhecidos pelo hospedeiro por PRRs, como os receptores Toll like (TLRs) ou receptores de domínio de oligomerização de ligação dos nucleotídeos (NOD). O envolvimento de PRRs resulta na estimulação de cascatas de sinalização e indução de uma série de genes que codificam moléculas envolvidas na inflamação. A presença de PAMPS circulantes na cirrose descompensada também pode ocorrer independentemente de infecções bacterianas, como resultado de translocação de produtos bacterianos do lúmen intestinal para a circulação sistêmica, causada pelo aumento da produção intestinal relacionada ao supercrescimento bacteriano intestinal, aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e comprometimento da função do sistema imune inato intestinal. Este fenômeno explicaria porque alguns pacientes cirróticos descompensados experimentam o desenvolvimento de ACLF sem ter infecção bacteriana ativa (10,11).

A gravidade da ACLF está associada à gravidade de inflamação e seu curso durante a hospitalização, está fortemente associado com o curso da descompensação aguda. Cerca de 17 citocinas e quimiocinas estão aumentadas na descompensação aguda (em mais de 70% dos casos) em relação a pessoas saudáveis de controle. Pacientes com ACLF tem níveis aumentados de citocinas reguladoras que promovem

a diferenciação e ativação de monócitos e neutrófilos, como as citocinas G-CSF (Fator Estimulante De Colônias De Granulócitos) e GM-CSF (Fator Estimulante De Colônia de Macrófagos-Grbulócitos). (10,11)

Porém citocinas que ativam o sistema imune adaptativo, como a IFN- γ e IL-1 e IL-7 são pouco alterados. Esses dados sugerem que uma resposta imune ativada pode ser o mecanismo predominante da fisiopatologia da ACLF, podendo ser o responsável pela progressão da descompensação. (1,11).

ACLF que foi precipitado por infecções bacterianas apresentam níveis elevados de TNF, IL-6 e IL-1 α do que os pacientes que foram precipitados pelo etilismo ativo ou outras causas (estes que apresentam níveis elevados de IL-8). Pacientes com SIRS mostraram níveis plasmáticos significativamente mais elevados de citocinas inflamatórias, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β e G-CSF, e das citocinas anti-inflamatórias, IL-10 e IL-1 β , do que pacientes sem SIRS. IL-8, IL-6 e HNA2 são os marcadores inflamatórios mais fortemente associados ao ACLF, inflamação sistêmica e disfunção circulatória (1,11).

É importante notar que os níveis plasmáticos aumentados de G-CSF, GM-CSF, TNF, IL-6 e IFN γ participam do processo chamado “Hematopoiese de emergência”, que se desenvolve no contexto da inflamação sistêmica. Portanto, a ativação dessas citocinas encontradas em pacientes com ACLF associada à leucocitose explica a estreita relação entre leucocitose, gravidade do ACLF, e prognóstico do paciente (1).

A concentração plasmática de renina e a concentração plasmática de copeptina (PCC) são muito sensíveis a mudanças no volume de sangue circulante efetivo, sendo usados como marcadores de disfunção circulatória. A copeptina é produto da clivagem estável da C-terminal do hormônio antidiurético, sendo filtrada pelos glomérulos e portanto, podem superestimar a secreção de hormônio antidiurético em pacientes com ACLF e insuficiência renal (ACLF-RF) (1).

A força da associação do ACLF com o concentração plasmática de renina e com interleucina (IL) -8, IL-6 ou não mercaptalbumina humana 2 (HNA2) foi estimado para avaliar se o ACLF está relacionado não apenas com disfunção circulatória, mas também para outros efeitos da inflamação sistêmica na função do órgão (1).

Por isso, como na sepse grave, a falência de um ou vários órgãos na cirrose é provavelmente o resultado de um processo complexo envolvendo numerosos mecanismos, incluindo disfunção circulatória sistêmica e microcirculatória local, trombose microcirculatória, disfunção mitocondriais, celulares e apoptose. Existem 3

principais linhas de estudo, a primeira inclui investigações mostrando que a extensão da inflamação sistêmica nos órgãos (ou seja, como consequência de níveis plasmáticos extremamente elevados de mediadores de inflamatórios e talvez também de moléculas pró-inflamatórias - PAMPS e DAMPS) podem levar a falência orgânica por efeitos deletérios diretos na microcirculação, homeostase e função mitocondrial. O segundo inclui investigações em pacientes e animais experimentais com sepse grave, uma condição com muitas semelhanças com o ACLF, mostrando que insuficiência renal pode ocorrer no contexto de circulação hiperdinâmica e perfusão renal normal. Finalmente, o terceiro deriva de um estudo recente sobre biópsias renais de cirróticos aguardando transplante hepático evidenciando numerosas lesões glomerulares, vasculares e tubulointesticiais (aguda ou crônica) com infiltração cortical e medular por células mononucleares e leucócitos polimorfonucleares associada à lesão celular tubular independentemente da presença de insuficiência renal. (1,10,11).

5.4 Falência orgânica

A insuficiência hepática é definida pelo escore CLIF-SOFA como bilirrubina total ≥ 12 mg/dL, a principal manifestações da ACLF juntamente com a coagulopatia. A presença de hiperbilirrubinemia está associada a maior risco de infecções porque a maior resposta inflamatória agrava a hipertensão portal; e também alterações nas células do músculo liso vascular, ativação de células hepáticas, atividade reduzida do óxido nítrico secundária à disfunção endotelial e do tônus simpático; a angiogênese desempenha também um papel importante no aumento da resistência intra-hepática (11). A administração de antibióticos como quinolonas ou rifaxamina podem contribuir para redução da inflamação e da hipertensão portal (12).

A coagulação no paciente cirrótico é usualmente anormal por um reequilíbrio de fatores pró e anticoagulantes. Na ACLF o processo inflamatório pode desencadear "equilíbrio instável" e ser manifestado por qualquer sangramento ou complicações trombóticas. É definida pelo escore CLIF-SOFA como INR $\geq 2,5$ (11).

Encefalopatia hepática é uma manifestação comum da ACLF, sendo definida pelo escore CLIF-SOFA pelo grau de encefalopatia hepática definido pela classificação de West-Haven. Pacientes sem encefalopatia somam um ponto, encefalopatia grau I e II recebem dois pontos e encefalopatia grau III e IV três pontos (12). Pacientes com ACLF e encefalopatia hepática tem alta taxa de mortalidade,

frequentemente associada a infecções bacterianas, alcoolismo ou hiponatremia dilucional (11). Edema cerebral na ACLF é extremamente raro (4).

Insuficiência renal é definida pelo escore CLIF-SOFA como creatinina ≥ 2 mg/dl e utilização de terapia de substituição renal. No estudo CANONIC a insuficiência renal foi a disfunção orgânica mais frequente (55,8%), seguido pela disfunção hepática, neurológica, e de coagulação (43,6%, 27,7% e 24,1%, respectivamente) (11). Síndrome Hepatorrenal é considerada um distúrbio funcional secundária a vasodilatação esplênica, hipotensão arterial, vasoconstrição renal, ativação do sistema simpático e neuro-hormonais. A análise de biomarcadores urinários pode ajudar a subclassificar ainda mais a insuficiência renal nos cirróticos (4). Em pacientes com ACLF em algumas vezes as alterações cardiovasculares podem predominar e em outras pode ser desencadeados pelo aumento da síntese de mediadores pró-inflamatórios, ou ambos. O benefício do uso de agentes anti-inflamatórios tais como a albumina, pentoxifina e N-acetilcisteína é discutido em pacientes com ACLF, eles são utilizados na hepatite alcoólica com diminuição da disfunção renal (12).

Falência circulatória na ACLF é associada a alta mortalidade (>50%), principalmente quando associada a disfunção renal (4). É definida pelo escore CLIF-SOFA de acordo com a PAM (pressão arterial média), calculada pela soma da pressão arterial sistólica com duas vezes a pressão arterial diastólica dividida por três ($PAM = PAS + (PAD \times 2)/3$), e a necessidade de vasopressores. Na pontuação do CLIF-OF, a PAM maior que 70 mmHg soma um ponto, menor que 70 mmHg recebe dois pontos e a necessidade do uso de vasopressores somando três pontos (11). Falência circulatória é caracterizada pela circulação hiperdinâmica, com vasodilatação esplâncnica, mas paradoxalmente, o fluxo sanguíneo é reduzido nos rins, cérebro e órgãos periféricos. Além disso, cirróticos podem ter cardiomiopatia cirrótica subjacente, tornando-os susceptíveis ao colapso cardiovascular durante um processo inflamatório agudo (12). A escolha do fluido para reposição volêmica intravenosa é controversa, em pacientes com PBE a albumina profilática endovenosa é eficaz em reduzir a insuficiência renal e hepática. Na hipotensão refratária a volume a vasopressina e noradrenalina devem ser utilizados (4).

Insuficiência adrenal é observada em 51-68% dos pacientes com cirrose e sepse grave, especialmente em pacientes com alta pontuação nos escores Child-Pugh e MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), e instabilidade hemodinâmica (3). Algumas hipóteses foram propostas para explicar a fisiopatologia da disfunção

adrenal, tais como: uma diminuição dos níveis de colesterol, hiperestimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por citocinas e endotoxemia. A administração da hidrocortisona pode ter efeitos iniciais favoráveis em parâmetros hemodinâmicos, mas os resultados não foram confirmados em estudos (4, 11).

Insuficiência respiratória pode ser classificada em dois tipos de complicações, as relacionadas com a cirrose, como hidrotórax hepático, hipertensão portopulmonar e síndrome hepatopulmonar; e as complicações infecciosas (que são os mais comuns), como pneumonia aspirativa. É definida pelo escore CLIF-SOFA por parâmetros gasométricos: relação PaO_2 (pressão parcial de oxigênio arterial) dividida pela FiO_2 (fração de oxigênio inespirdo) ou relação SpO_2 (saturação de oximetria de pulso) dividida pela FiO_2 . Quando PaO_2/FiO_2 é maior que 300 recebe um ponto, entre 200 e 300 dois pontos, menor que 200 três pontos; ou utilizando SpO_2/FiO_2 maior que 357 um ponto, entre 214 e 357 dois pontos e menor que 214 três pontos (11).

5.5 Tratamento e Prognóstico

O manejo do ACLF consiste na rápida identificação e tratamento da ACLF, tratando os fatores precipitantes e prevenindo sua progressão, a fim de evitar atingir fase de insuficiência de múltiplos órgãos e insuficiência hepática em fase terminal. (2). APASL (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) definiu a “janela de ouro”, um curto período de cerca de 1 semana antes do início da sepse e desenvolvimento de lesão orgânica extra-hepática, nesse período pacientes submetidos a intervenções, poderiam prevenir as descompensações agudas e talvez o desenvolvimento de ACLF (13).

Os pacientes com ACLF devem ser transferidos para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para monitorização contínua e tratamento da falência de órgãos (ventilação mecânica, terapia de substituição renal, vasopressores) (2). Para desenvolver estratégias de tratamento, é necessário um sistema de pontuação clínica validado, que possa ser usado no leito do paciente para atualização diária, permitindo estratificação contínua dos pacientes na terapia intensiva, rápida avaliação de transplante hepático, determinação de alta hospitalar precoce e futilidade de cuidados intensivos (9).

Estudos recentes com Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos (G-CSF) em cirróticos descompensados mostraram mobilização de células $CD34^+$,

umentando o fator de crescimento de hepatócitos e induzindo a proliferação de células progenitoras hepáticas (2). A administração de G-CSF em pacientes com ACLF reduz o risco de desenvolver insuficiência renal e cerebral, sepse e melhora a sobrevida a curto prazo. São resultados promissores, mas esses resultados precisam ser confirmados em ensaios randomizados (2).

Os dispositivos artificiais de suporte hepático mais bem estudados são os dispositivos de recirculação de adsorventes moleculares (MARS) e o sistema de separação e absorção de plasma (Prometheus), baseados nos princípios da diálise de albumina um molécula complexa com funções fisiológicas e propriedades oncóticas. Estudos demonstram que durante a insuficiência hepática, a albumina circulante sofre modificações estruturais e funcionais que afetam negativamente sua atividade biológica. Estes dispositivos são projetados para fornecer funções adicionais de desintoxicação, removendo moléculas inflamatórias, reduzir óxido nítrico, melhorar a hemodinâmica sistêmica e hepática, melhorar a colestase e a encefalopatia hepática grave. O estudo randomizado do dispositivo Prometheus em pacientes com ACLF mostram que a abordagem é segura e bem tolerada, no entanto, não há benefício de sobrevida global em 28 dias. A análise de subgrupos sugeriu que os pacientes com MELD>30 e aqueles com síndrome hepatorenal podem ter algum benefício. MARS foi testado em uma coorte semelhante, o ensaio RELIEF, que foi relatado e novamente não mostrou qualquer benefício de sobrevida livre de transplante em 28 ou 90 dias. Mais estudos com os dispositivos atuais são necessários para avaliar sua eficácia e capacidade (12, 13).

Sistemas de suporte hepático extracorpóreos não conseguiram claramente melhorar a sobrevida de pacientes com ACLF (8). Podem ser usadas como ponte terapêutica em pacientes com ACLF e alta pontuação de MELD aguardando transplante hepático, porém muitos acreditam que é uma medida fútil na ausência do transplante (14).

Transplante de células utilizando hepatócitos ou células tronco, também tem sido proposto como terapia potencial para os pacientes com ACLF, com objetivo de melhorar a função hepática, levando a repopulação celular do fígado doente. Além disso, as células-tronco mesenquimais têm uma série de outros efeitos benéficos, como ações anti-inflamatórias. Porém as informações disponíveis são limitadas e necessitam de estudos confirmatórios (9).

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com ACLF. A indicação deve ser reconsiderada de acordo com a progressão da síndrome, a presença de infecções ativas, idade avançada, alcoolismo ativo, aspectos psicossociais e comorbidades. Estes pacientes, devido às suas altas pontuações MELD, podem ter um acesso rápido ao transplante. O transplante deve ser avaliado como futilidade terapêutica em pacientes com ACLF grau 3, com múltiplas descompensações de órgãos/sistemas e performance status ruim. Uma abordagem multidisciplinar entre hepatologistas, intensivistas e equipe de transplante é crucial (2, 15).

6 CONCLUSÃO

ACLF é uma síndrome com elevada mortalidade em curto período. O manejo do ACLF consiste na rápida identificação e tratamento, tratando os fatores precipitantes e prevenindo sua progressão, a fim de evitar atingir fase de insuficiência de múltiplos órgãos e insuficiência hepática em fase terminal.

Os tratamentos até agora propostos como G-CSF, MARS, Prometheus, transplantes de hepatócitos e células tronco são promissores, porém os resultados precisam ser confirmados em ensaios randomizados.

Novos biomarcadores permitirão diagnóstico precoce, novos medicamentos e dispositivos possibilitarão melhora do tratamento e da sobrevida.

O transplante hepático é tratamento de escolha para pacientes com ACLF. Uma abordagem multidisciplinar entre hepatologistas, intensivistas e equipe de transplante é crucial.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLARIA, J.; ARROYO, V.; STAUBER; et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64:1249-1264.
2. ARROYO, V.; BERNARDI, M.; et al. Systemic Inflammation and Organ Failure in Cirrhosis. The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome (ACLF). EF CLIF European Foundation for the study of chronic liver failure, 2016.
3. MOREAU, R.; JALAN, R.; GINES P.; et al. Acute –on – Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Descompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, vol 144, N 7, 2013.
4. BERNAL, W.; JALAN, R.; QUAGLIA, A.; et al. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet*, vol 386, 1576-87, 2015.
5. PUTIGNANO, A.; GUSTOT, T.; et al. New concepts in Acute-on-Chronic Liver Failure: Implications for Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, LT-16-488, 2016.
6. JALAN, R.; PAVESI, M.; SALIBA, F.; et al. The CLIF Consortium Acute Descompensation Score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patientes without acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2015, vol 62, 831-840.
7. GUSTOT, T.; FERNANDEZ, J.; GARCIA, E.; et al. Clinical Course of Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome and Effects on Prognosis. *Hepatology*, vol 62, N1, 2015.
8. MATTOS, A. MATTOS, A. Acute-on-chronic liver failure – old concepts made clearer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:111.
9. ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R.; et al. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*, vol. 62, S131-S143, 2015.
10. CLÀRIA, J.; ARROYO, V.; MOREAU, R.; et al. The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or When the Innate Immune System Goes Astray. *J Immunol* November 2016, 197(10) 3755-3761.
11. BLASCO-ALGORA, S.; MASEGOSA-ATAZ, J.; GUTIÉRREZ-GARCÍAET, M.L.; et al. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol*, 14; 21(42): 12125-12140, 2015.
12. JALAN, R.; GINES, P.; OLSON, J. C.; et al. Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, vol. 57, 1336-1348, 2012.

13. CLÀRIA, J.; STAUBER, R.; COENRAAD, M.J.; et al. Systemic Inflammation in Descompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Hepatology*, Vol 64, N 4, 2016.
14. SARIN, S. K.; KEDARISSETTY, C.K.; ABBAS, Z.; et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *HepatoInt*, 8:453–471, 2014.
15. HERNAEZ, R.; SOLÀ, E.; MOREAU, R.; et al. Acute-on-chronic liver failure: na update. *Gut* 2017; 0:1-3.